

Zur Chemie der Meldrumsäure

Synthesen von Heterocyclen, 157. Mitt.

Von

E. Ziegler*, H. Junek und Ursula Herzog

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 24. Februar 1971)

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

The enolic form of cyclic compounds like 4-hydroxycoumarin, -2-pyroneones, -2-pyridones and cyclohexane-1,3-diones yields malonyl heterocycles by heating with *Meldrum acid*.

Enolisierbare Ringverbindungen vom Typ des 4-Hydroxycumarins, -2-pyroneons und -2-pyridons sowie des 1,3-Cyclohexandions schließen beim Erhitzen mit *Meldrumsäure* Ringe zu Malonyl-heterocyclen.

Erhitzt man 4-Hydroxycoumarin (**1**) mit *Meldrumsäure* (**2 a**, 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) für kurze Zeit auf 140°, so setzt unter Gasentwicklung eine heftige Reaktion ein, nach deren Beendigung die Schmelze erstarrt. Aus ihr läßt sich in guter Ausbeute eine Verbindung C₁₂H₆O₅ isolieren, welche mit dem von *Ziegler* und *Junek*¹ beschriebenen 4-Hydroxy-2*H*,5*H*-pyrano[3,2-*c*][1]benzopyran-2,5-dion (**3 a**) identisch ist.

Solche Hydroxy-pyrano-benzopyrandione lassen sich durch Verschmelzen von **1** mit Malonsäure-diphenylestern darstellen¹, ferner aus Phenol und Malonsäure²; schließlich sei noch auf die cyclisierende Addition von Kohlen-suboxyd³ (C₃O₂) an **1** hingewiesen. Bei diesen Reaktionen treten, wie wiederholt nachgewiesen worden ist, als besonders reaktive Zwischenprodukte Ketene auf, die sich alle von der Ketencarbonsäure⁴ ableiten lassen.

Ob nun auch bei der Thermolyse der *Meldrumsäure* in Gegenwart von **1** Ketenderivate als Zwischenprodukte auftreten, kann derzeit nicht

* Herrn Prof. Dr. H. Nowotny gewidmet.

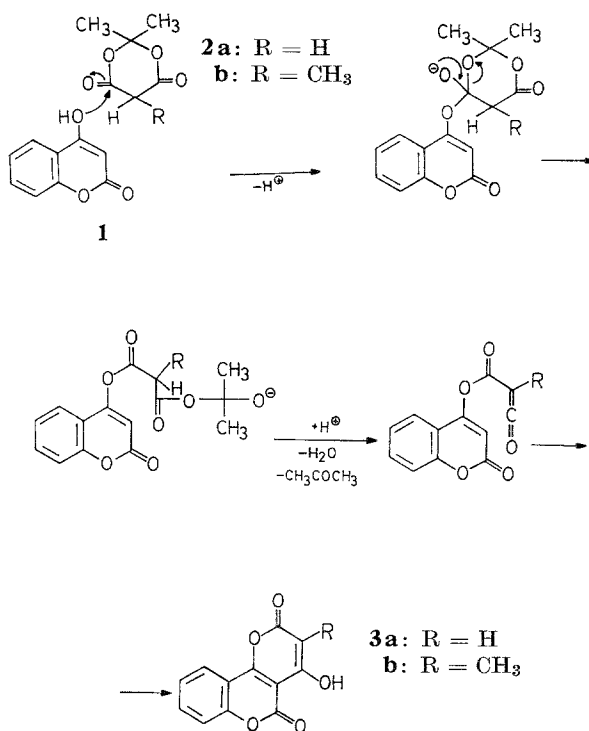
¹ E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **86**, 506 (1955).

² E. Ziegler, H. Junek und G. Wildtgrube, Mh. Chem. **87**, 386 (1956).

³ E. Ziegler, H. Junek und H. Biemann, Mh. Chem. **92**, 927 (1961).

⁴ E. Ziegler, Chimia **24**, 62 (1970).

mit Sicherheit gesagt werden. Im Prinzip wäre es auch möglich, daß aus **2 a** vorerst C_3O_2 entsteht und dieses dann mit **1** reagiert. Ott⁵ gelang es nämlich, bei der Thermolyse der *Meldrumsäure* die Entstehung von C_3O_2 — aber nur in sehr geringer Menge (etwa 5% d. Th.) — nachzuweisen. Da nun bei der geschilderten Reaktion eine hohe Ausbeute an **3 a** festzustellen ist, kommt C_3O_2 als Cyclisierungsreagens wohl nicht in Frage. Die geschilderten Tatsachen sprechen daher eher für das Auftreten von Ketencarbonsäure-estern als Zwischenprodukte, wie dies im nachstehenden Formelbild angedeutet ist.



Im Primärschritt müßte eine o-Acylierung im Sinne eines nukleophilen Angriffes durch den Hydroxylsauerstoff von **1** an **2 a** angenommen werden. Als Folge sollte eine Ringöffnung der *Meldrumsäure* in Betracht gezogen und aus dem entstehenden Halbestер der Malonsäure das gebundene Aceton abgespalten werden. Durch anschließende Dehydratisierung ist die Möglichkeit der Bildung eines Ketencarbonsäure-esters gegeben, womit eine Cyclisierung zu **3 a** gesichert wäre.

⁵ E. Ott, Ann. Chem. **401**, 159 (1913).

Diese Cyclisierungsreaktion läßt sich auch allgemein auf 4-Hydroxy-2-pyrone und 4-Hydroxy-2-pyridone übertragen.

So setzt sich 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyron (**4 a**) unter analogen Bedingungen mit **2 a** zum 4-Hydroxy-7-methyl-2*H*,5*H*-pyrano-[4,3-*b*]-pyran-2,5-dion (**5 a**) um. Die Verbindung **4 b** führt entsprechend zu **5 b**. Sowohl **5 a** als auch **5 b** sind bereits von *Hradetzky* und *Ziegler*⁶ aus **4 a** bzw. **4 b** und C₃O₂ synthetisiert worden. Mit **2 b** gelangt man folgerichtig zu den Pyrano-pyranonen **5 c** bzw. **5 d**.



4 a: X = O, R₁ = H

b: X = O, R₁ = COCH₃

c: X = NH, R₁ = H

d: X = NH, R₁ = COCH₃

5 a: X = O, R = R₁ = H

b: X = O, R = H, R₁ = COCH₃

c: X = O, R = CH₃, R₁ = H

d: X = O, R = CH₃, R₁ = COCH₃

e: X = NH, R = R₁ = H

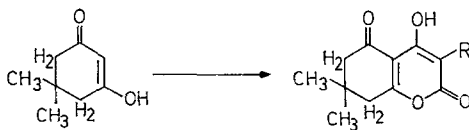
f: X = NH, R = H, R₁ = COCH₃

g: X = NH, R = CH₃, R₁ = COCH₃

In gleicher Weise reagieren die 4-Hydroxy-2-pyridone **4 c** und **4 d** mit **2 a** bzw. **2 b** zu den entsprechenden 4-Hydroxy-5,6-dihydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridin-2,5-dionen **5 e—g**.

Auch 5,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion (**6**, Dimedon) vermag in seiner enolisierten Form mit **2 a** bzw. **2 b** zu **7 a** bzw. **7 b** zu reagieren.

4-Hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromen-2,5-dion (**7 a**) ist, wenn auch in wesentlich geringerer Ausbeute, kürzlich von *Omori* und Mitarb.⁷ aus Dimedon und C₃O₂ synthetisiert worden.



6

7a: R = H

b: R = CH₃

Die angeführten Beispiele zeigen, daß *Meldrumsäure* und ihre Derivate mit cyclischen Enolen zu „Malonylheterocyclen“ reagieren,

⁶ *F. Hradetzky* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **97**, 398 (1966).

⁷ *A. Omori*, *N. Sonoda*, *Y. Uchida* und *S. Tsusumi*, Bull. Chem. Soc. Jap. **1969**, 3233.

eine Methode, die einen sehr einfachen Weg zum Aufbau dieser Körperklasse darstellt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der Ciba-Geigy AG, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1. 4-Hydroxy-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-2,5-dion (**3 a**)

1,6 g 4-Hydroxycumarin und 3,2 g Meldrumsäure werden vermengt und 10 Min. auf 140° erhitzt. Den erstarrten Rückstand behandelt man mit Äthanol in der Hitze, wobei **3 a** ungelöst zurückbleibt. Gelbe Plättchen aus Eisessig (2 g = 88% d. Th.), die bei 253° schmelzen.

$C_{12}H_6O_5$. Ber. C 62,61, H 2,62. Gef. C 62,60, H 2,67.

Die Identität mit dem nach Ziegler und Junek¹ hergestellten Vergleichspräparat wird durch Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum nachgewiesen.

2. 4-Hydroxy-3-methyl-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-2,5-dion (**3 b**)

Aus 1 g 4-Hydroxycumarin und 2 g Methylmeldrumsäure (**2 b**) erhält man analog zu 1. 0,4 g **3 b**; Ausb. 0,4 g = 26% d. Th. Farblose Plättchen aus Eisessig oder THF, Schmp. 234°.

$C_{13}H_8O_5$. Ber. C 63,94, H 3,30. Gef. C 63,81, H 3,28.

3. 4-Hydroxy-7-methyl-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (**5 a**)

Ansatz: 0,9 g 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyron (**4 a**), 1,8 g **2 a**, 6 Min. 140°, Anreiben mit Äthanol. Ausb. 0,3 g = 22% d. Th. Gelbliche Plättchen, Schmp. (aus Eisessig) 226°.

$C_9H_6O_5$. Ber. C 55,69, H 3,12. Gef. C 55,56, H 3,07.

4. 8-Acetyl-4-hydroxy-7-methyl-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (**5 b**)

Ansatz: 1 g 5-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyron (**4 b**), 1,5 g **2 a**, 15 Min. 140°, Anreiben mit Äthanol, Ausb. 0,9 g = 64% d. Th. Gelbliche Plättchen, Schmp. (aus Äthanol) 176°. Der Mischschmp. mit der nach Hradetzky und Ziegler⁶ hergestellten Vergleichssubstanz zeigt keine Depression.

5. 4-Hydroxy-3,7-dimethyl-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (**5 c**)

Ansatz: 0,9 g **4 a**, 1,2 g **2 b**, 20 Min. 140°. Aus Äthanol farblose Plättchen, Schmp. 212°, Ausb. 0,3 g = 20% d. Th.

$C_{10}H_8O_5$. Ber. C 57,70, H 3,87. Gef. C 57,89, H 3,81.

6. 8-Acetyl-4-hydroxy-3,7-dimethyl-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-2,5-dion (**5 d**)

Ansatz: 0,5 g **4 b**, 0,7 g **2 b**, 15 Min. 140°, Anreiben mit heißem Äthanol, Ausb. 0,2 g = 26% d. Th. Aus Benzol/Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 145°.

$C_{12}H_{10}O_6$. Ber. C 57,60, H 4,02. Gef. C 57,74, H 4,10.

7. *4-Hydroxy-7-methyl-5,6-dihydro-2H-pyranof[3,2-c]pyridin-2,5-dion (5 e)*

Ansatz: 2 g 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyridon (**4 c**), 5 g **2 a**, 10 Min. 145°, Aufnehmen mit Äthanol, Ausb. 1,4 g = 45% d. Th. Farblose Plättchen aus Eisessig, Schmp. 280° unter Subl.

$C_9H_7NO_4$. Ber. C 55,96, H 3,65, N 7,25.

Gef. C 55,77, H 3,71, N 7,20.

8. *8-Acetyl-4-hydroxy-7-methyl-5,6-dihydro-2H-pyranof[3,2-c]pyridin-2,5-dion (5 f)*

Ansatz: 2,7 g 5-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon (**4 d**), 6,9 g **2 a**, 10 Min. 145°, Aufnehmen in Äthanol, Ausb. 1,8 g = 47% d. Th. Farblose Nadeln (aus Dioxan), Schmp. 261°.

$C_{11}H_9NO_5$. Ber. C 56,18, H 3,86, N 5,96.

Gef. C 56,27, H 3,74, N 5,80.

9. *8-Acetyl-4-hydroxy-3,7-dimethyl-5,6-dihydro-2H-pyranof[3,2-c]pyridin-2,5-dion (5 g)*

Ansatz: 0,5 g **4 d**, 1 g **2 b**, 10 Min. 150°, Digerieren mit heißem Äthanol, Ausb. 0,6 g = 80% d. Th. Farblose Nadeln (aus Eisessig), Schmp. 280° und Subl.

$C_{12}H_{11}NO_5$. Ber. C 57,83, H 4,44, N 5,62.

Gef. C 57,97, H 4,40, N 5,60.

10. *4-Hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromen-2,5-dion (7 a)*

Ansatz: 0,5 g Dimedon, 1 g **2 a**, 6 Min. 140°, Anreiben der Schmelze mit Äthanol führt zur Kristallisation, Ausb. 0,4 g = 54% d. Th. Farblose Spieße (aus Äthanol), Schmp. 138°.

$C_{11}H_{12}O$. Ber. C 63,45, H 5,81. Gef. C 63,59, H 5,84.

11. *4-Hydroxy-3,7,7-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromen-2,5-dion (7 b)*

Ansatz: 0,5 g Dimedon, 1 g **2 b**, 20 Min. 140°, Aufnehmen in wenig Äthanol, Ausb. 0,4 g = 51% d. Th. Farblose Spieße; aus Äthanol Schmp. 119°.

$C_{12}H_{14}O_4$. Ber. C 64,85, H 6,35. Gef. C 64,72, H 6,32.

Die IR- bzw. NMR-Spektren der beschriebenen Verbindungen bestätigen die angegebenen Strukturen.