

Synthesen von Heterocyclen, 87. Mitt.:

Über die Cycloaddition von Kohlensuboxid
an hydroaromatische Ketonanile

Von

E. Ziegler,* F. Hradetzky und M. Eder

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 1. Juli 1966)

Cyclanon-anile reagieren mit Kohlensuboxid (C_3O_2), welches wegen seiner Dioxo-allenstruktur bifunktionellen Ketencharakter besitzt, zu 5,6-Polymethylen-4-hydroxy-pyridonen-(2).

Aniles of cyclic ketones react with carbon suboxide (dioxoallene, C_3O_2) to 4-hydroxy-5.6-polymethylen-pyrid-2-ones.

Prelog und Mitarb.¹ haben bei der Synthese von Cycloalkeno-2,3-pyridinen höherer Ringgliederzahl einen Weg aufgefunden, 5,6-Polymethylen-4-hydroxy-pyridone-(2), die eine Vorstufe der genannten Verbindungen darstellen, zu gewinnen.

Die im Prinzip bereits 1898 von *Knoevenagel* und *Fries*² beschriebene Reaktion beruht darauf, 2-Amino-cycloalken-1-carbonsäureester mit Malonester und Natriumalkoholat als Kondensationsmittel 30 Stdn. im Bombenrohr auf 110° zu erhitzen und die so erhaltenen 3-Carbäthoxyverbindungen unter Decarboxylierung zu verseifen.

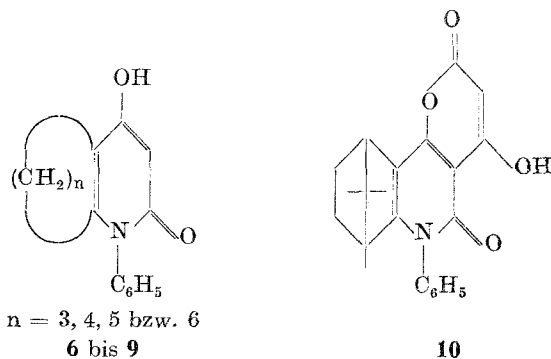
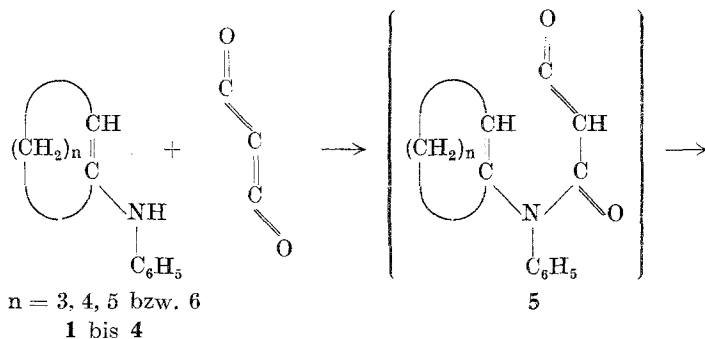
Läßt man Kohlensuboxid in äther. Lösung bei 20° oder bei erhöhter Temperatur unter Druck auf Cyclanon-anile (1 bis 4) einwirken, so bilden sich gut kristallisierende, farblose Produkte (6 bis 9), die nach ihren

* Herrn Prof. Dr. *V. Prelog*, ETH Zürich, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag

¹ *V. Prelog* und *W. Hinden*, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1854 (1944); *V. Prelog* und *U. Geyer*, l. c. **28**, 1677 (1945); *V. Prelog* und *S. Szpilfogel*, l. c. **28**, 1684 (1945).

² *E. Knoevenagel* und *A. Fries*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **31**, 767 (1898).

Summenformeln aus dem jeweiligen Anil und C_3O_2 im Molverhältnis 1 : 1 aufgebaut sind. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen stehen mit ihrer Formulierung als 5,6-Polymethylen-4-hydroxy-pyridone-(2) völlig im Einklang.



Analog reagiert Tetralon-anil.

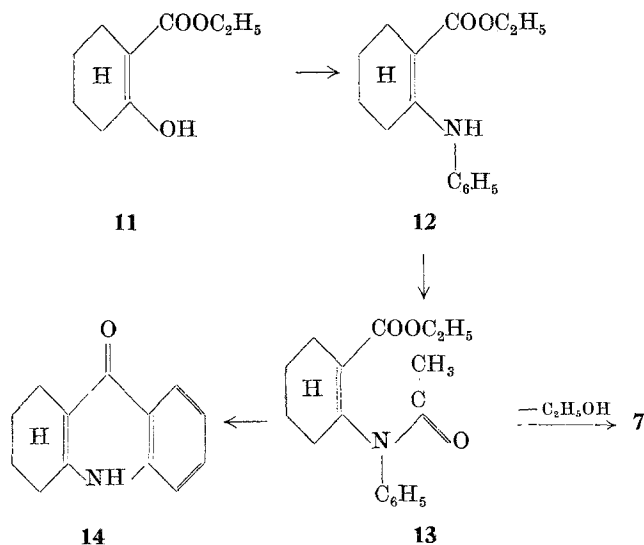
Eine Ausnahme von der oben angegebenen Reaktionsweise stellt die Umsetzung von Campheranil mit C_3O_2 dar, da die beiden Verbindungen nur durch 4stdg. Erhitzen auf 100° zur Reaktion gebracht werden können. Man erhält in geringer Ausbeute (ca. 10% d. Th.) einen in gelblichen Nadeln kristallisierenden Körper (**10**), dessen Bruttoformel ($C_{22}H_{21}NO_4$) anzeigt, daß 1 Molekül Campheranil mit 2 Molekülen C_3O_2 reagiert hat.

Ob aber bei der Umsetzung von Cyclanon-anilen mit C_3O_2 primär eine C- oder N-Acylierung eintritt, kann nicht ohne weiteres gesagt werden. Eine umfassende Untersuchung der Azomethin—Enamintautomerie ist unseres Wissens bisher noch nicht durchgeführt worden. Wohl aber ließ sich in zahlreichen Fällen die Existenz von Enaminformen bei Azomethinen aus chemischen Reaktionen oder auf physikalischem Wege ableiten³.

³ R. W. Layer, Chem. Rev. **63**, 502 (1963); A. Hochrainer, Österr. Chemiker-Ztg. **66**, 355 (1965).

Auch die Annahme einer C-Acylierung als Primärreaktion, bei der Einwirkung von C_3O_2 , besitzt einige Berechtigung, da sich beispielsweise aliphatische Ketonanile mittels Keten leicht am α -C-Atom acylieren lassen⁴.

Die Struktur der aus Cyclohexanon-anilen und C_3O_2 entstehenden Produkte konnte im Falle der Verbindung **7** durch folgende, eindeutige Synthese festgelegt werden:



Man führt zu diesem Zwecke den aus Cyclohexanon-2-oxalester durch Decarbonylierung leicht erhältlichen Cyclohexanon-2-carbonsäure-äthylester (**11**) nach der Vorschrift von *Linstead* und *Wang*⁵ mit Anilin in Phenylaminocyclohexen-2-carbonsäure-äthylester (**12**) über. Dieser kann durch kurzes Erhitzen mit Acetylchlorid auf 100° ohne weiteres am Enaminstickstoff unter Bildung von **13** acetyliert werden. Bei längerem Erwärmen erhält man allerdings aus **12** über **13** unter Abspaltung von Essigester die Verbindung **14**. Erhitzt man aber **13** in Dioxan (im Beisein von Natriumalkoholat) zum Sieden, so wird ein farbloses, kristallines Produkt erhalten, welches sich mit **7** in jeder Hinsicht als identisch erweist. Seine Lichtabsorption im IR-Bereich steht mit der angegebenen Formulierung als 1-Phenyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl in guter Übereinstimmung.

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

⁴ V. E. Haury, E. Cerrito und S. A. Ballard, Chem. Abstr. **41**, 4510 (1947).

⁵ R. Linstead und A. B. L. Wang, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 810.

Experimenteller Teil

1. 1-Phenyl-4-hydroxy-5,6-trimethylen-pyridon-(2) (6)

Man überläßt eine Lösung von 3 g Cyclopentanon-anil (1) und ca. 2 g C_3O_2 in 50 ml Äther bei 20° sich selbst. Nach 3 Tagen hat sich ein kristallines Reaktionsprodukt abgeschieden, welches aus Äthanol in farblosen Plättchen kristallisiert. Schmp. 260°, Ausb. 2 g (46% d. Th.).

$C_{14}H_{13}NO_2$. Ber. N 6,16. Gef. N 6,08.

2. 1-Phenyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-carbostyryl (7)

a) Zu 1,5 g Cyclohexanon-anil (2) in 30 ml absol. Äther fügt man 2 g C_3O_2 und erhitzt 3 Stdn. im Autoklaven auf 100°. Nach 2täg. Stehen bei 20° hat sich ein gelber Kristallbrei abgeschieden, der nach Anreiben mit Alkohol und Äther aus verd. NaOH/HCl umgefällt wird. Aus Alkohol kristallisieren farblose Plättchen vom Schmp. 320°; Ausb. 1 g (48% d. Th.).

$C_{15}H_{15}NO_2$. Ber. N 5,80. Gef. N 5,69.

b) 5 g N-Acetyl-2-anilino-cyclohexen-1-carbonsäureäthylester (13) ergeben bei der Kondensation mit Alkoholat in Dioxan 3,6 g 1-Phenyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (7). Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Vers. 2) hergestellten Präparat zeigte keine Depression.

Ausb. 83,5% d. Th.

3. N-Acetyl-2-anilino-cyclohexen-1-carbonsäureäthylester (13)

Man erhitzt 10 g Anil 12 mit 3,5 g Acetylchlorid 5 Min. auf 150° und läßt dann abkühlen. Das braune Öl wird mit H_2O gut durchgerieben und mit Benzol extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand bei 152°/0,1 mm. Aus Äther/Petroläther Kristalle. Schmp. 64°, Ausb. 6,8 g (57,6% d. Th.).

$C_{17}H_{21}NO_3$. Ber. C 71,05, H 7,36, N 4,87.
Gef. C 71,31, H 7,53, N 5,02.

4. 5,6,7,8-Tetrahydroacridon⁶ (14)

Läßt man dagegen das Esteranil 12 mit Acetylchlorid bis zum Erstarren der Schmelze reagieren, so erhält man einen Kristallbrei, der aus Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 358° gibt; Ausb. 6,7 g (57% d. Th.).

$C_{13}H_{13}NO$. Ber. C 78,37, H 6,57, N 7,03.
Gef. C 78,37, H 6,57, N 7,00.

5. 1-Phenyl-4-hydroxy-5,6-pentamethylen-pyridon-(2) (8)

Man löst 8 g Cycloheptanon-anil (3) und 8 g C_3O_2 in 100 ml absol. Äther und läßt das Reaktionsgemisch 3 Tage bei 20° stehen. Der nach Vertreiben des Lösungsmittels hinterbleibende ölige Rückstand wird in 2n-NaOH gelöst und mit Aktivkohle gereinigt. Nach Versetzen mit verd. HCl erhält man einen farblosen Niederschlag, der aus Alkohol in Stäbchen kristallisiert. Schmp. 278°, Ausb. 5 g (46% d. Th.).

$C_{16}H_{17}NO_2$. Ber. C 75,27, H 6,70, N 5,49.
Gef. C 75,19, H 6,86, N 5,45.

⁶ H. Tiedke, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 621 (1909).

6. *1-Phenyl-4-hydroxy-5,6-hexamethylen-pyridon-(2)* (9)

Die Einwirkung von 2 g C_3O_2 auf 2 g Cyclooctanon-anil (4) in 30 ml Äther bei 100° während 2 Stdn. im Autoklaven und anschließendes Stehen bei 20° ergibt eine dunkelbraune Kristallmasse. Nach Behandlung derselben in alkal. Lösung mit Aktivkohle und Fällung mit verd. HCl erhält man aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 287° . Ausb. 0,5 g (18,7% d. Th.).

$C_{17}H_{19}NO_2$. Ber. N 5,20. Gef. N 5,18.

7. *1-Phenyl-4-hydroxy-5,6-dihydro-7,8-benzo-carbostyryl*

2 g Tetralonanil und 2 g C_3O_2 werden in einer Lösung von 30 ml Äther im Autoklaven 4 Stdn. auf 100° erhitzt und dann noch 24 Stdn. bei 20° stehen gelassen. Den abgeschiedenen Niederschlag kristallisiert man aus Alkohol oder Dioxan um. Farblose Nadeln vom Schmp. $287\text{--}288^\circ$, Ausb. 1,7 g (65% d. Th.).

$C_{19}H_{15}NO_2$. Ber. N 4,84. Gef. N 4,90.

8. *Verbindung 10 aus Campheranil und C_3O_2*

Eine Mischung von 2 g Campheranil und 2 g C_3O_2 in Äther wird durch 4 Stdn. im Autoklaven bei 100° zur Reaktion gebracht. Nach 2 Tagen entfernt man die amorphen Produkte und läßt die äther. Lösung bei 20° langsam eindunsten. Aus dem mit Alkohol verdünnten braunen, öligen Rückstand kristallisieren nach 2 Tagen gelbliche Nadeln, die, aus Äthanol gereinigt, bei 265 bis 267° schmelzen. Ausb. 0,3 g (9,4% d. Th.).

$C_{22}H_{21}NO_4$. Ber. C 72,51, H 6,08, N 3,84.
Gef. C 72,39, H 5,92, N 4,04.