

Fritz Eiden und Helmut Fenner

Untersuchungen an 4-Pyronen, 20¹⁾

Reaktionen von 4-Pyron mit CH-aciden Verbindungen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 18. April 1968)

■
4-Pyron reagiert mit Barbitursäure-Derivaten in Acetanhydrid zu roten Pyrano-pyrimidin-Abkömmlingen des Typs **5**, deren Struktur bewiesen wird. Ein als Nebenprodukt auftretendes Pyranyliden-Derivat (**3**) läßt sich auf unabhängigem Wege darstellen. 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin setzt sich mit 4-Pyron in Acetanhydrid zum Bis-pyrazolidin-methin **8** um.

■
Beim Erhitzen von 4-Pyron (**1**) mit Barbitursäure bzw. Barbitursäure-Derivaten (**2a**, **b** oder **c**) in Acetanhydrid/Eisessig entstehen tiefrote Lösungen, aus welchen sich dunkelrote, schwerlösliche Substanzen isolieren lassen.

Es gelang uns nicht, das mit unsubstituierter Barbitursäure (**2a**) gebildete Reaktionsprodukt durch Umkristallisieren zu reinigen; die mit den am Stickstoff substituierten Derivaten **2b** und **c** dargestellten Produkte konnten jedoch aus Eisessig umkristallisiert werden.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigten nun, daß die so gereinigten Reaktionsprodukte außer einem roten Hauptprodukt jeweils in geringerer Menge noch eine gelbe und eine blaue Substanz enthielten.

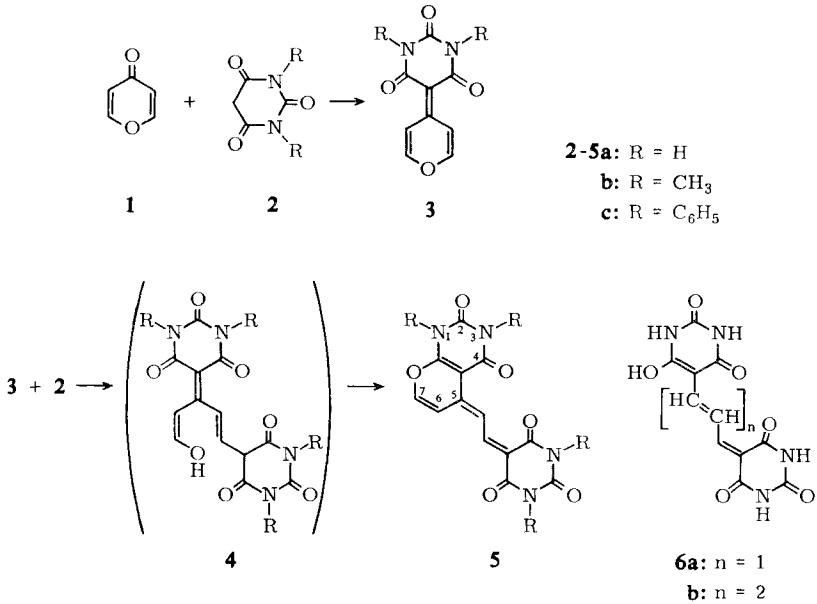
Aus dem bei der Umsetzung mit 1,3-Dimethyl-barbitursäure (**2b**) erhaltenen Produkt konnten säulenchromatographisch der rote und der gelbe Farbstoff abgetrennt werden. Dagegen gelang die Isolierung des blauen, leicht zersetzlichen Farbstoffes auf diesem Wege nicht ²⁾.

Roter Farbstoff: Die Summenformel der chromatographisch gereinigten roten Verbindung ließ auf eine Reaktion äquivalenter Mengen **1** und **2b** unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser schließen. In Analogie zu einer vergleichbaren Umsetzung mit Chromon³⁾ konnte daher folgender Reaktionsverlauf angenommen werden:

¹⁾ 19. Mittel.: F. Eiden und H. Fenner, Chem. Ber. **101**, 2894 (1968).

²⁾ Wir sind mit der Strukturaufklärung und einer Synthese des blauen Farbstoffs (UV: λ_{\max} 625 nm, in Chloroform) auf anderem Wege beschäftigt und werden darüber berichten.

³⁾ F. Eiden und H. Fenner, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 4487.



Hiernach folgt der Bildung des Pyraniliden-Derivates **3** ein nucleophiler Angriff eines weiteren Barbitursäuremoleküls unter Aufspaltung des Pyranringes in Verbindung **3** zur wahrscheinlichen Zwischenstufe **4**; anschließende Wasserabspaltung liefert den stabilen Polymethinfarbstoff **5**.

Das UV-Spektrum von **5b** (in Eisessig) mit einem Hauptmaximum bei 532 nm und einer Schulter bei 570 nm ist sowohl mit dem Spektrum des Trimethin-oxonols **6a**⁴⁾ als auch mit dem des Pentamethin-oxonols **6b**⁵⁾ zu vergleichen, deren Hauptmaxima bei 495 bzw. 570 nm (in Eisessig) liegen.

Das IR-Spektrum (in KBr) ist der aus Chromon dargestellten Verbindung³⁾ im C=O-Bereich sehr ähnlich: in beiden Fällen tritt eine scharfe Bande bei 1715/cm und eine breite Bande zwischen 1650 und 1680/cm auf.

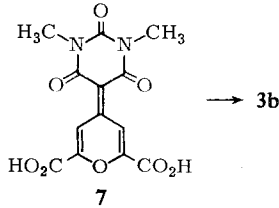
Das Massenspektrum paßt gut zu der Formulierung **5b**. Es zeigt außer der Molekül-Spitze (m/e 372) Peaks bei m/e 206 und 120. Diese sind erklärbar durch Abspalten eines Methylen-barbitursäurerestes aus **5b** unter Bildung eines Methylen-pyrano-pyrimidin-Ions mit der Masse 206 (= 372 - 166), sowie durch Herausbrechen eines Dimethylharnstofffragments aus dem Ion mit der Massenzahl 206.

Gelber Farbstoff: Bei dieser durch Säulenchromatographie in geringer Menge abgetrennten Substanz stimmt die ermittelte Summenformel mit der für die Pyraniliden-Verbindung **3b** berechneten überein.

3b ließ sich auch unabhängig durch Decarboxylieren der Dicarbonsäure **7** mit Kupferpulver bei etwa 270° darstellen und durch Sublimation abtrennen.

⁴⁾ R. C. Shepherd, J. chem. Soc. [London] **1964**, 4410.

⁵⁾ E. Asmus und H. Garschagen, Z. analyt. Chem. **138**, 404 (1953).



Der Vergleich der IR- und UV-Spektren von **7** und **3b** zeigt die CO₂-Abspaltung: im IR-Spektrum von **3b** fehlt die im Spektrum von **7** auftretende Carbonsäure-Carbonylbande bei 1735/cm; im UV-Spektrum von **3b** liegt das Hauptmaximum (376 nm) um 26 nm kürzerwellig als im Spektrum von **7** (402 nm, beide in Eisessig). Beim Messen von **3b** in Schwefelsäure gibt es, wie bei vergleichbaren Verbindungen⁶⁾, eine hypsochrome Verschiebung um 35 nm, offenbar unter Ausbildung eines 4-substituierten Pyryliumsalzes.

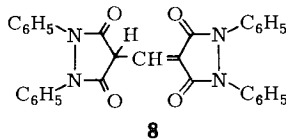
Das NMR-Spektrum des gelben Farbstoffes stimmt gut mit der Formulierung **3b** überein, es zeigt ein Singulett bei δ 3.4 ppm für die 6 *N*-Methyl-Protonen und zwei Dubletts, jeweils für zwei Protonen in 2- und 6- bzw. 3- und 5-Stellung des Pyranrings bei 7.7 und 9.0 ppm.

Die Lage dieser Pyran-Protonensignale paßt gut zu der Anordnung entsprechender Signale im Spektrum des 4-Pyrons selbst. Die dort gefundenen Dubletts (6.3 und 7.7 ppm) zeigen die Übereinstimmung der Spinkopplungen der beiden Verbindungen.

Der Ablauf der Reaktionen von 4-Pyronen und CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid hängt offensichtlich davon ab, ob in α -Stellung des Pyrons ein Substituent sitzt oder nicht. Fehlt ein solcher Substituent, kann der Kondensation in 4-Stellung ein Angriff in 2-Stellung folgen und damit die Bildung einer Methin-Verbindung (z. B. **5**).

Entscheidend ist aber auch die Art der eingesetzten CH-aciden Verbindung.

Während 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin bei der Reaktion mit 2,6-Dimethyl-4-pyron in Acetanhydrid ein Pyranlyliden-Derivat des Typs **3** bildet⁷⁾, setzt sich 4-Pyron in anderer Weise um. Neben einer dunkelroten Substanz isolierten wir als Hauptprodukt einen gelben Farbstoff, den wir als das bereits beschriebene Bis-pyrazolidinmethin **8**⁸⁾ identifizieren konnten. Dieses unerwartete Ergebnis ist nur durch Aufspaltung des Pyron-Moleküls erklärbar.



Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

⁶⁾ F. Eiden, Arch. Pharmaz. **295**, 607 (1962).

⁷⁾ F. Eiden, Arch. Pharmaz. **293**, 404 (1960).

⁸⁾ F. Eiden, Arch. Pharmaz. **295**, 533 (1962).

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben: Schmp.: Opfer-Schaumgerät (nicht korr.); UV-Spektren: Photometer M4QII (Zeiss); IR-Spektren: Photometer PE 421 (Perkin-Elmer, in KBr); NMR-Spektren: Varian A 60, TMS als innerer Standard (in CDCl₃); Massenspektren: Krupp CH4-Gerät bzw. Varian M66; Molekulargewichte: Mechrolab Osmometer; Dünnschicht-chromatographie: Kieselgel GF₂₅₄ (Merck), Fließmittel: Methanol/Benzol (3 : 8).

2.4-Dioxo-1.3-dimethyl-5-[2-(2.4.6-trioxo-1.3-dimethyl-perhydropyrimidyliden-(5))-äthyliden]-2.3.4.5-tetrahydro-1H-pyrano[2.3-d]pyrimidin (5b): Je 0.02 Mol 4-Pyron (**1**) und 1.3-Dimethyl-barbitursäure (**2b**) wurden in 30 ccm Acetanhydrid/Eisessig (2 : 1) 3 Stdn. rückfließend erhitzt. Aus der anschließend eingeengten roten Lösung fielen beim Aufbewahren in der Kälte (−5°) rote Kristalle aus, die sich aus Eisessig umkristallisieren ließen. Sie wurden in Methylenchlorid gelöst und auf eine mit saurem Aluminiumoxid (Aktivität I, Woelm) gefüllte Säule gegeben. Durch Nachwaschen mit Methylenchlorid ließen sich zwei Substanzen gewinnen: der rote Farbstoff **5b** (Ausb. 30%) und die gelbe Verbindung **3b** (5%). **5b** besteht aus roten Nadeln, Schmp. 325° (Sublimat. und Zers.).

5b: C₁₇H₁₆N₄O₆ (372.4) Ber. C 54.84 H 4.33 N 15.05

Gef. C 54.79 H 4.42 N 14.56 Mol.-Gew. 372 (massenspektrogr.)

1.3-Dimethyl-5-[pyranyliden-(4)]-barbitursäure (3b): Der Diäthylester von 1.3-Dimethyl-5-[2.6-dicarboxy-pyranyliden-(4)]-barbitursäure (**7**)⁹ wurde nach angegebener Methode¹⁰ mit 80proz. Schwefelsäure zu **7** verseift. Die gut getrocknete Substanz wurde dann in kleinen Portionen mit der gleichen Gewichtsmenge Kupferpulver gut verrieben und in einem mit einer Glasplatte bedeckten Becherglas in einem Silikonölbad auf 270° erhitzt. Dabei decarboxylierte die Dicarbonsäure und **3b** schied sich in Form hellgelber Nadeln am Gefäßrand ab. Das Sublimat wurde aus Äthanol mit Kohle umkristallisiert. Schmp. 213–215° (sublimiert ab 160°).

C₁₁H₁₀N₂O₄ (234.2) Ber. C 56.40 H 4.40 N 11.97

Gef. C 56.39 H 4.37 N 12.14 Mol.-Gew. 232 (Aceton)

Das so gewonnene **3b** war identisch mit der gelben Substanz, die in geringer Menge bei der chromatographischen Reinigung von **5b** anfiel.

1.3-Diphenyl-5-[pyranyliden-(4)]-barbitursäure (3c): Das nach dem unter **5b** beschriebenen Verfahren aus **1** und 1.3-Diphenyl-barbitursäure (**2c**) hergestellte rote Reaktionsprodukt wurde in viel Äthanol gelöst und auf eine neutrale Aluminiumoxid-Säule (Aktivität I, Woelm) gegeben. Es entstanden eine breite rote und eine schmale gelbe Zone. Das feuchte Aluminiumoxid wurde aus der Säule gestoßen und der gelbe Anteil mit heißem Äthanol extrahiert. Aus der eingeengten Lösung fiel beim Abkühlen die gelbe Substanz **3c** in Form von Nadeln aus, die zwischen 260 und 300° sublimierten und sich zersetzten. Ausb. 8%.

C₂₁H₁₄N₂O₄ (358.4) Ber. C 70.35 H 3.94 N 7.82

Gef. C 69.89 H 3.94 N 7.60 Mol.-Gew. 358 (massenspektrogr.)

⁹ F. Eiden, Arch. Pharmaz. **293**, 404 (1960).

¹⁰ F. Eiden und P. Peter, Arch. Pharmaz. **297**, 1 (1964).