

Synthesen von Heterocyclen, 85. Mitt.:
Über die α -Acyllactonumlagerung von
5-Benzoyl-dehydracetsäure

Von

E. Ziegler, F. Hradetzky und M. Eder

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 6. Mai 1966)

Die von *Butt* und *Elvidge*¹ aufgefundenen Isomeren, 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) (**1**) und 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**2**), ergeben bei der Umsetzung mit POCl_3 und Eisessig 5-Benzoyl-dehydracetsäure (**3**). Im Gegensatz zur Dehydracetsäure² reagiert 5-Benzoyl-dehydracetsäure (**3**) in alkohol. HCl zum 2,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-5-benzoyl-pyron-(4) (**6**). Die Struktur dieser Verbindung wird auf chemischem und physikalischem Wege abgeleitet.

Mit wäßr. HCl läßt sich **3** in 2,6-Dimethyl-5-benzoyl-pyron-(4) (**5**) umwandeln.

The isomeric compounds¹ 4-hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-2 (**1**) and 4-hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-2 (**2**) yield 5-benzoyl-dehydroacetic acid (**3**) if with glacial acetic acid and POCl_3 . In contrast to dehydroacetic acid² 5-benzoyl-dehydroacetic acid (**3**) reacts in ethanolic HCl to 2,6-dimethyl-3-carbethoxy-5-benzoyl-pyron-(4) (**6**).

However, with aqueous HCl **3** is converted to 2,6-dimethyl-5-benzoyl-pyron-(4) (**5**).

Butt und *Elvidge*¹ haben vor einiger Zeit über ein Isomerenpaar (**1** und **2**) berichtet, welches bei Einwirkung von Malonylchlorid auf Benzoylacetone gebildet wird. Die Autoren formulieren diese Verbindungen als die beiden möglichen Enolformen des 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyrons-(2) (**1**).

¹ *M. A. Butt* und *Y. A. Elvidge*, *J. Chem. Soc. [London]* **1963**, 4483.

² *F. Korte* und *K. H. Büchel*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **92**, 877 (1959).

Wie jedoch der 84. Mitt. dieser Reihe³ entnommen werden kann, ist aus den Aromatensignalen der Kernresonanzspektren von **1** und **2** bzw. aus deren UV-Absorption in alkalischem Medium leicht abzuleiten, daß diese Isomerie keinesfalls durch die unterschiedliche Stellung der enolischen OH-Gruppe in ein und demselben cyclischen β -Diketon (**1**) hervorgerufen wird. Es liegt hier, wie eindeutig festzustellen ist, Stellungsisomerie³ vor, wobei am C-5 einmal der Acetyl- (**1**) und einmal der Benzoylrest (**2**) zu stehen kommt.

Eine solche Stellungsisomerie ist auf Grund der doppelten Enolisierungsmöglichkeit des Benzoylacetons bei allen cyclisch verlaufenden Kondensationsreaktionen desselben zu erwarten und ist in der Literatur mehrmals, jedoch ohne Strukturzuordnung, beschrieben worden⁴⁻⁶.

Bemerkenswert erscheint nun das chemische Verhalten der Isomeren **1** und **2**. Nach *Butt* und *Elvidge*¹ kann **1** durch bloßes Erhitzen über den Schmelzpunkt (168°) in **2** übergeführt werden. Weiters resultiert nach denselben Autoren in beiden Fällen nach Umsetzung mit konz. Ammoniak dasselbe 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyridon-(2)^{1, 3}.

Da sich in **1** jedoch der Acetylrest vor der Einwirkung des Ammoniaks am C-5 befunden hat, muß in dem linearen Säureamid, über welches die Reaktion zum Pyridon verläuft, beim Ringschluß eine Umenolisierung von der Benzoyl- zur Acetylgruppe stattgefunden haben. Bei der Umsetzung von **2** mit wäßr. Ammoniak tritt keine Umenolisierung ein.

Sowohl an der zuerst genannten Umlagerung von **1** in **2** als auch bei der Überführung von **1** und **2** in 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyridon-(2) fällt auf, daß als Endprodukt dieser Reaktionen jeweils die Verbindungen mit dem Strukturelement **a** leichter als jene mit der Anordnung **b** gebildet werden.

Es erschien nun interessant festzustellen, ob **1** und **2** auch bei anderen — über solche Ringöffnungen verlaufenden — Reaktionen bevorzugt Endprodukte der strukturellen Anordnung **a** vor **b** ausbilden.

Die für Lactone naheliegendste Ringöffnungsreaktion ist die bekannte α -Acyllactonumlagerung nach *Korte*⁷ mit wäßr. oder alkohol. Säuren.

Zur Durchführung dieser Reaktion ist zunächst erforderlich, die 3-Stellung der Lactone **1** und **2** durch den Acetylrest zu substituieren, was durch Erhitzen der jeweiligen Isomeren mit POCl₃ in Eisessig erreicht werden kann. 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyridon-(2) (**1**) und 4-Hydroxy-

³ E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **97**, 710 (1966).

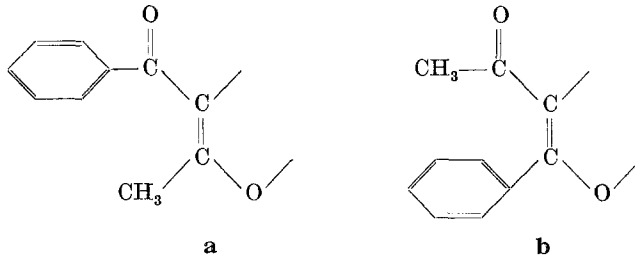
⁴ S. Ch. Chatterji and B. N. Gosh, J. Chem. Soc. [London] **1918**, 446.

⁵ Youh Fong Chi und Yuan Liu Wu, Hua Hsüeh Hsüeh Pao **27**, 184 (1956); Chem. Abstr. **52**, 6360 e (1958).

⁶ O. Stark und F. Hoffmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 715 (1909).

⁷ F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. **71**, 709 (1959).

5-Benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**2**) führen bei einer solchen Umsetzung zu demselben Produkt (**3**) $C_{15}H_{12}O_5$, Schmp. 91° .



Das NMR-Spektrum von **3** läßt mit einem Quartett und einem Multipllett als Aromatensignale (s. Tab.) die Benzoylgruppe und damit das Vorliegen von Struktur **a** für diese Verbindung erkennen. Daraus kann geschlossen werden, daß im Falle der Verbindung **1** die von *Butt* und *Elvidge*¹ beobachtete Umlagerung vermutlich — katalysiert durch die intermediär gebildete HCl oder $POCl_3$ als Lewissäure — vor der eigentlichen Acylierung stattgefunden haben muß.

Läßt man auf 3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**3**) während 30 Min. bei erhöhter Temperatur wäsr. HCl einwirken, so wird ein Reaktionsprodukt der Bruttoformel $C_{14}H_{12}O_3$ (**5**) erhalten, dessen Carbonylabsorption im IR-Bereich bei $6,05 \mu$ mit einer Pyron-(4)-Struktur verträglich ist. Das Kernresonanzspektrum (s. Tab.) bestätigt, daß es sich um 2,6-Dimethyl-5-benzoyl-pyron-(4) (**5**) handelt. Auch hier wieder weist das Molekül die Strukturordnung **a** auf.

Korte und *Büchel*² haben über Versuche berichtet, bei welchen sie Dehydracetsäure mit 50proz. alkohol. HCl in den bei solchen Reaktionen zu erwartenden Pyron-(4)-carbonsäureester überführen wollten. Dehydracetsäure erweist sich jedoch der alkohol. HCl gegenüber bei 20° als resistent. Beim Erhitzen dieses Reaktionsgemisches tritt, wie die beiden Autoren feststellten, Decarboxylierung der intermediär gebildeten Pyron-carbonsäure zu 2,6-Dimethyl-pyron-(4) ein.

5-Benzoyl-dehydracetsäure (**3**) ergibt dagegen bei 2täg. Aufbewahren in 5proz. alkohol. HCl bei 20° eine bei 85° schmelzende Verbindung (**6**), welche die dem 2,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-5-benzoyl-pyron-(4) entsprechende Bruttozusammensetzung ($C_{17}H_{16}O_5$) besitzt. Ihre physikalischen Daten und chemischen Reaktionen bestätigen die für **6** angegebene Struktur.

Das IR-Spektrum von **6** zeigt die für 4-Pyrone charakteristische Carbonylbande bei $6,02 \mu$, aus der Kernresonanz (s. Tab.) kann auf das Vorhandensein der Benzoylgruppe (Struktur **a**) geschlossen werden.

Auf chemischem Wege ergibt sich die angegebene Struktur aus der sauren bzw. alkalischen Verseifung von **6** zu **5** bzw. **7**.

Das 4-Pyrone (5) ist mit dem durch α -Acyllactonumlagerung aus 3 erhältlichen Produkt identisch.

Kernresonanzspektren von 3, 5, 6 und 7 in CDCl_3 (τ in ppm)

3	Quartett	2,1	2 H	aromat. H neben CO
	Multipllett	2,25—2,70	3 H	übrige aromat. H
	Singlett	7,31	3 H	CH_3 (Acetylrest)
	Singlett	7,78	3 H	CH_3 am C_6
5	Quartett	2,1	2 H	aromat. H neben CO
	Multipllett	2,3—2,8	3 H	übrige aromat. H
	Quartett	3,75	H	olefinisches H am C-3
	Dublett	7,72	3 H	CH_3 am C-2
	Singlett	7,82	3 H	CH_3 am C-6
6	Quartett	2,1	2 H	aromat. H neben CO
	Multipllett	2,3—2,7	3 H	übrige aromat. H
	Quartett	5,68	2 H	CH_2 der Estergruppe
	Tripllett	8,67	3 H	CH_3 der Estergruppe
	Singlett	7,78	3 H	CH_3 } am C-2 bzw. C-6
	Singlett	7,58	3 H	
7	breit	— 5,5	H	OH (chelatisiert)
	breit	— 0,8	H	OH der Carboxylgruppe
	Quartett	2,1	2 H	aromat. H neben CO
	Multipllett	2,6	3 H	übrige aromat. H
	Singlett	3,72	H	olefinisches Proton
	Singlett	6,47	2 H	CH_2

Nach *Balenovic* und *Munk*⁸, die 2-Phenyl-6-methyl-pyrone-(4) und 2,6-Dimethyl-pyrone-(4) mit alkohol. KOH verseifen, ergeben 4-Pyrone unter diesen Bedingungen die entsprechend substituierten Triketone.

Behandelt man dagegen 2,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-5-benzoyl-pyrone-(4) (6) mit alkohol. Lauge, so läßt sich ein farbloses Produkt der Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (7) gewinnen. 7 löst sich leicht in Bicarbonat und spaltet beim Erhitzen CO_2 unter Bildung von Benzoylacetone ab, welches zur Charakterisierung in sein Anil übergeführt wurde. Danach kann 7 als Benzoylacetone-carbonsäure angesehen werden.

Aus dem bei der alkalischen Verseifung von 6 auftretenden Zwischenprodukt 4 könnten theoretisch 2 Carbonsäuren der Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ entstehen: Entweder löst sich unter dem Einfluß von Alkali die der mittleren CO-Gruppe benachbarte Bindung (Säurespaltung) unter Bildung von α -Benzoylacetessigsäure, oder es resultiert durch Abspaltung von 2 Acetylresten γ -Benzoylacetessigsäure (7). Erstere Möglichkeit ist wegen des Auftretens von Signalen für ein olefinisches Proton und 2 Methylenprotonen im NMR-Spektrum von 7 (s. Tab.), und wohl auch aus Stabilitätsgründen, auszuschließen.

⁸ K. *Balenovic* und R. *Munk*, *Arhiv Kem.* **18**, 41 (1946); *Chem. Abstr.* **42**, 2926 a (1948).

Die γ -Benzoylacetessigsäure ist bereits von *Balenovic* und *Sunko*⁹ durch Verseifung von Dehydrobenzoylacetessigsäure und von *Hauser* und *Harris*¹⁰ durch Carboxylierung des Dikaliumsalzes von Benzoyl-aceton dargestellt worden.

Nach *Balenovic* und *Sunko*⁹ läßt sich γ -Benzoylacetessigsäure mit konz. Schwefelsäure in 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (**8**) umwandeln. Tatsächlich entsteht bei der Behandlung von **7** mit konz. H_2SO_4 ebenfalls **8**.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß auch bei den vorstehend beschriebenen Ringöffnungsreaktionen die intermediär gebildeten linearen Zwischenprodukte immer so den Ringschluß vollziehen, daß in den Endprodukten die Molekülanordnung (**a**) mit der Benzoylgruppe am C-5 erscheint.

Eine Erklärung für diese eigenartige Tatsache läßt sich finden, wenn man Lactone der Struktur **b** wegen des $-I$ -Effektes der Phenylgruppe am C-6 als „aktivierte“ cyclische Ester betrachtet, deren Acylsauerstoffbindung aus diesem Grunde zwar leicht spaltbar ist, jedoch, bei Voraussetzung von Gleichgewichtsreaktionen, nur schwer entsteht. Bei Lactonen der Struktur **a**, in welchen C-6 eine Methylgruppe ($+I$ -Effekt) trägt, tritt kein solcher Aktivierungseffekt auf. Der Bindung vom Ringsauerstoff zum C-2 dürfte daher wesentlich größere Stabilität und somit auch größere Bildungsneigung zukommen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Insbesondere sei Herrn Dr. R. W. Schmid (Basel) für eine Reihe physikalischer Untersuchungen an dieser Stelle herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

1. 3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**3**)

a) Man erhitzt eine Lösung von 2 g 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) (**1**) in 40 ml Eisessig mit 3 ml $POCl_3$ 6 Stdn. am Rückfluß; der nach Eindampfen erhaltliche ölige Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Alkohol. Aus CCl_4 —Petroläther (*P.Ä.*) farblose Nadeln, Schmp. 91° ; Ausb. 1,7 g (71,8% d. Th.).

$C_{15}H_{12}O_5$. Ber. C 66,16, H 4,44. Gef. C 66,19, H 4,58.

b) Analog aus 2 g 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**2**) in 40 ml Eisessig mit 3 ml $POCl_3$. Aus CCl_4 —*P.Ä.*, Schmp. 91° ; Ausb. 1,5 g (63% d. Th.).

⁹ K. Balenovic und D. Sunko, *Mh. Chem.* **79**, 1 (1948).

¹⁰ Ch. R. Hauser und Th. M. Harris, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 6360 (1958).

2. 2,6-Dimethyl-5-benzoyl-pyron-(4) (5)

a) 1,6 g 3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (3) werden mit 50 ml konz. HCl 30 Min. am Rückfluß erhitzt, die Lösung eingedampft, der ölige Rückstand mit Na_2CO_3 -Lösungsg übergossen und ausgeäthert. Der ölige Ätherrückstand gibt mit CCl_4 -P \check{A} farblose Nadeln, die nach Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch bei 97° schmelzen; Ausb. 0,7 g (52,2% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 73,68, H 5,30. Gef. C 73,78, H 5,36.

b) Man erhitzt eine Lösung von 1 g 2,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-5-benzoyl-pyron-(4) (6) (s. unter 3.) in 20 ml Dioxan und 20 ml 2 n-HCl 6 Std. unter Rückfluß, dampft die Reaktionsmischung ein, behandelt mit 2 n-NaOH und äthert aus. Der ölige Äther-Rückstand erstarrt zu einem Kristallbrei.

Aus CCl_4 -P \check{A} farblose Nadeln, Schmp. 97°, Ausb. 0,4 g (52,6% d. Th.).

Mit dem unter a) beschriebenen Produkt (Mischschmp. und IR-Spektrum) identisch.

3. 2,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-5-benzoyl-pyron-(4) (6)

Man überläßt 3,8 g 3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (3), gelöst in 50 ml 5proz. äthanol. HCl, 4 Tage bei 20° sich selbst. Nach Entfernung des Alkohols erstarrt der ölige Rückstand zu Kristallen. Aus Cyclohexan, CCl_4 -P \check{A} oder Benzol-P \check{A} erhält man farblose Nadeln, Schmp. 84—85°, Ausb. 3,5 g (83,4% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 67,90, H 5,37. Gef. C 67,58, H 5,43.

4. γ -Benzoylacetessigsäure (7)

Eine Lösung von 4,5 g 2,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-5-benzoylpyron-(4) in 100 ml 5proz. alkohol. NaOH wird kurz erwärmt. Unter intensiver Rotfärbung der Reaktionsmischung scheidet sich das Na-Salz der γ -Benzoylacetessigsäure ab, das mit Alkohol und Äther gewaschen, dann in Wasser gelöst wird. Man gießt auf eine Mischung aus 2 n-HCl und Eis. Der Niederschlag läßt sich mit Äther extrahieren. Aus CCl_4 -P \check{A} farblose Blättchen, die sich bei 92° zersetzen; Ausb. 2 g (64,7% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 64,00, H 4,88. Gef. C 63,95, H 5,06.

Erhitzt man 7 in Wasser, so scheidet sich unter CO_2 -Entwicklung ein farbloses Öl ab, welches nach Extraktion mit Äther aus Alkohol in farblosen Nadeln kristallisiert. Misch-Schmp. mit Benzoylacetone: keine Depression.

Erhitzen des Decarboxylierungsproduktes mit Anilin liefert eine aus Alkohol in gelben Blättchen kristallisierende Substanz, die mit Benzoylacetoneanil (Schmp. 109—111°) ohne Depression schmilzt.

5. 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (8)⁹

Eine Lösung von 1 g γ -Benzoylacetessigsäure (7) in 10 cm³ auf 0° gekühlter konz. H_2SO_4 wird 10 Min. in Eiswasser gestellt. Der nach Verdünnen mit Wasser erhaltliche farblose Niederschlag kristallisiert aus Alkohol—Wasser; man erhält in der von *Balenovic* und *Sunko*⁹ angegebenen Ausb. (60% d. Th.) 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2), Schmp. 246°.