

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 acetylacetonimine yields 4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-nicotinic acid, with benzoylacetonimine 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 Kohlenoxyd 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.

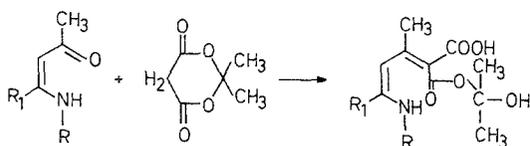
² E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

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.

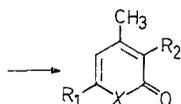


2 a: R = H, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$

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, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{COOH}$

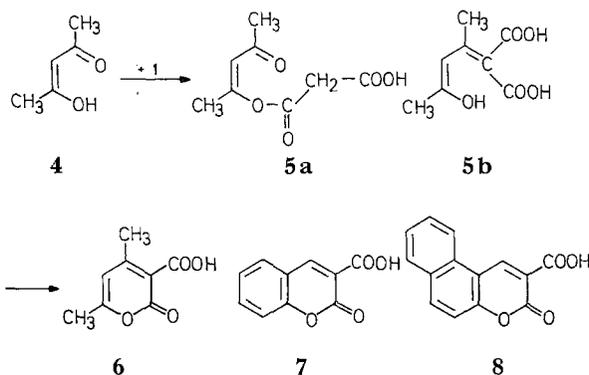
d: X = NH, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{COOH}$

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-

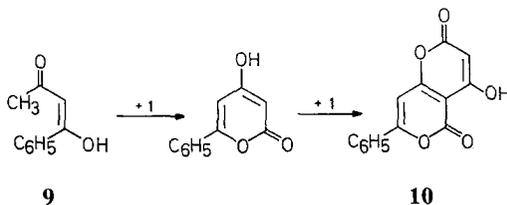
⁴ A. Dornow und E. Neuse, Chem. Ber. **84**, 296 (1951).

wandeln. Es sei noch erwähnt, daß sich sowohl **5 a—b** als auch **6** mit wäbr. 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-2*H*.5*H*-pyrano[4.3-*b*]pyran-2.5-dion (**10**), das am besten aus **9** und C_3O_2 hergestellt wird⁷.



Demnach müßte vorerst über eine Ringöffnungsreaktion ein offenkettiges Produkt entstehen, das dann unter Aceton- und H_2O -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. dtsh. 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 Benzoylacetonimin (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.