

Synthesen von Heterocyclen, 84. Mitt.

Zur Umsetzung von Benzoylacetone mit Malonylchlorid

Von

E. Ziegler und F. Hradetzky

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 17. Februar 1966)

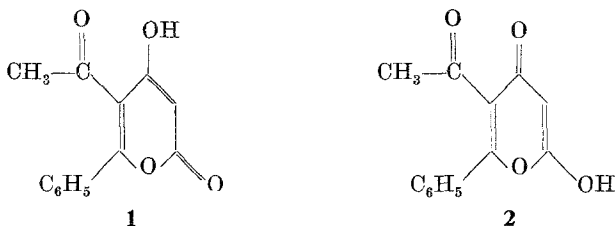
Nach *Butt* und *Elvidge*¹ reagiert Benzoylacetone mit Malonylchlorid zu 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) (Schmp. 168°), welches beim Erhitzen auf 168° ein Isomeres vom Schmp. 220° gibt. Die Formulierung dieser beiden Verbindungen als Keto—Enol-Tautomere wird auf Grund verschiedener physikalischer Daten widerlegt.

The reaction of benzoylacetone with malonylchloride yields according to *Butt* and *Elvidge*¹ 5-acetyl-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyrone, which is isomerised at 168° to an isomeric compound with a m. p. of 220°. However the physical properties of these two products are not in agreement with the previously¹ postulated simple keto—enol-tautomerism between these compounds.

Butt und *Elvidge*¹ haben vor einiger Zeit über die Einwirkung von Malonylchlorid auf Benzoylacetone berichtet. Danach erhält man beim Erhitzen eines äquimolekularen Gemisches von Benzoylacetone und Malonylchlorid auf 100° eine einheitliche, laugelösliche Verbindung (C₁₃H₁₀O₄), welcher die Struktur des 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyrone-(2) (**1**) zugeordnet wurde. Wird **1** kurze Zeit über den Schmelzpunkt (168°) erhitzt, so läßt eine Wiederverfestigung der Schmelze die Bildung eines weiteren Produktes (**2**) erkennen. Die so entstandene Verbindung besitzt die gleiche Summenformel wie **1**, weist jedoch einen Schmelzpunkt von 220° auf. *Butt* und *Elvidge*¹ erklären diese Tatsache mit Hilfe einer Keto—Enol-Tautomerie.

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

Behandelt man nach *Butt* und *Elvidge*¹ die Isomeren **1** und **2** bei 20° mit konz. wäbr. Ammoniak, so wird in beiden Fällen dasselbe Pyridon (**3**) erhalten. Die genannten Autoren ziehen daraus den Schluß, daß den Isomeren das gleiche Kohlenstoffskelett zugrundeliegen müsse. Diese Auffassung erscheint durch die Beobachtung, daß beide Isomere bei kurzem Erwärmen mit konz. H₂SO₄ in 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (**4**) überführbar sind, bestätigt. **4** ist nach *Butt* und *Elvidge* identisch mit einem Produkt, das aus Dehydrobenzoylacetessigsäure (**5**) durch Erhitzen mit konz. Schwefelsäure erhalten werden kann.



Einen weiteren Hinweis für die Formulierung von **1** und **2** als Keto--Enolautomere leiten *Butt* und *Elvidge*¹ aus der UV-Absorption der beiden Verbindungen ab.

Nach *Herbst*, *Mors*, *Gottlieb* und *Djerassi*² absorbieren 4-Methoxy-pyrone-(2) im UV-Bereich ca. 30 m μ längerwellig als die korrespondierenden 2-Methoxy-pyrone-(4).

Tatsächlich weisen die UV-Spektren der beiden Isomeren in Dioxan Maxima auf, die sich um 36 m μ unterscheiden.

1: 260 m μ log ϵ = 4,06; 320 m μ log ϵ = 3,80;

2: 252 m μ log ϵ = 4,16; 284 m μ log ϵ = 3,95.

Unsere Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß es sich hier nicht um Keto--Enol-Tautomerie, sondern um eine Stellungsisomerie, die über eine Acylspaltung des Lactonringes von **1** zustande kommt, handelt.

Die von *Butt* und *Elvidge*¹ mitgeteilte Beobachtung, daß die Isomeren **1** und **2** einerseits mit wäbrigem Ammoniak ein identisches Pyridon **3** ergeben und andererseits durch konzentrierte Schwefelsäure in das ebenfalls identische 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (**4**) übergeführt werden können, steht mit unserer Auffassung einer Stellungsisomerie im Einklang.

Eine den beiden Reaktionen vorangehende hydrolytische Ringöffnung muß bei beiden Isomeren zu einem identischen linearen Produkt führen, das im ersten Fall mit Ammoniak den Pyridonring **3** schließt und im zweiten Fall, nach Abspaltung der Acetylgruppe, 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (**4**) ergibt.

² *D. Herbst, W. B. Mors, O. R. Gottlieb und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2427 (1959).

Im Gegensatz zu einem Befund von *Butt* und *Elvidge*¹ führt die Reaktion von Benzoylacetone mit Malonylchlorid nicht zur einheitlichen Verbindung **1**, sondern, wie mit Hilfe der NMR-Spektren nachweisbar ist, zu einem Gemenge von etwa 40% **1** und 60% **2a**. Das Isomeren-gemisch kann, wie im experimentellen Teil ausführlich dargelegt wird, dünn-schichtchromatographisch (Essigester/Methanol/2*n*-Essigsäure) in präparativem Maßstab getrennt werden.

Verbindung **1** läßt sich nach eigenen Versuchen auch leicht auf anderem Wege einheitlich und in größerer Menge darstellen.

Wie bereits mitgeteilt wurde³, führt die Einwirkung von Malonylchlorid auf Enamine zu 4-Hydroxy-pyridonen-(2). Setzt man nun Benzoylacetone-monoanilid mit Malonylchlorid bei 0° in Toluol um, so verhindert die Unlöslichkeit des als Primärprodukt gebildeten, einfach acylierten Enaminhydrochlorides (**6**) den Ringschluß zum entsprechenden 4-Hydroxy-pyridon-(2). Da bekanntlich Enaminhydrochloride in schwach saurem Medium ihren Aminrest leicht abspalten⁴, kann **6** ohne Schwierigkeiten, unter gleichzeitigem erfolgendem Ringschluß, hydrolytisch in Verbindung **1** übergeführt werden.

Das Isomere **2a** ist durch Erhitzen des auf diese Weise gewonnenen Produktes oder des Isomeren-gemisches nach *Butt* und *Elvidge*¹ auf 168° rein erhältlich. Bemerkenswert erscheint das Verhalten der beiden Isomeren gegenüber kalter verd. Lauge. Würden **1** und **2** einfach die isolierten Keto—Enol-Tautomeren darstellen, so müßten sie im alkalischen Medium das gleiche mesomere Anion ausbilden. Aus diesem Grunde sollte sowohl **1** als auch **2** bei einer Umfällung mit verd. NaOH/HCl nicht mehr die einheitlichen Isomeren **1** und **2** ergeben, sondern ein Gemisch derselben; tatsächlich erhält man aber nach Behandlung mit verd. NaOH/HCl wieder die einheitlichen Verbindungen.

Ein sicheres Argument gegen die Auffassung einer Keto—Enol-Tautomerie ergibt sich auch aus der Untersuchung der UV-Absorption der beiden Isomeren. Wegen der bereits erwähnten Ausbildung eines identischen mesomeren Anions im alkalischen Medium müßten **1** und **2** identische UV-Maxima aufweisen. Tatsächlich absorbiert **1** jedoch in 0,01*m*-methanol. NaOH bei 234 m μ ($\log \epsilon = 4,386$) und **2** im gleichen Medium bei 249 m μ ($\log \epsilon = 4,179$).

Der Mechanismus dieser Umlagerungsreaktion, die ähnlich der α -Acyllacton-Umlagerung nach *Korte*⁵ durch Protonen katalysiert werden dürfte, soll noch Gegenstand eingehender Studien sein.

³ E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **96**, 1347 (1965).

⁴ H. Henecka, „Chemie der β -Dicarbonylverbindungen“, Springer-Verlag, 1950, S. 198.

⁵ F. Korte und K. H. Büchel, Angew. Chem. **71**, 709 (1959).

Die Struktur der beiden Isomeren **1** und **2a** läßt sich zunächst aus den auch von *Butt* und *Elvidge*¹ mitgeteilten Kernresonanzspektren entnehmen.

Kernresonanzspektren von **1**, **2a**¹ und **3** in (CD₃)₂SO (τ in ppm)

1	2a
Singlett 2,49 (5H)	Quartett 2,1 (2H) arom. H
Singlett 4,47 (H)*	Multipl. 2,2—2,6 (3H) arom. H
Singlett 7,66 (3H)	Singlett 4,54* (H) =CH
	Singlett 7,88 (3H) CH ₃
3	
	Quartett 2,09 (2H) arom. H
	Multipl. 2,28—2,55 (3H) arom. H
	Singlett 4,38 (H) =CH
	Singlett 7,90 (3H) CH ₃

Die Aromatensignale von **2a** weisen ein 2 Protonen entsprechendes Quartett auf, das gegenüber den übrigen Aromatensignalen nach etwas tieferem Feld verschoben ist. Dieses Quartett spricht für Protonen, die zu einer C=O-Gruppe orthoständig sind. Dagegen ergibt das Aromatensignal von **1** ein Singlett, was mit einem an einer Doppelbindung sitzenden Phenylrest verträglich ist. Würde es sich bei den Isomeren **1** und **2a** um die isolierten Keto—Enol-Tautomeren handeln, so sollten die Aromatensignale einander entsprechen, da sich dann in beiden Verbindungen in 5- und 6-Stellung die gleichen Substituenten befinden müßten. Da das jedoch nicht der Fall ist, ist **1** als 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) und **2a** als 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) zu formulieren.

Ebenso muß Verbindung **3**, die *Butt* und *Elvidge*¹ als 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyridon-(2) auffassen, als 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyridon-(2) formuliert werden, da auch hier aus den Aromatensignalen auf das Vorhandensein der Benzoylgruppe geschlossen werden kann.

In gleicher Weise ist die Verbindung aus Benzoylacetamin und Kohlensuboxid, über welche vor einiger Zeit berichtet wurde⁶, wie oben zu formulieren, da sie mit Verbindung **3** identisch ist.

Auch die IR-Absorption von **2a** zeigt mit der von 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-phenyl-pyron-(2) (**7**), das aus Dibenzoylmethan und Malonylchlorid leicht erhalten werden kann⁷ und in 5-Stellung ebenfalls den Benzoylrest als Substituenten besitzt, gute Übereinstimmung.

* Das Signal verschwindet beim Versetzen mit D₂O infolge Deuterium-austausches über ein Keto—Enol-Gleichgewicht.

⁶ E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

⁷ F. Hradetzky und E. Ziegler, Mh. Chem. **97**, 398 (1966).

IR-Absorption von **2a**¹ und **7** in Dioxan (in μ)

2a	7	
3,1—3,3	3,1—3,2	OH
5,75	5,73	C=O (Pyron)
5,94	5,92	C=O (offenes Keton)
6,06/6,35	6,06/6,39	C=C

Mit dieser Strukturauffassung im Einklang steht der chemische Befund, daß bei Hydroxyppyronen aus symmetrischen β -Diketonen wie Acetylaceton¹ oder Dibenzoylmethan⁷, bei denen eine Isomerie auf Grund der Substituenten in 5- und 6-Stellung nicht möglich ist, beim Erhitzen keinerlei Isomerenbildung beobachtet wird. Da die Isomerie der Verbindungen **1** und **2a** auf der Befähigung des Benzoylacetons, nach 2 Richtungen hin zu enolisieren, beruht, läßt die Umsetzung desselben mit Malonylchlorid ein Gemisch von 2 Isomeren erwarten.

Der Fa. J. R. Geigy sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit dankbar. Insbesondere Herrn Dr. R. W. Schmid sei für die Aufnahme und Auswertung verschiedener Spektren herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Isomerengemisch: 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) (1) und 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (2a)

Nach der von Butt und Elvidge¹ angegebenen Vorschrift wurde nicht, wie die beiden Autoren mitgeteilt haben, das reine Isomere **1** erhalten, sondern ein Gemisch von **1** und **2a**.

Die dünnschichtchromatographische Trennung der beiden Isomeren gelingt auf nachstehendem Wege.

Platten vom Format 200×100 mm werden mit einer Schichte von 0,25 mm Kieselgel „G“ nach E. Stahl (Kieselgel/H₂O 3 : 7) belegt und 12 Stdn. bei 30° getrocknet. Man trägt 20 γ des Isomerengemisches auf und chromatographiert 2mal aufsteigend mit Essigester/Methanol/2*n*-Essigsäure (80 : 1 : 1) als Fließmittel. Das Chromatogramm wird mit Jod und Stärkelösung entwickelt [$R_f \times 100 = 18,9$ (**1**) und $R_f \times 100 = 27,4$ (**2a**)].

Zur präparativen Trennung beschichtet man Platten (400 \times 200) in der oben beschriebenen Weise mit einer Schichte von 1,5 mm und bringt 80 mg des Isomerengemisches auf. Man chromatographiert 3mal aufsteigend und eluiert nach Ablösung der entsprechenden Schichtteile mit Alkohol. Nach Eindampfen erhält man 30 mg **1** und ebensoviel **2a**.

Verbindung 1 aus Benzoylacetanil und Malonylchlorid

Man löst 13 g Benzoylacetanil in 60 ml trockenem Toluol und fügt 9 g Malonylchlorid hinzu. Es bildet sich sofort ein gelber Niederschlag, der zu einem gelben Öl zerrinnt. Nach Zugabe der berechneten Menge Wasser wird mit Alkohol verdünnt und das Reaktionsgemisch so lange erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht. Den nach dem Eindampfen anfallenden farblosen Rückstand reibt man mit Alkohol/Äther an, extrahiert das Anilinhydrochlorid mit Wasser und kristallisiert aus verd. Alkohol einige Male um. Farblose Blättchen vom Schmp. 166—168°. Ausb. 8,8 g (70% d. Th.).

C₁₃H₁₀O₄. Ber. C 67,82, H 4,37. Gef. C 67,95, H 4,63.