

Synthesen von Heterocyclen. 19. Mitt.

Reaktionen mit *o*-Hydroxy-acetophenonen

Von

E. Ziegler* und **H. Junek**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 8. Januar 1959)

Bei der Kondensation von *o*-Hydroxy-acetophenonen (I—VI) mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VII entstehen über Derivate des 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyrone (z. B. IX) solche des 5,8-Dioxo-2,3-benzo-1,4,7-dipyranopyrans (XI—XVII). Mit unsubstituiertem Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester XXI reagieren diese (I, V und VI) vermutlich zu Estern der Cumarin-3-carbonsäuren XXII—XXIV.

Aus *o*-Hydroxy-propio-phenonen und dem Ester XXI bilden sich dagegen Verbindungen von Typ des Pyrono-pyrone (XXV und XXVI).

Beim Verschmelzen des Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlor-phenol)-esters mit Ketonen vom Typ des Acetophenone entstehen nach Untersuchungen von *E. Ziegler* und *H. Junek*¹ Derivate des 3-Benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyrone. Die Voraussetzung für das Eintreten dieser Reaktion liegt in der Enolisierbarkeit der Ketogruppe, wie auch am Beispiel des Cyclohexanone und seiner Homologe² zu beobachten ist.

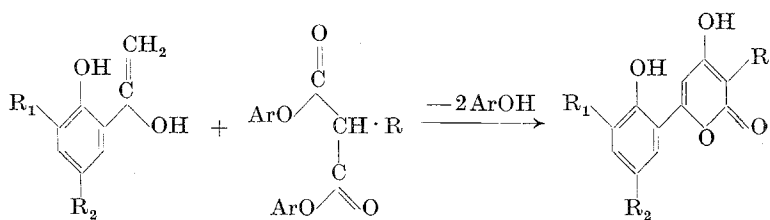
Komplizierter verlaufen solche Kondensationsversuche mit *o*-Hydroxy-acetophenonen. Als bestuntersuchtes Beispiel soll vorerst das 2-Hydroxy-5-chlor-acetophenon I besprochen werden. Dieses Produkt reagiert, wie durch das Experiment festgelegt ist, primär mit dem Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VII zum 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(2'-hydroxy-5'-chlor-phenyl)-2-pyron IX. Das Vorhandensein zweier Hydroxyle ist

* Herrn Prof. Dr. *M. Rebek* in Freundschaft und Verehrung zum 70. Geburtstag gewidmet.

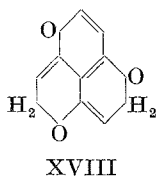
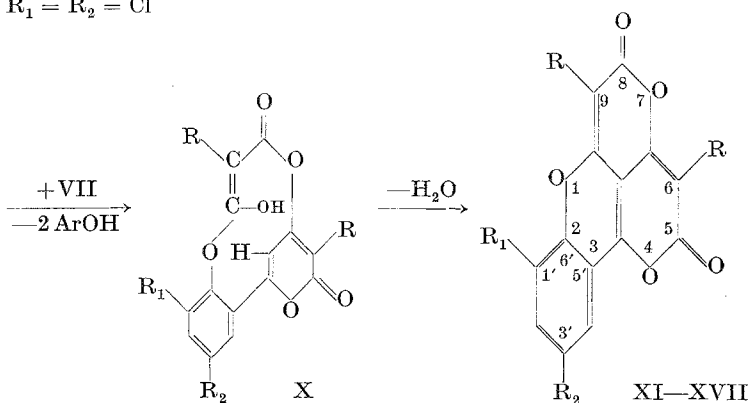
¹ Mh. Chem. **89**, 323 (1958).

² *E. Ziegler*, *H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **89**, 678 (1958).

durch die Darstellung eines Diacetates sichergestellt. Durch die Einwirkung eines weiteren Moleküles des Esters VII kommt es zum Brückenschlag unter vermutlicher Ausbildung eines 10-Ringsystemes X, das sich über sein Esterenol unter Verlust von H_2O zum 5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3-(3'-chlor-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XI stabilisiert. Diese gelbgefärbte Verbindung fällt in relativ schlechter Ausbeute (13% d. Th.) an, was auf Grund des komplizierten Reaktionsgeschehens weiter nicht verwunderlich ist. Für den Grundkörper dieser kondensierten Verbindung wird die Bezeichnung „1,4,7-Peridipyranopyran“ XVIII³ (analog dem Perinaphthinden) vorgeschlagen.



- I: $R_1 = H, R_2 = Cl$ VII: $Ar = C_6H_3Cl_2$
 II: $R_1 = R_2 = H$ $R = CH_2C_6H_5$
 III: $R_1 = H, R_2 = CH_3$ VIII: $Ar = C_6H_3Cl_2$
 IV: $R_1 = Cl, R_2 = CH_3$ $R = CH_3$
 V: $R_1 = CH_3, R_2 = Cl$
 VI: $R_1 = R_2 = Cl$
 IX: $R = CH_2C_6H_5$
 $R_1 = H$
 $R_2 = Cl$



- XI: $R = CH_2C_6H_5, R_1 = H, R_2 = Cl$
 XII: $R = CH_2C_6H_5, R_1 = R_2 = H$
 XIII: $R = CH_2C_6H_5, R_1 = H, R_2 = CH_3$
 XIV: $R = CH_2C_6H_5, R_1 = Cl, R_2 = CH_3$
 XV: $R = CH_2C_6H_5, R_1 = CH_3, R_2 = Cl$
 XVI: $R = CH_2C_6H_5, R_1 = R_2 = Cl$
 XVII: $R = CH_3, R_1 = CH_3, R_2 = Cl$

³ Herrn Dr. R. Ostertag, Beilstein-Institut, Höchst, sind wir für seine Bemühungen um die Nomenklaturfragen zu großem Dank verpflichtet.

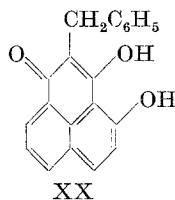
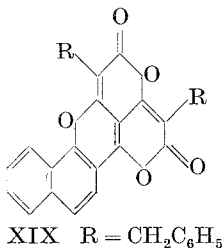
Beim Behandeln von XI mit siedender methylalkohol. KOH zerbricht dieses Gerüst unter Bildung von 2-Hydroxy-5-chlor-benzoessäure.

Die Lösungen dieses Stoffes XI in Aromaten bzw. Benzin fluoreszieren im Tageslicht intensiv gelbgrün, eine Eigenschaft, die auch die noch zu besprechenden Derivate⁴ zeigen.

Weitere Versuche mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VII brachten z. T. bessere Ergebnisse. So entsteht aus 2-Hydroxy-acetophenon II die Verbindung XII (20% d. Th.), aus 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon III die Verbindung XIII (40% d. Th.). Auch 2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-IV und das isomere 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-acetophenon V sind dieser Reaktion unter Bildung der Dioxo-benzo-dipyranopyrane XIV und XV (29% bzw. 43% d. Th.) zugänglich. Weiters reagiert in diesem Sinne 2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon VI zu XVI (32% d. Th.).

Daß für diese Reaktion auch ein anderer Ester, wie z. B. der Methylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VIII geeignet ist, zeigt der Versuch mit dem 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-acetophenon V. In diesem Falle entsteht das entsprechende Dimethylderivat XVII (18% d. Th.).

Als Variante sei noch die Reaktion des 2-Aceto-1-naphthols mit dem Ester VII erwähnt, wobei neben dem kondensierten System XIX vorwiegend 3-Benzyl-4-hydroxy-7,8-benzocumarin gebildet wird. Hier muß z. T. eine Verdrängung des Acetylrestes erfolgt sein. Die Struktur dieses Benzocumarins ist einerseits durch seine Synthese aus α -Naphthol und dem Ester VII, andererseits durch seine Entbenzylierung zum bereits bekannten 4-Hydroxy-7,8-benzocumarin⁵ gesichert.



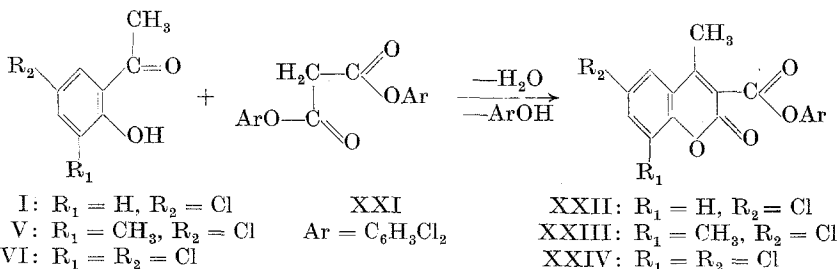
Aus der Reihe fällt auch das isomere 1-Aceto-2-naphthol, das bei der Umsetzung mit VII unter Verlust des Acetyls zum Hydroxy-perinaphthindandion XX reagiert. Die Verbindung XX kann auch aus β -Naphthol und VII in geringer Menge erhalten werden, als Hauptprodukt ent-

⁴ Sie sind peroxydfecht und lassen sich in Kunststoffe (z. B. Polystyrol) gut einbauen. Ihre Lichtempfindlichkeit ist aber, wie in der coloristischen Abteilung der *I. R. Geigy* (Basel) festgestellt worden ist, so groß, daß an ihre technische Verwendung nicht gedacht werden kann.

⁵ *E. Ziegler und H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 29 (1955).

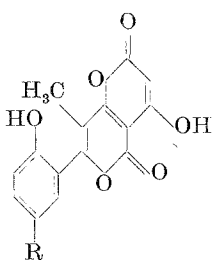
steht jedoch 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-benzocumarin, das zum bekannten 4-Hydroxy-5,6-benzocumarin⁵ entbenzylierbar ist.

Ein anderes Ergebnis brachten Umsetzungen zwischen o-Hydroxy-acetophenonen (I, V und VI) und dem Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester XXI. Die Endprodukte sind chlorhaltig und müssen auf Grund der Ergebnisse der Elementaranalysen als Ester der Cumarin-3-carbonsäure (XXII—XXIV) angesehen werden.



Es sei hier erwähnt, daß die Ausbeuten an diesen Produkten sehr gering (zwischen 12% und 18% d. Th.) und daß die Synthesen nicht immer reproduzierbar⁶ sind.

Schließlich wären noch Versuche mit 2-Hydroxy-5-methyl- und 2-Hydroxy-5-chlor-propiofenon zu erwähnen. Die Bildung von Produkten des Typs XI—XVII ist hier aus konstitutionellen Gründen nicht möglich und ihre Umsetzung mit dem Ester VII liefert keine definierten Derivate. Dagegen entstehen aus den genannten Propiofenonen mit dem Ester XXI die Pyronopyrone XXV und XXVI (15 und 25% d. Th.). Es hat demnach in diesem Falle eine zweimalige Aufpfropfung des Restes der Malonsäure auf die Ausgangssysteme stattgefunden.



XXV: R = CH₃
 XXVI: R = Cl

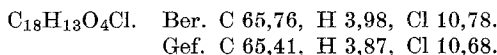
Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *I. R. Geigy AG* (Basel) durchgeführt, für die wir Dank sagen.

Experimenteller Teil

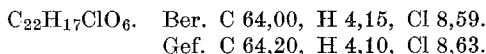
1. 3-Benzyl-4-hydroxy-6-(2'-hydroxy-5'-chlor)-phenyl-2-pyron IX: 1,7 g 2-Hydroxy-5-chlor-acetophenon I werden mit 4,8 g Benzyl-malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VII 1 Stde. auf 275° erhitzt. Man versetzt dann die zähe Schmelze mit Benzol und läßt 30 Min. stehen, wobei der Großteil

⁶ Interessanterweise verläuft die Umsetzung nur dann positiv, wenn der zur Verwendung kommende Ester XXI nicht vollkommen rein ist.

in Lösung geht. Der Rückstand wird aus Nitrobenzol kristallisiert. Farblose Spieße vom Schmp. 246—247°. Ausbeute 0,1 g.



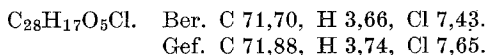
Durch Kochen mit Acetanhydrid entsteht das *Diacetat* vom Schmp. 151—152°. Nadeln aus Benzol-Cyclohexan oder Amylacetat.



2. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3-(3'-chlor-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XI:*

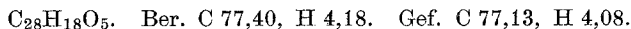
a) Das nach Versuch 1 erhaltene benzolische Filtrat wird mit viel Alkohol versetzt und stehen gelassen. Der hierbei anfallende Niederschlag wird mit heißem Alkohol behandelt und dann aus Amylacetat oder Eisessig kristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 251°. Ausbeute 0,6 g = 13% d. Th.

b) Äquimolare Mengen von 3-Benzyl-6-(2'-hydroxy-5'-chlor-phenyl)-2-pyran IX und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VII erhitzt man 30 Min. auf 275°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man Nadeln vom Schmp. 251°.

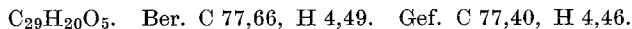


Beim Erhitzen von 0,8 g XI in 5 ml H₂O mit 2 g KOH und 10 ml Methylalkohol (1 Stde.) geht der Ausgangsstoff in Lösung. Nach der Neutralisation mit HCl fällt ein Produkt an, das aus H₂O-Alkohol in Nadeln kristallisiert. Schmp. 172°, identisch mit 3-Chlor-6-hydroxy-benzoessäure.

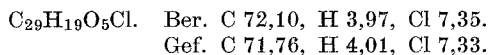
3. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-(2,3:5',6')-benzo-1,4,7-dipyranopyran XII:* 1,36 g o-Hydroxy-acetophenon II werden mit 4,8 g des Esters VII 2 Stdn. auf 270° erhitzt. Die nach dem Erkalten in Benzol aufgenommene Schmelze versetzt man mit Alkohol und läßt einige Zeit stehen. Der in Alkohol sehr schwer lösliche Niederschlag wird aus Amylacetat bzw. Eisessig gereinigt. Gelbe Nadeln vom Schmp. 226—227°. Ausb. 0,4 g = 19% d. Th.



4. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3-(3'-methyl-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XIII:* 1,5 g 2-Hydroxy-5-methyl-acetophenon III werden mit 9,6 g des Esters VII 1 Stde. auf 270° erhitzt und, wie üblich, aufgearbeitet. Ausbeute 1,8 g = 40% d. Th. Aus Chlorbenzol oder Tetralin gelbe Spieße vom Schmp. 273°.



5. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3-(1'-chlor-3'-methyl-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XIV:* Die aus 1,8 g 2-Hydroxy-3-chlor-5-methyl-acetophenon IV und 4,8 g des Esters VII entstehende Schmelze (75 Min. auf 270°) wird mit Benzol-Alkohol (50:50) angerieben, das Rohprodukt abgesaugt und nochmals mit Benzol behandelt. Ausb. 0,7 g = 29% d. Th. Aus Toluol oder Dioxan gelbe Nadeln vom Schmp. 258—259°.



6. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3-(1'-methyl-3'-chlor-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XV:* Ein Gemisch aus 0,9 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-acetophenon

V und 4,8 g des Esters VII wird für 1 Stde. auf 270° erhitzt und dann analog behandelt. Ausb. 1 g = 43% d. Th. Aus Chlorbenzol, Dioxan oder Toluol gelbe Nadeln vom Schmp. 278—279°.

$C_{29}H_{19}O_5Cl$. Ber. C 72,10, H 3,97, Cl 7,35.
Gef. C 72,30, H 3,94, Cl 7,26.

7. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3-(1',3'-dichlor-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XVI*: Aus 1 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon VI und 4,8 g des Esters VII entstehen nach 90 Min. bei 285° 0,8 g XVI. Gelbe Balken aus Eisessig, Dioxan oder Amylacetat vom Schmp. 242°.

$C_{28}H_{16}O_5Cl_2$. Ber. C 66,81, H 3,20, Cl 14,09.
Gef. C 66,88, H 3,38, Cl 14,17.

8. *Methylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester VIII*: Ein Gemisch von 29,2 g 2,4-Dichlorphenol, 11,8 g Methylmalonsäure und 20,4 g $POCl_3$ wird 30 Min. lang auf 120° erhitzt, das Reaktionsprodukt dann mit viel H_2O und etwas Lauge geschüttelt und ausgeäthert. Die bei 180—185°/13 mm übergehende Flüssigkeit kann gleich eingesetzt werden.

9. *5,8-Dioxo-6,9-dimethyl-2,3-(1'-methyl-3'-chlor-5',6'-benzo)-1,4,7-dipyranopyran XVII*: 0,9 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-acetophenon V werden mit 4 g des Esters VIII vorerst 1 Stde. auf 270° und dann noch 30 Min. auf 295° erhitzt. Nach dem Anreiben der Schmelze mit Benzol und Alkohol verbleiben 0,3 g XVII (= 18% d. Th.). Aus Amylacetat oder Eisessig gelbe Balken vom Schmp. 262°.

Während die vorher besprochenen Derivate XI—XVI in benzolischer Lösung intensiv gelbgrün fluoreszieren, fluoresziert XVII relativ schwach grün.

$C_{17}H_{11}O_5Cl$. Ber. C 61,74, H 3,35, Cl 10,72.
Gef. C 61,97, H 3,34, Cl 10,63.

10. *3-Benzyl-4-hydroxy-7,8-benzocumarin*:

a) 0,9 g 2-Aceto-1-naphthol und 4,8 g des Esters VII werden 1 Stde. auf 275° erhitzt. Nach Anreiben der kristallinen Masse mit Benzol verbleibt ein Rückstand (0,95 g = 63% d. Th.), der aus Dioxan, Chlorbenzol oder Nitrobenzol gereinigt werden kann. Farblose Kristalle (Balken bis Nadeln) vom Schmp. 251—252°.

b) Durch Erhitzen von 0,7 g α -Naphthol mit 2,4 g des Esters VII (30 Min. auf 250°) kann das gleiche Produkt in 80-proz. Ausbeute erhalten werden.

$C_{20}H_{14}O_3$. Ber. C 79,45, H 4,66. Gef. C 79,48, H 4,62.

11. *4-Hydroxy-7,8-benzocumarin*⁵: In eine Schmelze von 2 g $AlCl_3$ und 1 g NaCl werden bei 160° 0,75 g 3-Benzyl-4-hydroxy-7,8-benzocumarin eingetragen. Nach etwa 5 Min. ist die Reaktion beendet und man zersetzt die Schmelze mit Säure. Aus Dioxan- H_2O oder Amylacetat Nadeln vom Schmp. 276°. Ausb. 0,2 g = 40% d. Th.

12. *5,8-Dioxo-6,9-dibenzyl-2,3:1',2'-naphtho-1,4,7-dipyranopyran XIX*: Das bei Versuch 10 a) anfallende benzol. Filtrat wird mit Alkohol versetzt und der dabei sich bildende Niederschlag abgetrennt; Ausb. 0,2 g. Aus Dioxan oder Nitrobenzol gelbe Lanzetten vom Schmp. 301°.

$C_{32}H_{20}O_5$. Ber. C 79,33, H 4,16. Gef. C 79,14, H 4,18.

13. *Hydroxy-perinaphthindandion XX*: 0,9 g 1-Aceto-2-naphthol und 4,8 g des Esters VII geben bei 270° nach 2½ Stdn. ein Rohprodukt, das durch Anreiben mit Benzol weitgehend gereinigt werden kann; Ausb. 0,9 g = 52% d. Th. Aus Chlorbenzol oder Eisessig goldgelb glänzende Platten vom Schmp. 201—202°, die in Lauge leicht löslich sind.

$C_{20}H_{14}O_3$. Ber. C 79,45, H 4,66. Gef. C 79,41, H 4,61.

Die so erhaltene Verbindung XX kann nochmals unter Verlust einer Benzylgruppe mit dem Ester VII (1 Stde. bei 270°) umgesetzt werden. Das in seiner Konstitution nicht erkannte Reaktionsprodukt kristallisiert aus Nitrobenzol in Balken vom Schmp. 260°.

$C_{23}H_{14}O_5$. Ber. C 74,59, H 3,81. Gef. C 74,37, H 4,01.

14. *3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-benzocumarin*: 0,7 g β -Naphthol werden mit 2,4 g des Esters VII 30 Min. auf 250° erhitzt. Das vorerst mit Benzol angeriebene Rohprodukt kristallisiert man aus viel Chlorbenzol und kühlt die Lösung auf etwa 40°. Dabei fallen 1,2 g = 50% d. Th. an 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-benzocumarin an. Aus Nitrobenzol bzw. Amylacetat Nadeln vom Schmp. 226—228°.

$C_{20}H_{14}O_3$. Ber. C 79,45, H 4,66. Gef. C 79,26, H 4,40.

Nach Zugabe von Petroläther zum Chlorbenzolfiltrat fallen in geringer Menge goldgelbe Platten vom Schmp. 201° an, die mit dem *Hydroxy-perinaphthindandion XX* identisch sind.

15. *4-Hydroxy-5,6-benzocumarin*⁵: 0,75 g 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6-benzocumarin vermischt man mit 2 g $AlCl_3$, erhitzt 10 Min. auf 150° und zersetzt die Schmelze mit Säure. Aus Dioxan- H_2O oder Nitrobenzol Spieße vom Schmp. 281°; Ausb. 0,2 g = 40% d. Th.

16. *4-Methyl-6-chlor-cumarin-carbonsäure-(2,4-dichlorphenol)-ester-(3) XXII*: 2,5 g 2-Hydroxy-5-chlor-acetophenon I und 3,9 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester XXI werden 30 Min. auf 250° erhitzt. Nach Zusatz von Benzol fallen nach längerem Stehen 0,7 g = 18% d. Th. an XXII an. Aus Amylacetat bzw. Eisessig Nadeln bis Platten vom Schmp. 195—196°.

$C_{17}H_9O_4Cl_3$. Ber. C 53,22, H 2,56, Cl 27,73.
Gef. C 53,21, H 2,41, Cl 27,56.

17. *4,8-Dimethyl-6-chlor-cumarin-carbonsäure-(2,4-dichlorphenol)-ester-(3) XXIII*: Ein Gemisch von 2,7 g 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-acetophenon V und 3,9 g des Esters XXI wird 45 Min. lang auf 240° erhitzt. Nach Zugabe von 10 ccm Benzol und einem Überschuß an Alkohol kristallisieren 0,7 g = 17% d. Th. an XXIII aus. Aus Amylacetat oder Eisessig Spieße vom Schmp. 201—202°.

$C_{18}H_{11}O_4Cl_3$. Ber. C 54,37, H 2,78, Cl 26,75.
Gef. C 54,49, H 2,78, Cl 26,57.

18. *4-Methyl-6,8-dichlor-cumarin-carbonsäure-(2,4-dichlorphenol)-ester-(3) XXIV*: Das beim Erhitzen (45 Min. auf 250°) von 3 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon VI mit 3,9 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester XXI entstehende Rohprodukt wird mit Eisessig-Tierkohle aufgekocht und filtriert.

Dann fallen 0,5 g = 12% d. Th. an XXIV an. Aus Amylacetat oder Eisessig Plättchen vom Schmp. 206—207°.

$C_{17}H_8O_4Cl_4$. Ber. C 48,84, H 1,92, Cl 33,92.
Gef. C 48,80, H 1,87, Cl 33,93.

19. *4'-Hydroxy-5-methyl-6-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-pyron-[2]) XXV*: 1,65 g 2-Hydroxy-5-methyl-propiofenon und 3 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester XXI werden 30 Min. auf 260° erhitzt. Nach der Behandlung der Schmelze mit Benzol verbleiben 0,15 g = 15% d. Th. an XXV. Aus Eisessig bzw. Amylacetat Spieße vom Schmp. 256—257°. Braunrote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{16}H_{12}O_6$. Ber. C 64,00, H 4,02. Gef. C 63,86, H 4,11.

20. *4'-Hydroxy-5-methyl-6-(2-hydroxy-5-chlorphenyl)-(1,2-pyrono-[5',6':3,4]-pyron-[2]) XXVI*: Unter analogen Reaktionsbedingungen entstehen aus 1,85 g 2-Hydroxy-5-chlor-propiofenon und 3 g Ester XXI 0,3 g = 25% d. Th. an XXVI. Aus Nitrobenzol Platten vom Schmp. 283 bis 285° u. Zers.

$C_{15}H_9O_6Cl$. Ber. C 56,18, H 2,82, Cl 11,06.
Gef. C 56,14, H 2,92, Cl 11,05.