

Synthesen von Heterocyclen, 111. Mitt.:

Zur Umsetzung von Benzoylacetone und seinen Derivaten
mit Malonylchlorid

Von

M. Eder, E. Ziegler und E. Prewedourakis

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 5. März 1968)

Der Vorgang der thermischen Umlagerung des 4-Hydroxy-5-acetyl-6-phenyl-pyrone-(2) (**1**) zum 4-Hydroxy-5-benzoyl-6-methyl-pyrone-(2) (**4**) wird an Hand weiterer Beispiele studiert und ferner der Einfluß der Substituenten am C-5 bzw. C-6 des Lactonringes untersucht.

An investigation of more examples of the thermal rearrangement of 5-acetyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyrone-(2) to 5-benzoyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrone-(2) was carried out, it showed the influence of substituents at C-5 and C-6 of the lactone ring.

In einer vorhergehenden Mitteilung konnten *Ziegler* und *Hradetzky*¹ eindeutig zeigen, daß die beiden von *Butt* und *Elvidge*² bei der Reaktion von Benzoylacetone mit Malonylchlorid erhaltenen Pyrone keineswegs Tautomere, sondern Stellungsisomere (**1** und **4**) sind, deren Bildung durch eine Acylspaltung des Lactonringes zustande kommt.

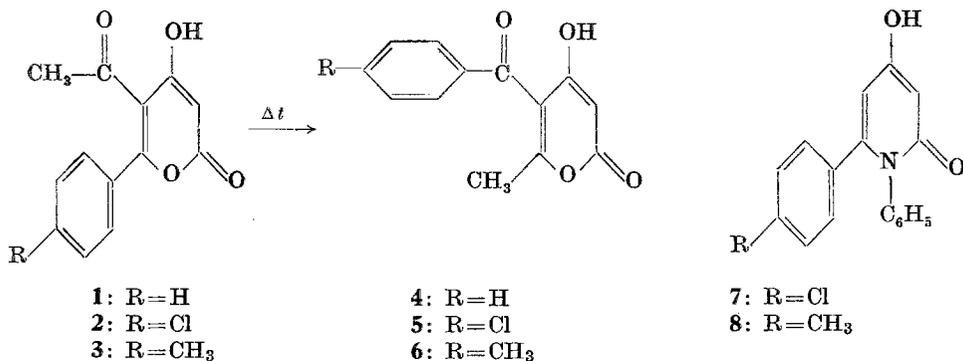
Es sollte nun festgestellt werden, ob auch bei Abkömmlingen von **1** eine derartige Isomerisierung nachweisbar bzw. überhaupt möglich ist.

Zu diesem Zweck sind nach dem Verfahren von *Butt* und *Elvidge*² weitere aromatisch-aliphatische β -Diketone mit Malonylchlorid zur Reaktion gebracht und jeweils, wie leicht feststellbar ist, Substanzgemische (**2** und **5** bzw. **3** und **6**) erhalten worden. Die reinen 5-Acetylisomeren **2** und **3** lassen sich nach *Ziegler* und *Hradetzky*¹ auch über die

¹ *E. Ziegler* und *F. Hradetzky*, *Mh. Chem.* **97**, 710 (1966).

² *M. A. Butt* und *I. A. Elvidge*, *J. Chem. Soc.* [London] **1963**, 4483.

entsprechenden Anile der Diketone herstellen. Allerdings bilden sich hierbei neben den gewünschten Pyronen **2** und **3** noch in geringen Mengen die Pyridone **7** und **8**, welche aber leicht abtrennbar sind.



Auch beim Erhitzen der Verbindungen **2** und **3** auf ihre Schmelzpunkte tritt quantitative Umlagerung zu **5** bzw. **6** ein. Die Strukturzuordnung der Isomeren läßt sich mit Hilfe der NMR-Spektren vornehmen.

Kernresonanzspektren von **2**, **3**, **5** und **6** in CF₃COOH⁺ bzw. in (CD₃)₂SO⁺⁺ (τ in ppm):

	2		3⁺	
Singlett	2,3	Singlett	2,5	(4H) arom. H
Singlett	3,8	Singlett	4,48	(H) —C=CH
Singlett	7,8	Singlett	7,67	(3H) O=C—CH ₃
		Singlett	7,62	(3H) C ₆ H ₄ CH ₃ (p)
	5		6⁺⁺	
Quadruplett	1,9—2,5	Quadruplett	2,1—2,8	(4H) arom. H
Singlett	3,7	Singlett	4,58	(H) —C=CH
Singlett	7,7	Singlett	7,9	(3H) —C=C—CH ₃
		Singlett	7,59	(3H) C ₆ H ₄ CH ₃ (p)

Der Unterschied bei den Aromatensignalen der Isomeren ist hier sehr deutlich zu sehen. **2** und **3** weisen ein Singlett in der Intensität 4H auf, was für den an der C=C-Doppelbindung befindlichen Phenylkern spricht. Die Aufspaltung dieses Signals bei **5** und **6** zu einem Quadruplett läßt

darauf schließen, daß hier die R · C₆H₄—C $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$ —O-Gruppierung vorliegt.

Als Erklärung für diese an **2** und **3** festgestellte Unbeständigkeit führen Ziegler und Hradetzky¹ an, daß bei Lactonen, die am C-6 eine Phenylgruppe tragen, durch den —I-Effekt derselben die Acyl-Sauerstoffbindung relativ labil ist. Dagegen hat eine Methylgruppe am C-6 die entgegengesetzte Wirkung. Der Bindung vom Ringsauerstoff zum C-2 kommt hier größere Stabilität und somit auch größere Bildungsneigung zu.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der *J. R. Geigy AG*, Basel, zu Dank verpflichtet. Ferner danken wir Herrn Dr. *H. Sterk* am hiesigen Institut für die Aufnahme und Auswertung der Spektren.

Experimenteller Teil

1. 5-Acetyl-6-p-chlorphenyl-4-hydroxy-2-pyron (2)

12 g p-Chlor-benzoylacetone-anil, gelöst in Toluol, werden mit 6,5 g Malonylchlorid versetzt und das sofort anfallende Öl in heißem 85proz. Äthanol aufgenommen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man farblose Kristalle, die aus verd. Äthanol kristallisierbar sind. Ausb. 7 g (60,5% d. Th.); Schmp. 178°.

$C_{13}H_9ClO_4$. Ber. Cl 13,38. Gef. Cl 13,40.

2. 5-p-Chlorbenzoyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyron (5)

a) Durch Erhitzen von **2** über seinen Schmp.

b) Eine Mischung von 5 g p-Chlorbenzoylacetone und 4 g Malonylchlorid wird auf 100° bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung erhitzt, die kristalline Masse mit Äther angerieben und isoliert. Man erhält so 4,3 g (64,3% d. Th.) eines Gemisches, bestehend aus **2** und **5** und trennt dieses mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie¹ auf. Schmp. 212°.

$C_{13}H_9ClO_4$. Ber. Cl 13,38. Gef. Cl 13,22.

3. 5-Acetyl-4-hydroxy-6-p-toluoyl-2-pyron (3)

Nach der unter 1. angegebenen Vorschrift erhält man aus 17,5 g p-Toluoylacetone-anil und 10 g Malonylchlorid 13,4 g (78,7% d. Th.) **3** vom Schmp. 172°.

$C_{14}H_{12}O_4$. Ber. C 68,85, H 4,95. Gef. C 68,71, H 4,87.

4. 4-Hydroxy-6-methyl-5-p-toluoyl-2-pyron (6)

a) Durch Erhitzen von **3** über 172°.

b) 10 g p-Toluoylacetone und 5,8 g Malonylchlorid werden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Anreiben mit Äther erhält man 7,5 g (54,3% d. Th.) an Isomeren-gemisch (**3** und **6**), das dünn-schichtchromatographisch¹ aufgetrennt wird. Aus Äthanol Kristalle vom Schmp. 218,3°.

$C_{14}H_{12}O_4$. Ber. C 68,85, H 4,95. Gef. C 68,63, H 5,06.

5. 5-Acetyl-6-butyl-4-hydroxy-2-pyron (15)

2 g Oktan-2,4-dione werden in 30 ml Cyclohexan gelöst, mit 2 g Malonylchlorid versetzt und anschließend erhitzt. Bald scheidet sich unter HCl-Entwicklung ein rotes Öl ab, welches innerhalb 3 Stdn. in Lösung geht. Gegen Ende der Reaktion fällt das Isomeren-gemisch (**15** und **9**) im Verhältnis von etwa 12 : 1 an. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 1,9 g (65% d. Th.) der einheitlichen Verbindung **15** vom Schmp. 109°.

$C_{11}H_{14}O_4$. Ber. C 62,84, H 6,71. Gef. C 62,97, H 6,57.

Aus den Mutterlaugen läßt sich in geringer Menge die isomere Verbindung **9** vom Schmp. 115° isolieren.

6. Darstellung der Pyrone **9** bis **11**

Es wird die Lösung des entsprechenden β -Diketon-anils in Toluol mit Malonylchlorid versetzt, das anfallende Reaktionsprodukt in 80proz. Äthanol aufgenommen und dann zur Trockene eingedampft. Aus dem verbleibenden Rückstand holt man das jeweilige Pyron mit Äther heraus und kristallisiert aus $\text{CCl}_4/\text{P}\ddot{\text{A}}$ um.

a) 5-Butyryl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyron (**9**)

Aus 9,5 g Oktandion-anil und 6,1 g Malonylchlorid erhält man 4,6 g (54% d. Th.) **9** vom Schmp. 115°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 62,84, H 6,71. Gef. C 62,97, H 6,57.

b) 4-Hydroxy-6-methyl-5-valeroyl-2-pyron (**10**)

3,9 g Nonandion-anil und 2,2 g Malonylchlorid geben 2,1 g (57,8% d. Th.) **10** vom Schmp. 109°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Ber. C 64,28, H 7,10. Gef. C 64,19, H 7,05.

c) 5-Caproyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyron (**11**)

Aus 10,5 g Dekandion-anil und 6,1 g Malonylchlorid entstehen 4,8 g (50% d. Th.) vom Schmp. 104°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Ber. C 65,53, H 7,62. Gef. C 65,39, H 7,76.

7. Gewinnung der Pyridone **7**, **8** und **12** bis **14**

Der nach der Isolierung des jeweiligen Pyrons verbleibende Rückstand (s. d.) wird mit H_2O behandelt, um Anilin · HCl zu entfernen. Anschließend kristallisiert man aus Äthanol um.

Nr.	Schmp., °C	Ausb., % d.Th.	Summenformel	Analysen	
				Ber.	Gef.
7	299	24,3	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$	Cl 10,44	Cl 10,26
8	310	19,7	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	N 4,39	N 4,42
12	210	9,0	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	N 4,91	N 4,92
13	193	12,3	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	N 4,68	N 4,90
14	176	15,6	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	N 4,47	N 4,78