

Synthesen von Heterocyclen

15. Mitt.: 4-Hydroxy-2-pyrono-cyclene

Von

E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 10. September 1958)

Während Arylalkylketone mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester bei Temperaturen um 250° zu Derivaten des 4-Hydroxy-2-pyrone¹ reagieren, geben Cyclanone (I—VII) unter analogen Bedingungen Pyrono-cyclene (IX—XV).

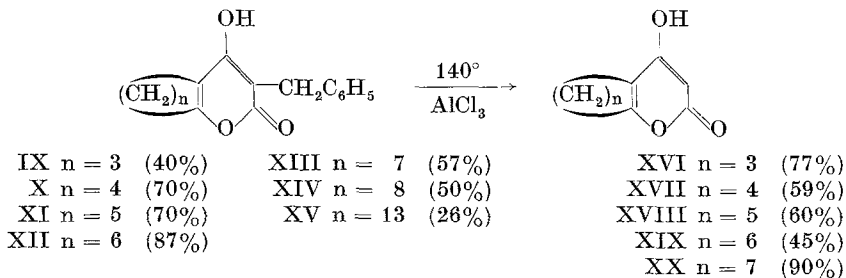
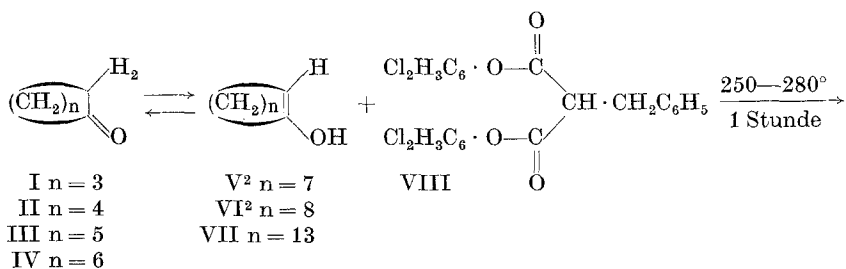
Vor kurzem haben *E. Ziegler* und *H. Junek*¹ die Reaktion zwischen Arylalkylketonen und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VIII zu in 3-Stellung mit Benzylresten substituierten 4-Hydroxy-2-pyrone beschrieben. Diese Pyrone ließen sich mit Hilfe von AlCl₃ dann leicht entbenzylieren. Die Voraussetzung für die glatte Bildung dieser Heterocyclen muß u. a. wohl die Enolisierfähigkeit der entsprechenden Ketone sein. Es lag daher nahe, auch Cyclanone hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber dem Malonsäureester VIII zu untersuchen.

Am Beispiel des Cyclohexanons II ist zu sehen, daß es mit dem Ester VIII leicht zum Bicyclus X reagiert, der dann unter dem Einfluß von AlCl₃ zum 4-Hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron XVII abgebaut werden kann. Bei dieser Kondensation dürften, wie im Falle der nicht cyclischen Ketone¹, mehrere Reaktionsstufen unter Abspaltung des 2,4-Dichlorphenols durchlaufen werden. Hier soll aber der Kürze halber nur die Bruttogleichung dieses Prozesses angeführt sein.

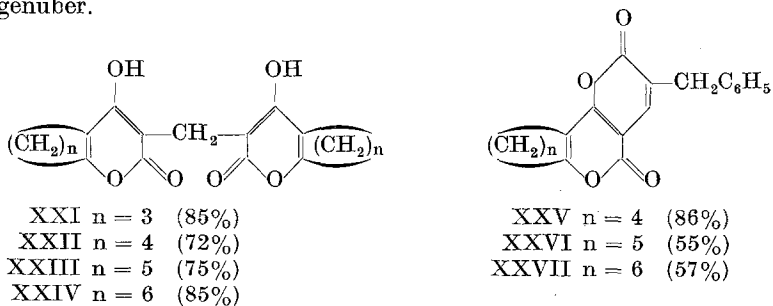
Genau so reagieren die Homologen des Cyclohexanons, mit Ausnahme des Cyclopentanons I, das nur im Druckgefäß dieser Reaktion zuführbar ist. Auch das Exalton VII reagiert relativ schwer.

¹ Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

² Für die Überlassung dieser Ketone sagen wir Herrn Prof. Dr. *V. Prelog*, E. T. H. Zürich, herzlichen Dank.



Diese cyclischen Polymethylen-4-hydroxy-2-pyrone kann man in Anlehnung an die von *R. Huisgen*³ entdeckten 1,2-Benzo-cyclene auch als Pyrone-cyclene bezeichnen. Sie sind o-verknüpfte Systeme und stehen den von *V. Prelog* und *K. Wiesner*⁴ aus Cyclanonon und Nitromalonaldehyd dargestellten m-kondensierten 2,6-Polymethylen-4-nitrophenolen gegenüber.



Das aus 4-Hydroxy-tetrahydro-cumarin XVII und Formaldehyd entstehende 3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron) XXII ist das Octahydroderivat des hämorrhagisch wirkenden Dicumarols, aber ohne dessen Wirkung⁵. Die Beziehungen der Pyrono-cyclene (XVII, XVIII und XIX) zum 4-Hydroxy-cumarin ergeben sich ferner aus ihrem Vermögen, sich mit dem Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-

³ Angew. Chem. **69**, 341 (1957).

⁴ Helv. Chim. Acta **30**, 1465 (1947).

⁵ Diese Feststellung wurde in der pharmakologischen Abteilung der Firma I. R. Geigy A. G., Basel, gemacht.

ester⁶ VIII zu den entsprechenden Pyrono-polymethylen-pyronen (XXV, XXVI und XXVII) umzusetzen.

Natürlich können auch andere, zur Enolisierung neigende cyclische Ketone dieser Reaktion zugeführt werden, worüber später zu berichten sein wird.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der I. R. Geigy A. G. (Basel) durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1. *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-trimethylen-2-pyron (IX)*: 2,5 g Cyclopentanon werden mit 4,84 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VIII in einem Autoklaven von 85 ccm Rauminhalt 90 Min. auf 175° erhitzt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol-Cyclohexan (1:1) verbleibt 1 g = 40% d. Th. Aus verd. Alkohol, Eisessig, Chlorbenzol oder Toluol Platten bis Balken vom Schmp. 185°.

$C_{15}H_{14}O_3$. Ber. C 74,36, H 5,82. Gef. C 74,39, H 5,76.

2. *4-Hydroxy-5,6-trimethylen-2-pyron (XVI)*: 2,1 g der entsprechenden Benzylverbindung IX werden mit 4,6 g $AlCl_3$ vermischt und 20 Min. auf 140° erhitzt. Nach Zersetzen und Umfällen des Rohproduktes verbleibt 1 g = 77% d. Th. Aus Äthanol- H_2O (1:10), Chlorbenzol, Xylol oder Dioxan kristallisieren Drusen vom Schmp. 188°.

$C_8H_8O_3$. Ber. C 63,15, H 5,30. Gef. C 63,19, H 5,13.

3. *3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5,6-trimethylen-2-pyron) (XXI)*: 0,4 g des Trimethylen-pyrons XVI werden in 3 ml Alkohol gelöst, 0,3 ml 40-proz. Formalin und 2 Tropfen konz. HCl zugefügt und dann die Lösung 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Aus Benzol-Cyclohexan (1:1), Essigester oder Butanol Stäbchen vom Schmp. 234°. Ausbeute 0,35 g = 84% d. Th.

$C_{17}H_{16}O_6$. Ber. C 64,55, H 5,10. Gef. C 64,35, H 5,12.

4. *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron (X)*: 2 g Cyclohexanon werden mit 4,8 g Benzylmalonester VIII 1 Stde. auf 260° erhitzt und die in der Kälte kristallin erstarrende Masse mit Petroläther angerieben. Ausbeute 1,8 g = 70% d. Th. Aus Alkohol- H_2O , Chlorbenzol oder Eisessig Balken vom Schmp. 188—189°.

$C_{16}H_{16}O_3$. Ber. C 74,99, H 6,29. Gef. C 74,81, H 6,19.

5. *4-Hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron (XVII)*: Unter analogen Bedingungen, wie unter 2. beschrieben, erhält man aus 3,2 g Benzylverbindung X und 7,7 g $AlCl_3$ 1,2 g = 59% d. Th. an XVII. Platten aus Chlorbenzol bzw. Cyclohexanolacetat vom Schmp. 222—223°.

$C_9H_{10}O_3$. Ber. C 65,05, H 6,06. Gef. C 65,34, H 6,07.

6. *3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5,6-tetramethylen-2-pyron) (XXII)*: 1 g Tetrahydro-4-hydroxy-cumarin XVII wird in 5 ml Alkohol gelöst, mit 3 Tropfen konz. HCl und 0,5 ml Formalin versetzt und der Ansatz 2 Stdn.

⁶ E. Ziegler, H. Junek und G. Wildtgrube, Mh. Chem. 87, 386 (1956).

auf 70° erhitzt. Das dabei anfallende Produkt wird mit kaltem Alkohol gewaschen und aus Cyclohexan, Alkohol, Essigester oder Aceton kristallisiert. Ausbeute 0,85 g = 72% d. Th. Viereckige Platten vom Schmp. 192°.

$C_{19}H_{20}O_6$. Ber. C 66,26, H 5,85. Gef. C 66,27, H 5,87.

Das entsprechende *Diacetat*, das auf die übliche Art gewonnen werden kann, schmilzt bei 168—171°. Lanzetten aus Alkohol-H₂O bzw. Dioxan-H₂O.

$C_{23}H_{24}O_8$. Ber. C 64,47, H 5,65. Gef. C 64,82, H 5,94.

7. *4-Hydroxy-3-benzyl-5,6-pentamethylen-2-pyron (XI)*: 1,1 g Cycloheptanon und 2,4 g Benzylmalonester VIII erhitzt man 1 Stde. auf 275°. Nach Abdestillieren des gebildeten 2,4-Dichlorphenols kristallisiert die erkaltete Masse. Der Rest des 2,4-Dichlorphenols wird durch Anreiben mit Benzol entfernt. Ausbeute 0,95 g = 70% d. Th. Aus Benzol bzw. Eisessig Plättchen vom Schmp. 152—154°.

$C_{17}H_{18}O_3$. Ber. C 75,53, H 6,71. Gef. C 75,73, H 6,98.

8. *4-Hydroxy-5,6-pentamethylen-2-pyron (XVIII)*: Aus 1,35 g Benzylverbindung XI erhält man durch Behandlung mit 2,7 g AlCl₃ (10 Min. auf 140°) 0,55 g XVIII = 60% d. Th. Die Plättchen vom Schmp. 181—183° kristallisieren aus Chlorbenzol, Tetrachloräthan oder Dioxan.

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66,65, H 6,71. Gef. C 66,77, H 6,94.

9. *3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5,6-pentamethylen-2-pyron) (XXIII)*: Das auf die übliche Art (2 Stdn. bei 80°) aus XVIII und Formalin gewonnene Rohprodukt wird aus Alkohol, Aceton oder Essigester gereinigt. Der Schmp. der Plättchen liegt bei 177—178°.

$C_{21}H_{24}O_6$. Ber. C 67,73, H 6,49. Gef. C 67,79, H 6,54.

10. *4-Hydroxy-3-benzyl-5,6-hexamethylen-2-pyron (XII)*: 5,04 g Cyclooctanon werden mit 9,6 g Benzylmalonester VIII 1 Stde. auf 275° erhitzt und dann, wie früher angegeben, aufgearbeitet. Ausbeute 4,9 g = 87% d. Th. Aus Chlorbenzol, Eisessig, aus Dioxan Spieße vom Schmp. 204—205°.

$C_{18}H_{20}O_3$. Ber. C 76,03, H 7,08. Gef. C 76,16, H 7,31.

11. *4-Hydroxy-5,6-hexamethylen-2-pyron (XIX)*: Durch Behandeln von XII mit AlCl₃ (10 Min. auf 140°) entsteht XIX mit 45-proz. Ausbeute. Aus Benzol Plättchen, aus Amylacetat Balken vom Schmp. 176°.

$C_{11}H_{14}O_3$. Ber. C 68,02, H 7,26. Gef. C 68,43, H 7,54.

12. *3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxy-5,6-hexamethylen-2-pyron) (XXIV)*: 0,4 g der Verbindung XIX werden in 3 ml Eisessig gelöst, 0,75 ml Formalin zugegeben und diese Lösung 25 Min. auf 100° erhitzt. Das dabei anfallende Reaktionsprodukt kann aus Alkohol, Aceton oder Essigester gereinigt werden. Ausbeute 0,35 g = 85% d. Th. Der Schmp. der Lanzetten liegt bei 204—205°.

$C_{23}H_{28}O_6$. Ber. C 69,98, H 7,04. Gef. C 69,20, H 7,06.

13. *4-Hydroxy-3-benzyl-5,6-heptamethylen-2-pyron (XIII)*: 1,1 g Cyclo-nonanon werden mit 4,53 g Benzylmalonester VIII 1 Stde. auf 275° erhitzt und anschließend bei 290° das 2,4-Dichlorphenol abdestilliert. Aus Benzol, Eisessig, Trichloräthylen oder Phenylacetat Plättchen (1,3 g = 57% d. Th.) vom Schmp. 182—183°.

$C_{19}H_{22}O_3$. Ber. C 76,48, H 7,43. Gef. C 76,56, H 7,46.

14. *4-Hydroxy-5,6-heptamethylen-2-pyron (XX)*: Durch Behandeln des Pyrono-cyclens XIII mit AlCl_3 (5 Min. auf 140°) entsteht XX in 90-proz. Ausbeute. Dieses Produkt kristallisiert aus Alkohol in Quadern vom Schmp. $164\text{--}165^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Ber. C 69,21, H 7,74. Gef. C 69,44, H 7,66.

15. *4-Hydroxy-3-benzyl-5,6-octamethylen-2-pyron (XIV)*: Aus 1 g Cyclo-decanon und 3,74 g Ester VIII entstehen nach 1 Stde. bei 275° 0,95 g = 50% d. Th. Aus Benzol bzw. Eisessig Plättchen, aus Trichloräthylen Nadeln vom Schmp. 196° .

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Ber. C 76,89, H 7,74. Gef. C 77,15, H 7,62.

16. *4-Hydroxy-3-benzyl-5,6-tridecamethylen-2-pyron (XV)*: 1,1 g Exal-ton VII werden mit 2,4 g Ester VIII vorerst 45 Min. auf 250° , dann noch 15 Min. auf 280° erhitzt. Das Rohprodukt behandelt man mit Benzol, läßt einige Stdn. stehen und saugt dann ab. Ausb. 0,5 g = 26% d. Th. Aus Benzol oder Alkohol Nadeln vom Schmp. $158\text{--}159^\circ$. Diese Verbindung ist zum Unterschied zu den vorher beschriebenen Pyrono-cyclenen erst in warmer alkohol. Natronlauge löslich.

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Ber. C 78,50, H 8,95. Gef. C 78,66, H 9,07.

17. *4'-Hydroxy-3'-benzyl-[1,2-pyrono-5',6':3,4-(5,6-tetramethylen-2-pyron)] (XXV)*: 0,83 g Tetrahydro-4-hydroxy-cumarin XVII werden mit 2,4 g Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VIII 30 Min. auf 260° erhitzt. Nach Anreiben der erkalteten Schmelze mit Alkohol tritt Kristallisation ein. Ausb. 1,4 g = 86% d. Th. Aus Alkohol oder Cyclohexan Nadeln vom Schmp. $141\text{--}142^\circ$. In Dioxan-Alkohol gibt diese Verbindung eine weinrote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 70,36, H 4,97. Gef. C 70,44, H 4,73.

18. *4'-Hydroxy-3'-benzyl-[1,2-pyrono-5',6':3,4-(5,6-pentamethylen-2-pyron)] (XXVI)*: Unter analogen Reaktionsbedingungen entstehen aus 0,9 g XVIII und 2,4 g VIII 0,9 g = 55% d. Th. an XXVI. Aus Alkohol oder Essigester Nadeln vom Schmp. 143° . In Dioxan-Alkohol weinrote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Ber. C 70,99, H 5,36. Gef. C 70,93, H 5,39.

19. *4'-Hydroxy-3'-benzyl-[1,2-pyrono-5',6':3,4-(5,6-hexamethylen-2-pyron)] (XXVII)*: 0,48 g Cycloocten-pyronon XIX und 1,2 g Benzylmalonester VIII werden vorerst 30 Min. auf 250° und dann noch 20 Min. auf 280° erhitzt. Das vorher mit Alkohol behandelte Rohprodukt (0,5 g = 57% d. Th.) kann aus heißem Alkohol oder Cyclohexan gereinigt werden. Platten vom Schmp. $132\text{--}133^\circ$. Weinrote FeCl_3 -Reaktion.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Ber. C 71,58, H 5,72. Gef. C 71,70, H 5,65.