

Zur Chemie der Meldrumsäure, 2. Mitt.**

(Synthesen von Heterocyclen, 155. Mitt.)

Von

H. Junek*, E. Ziegler und Ursula Herzog

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 19. April 1971)

Syntheses of Heterocycles, CLV: Contributions to the Chemistry of Meldrum-Acid, II

Thermolysis of *Meldrum* acid with acetylacetone-imine yields 4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-nicotinic acid, with benzoylacetone-imine 4-methyl-2-oxo-6-phenyl-2*H*-pyran-3-carboxylic acid is obtained. Pyrono derivatives are formed from 1,3-diketones.

Die Thermolyse von *Meldrumsäure* mit Acetylacetonimin liefert 4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-nicotinsäure, während mit Benzoylacetonimin die 4-Methyl-2-oxo-6-phenyl-2*H*-pyran-3-carbonsäure entsteht. Aus 1,3-Diketonen werden die entsprechenden Pyronoverbindungen erhalten.

Enolisierbare Ringverbindungen cyclisieren sich nach *Ziegler, Junek und Herzog*¹ beim Erhitzen mit *Meldrumsäure* zu Malonyl-Heterocyclen. Anschließend soll nun über das Verhalten der *Meldrumsäure* (1) gegenüber acyclischen Enaminketonen bzw. 1,3-Diketonen berichtet werden.

Prim. und sek. Enamine bzw. Enaminketone können nach *Ziegler und Hradetzky*² mit Kohlensuboxyd zu 4-Hydroxy-pyridonen reagieren. Die Synthese solcher Produkte gelingt auch aus Enaminen mit Malonsäure in Ac_2O .

Aus Acetylacetonimin (2 a) und 1 bei 130—140° entsteht nun überraschenderweise nicht das zu erwartende und schon beschriebene 5-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon², sondern die von *Knoevenagel* und *Cremer*³ synthetisierte 4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-nicotinsäure

* Herrn Univ.-Prof. Dr. M. Pailer, Wien, mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Aus technischen Gründen erscheint die 1. Mitt. dieser Reihe¹ im folgenden Heft.

¹ E. Ziegler, H. Junek und Ursula Herzog, Mh. Chem., im Druck.

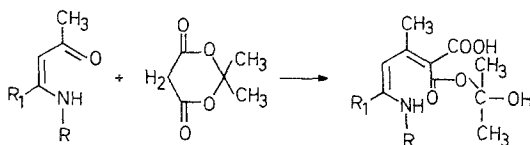
² E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

³ E. Knoevenagel und W. Cremer, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2390 (1902).

(3 a). Die Struktur dieser Verbindung ist gesichert, denn beim Erhitzen über ihren Schmp. spaltet sie CO_2 ab zum ebenfalls schon bekannten Pyridon 3 b.

Bei der Thermolyse von 1 mit Benzoylacetimin (2 b) kommt es jedoch zur Bildung eines N-freien Produktes der Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$, das bei einer Umsetzung mit Ammoniak in die bereits in der Literatur⁴ erwähnte 4-Methyl-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydro-nicotinsäure (3 d) überführbar ist und daher als 4-Methyl-2-oxo-6-phenyl-2*H*-pyran-3-carbonsäure (3 c) aufzufassen ist.

Zur Pyran-carbonsäure 3 c kommt man auch beim Erhitzen von Benzoylacetanil (2 c) mit 1 auf 80° , wobei Anilin abgespalten wird. Acetylacetanil gibt jedoch in Gegenwart von 1 Acetanilid. Analog verhält sich das p-Toluidid des Acetylacetons.

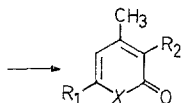


2 a: R = H, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$

b: R = H, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$

c: R = $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$

1



3 a: X = NH, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{COOH}$

b: X = NH, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$

c: X = O, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{COOH}$

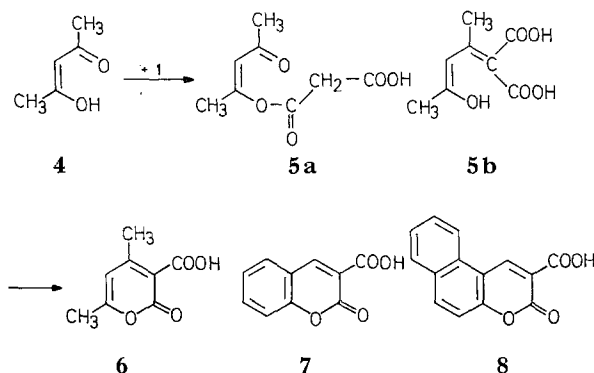
d: X = NH, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{COOH}$

Im Falle der angeführten Reaktionen erfolgt offenbar vorerst eine Kondensation, wobei das freiwerdende H_2O das Primärprodukt zu einem Malonsäurederivat hydrolysiert, das dann nach Abspaltung von Aceton zum entsprechenden Pyridon bzw. Pyron reagiert.

Auch Acetylacetone (viell. als Enol) kondensiert sich mit 1, hier unter Bildung eines isolierbaren Zwischenproduktes, dem wohl die Struktur 5 a oder 5 b zugeordnet werden kann. Da diese Verbindung sehr instabil ist, läßt sich eine exakte Entscheidung zwischen Struktur 5 a bzw. 5 b nicht treffen. Mit 6*n*-HCl läßt sich dieses labile Zwischenprodukt in die 4,6-Dimethyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-carbonsäure (6) um-

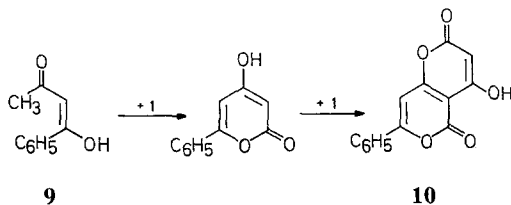
⁴ A. Dornow und E. Neuse, Chem. Ber. **84**, 296 (1951).

wandeln. Es sei noch erwähnt, daß sich sowohl **5 a—b** als auch **6** mit wäßr. Ammoniak bei 20° in die bekannte 4.6-Dimethyl-2-oxo-1.2-dihydro-nicotinsäure (**3 a**) überführen lassen.



Hydroxyaldehyde der aromatischen Reihe eignen sich besonders gut für eine Kondensation mit **1**. So sind aus Salicylaldehyd bzw. 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd die Cumarin-3-carbonsäure (**7**)⁵ bzw. die 5.6-Benzocumarin-3-carbonsäure (**8**)⁶ leicht zugänglich.

Eigenartig und wenig übersichtlich verläuft die Reaktion zwischen Benzoylacetone (**9**) und Meldrumsäure (**1**). Als Endprodukt entsteht, wie durch Mischschmp. und IR-Spektren beweisbar ist, 4-Hydroxy-7-phenyl-2H.5H-pyrano[4.3-b]pyran-2.5-dion (**10**), das am besten aus **9** und C₃O₂ hergestellt wird⁷.



Demnach müßte vorerst über eine Ringöffnungsreaktion ein offenkettiges Produkt entstehen, das dann unter Aceton- und H₂O-Abspaltung und zusätzlich durch den Verlust einer Acetylgruppe in das 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyrone übergehen sollte, womit die Voraussetzung für einen weiteren Angriff eines zweiten Moleküls Meldrumsäure gegeben und somit eine Cyclisierung zum Endprodukt **10** möglich ist.

⁵ C. M. Stuart, J. Chem. Soc. **1886**, 366.

⁶ E. Knoevenagel und F. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4484 (1904).

⁷ E. Ziegler, M. Eder, F. Hradetzky und E. Prewedourakis, Mh. Chem. **98**, 2431 (1967).

Wir danken der Ciba-Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. 4,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-nicotinsäure (**3 a**)

Man erhitzt 4 g Acetylacetonimin (**2 a**) mit 7 g Meldrumsäure 20 Min. auf 135°. Der erkaltete Rückstand erstarrt beim Anreiben mit Äthanol—Wasser kristallin (Ausb. 0.65 g = 10% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 251°.

$C_8H_9NO_3$. Ber. C 57.48, H 5.42, N 8.38.
Gef. C 57.51, H 5.63, N 8.30.

Beim Erhitzen von **3 a** über den Schmp. wird das von Knoevenagel und Cremer³ beschriebene Pyridon (**3 b**) durch Decarboxylierung erhalten.

2. 4-Methyl-2-oxo-6-phenyl-2H-pyran-3-carbonsäure (**3 c**)

2 g Benzoylacetoneimin (**2 b**) und 3 g Meldrumsäure werden 15 Min. auf 120—125° gehalten, der Rückstand mit wenig Äthanol verrieben und abgesaugt. Gelbliche Nadeln aus Äthanol, Schmp. 160° (Ausb. 1 g = 35% d. Th.).

$C_{13}H_{10}O_4$. Ber. C 67.82, H 4.38. Gef. C 67.93, H 4.36.

IR (KBr): 1730 K (CO-Pyron), 1670 K (COOH), 1600 K (C=C-Doppelbindung).

NMR (in DMSO): 2.4 ppm Methylgruppe, 7.2 ppm olefinisches Proton, 7.5—8 ppm Aromat.

3. 4-Methyl-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydro-nicotinsäure (**3 d**)

1 g **3 c** wird in 25 ml konz. NH_3 gelöst und 120 Stdn. bei 20° belassen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und zur Trockne gebracht (Ausb. 0.3 g = 28% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 281°.

$C_{13}H_{11}NO_3$. Ber. C 68.11, H 4.84, N 6.11.
Gef. C 68.17, H 4.80, N 6.18.

4. 4,6-Dimethyl-2-oxo-2H-pyran-3-carbonsäure (**6**)

Die Thermolyse von 3 g Acetylaceton und 4.3 g Meldrumsäure bei 135° führt nach 20 Min. zu einem Reaktionsgemisch, aus welchem nach dem Erkalten durch Aufnehmen mit Äther das Zwischenprodukt **5 a—b** in einer Menge von 1 g isoliert werden kann. Farblose Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 159°.

$C_8H_{10}O_5$. Ber. C 51.61, H 5.41. Gef. C 51.31, H 5.70.

Man erhitzt 0.4 g **5 a—b** in 15 ml 6*n*-HCl, die 25% Isopropylalkohol enthält, 30 Min. zum Sieden, dampft im Vak. ein und nimmt den Rückstand in Äther auf. Nach Filtration wird erneut eingedunstet und das erhaltene Produkt (0.16 g = 44% d. Th.) aus Benzol—Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 117°.

$C_8H_8O_4$. Ber. C 57.14, H 4.80. Gef. C 57.24, H 4.73.

IR (KBr): 1730 K (CO-Pyron), 1680 K (COOH), 1610 K (C=C-Doppelbindung).

NMR (in CDCl_3): 2.4 und 2.7 ppm Methylgruppen, 6.3 ppm olefinisches Proton.

5. *Cumarin-3-carbonsäure* (7)

2.4 g Salicylaldehyd, 2.8 g *Meldrumsäure*, 15 Min. 100°, Aufnehmen mit Äthanol, Ausb. 2 g = 54% d. Th. Farblose Nadeln, Schmp. (aus Benzol) 190°. Identifizierung durch Mischschmp. und IR-Spektrum.

6. *5.6-Benzocumarin-3-carbonsäure* (8)

1 g 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd, 1 g *Meldrumsäure*, 30 Min. 85°, Aufnehmen mit Äthanol, Ausb. 0.6 g = 43% d. Th. Gelbliche Nadeln, Schmp. (aus Eisessig) 234°. Identifizierung durch Mischschmp. und IR-Spektrum.

7. *4-Hydroxy-7-phenyl-2H.5H-pyrano[4,3-b]pyran-2.5-dion* (10)

4 g Benzoylacetone (9), 7 g *Meldrumsäure*, 10 Min. 135°, Anreiben mit Äthanol, Ausb. 1 g = 16% d. Th. Gelbliche Nadeln aus *THF*, Schmp. 250°.

Identifizierung durch Mischschmp. mit dem nach Lit.⁷ hergestellten Produkt.