

Synthesen von Heterocyclen, 81. Mitt.: Über substituierte Glyoxalhydrazone

Von

E. Ziegler und **F. Eichenseer**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 10. November 1965)

3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-*b*]pyran (**4**) läßt sich durch Erhitzen mit verd. Lauge zum 3'-Hydroxyindenyl-(2')-glyoxal-2-phenylhydrazon (**11**)* hydrolysieren, welches mit Phenylhydrazin unter Ringschluß zum 1,4-Dihydro-1-phenylindeno-[1,2-*c*]pyrazol-(3)-aldehydphenylhydrazon (**21**) reagiert.

3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-*b*]pyran (**4**) is hydrolysed by heating in aqueous sodium hydroxide solution to 3'-hydroxyindenyl-(2')-glyoxal-2-phenylhydrazone (**11**). This compound reacts with phenylhydrazine under ring closure to 1,4-dihydro-1-phenylindeno[1,2-*c*]pyrazol-(3)-aldehyde phenylhydrazone (**21**).

Azoderivate des 4-Hydroxy-cumarins lassen sich durch mehrstündiges Erhitzen in alkohol. KOH zu o-Hydroxyphenylglyoxal-2-phenylhydrazon-2-carbonsäuren hydrolysieren, welche aber meist unter Abgabe von CO₂ zu den stabileren o-Hydroxyphenylglyoxal-2-phenylhydrazonen¹ abgebaut werden. Mitunter ist auch ein Zerfall bis zu den entsprechenden Salicylsäuren zu beobachten.

Da 4-Hydroxy-cumarin und seine Derivate als cyclische Malonylverbindungen aufzufassen sind, müßten andere ringförmig gebaute Malonylverbindungen, wie etwa Azokörper des 4-Hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-*b*]pyrans² (**1**) sowie seine O- bzw. S-Analogen (**2** und **3**), ebenfalls einer solchen Abbaureaktion zuzuführen sein.

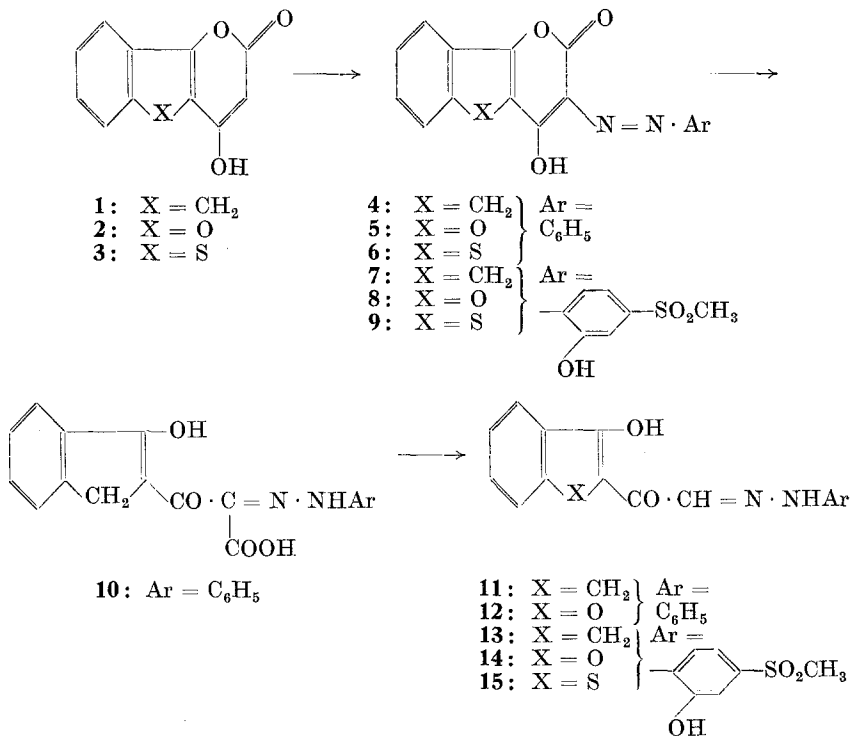
* Wahrscheinlich Keto — Enolautomerie.

¹ E. Ziegler, E. Nölken und K. Burdeska, Mh. Chem. **93**, 713 (1962).

² E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken, Mh. Chem. **90**, 594 (1959).

Die erforderlichen Azokörper 4 bis 9 lassen sich leicht durch Kuppeln von 1 bis 3 mit diazotiertem Anilin bzw. 4-Methylsulfonyl-2-amino-phenol gewinnen. Durch Erhitzen dieser Azoverbindungen in verd. wäßrig-alkohol. KOH erfolgt in relativ kurzer Zeit (ca. 30 Min.) ein Abbau bis zu den Glyoxal-hydrazonen 11 bis 15.

Im Falle des 4-Hydroxy-2-oxo-3-phenylazo-indeno[1,2-*b*]pyrans (4) kann die Entstehung der Carbonsäure 10 als Zwischenprodukt beim Abbau zu 11 nachgewiesen werden.



In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise zur Darstellung so kompliziert gebauter Glyoxal-Derivate. Nach *Fatutta*³ z. B. kann Cumaronyl-glyoxal aus 2-Acetylcumaron durch Oxydation mit SeO₂ erhalten werden, analog reagiert 3-Acetylchinolin zu Chinolyl-(3)-glyoxal⁴.

[3'-Hydroxyindanyl-(2')]-glyoxal-2-phenylhydrazon (11) läßt sich mit Diazomethan am Stickstoff methylieren, während 15 zweifach methyliert wird. In diesem Dimethylderivat kann nach *Zeisel* ein Äquivalent Methoxyl bestimmt werden, da hier zusätzlich das phenol. OH erfaßt worden ist. Die Acetylierung bei 13 führt zu einem Diacetat.

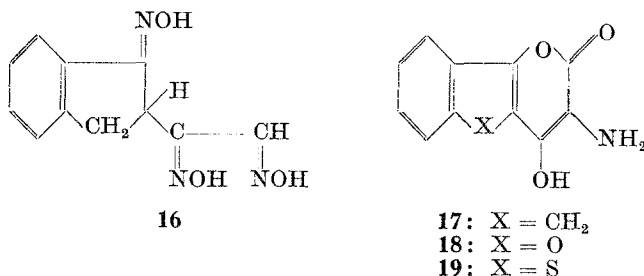
Das Hydrazon 11 reagiert mit einem Überschuß an Hydroxylamin nach 48 Stdn. zum Trioxim 16.

³ S. *Fatutta*, Chem. Zbl. 1960, 14685.

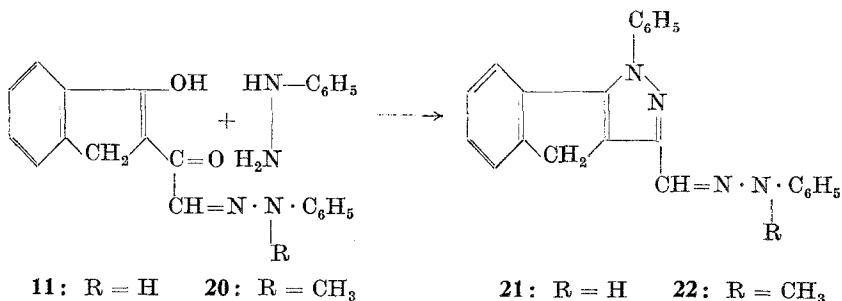
⁴ A. *Stener*, Chem. Zbl. 1964, 32, 0882 (S. 104).

Es sei noch erwähnt, daß bei der katalytischen Hydrierung der Azokörper **4**, **5** und **9** in quantitativer Ausbeute die Amine **17**—**19** entstehen.

Bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf **11** fällt eine farblose, sauerstofffreie Verbindung ($C_{23}H_{18}N_4$) an, was vermuten läßt, daß in 3-Stellung des Indenkernes Keto—Enol-Tautomerie vorliegen kann.



Da sowohl die ursprünglich vorhandene Hydrazongruppe als auch die erst nachträglich eingeführte an der Cyclisierungsreaktion beteiligt sein könnte, war vorerst nicht ersichtlich, ob für die neue Verbindung eine Fünf- oder Sechsringstruktur anzunehmen ist.



Eine Entscheidung bringt die Möglichkeit, das N-Methylderivat **20** mit Phenylhydrazin zu **22** umzusetzen, da in diesem Falle nur die neu eintretende Phenylhydrazongruppe einen Ringschluß zuläßt. Schließlich kann **21** nachträglich mit Diazomethan zu **22** methyliert werden. Das neue Produkt ist demnach das 1,4-Dihydro-1-phenylindeno[1,2-*c*]pyrazol-(3)-aldehydphenylhydrazon.

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

Experimenteller Teil

1. 4-Hydroxy-2-oxo-pyranof[3,2-*b*]benzofuran (**2**)

Ein Gemisch von 1 g 3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-pyranof[3,2-*b*]benzofuran² und 1,5 g AlCl₃ wird 10 Min. auf 140° erhitzt und dann die Schmelze mit verd.

HCl zersetzt. Nach dem Umfällen aus NaOH—HCl kristallisiert man aus Dioxan bzw. Äthanol um. Nadeln vom Schmp. 212°; Ausb. 0,27 g (40% d. Th.).

$C_{11}H_6O_4$. Ber. C 65,35, H 2,99. Gef. C 65,33, H 2,98.

2. 4-Hydroxy-2-oxo-pyrano[3,2-b]thionaphthen (3)

Analog aus 1 g 3-Benzyl-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3,2-b]thionaphthen² und einem Gemisch aus 1,5 g $AlCl_3$ und 0,5 g NaCl bei 150—180° durch 10 Min. Aus Äthanol verfilzte Nadeln vom Schmp. 257—259; Ausb. 0,45 g (64% d. Th.).

$C_{11}H_6O_3S$. Ber. C 60,54, H 2,74, S 14,69.
Gef. C 60,28, H 2,77, S 14,69.

3. Synthese der Azokörper 4 bis 9

Die entsprechenden 4-Hydroxy-Verbindungen 1 bis 3 werden in 10proz. Na_2CO_3 -Lösung gelöst, bei 0° mit Benzoldiazoniumchlorid bzw. diazotiertem 5-Methylsulfonyl-2-aminophenol versetzt und der jeweilige Ansatz nach 2- bis 3stdg. Rühren mit HCl neutralisiert. Die so erhaltenen Azokörper sind durchwegs schwer in organischen Mitteln löslich.

a) 3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-b]pyran (4)

Aus Eisessig gelbe Plättchen vom Schmp. 241° (u. Zers.). Ausb. 91% d. Th.

$C_{18}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 71,05, H 3,97, N 9,21.
Gef. C 70,86, H 3,98, N 9,47.

b) 3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3,2-b]furan (5)

Aus Dioxan, Eisessig oder Nitrobenzol rotbraune Nadeln vom Schmp. 264°. Ausb. 85% d. Th.

$C_{17}H_{10}N_2O_4$. Ber. C 66,66, H 3,29, N 9,14.
Gef. C 66,79, H 3,52, N 9,27.

c) 3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3,2-b]thionaphthen (6)

Aus Eisessig bzw. Nitrobenzol Nadeln vom Schmp. 253—255°. Ausb. 80% d. Th.

$C_{17}H_{10}N_2O_3S$. Ber. N 8,69, S 9,94. Gef. N 9,02, S 9,60.

d) 3(2-Hydroxy-4-methylsulfonyl-phenylazo)-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-b]pyran (7)

Aus Phenylacetat oder Nitrobenzol rotviolette Plättchen, die sich über 350° allmählich zersetzen. Ausb. 85% d. Th.

$C_{19}H_{14}N_2O_6S$. Ber. C 57,28, H 3,54, N 7,03, S 8,06.
Gef. C 57,07, H 3,47, N 7,19, S 7,81.

e) 3(2-Hydroxy-4-methylsulfonyl-phenylazo)-4-hydroxy-2-oxo-pyrano[3,2-b]-benzofuran (8)

Aus Nitrobenzol rote Kristalle, Schmp. 285° u. Zers. Ausb. 88% d. Th.

$C_{18}H_{12}N_2O_7S$. Ber. C 54,00, H 3,02, N 6,99.
Gef. C 54,16, H 3,22, N 7,01.

f) 3-(2-Hydroxy-4-methylsulfonyl-phenylazo)-4-hydroxy-2-oxo-pyrano-[3,2-b]thionaphthen (9)

Aus Eisessig, bei 250° Zers. Ausb. 84% d. Th.

$C_{18}H_{12}N_2O_6S_2$. Ber. C 51,80, H 2,90, S 15,36.
Gef. C 52,09, H 3,08, S 15,15.

4. Carbonsäure 10

Eine Aufschlammung von 0,5 g 4 in 100 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 0,4 g KOH in 10 ml H₂O versetzt, 5 Min. zum Sieden erhitzt und dann 70 ml Alkohol im Vak. abdestilliert. Nach Zugabe von 100 ml H₂O säuert man mit verd. HCl an. Aus Äthanol Balken vom Schmp. 163°. Ausb. 0,4 g (75% d. Th.).

$C_{18}H_{14}N_2O_4$. Ber. C 67,07, H 4,38, N 8,69.
Gef. C 67,14, H 4,47, N 8,68.

5. [3'-Hydroxy-indenyl-(2')]-glyoxal-2-phenylhydrazon (11)

Eine Lösung von 1,95 g 4 in 60 ml Äthanol wird mit 1,7 g KOH in 10 ml H₂O zusammengebracht, 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann filtriert. Nach Zugabe von 100 ml H₂O zum Filtrat säuert man an. Aus Äthanol bräunliche, rechteckige Plättchen vom Schmp. 188—190°. Ausb. 1,4 g (80% d. Th.).

$C_{17}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 73,37, H 5,07, N 10,06.
Gef. C 73,25, H 5,02, N 10,12.

In Dioxan gibt 11 mit Diazomethan das *N*-Methylderivat 20, Schmp. 180°. Aus verd. Alkohol Plättchen. Ausb. 87% d. Th.

$C_{18}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 73,95, H 5,52, N 9,58.
Gef. C 73,98, H 5,36, N 9,49.

6. 3'-Hydroxy-cumaronyl-(2')-glyoxal-2-phenylhydrazon (12)

Analog aus 5. Aus Äthanol oder Eisessig feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 198—200°. Ausb. 75% d. Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 68,57, H 4,32. Gef. C 68,13, H 4,55.

7. 3'-Hydroxy-indenyl-(2')-glyoxal-2-(2'-hydroxy-4'-methylsulfonyl)-phenylhydrazon (13)

Durch 3stdg. Erhitzen einer alkohol. Lösung von 7 (1,2 g in 150 ml) mit KOH (4 g in 15 ml H₂O). Aus Eisessig braunrote Plättchen vom Schmp. 222° (u. Zers.). Ausb. 0,9 g (82% d. Th.).

$C_{18}H_{16}N_2O_5S$. Ber. C 58,05, H 4,33, N 7,52, S 8,61.
Gef. C 57,79, H 4,23, N 7,48, S 8,53.

13 gibt beim Kochen mit Acetanhydrid ein *N,O*-Diacetat. Aus Äthanol, Schmp. 162°. Ausb. 58% d. Th.

$C_{22}H_{20}N_2O_7S$. Ber. C 57,88, H 4,42, S 7,02.
Gef. C 58,00, H 4,58, S 6,91.

8. *3'-Hydroxy-cumaronyl-(2')-glyoxal-2-(2"-hydroxy-4"-methylsulfonyl)-phenylhydrazon (14)*

0,5 g **8** werden in 70 ml 2,5proz. wäbr.-alkohol. KOH 1 Stde. erhitzt. Aus verd. Äthanol rotbraune Nadeln, Schmp. 224—226°. Ausb. 87% d. Th.

$C_{17}H_{14}N_2O_6S$. Ber. C 54,53, H 3,77. Gef. C 54,55, H 3,91.

9. *3'-Hydroxy-thionaphthhenyl-(2')-glyoxal-2-(2"-hydroxy-4"-methylsulfonyl)-phenylhydrazon (15)*

Aus 2,1 g **9** in 150 ml Äthanol und 4,5 g KOH in 30 ml H_2O entstehen in der Siedehitze nach 3 Stdn. 1,65 g **15** (92% d. Th.). Aus Äthanol braune Nadeln, Schmp. 223°.

$C_{17}H_{14}N_2S_2O_5$. Ber. C 52,28, H 3,61, N 7,17, S 16,43.
Gef. C 51,82, H 3,83, N 6,91, S 16,16.

Das Hydrazon **15** gibt in Dioxan mit CH_2N_2 ein *N,O-Dimethylderivat*. Aus verd. Alkohol dunkelrote, schuppige Plättchen, Schmp. 135°. Ausb. quantit.

$C_{19}H_{18}N_2S_2O_5$. Ber. CH_3O 7,64. Gef. CH_3O 7,76 (*Zeisel*).

10. *Trioxim 16*

Fügt man zu einer Lösung von 0,6 g **11** in 40 ml Äthanol 0,7 g $NH_2OH \cdot HCl$ und 1 g K_2CO_3 und erhitzt 48 Stdn., so fällt nach Entfernen des Lösungsmittels und Zugabe von H_2O **16** in Nadeln an. Aus Äthanol Kristalle vom Schmp. 205—207°; Ausb. 1,8 g (48% d. Th.).

$C_{11}H_{11}N_3O_3$. Ber. C 56,64, H 4,76, N 18,01.
Gef. C 56,76, H 4,77, N 17,70.

11. *3-Amino-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-b]pyran (17)*

Man löst 1 g 3-Phenylazo-4-hydroxy-2-oxo-indeno[1,2-b]pyran (**4**) in 120 ml Eisessig und hydriert in Gegenwart von PdO bei 20°. Nach 30 Min. ist die Reaktion beendet. Man fällt **17** mit Na_2CO_3 -Lösung und kristallisiert aus H_2O . Ausb. 0,75 g (98% d. Th.), Zers. ab 210°.

$C_{12}H_9NO_3 \cdot H_2O$. Ber. C 61,79, H 4,76, N 6,01.
Gef. C 61,92, H 4,69, N 6,08.

12. *3-Amino-4-hydroxy-2-oxo-pyranof[3,2-b]benzofuran (18)*

Analog aus **5**, Reaktionszeit 5 Stdn. Aus H_2O Nadeln, Schmp. 195° (u. Zers.); Ausb. quant.

$C_{11}H_7NO_4$. Ber. N 6,45. Gef. N 6,33.

13. *3-Amino-4-hydroxy-2-oxo-pyranof[3,2-b]thionaphthen (19)*

Aus 0,2 g **6** in 150 ml Eisessig in Gegenwart von PdO bei 20°; Reaktionszeit 48 Stdn. Aus verd. Äthanol Nadeln, die sich ab 237° zersetzen. Ausb. quant.

$C_{11}H_7NO_3S$. Ber. N 6,00, S 13,75. Gef. N 6,09, S 13,70.

14. *1,4-Dihydro-1-phenyl-indeno[1,2-c]pyrazolal-(3)-phenylhydrazon (21)*

0,5 g **11** werden in 40 ml Äthanol gelöst und dazu eine Lösung von 1 g $C_6H_5NH \cdot NH_2 \cdot HCl$ in einem Natriumacetat—Essigsäure-Puffer vom pH

6—7 in 30 ml Äthanol-H₂O (1:1) gegeben. Nach 15 Min. Erhitzen scheidet sich ein gelbbrauner Niederschlag ab, der sich nach Zugabe von H₂O vermehrt. Aus Äthanol oder Benzol Nadeln, aus Eisessig Stäbchen vom Schmp. 223°. Ausb. 0,6 g (97% d. Th.).

C₂₃H₁₈N₄. Ber. C 78,83, H 5,18, N 15,99.
Gef. C 78,51, H 5,05, N 15,99.

15. *1,4-Dihydro-1-phenyl-indenol[1,2-c]pyrazolal-(3)-N-methylphenylhydrazon*
(22)

a) Analog aus 3-Hydroxy-indenyl-(2)-glyoxal-2-N-methylphenylhydrazon (20) und Phenylhydrazin. Aus verd. Äthanol fast farblose Nadeln vom Schmp. 205°. Ausb. quantit.

b) Aus 21 in Dioxan mit CH₂N₂ nach 20 Stdn. Schmp. 205°

C₂₄H₂₀N₄. Ber. C 79,09, H 5,53, N 15,38.
Gef. C 78,76, H 5,26, N 15,77.