

Synthesen von Heterocyclen, 105. Mitt.:

Über Synthesen mit Kohlensuboxid

Von

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

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 2. August 1967)

Die bei der Einwirkung von Kohlensuboxid auf Benzoyl-aceton sowie auf 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) (**2**) und 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**3**) entstehenden Produkte werden als Pyrono-pyrone (**4**, **5** und **6**) erkannt.

The reaction of carbon suboxide with benzoyl acetone (**1**) and 5-acetyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (**2**) and 5-benzoyl-4-hydroxy-6-methyl-pyron-(2) (**3**) yields the pyrono-pyrones **4**, **5** and **6**.

Bei der Einwirkung von Malonylchlorid auf Benzoylacetone bildet sich ein Isomerenpaar, dessen Isomerie aber nicht durch die Tautomerie der enolischen OH-Gruppe¹ in ein und demselben cyclischen β -Diketon [4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2)] hervorgerufen wird, sondern eine Stellungsisomerie^{2, 3} darstellt, bei welcher am C-5 einmal der Acetyl-(2) und einmal der Benzoylrest (3) zu stehen kommt.

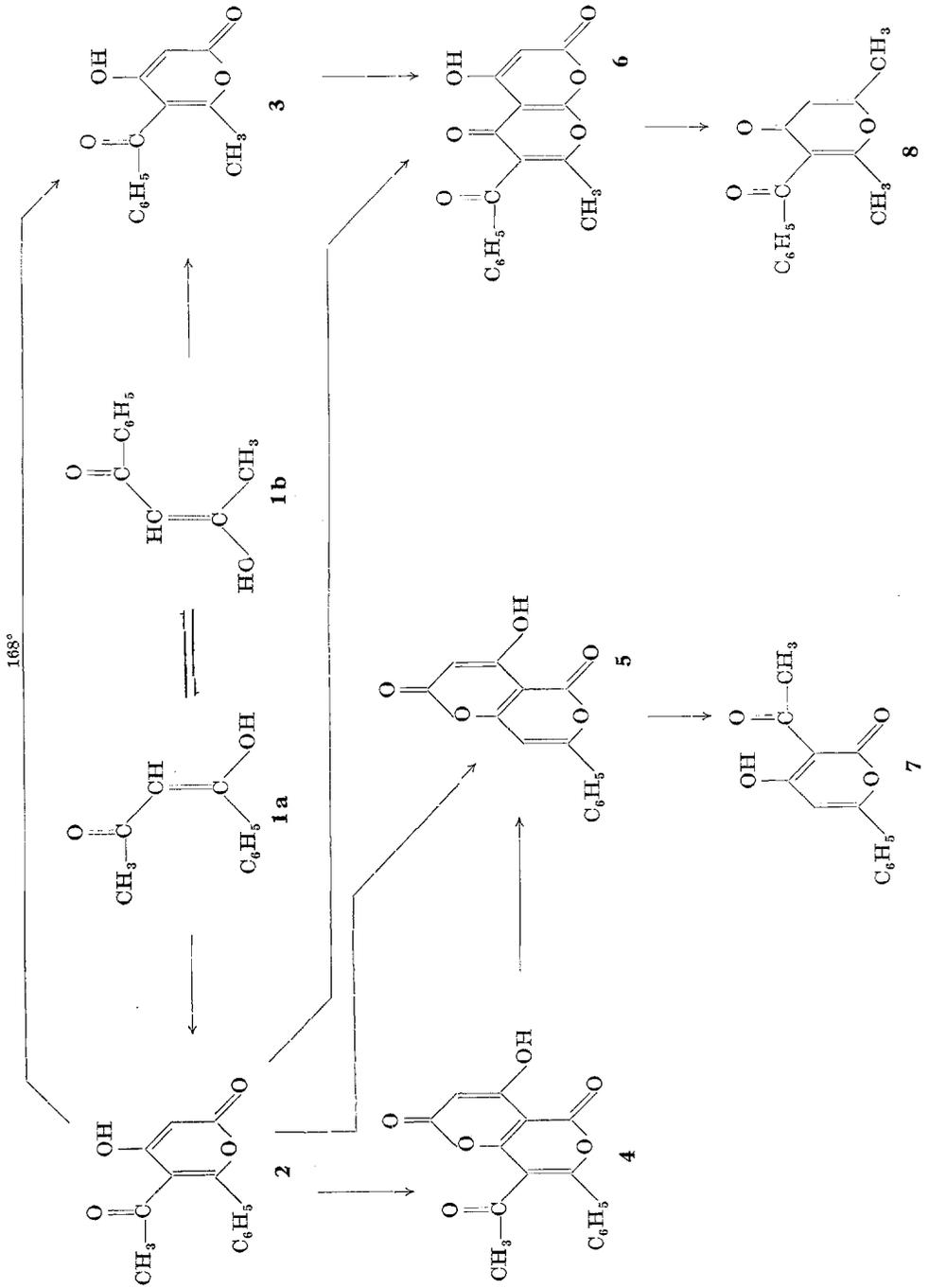
Eine solche Stellungsisomerie ist auf Grund der doppelten Enolisierungsmöglichkeit des Benzoylacetons (**1 a** \rightleftharpoons **1 b**) bei cyclisierenden Kondensationsreaktionen zu erwarten; so hat z. B. *Bradham*⁴ bei der Umsetzung von Benzoylacetone mit Cyanacetamid zwei isomere Pyridone, nämlich 3-Cyan-6-phenyl-4-methyl-pyridon-(2) und 3-Cyan-4-phenyl-6-methyl-pyridon-(2), isolieren können.

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

² *E. Ziegler* und *F. Hradetzky*, *Mh. Chem.* **97**, 710 (1966).

³ *E. Ziegler*, *F. Hradetzky* und *M. Eder*, *Mh. Chem.* **97**, 1046 (1966).

⁴ *J. C. Bradham*, *J. Chem. Soc. [London]* **1929**, 2223.



Viel komplizierter verläuft die Reaktion bei der Einwirkung von Kohlensuboxid (C_3O_2) auf Benzoylacetone, da in diesem Falle die zu erwartenden Pyron-Derivate **2** und **3** sofort mit C_3O_2 zu den bicyclischen Pyrono-pyronen **5** und **6** weiter reagieren.

Es ist zu erwähnen, daß diese cyclisierenden Additionen nur in Gegenwart geringer Mengen von konz. H_2SO_4 vor sich gehen. Die Ausbeute an dem Gemisch von **5** und **6** ist relativ gering (etwa 25% d. Th.; davon entfallen auf **5** 56% und auf **6** etwa 17%), da nebenher „rote Kohle“ entsteht. Der erste Schritt dieser eigenartigen Reaktion mag eine C-Acylierung von **1 a** bzw. **1 b** durch ein sehr aktives Ketencarbonsäure-Schwefelsäureanhydrid darstellen, wobei das aus **1 a** gebildete Primärprodukt entacetyliert wird; es könnte aber auch eine Cyclisierung zu **2** erfolgen und dann erst durch die Wirkung der konz. H_2SO_4 die Acetylgruppe in Position 5 abgesprengt werden.

Die Konstitution von **5** ist sichergestellt, da diese Verbindung bereits beschrieben⁵ ist. Ferner läßt sich **5** mit Salzsäure in Dioxan zum 3-Acetyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (**7**) abbauen, welches seinerseits aus 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) durch Acetylieren in Eisessig/ $POCl_3$ darstellbar ist. Unter energischen Bedingungen erleidet **7** eine α -Acyllacton-Umlagerung zum 2-Methyl-6-phenyl-pyron-(4), das ebenfalls schon bekannt⁶ ist.

Für die Verbindung **6** wird die Struktur eines 4-Hydroxy-6-benzoyl-7-methyl-2*H*, 5*H*-pyrano[2,3-*b*]pyran-2,5-dions vorgeschlagen.

Das IR-Spektrum von **6** zeigt deutlich eine α -Pyronschwingung bei 1725 K neben der für γ -Pyrone charakteristischen Bande bei 1670 K. Die Stellung der Substituenten geht aus dem NMR-Spektrum hervor. Ein Multiplett bei τ 2,3—2,9 entspricht den 5 Protonen der Benzoylgruppe³, das Methylsignal liegt bei τ 8,05.

Bei der Verseifung von **6** kommt es in einer komplizierten Reaktionsfolge direkt zur Bildung des 2,6-Dimethyl-5-benzoyl-pyrons-(4)³ (**8**), welches über ein entsprechendes 3-Acetylderivat und eine nachfolgende α -Acyllacton-Umlagerung entstanden sein muß.

Auf Grund der Entstehung verschiedener Endprodukte aus Malonylchlorid bzw. C_3O_2 mit Benzoylacetone ist abschließend noch das Verhalten der beiden isomeren 4-Hydroxy-pyrone-(2) (**2** und **3**) gegenüber C_3O_2 untersucht worden.

Setzt man nun 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**3**) unter den gleichen Bedingungen, wie sie vorher beschrieben worden sind, mit C_3O_2 um, so fällt in guter Ausbeute (61% d. Th.) als einziges Produkt **6** an. Im Falle des isomeren 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyrons-(2) (**2**) entsteht

⁵ E. Ziegler und H. Junek, *Mh. Chem.* **89**, 323 (1958).

⁶ W. Borsche und W. Peter, *Ann. Chem.* **433**, 148 (1927).

6 kann einheitlich auch aus 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) (**3**) und C_3O_2 dargestellt werden. 0,5 g **3** und 2 g Kohlensuboxid, gelöst in absol. Tetrahydrofuran, beläßt man in Gegenwart einiger Tropfen konz. H_2SO_4 4 Tage bei 20°. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus *THF* umkristallisiert. Farblose Nadeln, die bei 229° (u. Zers.) schmelzen. Ausb. 0,4 g (61,4% d. Th.).

2. 3-Acetyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyron-(2) (7)

a) Durch HCl-Abbau von 5

Eine Lösung von 5 g **5** in 150 ml konz. HCl und 100 ml Dioxan läßt man 2 Stdn. unter Rückfluß sieden. Der ölige Rückstand wird mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Extraktionsmittels ist es möglich, die Substanz aus NaOH/HCl umzufällen. Aus Äthanol werden 2 g (51,8% d. Th.) vom Schmp. 167° erhalten.

$C_{13}H_{10}O_4$. Ber. C 67,80, H 4,30. Gef. C 67,93, H 4,47.

b) Durch Acetylierung von 4-Hydroxy-6-phenyl-pyron-(2)

1,5 g Pyron werden in 40 ml Eisessig und 2 ml $POCl_3$ gelöst und 7 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Beenden der Reaktion läßt man abkühlen und saugt das Produkt ab, welches aus Alkohol in farblosen Blättchen kristallisiert. Schmp. 167°, Ausb. 1,2 g (65% d. Th.).

3. 2,6-Dimethyl-5-benzoyl-pyron-(4)³ (8) aus 6

Zu einer Mischung von 40 ml konz. HCl und 40 ml Dioxan gibt man 1 g **6** und erhitzt 2 Stdn. zum Sieden. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird 2*n*-NaOH bis zur alkal. Reaktion zugesetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Extrakt erhält man farblose Kristalle, welche sich aus CCl_4 /Petroläther (*PÄ*) umkristallisieren lassen. Ausb. 0,4 g (53% d. Th.) **8**, Schmp. 97°.

8 ist von uns schon früher³ durch α -Acyllactonumlagerung aus 3-Acetyl-4-hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyron-(2) dargestellt worden und erweist sich mit dem oben beschriebenen Präparat identisch.

4. 2-Methyl-6-phenyl-pyron-(4)⁶

Die Reaktionsmischung aus 1,5 g **7**, 50 ml Dioxan und 60 ml konz. HCl wird 12 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend zur Trockne eingedampft. Das hierbei entstehende Hydrochlorid zersetzt man mit 2*n*-NaOH und kristallisiert dann aus *PÄ* um. Ausb. 0,9 g (75% d. Th.). Der Schmp. von 79° stimmt mit dem in der Literatur⁶ angegebenen überein.

5. Über die Bildung von 4, 5 und 6 aus 2 und C_3O_2

Man löst 1,5 g 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyron-(2) (**2**) in 30 ml *THF*, fügt einen Überschuß an C_3O_2 und einige Tropfen konz. H_2SO_4 zu und läßt die Reaktionsmischung eine Woche bei 20° stehen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man ein rotes, öliges Produkt, welches beim Anreiben mit Äther zu Kristallen erstarrt.

Die Trennung des Gemisches in die einzelnen Bestandteile **4**, **5** und **6** erfolgt im allgemeinen wie unter 1. angegeben, wobei das Auftreten von **4** große Schwierigkeiten bei der Reinigung bereitet. **5** kann aus *THF* rein er-

halten werden. Die Mutterlauge, welche noch **4** und **6** enthält, wird nun vorsichtig bis zum Auftreten einer schwachen Trübung mit Äther versetzt und der Niederschlag, welcher sich nach einiger Zeit gebildet hat, abgesaugt. Dieser Vorgang ist oftmals zu wiederholen, wobei die Anreicherung der Komponenten im Niederschlag (**6**) und in der Lösung (**4**) laufend dünnschichtchromatographisch (Essigester/Methanol/Eisessig 80 : 1 : 1) untersucht wird.

$R_f \times 100 = 56,5$ (**5**), $R_f \times 100 = 47,5$ (**6**) und $R_f \times 100 = 30,6$ (**4**).

Ausb. 1 g (51,4% d. Th.), bestehend aus **4**, **5** und **6**.

4-Hydroxy-7-phenyl-8-acetyl-2H, 5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (**4**)

bildet hellgelbe Nadeln, welche bei 180° schmelzen.

C₁₆H₁₀O₆. Ber. C 64,43, H 3,37. Gef. C 64,56, H 3,52.

6. **5** durch Entacetylierung von **4**

Eine Lösung von 0,5 g **4** in 5 ml 90proz. H₂SO₄ wird 2 Min. auf 160° erhitzt und die Reaktionsmischung in Eiswasser eingetragen. Aus THF gelbe Nadeln vom Schmp. 261°. Ausb. 0,1 g (24% d. Th.).