

80° 1.5 g Brom-pyrimidin. 2. Sdp.<sub>10</sub> 96–98° 4.5 g farblose Flüssigkeit (60 % d. Th., bezogen auf umgesetztes Brom-pyrimidin).

$C_6H_8N_2S$  (140.2) Ber. C 51.39 H 5.75 N 19.98 S 22.87  
Gef. C 51.84 H 5.60 N 19.94 S 22.56

*Pikrat*, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 98°.

$C_6H_8N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$  (369.3) Ber. N 18.97 Gef. N 18.96, 18.90

4.4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 127°.

$C_6H_8N_2S \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$  (506.5) Ber. N 8.30 Gef. N 8.38, 8.58

## KARL-HEINZ BOLTZE und KARLHEINZ HEIDENBLUTH

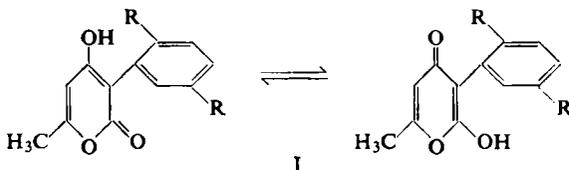
Zur Synthese 3-substituierter 4-Hydroxy-pyrone-(2), I

### Ringschlüsse mit Malonsäure-dichloriden

Aus dem Institut für Pharmakologie der Universität Jena  
(Eingegangen am 22. Mai 1958)

Monosubstituierte Malonsäure-dichloride reagieren mit Acetessigester in etwa 60-proz. Ausbeute zu 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-pyron-(2)-carbon-säure-(5)-äthylestern, die leicht zu den Carbonsäuren verseift und zu 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-pyronen-(2) decarboxyliert werden können.

Die von uns hergestellten Verbindungen des Typs I stehen zum Khellin<sup>1)</sup>, dem 5.8-Dimethoxy-2-methyl-[furano-3'.2':6.7-chromon], in struktureller Beziehung. Nach Aufgliederung des Khellinmoleküls erhoffen wir durch Wandlung des  $\gamma$ -Pyrone-rings in die  $\alpha,\gamma$ -tautomere Form I eine vielseitigere Reaktionsbereitschaft des Moleküls zu erreichen, die durch Substitution in 3-Stellung weiter variiert werden kann. Diese Substituenten vertreten in I gleichzeitig den im Vergleich zum Khellin fehlenden, dort anellierten aromatischen Molekülteil.



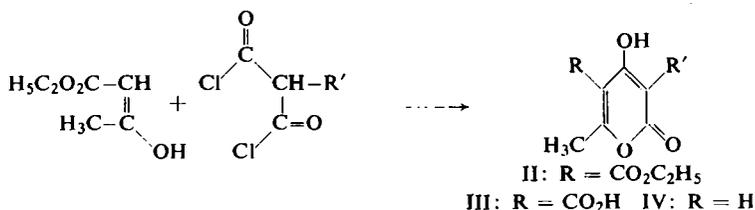
Im Gegensatz zur Chemie der 4-Hydroxy-cumarine, für deren 3-substituierte Derivate mehrere Synthesewege zur Verfügung stehen<sup>2)</sup>, sind auf dem Gebiet der 4-Hydroxy-pyrone-(2) im wesentlichen nur Selbstkondensationsprodukte vom Typus

<sup>1)</sup> W. GRUBER, Österr. Apotheker-Ztg. 5, 120, 158 [1951].

<sup>2)</sup> H. PAULY und K. LOCKEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 28 [1915]; C. MENTZER, D. MOLHO und P. VERCIER, Bull. Soc. chim. France [5] 16, 749 [1949]; [5] 17, 1248 [1950]; M. A. STAHMANN, J. WOLFF und K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. 65, 2285 [1943]; E. ZIEGLER und H. JUNEK, Mh. Chem. 86, 29 [1955]; 87, 212 [1956].

der Dehydracetsäure bekannt<sup>3)</sup> sowie Selbstkondensationsprodukte von Ketenen<sup>4)</sup>. In der Umsetzung monosubstituierter Malonsäure-dichloride mit Acetessigester wurde nun ein gangbarer Weg gefunden, der zur Darstellung 3-alkyl-, -aryl- und -aralkyl-substituierter 4-Hydroxy-pyrone-(2) geeignet ist.

Die Synthese führt über die 5-Carbonsäureester II und die durch Verseifung mit Bariumhydroxyd erhaltenen 5-Carbonsäuren III (Ausb. 65 %), deren Decarboxylierung mittels Chinolins in Nitrobenzol die 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-pyrone-(2) (IV) in Ausbeuten über 90 % liefert:



Die zweifache Acylierung des Acetessigesters verläuft hier ohne Zusatz eines Basenäquivalents unter Chlorwasserstoffentwicklung in zum Teil stark exothermer Reaktion und wird durch anschließendes Erhitzen zu Ende geführt. Die Umsetzung wurde in folgenden Varianten vorgenommen:

- a) ohne Basenzusatz und ohne Lösungsmittel bei 110°
- b) ohne Basenzusatz in siedendem Benzol
- c) mit Mg-Acetessigester in siedendem Benzol
- d) mit Cu-Acetessigester in Äther bei Raumtemperatur
- e) in Pyridin unter Eiskühlung<sup>5)</sup>

Als die günstigsten Verfahren im Hinblick auf Reinheit des Endproduktes und Ausbeute erwiesen sich die Methoden b) und c).

Tab. 1. Übersicht über die Ausbeuten der einzelnen Methoden

Substituent R' in II	Ausb. in % d. Th. nach Methode				
	a	b	c	d	e
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CH <sub>2</sub> -	45	61	58	35	50
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> --	60			24	51
C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> --		51			46
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> --	18	20			19

Die Ester II und die Carbonsäuren III geben mit Eisen(III)-chlorid in Methanol eine intensiv rote Enolreaktion. Bei den decarboxylierten Produkten bleibt wegen des Fehlens einer exocyclischen β-Carbonylgruppe die Komplexbildung aus.

Der Schmelzpunkt des 3-Äthyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrone-(2) stimmt mit dem von J. A. BERSON<sup>6)</sup> angegebenen überein, der diese „Desoxy-dehydracetsäure“ durch katalytische Hydrierung der Dehydracetsäure erhalten hatte.

<sup>3)</sup> F. ARNDT, B. EISTERT, H. SCHOLZ und E. ARON, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2373 [1936]; K. BALENOVIĆ und D. SUNKO, Mh. Chem. **79**, 1 [1948]; F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co AG., Schweiz. Pat. 281279 v. 9. 2. 1950; C. **1953**, 1214.

<sup>4)</sup> E. WEDEKIND und J. HÄEUSSELMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 2297 [1908]; H. STAUDINGER und H. BECKER, Ber. dtsh. chem. Ges. **50**, 1016 [1917].

<sup>5)</sup> K. HEIDENBLUTH, Dissertat. Univ. Jena 1957.

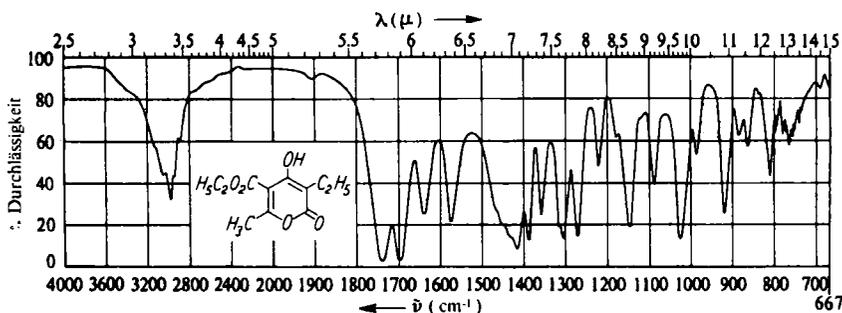
<sup>6)</sup> J. Amer. chem. Soc. **74**, 5174 [1952].

Der Vergleich der IR-Spektren der dargestellten Verbindungen mit dem Spektrum des Triacetsäurelactons (IV,  $R' = H$ ) ergibt weitgehende Übereinstimmung (vgl. Tab. 2). Ein wesentlicher Einfluß der Substitution auf die Lage der Carbonylbanden ist nicht festzustellen; die Alkyl- und Arylgruppen in 3-Stellung zeigen nur einen geringen hypsochromen Effekt, die Carbonylgruppen in 5-Stellung einen ebenfalls geringen bathochromen Effekt. Nach R. H. WILEY und C. H. JARBOE<sup>7)</sup> liegt die Absorptionsbande des Ringcarbonyls der Pyrone-(2) bei 1724/cm; die hier beschriebenen Verbindungen des Typs IV absorbieren jedoch, wie auch das Triacetsäurelacton, zwischen 1695 und 1709/cm. Die 5-Carbonsäureester II zeigen eine zweite Bande um 1739/cm, was annähernd dem Verhalten der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten und der Aroyl-ester entspricht, die nach L. J. BELLAMY<sup>8)</sup> zwischen 1718 und 1730/cm absorbieren.

Die schwache Bande um 1653/cm dürfte in Übereinstimmung mit R. H. WILEY und C. H. JARBOE<sup>7)</sup> dem Pyron-(4)-carbonyl zuzuordnen sein. Das von E. B. REID und W. R. RUBY<sup>9)</sup> untersuchte Dihydropyron, das zur Ausbildung einer  $\gamma$ -Pyronstruktur nicht befähigt ist, zeigt diese Bande nicht. Allerdings kann diese Absorption bei 1653/cm ebenso wie die stärkere Bande bei 1587/cm auch als Ringschwingung des quasi-aromatischen Pyronringes gedeutet werden.

Tab. 2  
Die wichtigsten Banden im IR-Spektrum der dargestellten 4-Hydroxy-pyron-(2)-Derivate

Verb.- Typ	Substituent R'	Lösungs- mittel	Spektrum *) , Wellenzahl in $\text{cm}^{-1}$			
			Ester- C=O	Pyron-(2)- C=O	Pyron-(4)- C=O	Ring- schwingung
II	$\text{C}_2\text{H}_5-$	$\text{CCl}_4$	1736	1686	1631	1562
	$\text{C}_6\text{H}_5-$	$\text{CCl}_4$	1742	1686	1626	1570
	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2-$	$\text{CCl}_4$	1742	1689	1634	1570
III	$\text{C}_6\text{H}_5-$	$\text{CHCl}_3$	1721	1684	1600	1560
IV	H-	$\text{CHCl}_3$	—	1695	1642	1572
	$\text{C}_2\text{H}_5-$	$\text{CHCl}_3$	—	1698	1656	1595
	$\text{C}_6\text{H}_5-$	$\text{CHCl}_3$	—	1709	1658	1587



<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. 78, 625 [1956].

<sup>8)</sup> Ultrarot-Spektrum u. chem. Konstitution, Dr. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1955, S. 143.

<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 73, 1057 [1951].

<sup>\*</sup>) Aufgenommen im Institut f. Physikalische Chemie der Univ. Jena von Herrn Dipl.-Chem. H. DIEBLER und Herrn Dipl.-Phys. H. FISCHER mit Zeiß UR 10.



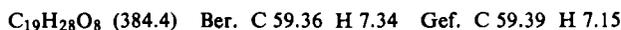
Morgen verrührt man das tieffarbige Reaktionsgemisch mit Eis/Salzsäure unter Zusatz von etwas Äther. Reinigung wie unter a).

*Verseifung der 5-Carbäthoxygruppe:* 0.03 Mol II werden mit 15 g Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O in 50 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verrührt man mit Eis/Salzsäure, saugt nach 2–3 Stdn. ab und kristallisiert aus verd. Äthanol um.

Die 3-Äthylverbindung kann als öliges Rohprodukt verseift werden. Die 3- $\alpha$ -Naphthylverbindung kristallisiert mit 1 Mol. Wasser, das beim Erhitzen in der Trockenpistole abgegeben wird.

*Decarboxylierung:* 0.01 Mol III werden in 15 ccm Nitrobenzol gelöst, 2–3 Tropfen Chinolin zugegeben und die Lösung 15–20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Äther, extrahiert mit Natriumcarbonatlösung und säuert an. Reinigung durch Umkristallisieren aus verd. Äthanol. Die 3- $\alpha$ -Naphthylverbindung kristallisiert mit 1 Mol. Wasser, das oberhalb von 150° abgegeben wird.

*Kondensationsprodukt der vermutlichen Konstitution V:* Aus Diäthylmalonsäure-dichlorid mit Acetessigester nach Methode e). Farblose Kristalle aus Chloroform/Äthanol, keine Färbung mit FeCl<sub>3</sub>. Schmp. im zugeschmolzenen Rohr 215°; im offenen Rohr Sublimation oberhalb von 200°.



Tab. 3. Übersicht über die dargestellten 4-Hydroxy-pyron-(2)-Derivate\*)

Verb.-Typ	Substituent R'	Schmp. °C (unkorr.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H
II	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	34.5	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> (226.2)	Ber. 58.40 6.24 Gef. 58.67 6.45
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	78	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> (274.3)	Ber. 65.68 5.15 Gef. 65.59 5.08
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CH <sub>2</sub> —	110	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> (288.3)	Ber. 66.66 5.60 Gef. 66.90 5.85
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> —	132	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> (324.3)	Ber. 70.39 4.98 Gef. 70.29 5.07
III	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	202	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> (198.2)	Ber. 54.55 5.09 Gef. 54.57 5.12
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	228	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> (246.2)	Ber. 63.41 4.09 Gef. 63.22 4.08
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CH <sub>2</sub> —	198	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> (260.2)	Ber. 64.61 4.68 Gef. 64.33 4.66
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> —	230	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> (296.3)	Ber. 68.92 4.08 Gef. 69.17 4.09
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> —	230	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> ·H <sub>2</sub> O (314.3)	Ber. 64.96 4.79 Gef. 64.81 4.78
IV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —	188	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> (154.2)	Ber. 62.32 6.54 Gef. 62.19 6.55
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	248	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> (202.2)	Ber. 71.28 4.99 Gef. 70.98 5.21
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CH <sub>2</sub> —	168	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> (216.2)	Ber. 72.21 5.59 Gef. 72.10 5.74
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> —	228	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> (252.3)	Ber. 76.18 4.80 Gef. 75.81 4.71
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> —	150	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O (270.3)	Ber. 71.70 5.22 Gef. 71.35 5.35

\*) Die pharmakologischen Untersuchungen der Substanzen werden z. Z. in unserem Institut durchgeführt.