

Zur Chemie der *Meldrumsäure*, 3. Mitt.

Synthesen von Heterocyclen, 188. Mitt.

Von

Erich Ziegler, Hans Junek und Hildegard Kroboth

Institut für Organische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 16. Oktober 1975)

Contributions to the Chemistry of Meldrum Acid, III. Syntheses of Heterocycles, 188

Thermolysis of *Meldrum acid* in the presence of cycloalkanones leads to dioxaspiro-alkanediones (**3 a—c**) by the elimination of acetone. With increasing temperature an additional dehydration is observed and with two moles of *Meldrum acid* pyrano-cycloalkano-pyranediones (**6 a—b**) are formed. The reaction of dialkyl *Meldrum acids* with cyclic 1,3-diones is investigated.

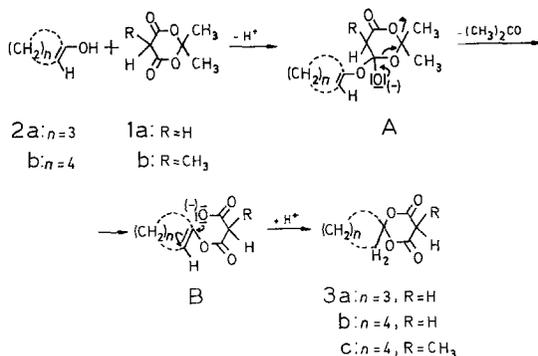
In den ersten beiden Mitteilungen dieser Reihe^{1, 2} wurde über die Reaktion zwischen *Meldrumsäure* (**1 a**) und 1,3-Dicarbonylverbindungen bzw. β -Enaminoketonen zu heterocyclischen Verbindungen berichtet. In der vorliegenden Arbeit soll dagegen das Verhalten von *Meldrumsäure* gegenüber Cycloalkanonen beschrieben werden.

Läßt man **1 a** und Cyclopentanon (**2 a**) bei 100° aufeinander einwirken, so erhält man eine rote Schmelze, aus welcher 6,10-Dioxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (**3 a**) isolierbar ist. Analog dazu reagiert Cyclohexanon (**2 b**) zum 1,5-Dioxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (**3 b**). Ebenso verhält sich die Methyl*meldrumsäure* (**1 b**) gegenüber **2 b**, denn sie liefert bei 110—135° das Methylderivat **3 c**.

Für den Mechanismus der zur Bildung der Acylale **3 a—c** führenden Reaktion kann vorerst eine O-Acylierung der Enolform der Cycloalkanone angenommen und nachfolgend die Entstehung eines Anions **A** postuliert werden, aus welchem durch Acetonabspaltung über **B** und Ringschluß die Spiroverbindung entstehen sollte. Erhöht man bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit **1 a** die Temperatur auf 130°, so kann neben wenig **3 b** als Hauptprodukt das durch Kondensation der reaktionsfähigen Methylengruppe in **3 b** mit weiterem **2 b** ent-

standene 3-Cyclohexyliden-1,5-dioxaspiro[5.5]-undecan-2,4-dion (**4**) erhalten werden.

Vergrößert man die Menge des eingesetzten Cyclohexanons, so wird keine wesentliche Ausbeutesteigerung an **4** beobachtet. Dies läßt vermuten, daß **4** durch teilweise Rückspaltung aus **3 b** entsteht. Tatsächlich resultiert beim Erhitzen des reinen Acylals **3 b** auf 125° **4**.

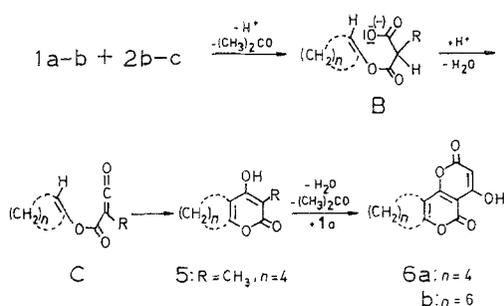


Die Ausbeute ist jedoch gering, da **4** ebenfalls thermolabil ist. Die Instabilität von **3 b** und **4** ist auch im Massenspektrum der beiden Verbindungen zu erkennen (s. exper. Teil), da der *M*⁺-Peak nur schwach aufscheint. In beiden Fällen ist das C₆H₁₀O⁺-Fragment (*m/e* = 98) zu beobachten. Beide Verbindungen zeigen im IR-Spektrum die für die Acylalstruktur charakteristischen Banden zwischen 1700 und 1800 cm⁻¹.

Die Acylale **3 a—b** sind in der Literatur bereits beschrieben. *Kandiah*³ erhielt aus den entsprechenden Cycloalkanonen und dem gemischten Anhydrid aus Essigsäure und Malonsäure solche Verbindungen, welche er jedoch gemäß der Ansicht von *Meldrum*⁴ unrichtig formulierte. Auch *Vulfson*⁵ berichtet über die Kondensation von Cyclohexanon mit Malonsäure und bezeichnete das erhaltene Produkt als β-Lactoncarbonsäure. *Eistert* und *Geiss*⁶ stellen analoge Spiroverbindungen her, indem sie nach *Davidson* und *Bernhard*⁷ äquimolare Mengen Keton, Malonsäure und Acetanhydrid in der Kälte mit H₂SO₄ behandeln.

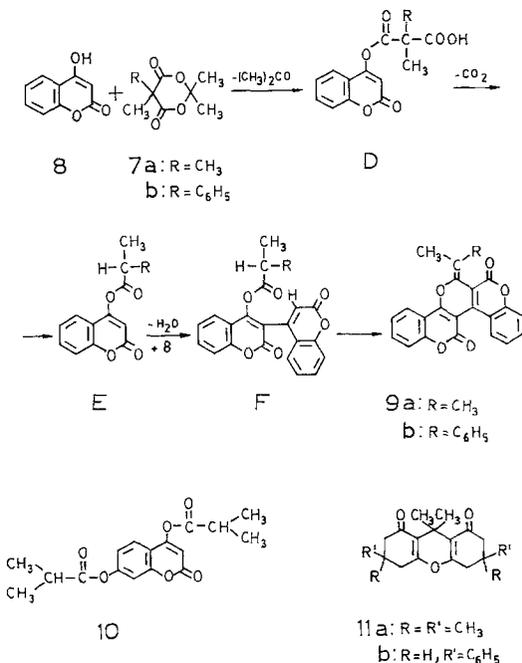
Der Verlauf der Reaktion zwischen den erwähnten Cycloalkanonen und **1 a** bzw. **1 b** ist sehr temperaturabhängig. Erhöht man nämlich

bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit **1 a** die Thermolysetemperatur auf 140° , so tritt stürmische Gasentwicklung ein und das Reaktionsgemisch färbt sich rasch dunkel. Aus diesem kann in etwa 20% Ausbeute das bereits von *Ziegler* und *Biemann*⁸ durch Umsetzung von **2 b** mit Kohlensuboxid erhaltene 4-Hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[3,2-*c*][1]benzopyran-2,5-dion (**6 a**) isoliert werden. Mit Cyclo-octanon erfolgt eine analoge Umsetzung zu **6 b**. Für den Mechanismus dieser Reaktion wurde bereits früher¹ die intermediäre Bildung eines Ketencarbonsäureesters vorgeschlagen, wodurch die Cyclisierung zum Cumarinderivat **5** ($R = H$) möglich ist, welches letzteres jedoch mit weiterer *Meldrumsäure* in Wiederholung dieser Reaktionsfolge schließlich das Pyranopyrandion liefert. Diese Ansicht wird auch dadurch bestätigt, daß bei der Umsetzung von *Methylmeldrumsäure* (**1 b**) mit **2 b** bei $140\text{--}150^\circ$ lediglich das 4-Hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydrocumarin (**5**) als Endprodukt erhalten wird, da eine weitere Cyclisierung in diesem Falle nicht möglich ist.



Die Bildung von Ketencarbonsäureestern des Typs **C** ist bei disubstituierten *Meldrumsäuren* ausgeschlossen. Da jedoch z. B. 4-Hydroxycumarin (**8**) thermolytisch mit Dimethyl- bzw. Methyl-phenyl-*meldrumsäure* (**7 a—b**) reagierte, ist hier ein anderer Reaktionsverlauf zu erwarten. Die Verbindung **7 a** zersetzt sich erfahrungsgemäß erst beim Siedepunkt (215°) unter Bildung von Dimethylketen⁹. Sowohl aus **7 a**, als auch aus **7 b** werden bei der Thermolyse mit **8** bei 170° hochschmelzende Produkte erhalten, welche auf Grund der Elementaranalysen und der Massenspektren die Zusammensetzung $C_{22}H_{14}O_5$ (**9 a**) bzw. $C_{27}H_{16}O_5$ (**9 b**) aufweisen. Somit haben in diesem Falle 2 Mol Cumarin **8** und je 1 Mol der *Meldrumsäure* **7 a** (bzw. **7 b**) reagiert, wobei Aceton, H_2O und CO_2 eliminiert wurden. Es kann daher angenommen werden, daß primär eine O-Acylierung zu **D** erfolgt und dann eine Decarboxylierung des unbeständigen Dialkylmalonsäurehalbesters zu **E** unter Bildung der Pyrano-benzopyran-dione **9 a—b** einsetzt.

Analoge Dehydratisierungsreaktionen am 4-Hydroxycumarin (E → F) sind bereits von *Junek* und *Ziegler*¹⁰ bzw. *Ziegler* und *Maier*¹¹ beobachtet worden. Setzt man analog zu **8** das 4,7-Dihydroxycumarin mit **7 a** um, kann als einziges Reaktionsprodukt der Isobuttersäureester **10** aus der Reaktionsschmelze isoliert werden.



Auch die Reaktionen zwischen 5,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion (Dimedon) bzw. 5-Phenyl-cyclohexan-1,3-dion und den disubstituierten *Meldrumsäuren* **7 a—b** verlaufen in nicht vorhergesehener Weise. Es werden hierbei die Octahydroxanthenderivate **11 a—b** gebildet. Da sowohl bei Verwendung von **7 a** als auch **7 b** jeweils die 9,9-Dimethyl-octahydro-1,8-xanthendione **11 a** bzw. **11 b** entstehen, muß die die beiden Cyclohexandionreste verknüpfende Isopropylidengruppe in Stellung 9 der Acetongruppierung der Ausgangsmeldrumsäure entstammen. Da bei den relativ niedrigen Temperaturen (125—140°) eine Zersetzung der disubstituierten *Meldrumsäuren* auszuschließen ist, kann eine Reaktion mit freiem Aceton verneint werden. Dies um so eher, als nach *Vorländer* und *Kalkow*¹² aus Dimedon, Aceton, Eisessig und Acetanhydrid **11 a** erst beim Erhitzen im geschlossenen Rohr (40 Stdn.) entsteht.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind mit einem Büchi-Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt und unkorrigiert. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Varian-A 60 A aufgenommen, die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgt in δ -Einheiten gegen *TMS* als inneren Standard. Für die IR-Aufnahmen stand ein Perkin-Elmer 421 und für die Massenspektren ein AEI-MS 20 zur Verfügung.

6,10-Dioxaspiro[4.5]decan-7,9-dion (3 a)

1,5 g (10 mMol) Meldrumsäure und 1,0 ml (11 mMol) Cyclopentanon werden 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Versetzt man die rote, abgekühlte Schmelze mit wenig Wasser und Äthanol, so entsteht ein kristalliner Niederschlag. Aus Äthanol/Wasser farblose, glänzende Plättchen, Schmp. 71° , Ausb. 0,8 g (45% d. Th.).

IR (KBr): $-\text{CO}-\text{O}-$ 1770, 1740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,5–2,2 (m, 8 H, $-\text{CH}_2-$); 3,55 ppm (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$).

1,5-Dioxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (3 b)

1,5 g (10,4 mMol) Meldrumsäure und 1,0 ml (9,7 mMol) Cyclohexanon werden 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Die hellorange Schmelze kristallisiert beim Erkalten. Reinigung durch Umfällen aus $\text{NaHCO}_3/\text{HCl}$ und Umkristallisation aus Äthanol/ H_2O . Farblose Plättchen, Schmp. 94° , Ausb. 1,2 g (64% d. Th.).

IR (KBr): $-\text{CO}-\text{O}-$ 1780, 1745 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,4–2,1 (10 H, $-\text{CH}_2-$); 3,6 ppm (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$).

MS: m/e = 184 (6,6%), 140 (5,7%), 98 (100%), 83 (13,4%), 80 (26,2%), 70 (22%).

3-Methyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (3 c)

Man erhitzt 1,6 g (10 mMol) Methylmeldrumsäure (**1 b**) und 1,0 ml (9,7 mMol) Cyclohexanon 90 Min. auf $110-115^\circ$. Die hellgelbe Schmelze kristallisiert beim Erkalten. Das Rohprodukt wird in NaHCO_3 -Lösung aufgenommen, filtriert und mit verdünntem HCl auf pH 3 gebracht. Aus Äthanol/Wasser farblose Plättchen, Schmp. 110° , Ausb. 1,8 g (90% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 60,59, H 7,12. Gef. C 60,71, H 7,07.

IR (KBr): $-\text{CO}-\text{O}-$ 1780, 1740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,3–2,15 (13 H, $-\text{CH}_2-$ und CH_3 -überlagert), 1,55 (d, 3 H, CH_3); 3,5 ppm (Quartett, 1 H, CH).

3-Cyclohexyliden-1,4-dioxaspiro[5.5]undecan-2,4-dion (4)

a) Man erhitzt 1,4 g (10 mMol) Meldrumsäure (**1 b**) und 1,5 ml (15 mMol) Cyclohexanon 80 Min. auf 130° . Behandelt man den beim Abkühlen kristallisierten, stark rot gefärbten Ansatz mit einer NaHCO_3 -Lösung, so bleibt **4** ungelöst zurück. Aus Äthanol farblose Nadeln, die bei 127° schmelzen, Ausb. 0,7 g (35% d. Th.).

Durch Ansäuern der Bicarbonat-Lösung können etwa 100 mg **3 b** isoliert werden.

b) Erhitzt man 0,9 g 1,5-Dioxaspiro[5.5]-undecan-2,4-dion (**3 b**) 60 Min. auf 125° und arbeitet das rote Reaktionsgemisch analog a) auf, so kann man 300 mg **4** (46% d. Th.) isolieren.

$C_{15}H_{20}O_4$. Ber. C 68,16, H 7,63. Gef. C 68,47, H 7,65.

IR (KBr): —CO—O— 1760, 1730, C=C 1600 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,4—2,05 (16 H, —CH₂—); 2,75—3,05 ppm (4 H, —CH₂—C=).

4-Hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-cumarin (**5**)

0,5 g (3,2 mMol) Methylmeldrumsäure (**1 b**) werden in 1,0 ml Cyclohexanon 90 Min. auf 150° erhitzt. Aus der goldgelben Schmelze kristallisiert beim Anreiben noch in der Wärme ein farbloser Niederschlag aus. Aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 205—207° (Zers.), Ausb. 0,15 g (26% d. Th.).

$C_{10}H_{12}O_3$. Ber. C 66,65, H 6,71. Gef. C 66,71, H 6,70.

IR (KBr): OH 3125, C=O α -Pyron 1665, 1640, C=C 1580 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,6—1,9 (m, 4 H, —CH₂—); 1,95 (s, 3 H, CH₃—); 2,25—2,55 (4 H, —CH₂—C=); 6,9 ppm (1 H, —OH).

4-Hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-2H,5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-2,5-dion (**6 a**)

1,5 g (10 mMol) Meldrumsäure und (1,5 mMol) Cyclohexanon werden 4 Stdn. auf 140° erhitzt. Unter lebhafter Gasentwicklung färbt sich die Schmelze rotbraun. Aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln, Schmp. 205° (Zers.), Ausb. 0,25 g (20% d. Th.).

$C_{12}H_{10}O_5$. Ber. C 61,54, H 4,30. Gef. C 61,54, H 4,32.

IR (KBr): OH 3180, α -Pyron 1740, 1695 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,65—1,95 (4 H, —CH₂—); 2,4—2,75 (4 H, —CH₂—C=); 5,47 (s, 1 H, —CH=); 10,73 ppm (s, 1 H, —OH).

4-Hydroxy-7,8,9,10,11,12-hexahydro-2H,5H-cycloocta[b]pyrano[2,3-d]pyran-2,5-dion (**6 b**)

Ein Gemisch von 1,5 g (10 mMol) Meldrumsäure und 1,3 g (10 mMol) Cyclooctanon wird 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Der erkaltete Rückstand wird in Äthanol aufgenommen und mit H₂O ausgefällt. Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 155°, Ausb. 0,25 g (18% d. Th.).

$C_{14}H_{14}O_5$. Ber. C 64,12, H 5,38. Gef. C 64,00, H 5,33.

IR (KBr): OH 3160, α -Pyron 1740, 1695 cm^{-1} .

6-Isopropyliden-6H,7H,13H-pyrano[4,3-b:4',3'-d]bis[1]benzopyran-7,13-dion (**9 a**)

1,4 g (8,2 mMol) Dimethylmeldrumsäure (**7 a**) und 0,7 g (4,0 mMol) 4-Hydroxycumarin werden 4 Stdn. auf 170° erhitzt. Der erkaltete Rückstand wird mit warmen Äthanol aufgenommen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Gelbe Nadeln aus Eisessig, Schmp. 304—306° (Zers.), Ausb. 0,2 g (30% d. Th.).

$C_{22}H_{14}O_5$. Ber. C 73,73, H 3,94. Gef. C 73,44, H 3,99.

IR: C=O α -Pyron 1715 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 1,8 (s, 6 H, CH_3 —); 7,3—7,9 (m, 6 H, Ar); 8,1 bis 8,35 ppm (2 H, Ar).

MS: m/e = 358 (84,6%), 343 (100%), 330 (44,6%), 317 (84,6%), 315 (30,8%), 290 (8,5%), 288 (8,5%), 223 (7,7%), 215 (10%), 213 (10%), 210 (11,5%), 202 (21,5%), 189 (19,2%), 182 (15,4%).

6-(1-Phenyl-äthyliden)-6H,7H,13H-pyrano[4,3-b : 4',3'-d]bis[1]benzopyran-7,13-dion (9 b)

Man erhitzt 0,9 g (3,9 mMol) Methyl-phenyl-meldrumsäure (7 b) und 0,4 g (2,5 mMol) 4-Hydroxycumarin 5 Stdn. auf 175°. Nach wenigen Min. tritt heftige Reaktion ein und die Schmelze färbt sich dunkelrot. Gelbe Nadeln aus Eisessig, Schmp. 318—320°, Ausb. 0,15 g (29% d. Th.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Ber. C 77,13, H 3,84. Gef. C 76,90, H 3,89.

IR (KBr): C=O 1735, 1725 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): 2,2 (s, 3 H, CH_3 —); 7,1 (s, 5 H, Ar—C=); 7,2—8,2 ppm (m, 8 H, Ar).

4,7-Bis-(2-isopropyl-carbonyloxy)-cumarin (10)

Man erhitzt 1,2 g (6,7 mMol) 4,7-Dihydroxycumarin und 2,0 g (12,0 mMol) Dimethylmeldrumsäure $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 165°, wobei sich das Reaktionsgemisch rot färbt. Die erkaltete Schmelze wird in Äthanol aufgenommen. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 75—76°, Ausb. 1,2 g (56% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Ber. C 64,14, H 5,70. Gef. C 63,99, H 5,71.

IR: —CO—O— 1780, 1750, C=O α -Pyron 1720 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,3 (Quartett, 12 H, CH_3 —); 2,8 (m, 2 H, —CH); 6,35 (s, 1 H, =CH—CO); 6,8—7,6 ppm (m, 3 H, Ar).

3,3,6,6,9,9-Hexamethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,8-xanthendion (11 a)

0,6 g (4,3 mMol) Dimedon und 0,7 g (4,1 mMol) Dimethylmeldrumsäure werden 3 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach Anreiben der orangegelben Schmelze mit Äthanol wird umkristallisiert. Aus Äthanol farblose, glänzende Plättchen, Schmp. 243—244°, Ausb. 0,1 g (15,4% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Ber. C 75,46, H 8,67. Gef. C 75,34, H 8,69.

IR (Nujol): C=O 1670, 1660, 1650 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): 0,8 (s, 12 H, CH_3 —); 1,4 (s, 6 H, CH_3 —C—C=); 2,15 ppm (s, 8 H, — CH_2 —).

MS: m/e = 302 (1,3%), 288 (32,2%), 287 (100%), 270 (1,2%), 244 (1,2%), 230 (13,4%), 174 (5,3%), 146 (2,7%).

9,9-Dimethyl-3,6-diphenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,8-xanthendion (11 b)

1,0 g (5,3 mMol) 5-Phenyl-cyclohexan-1,3-dion, 1,0 g (5,8 mMol) Dimethylmeldrumsäure, 6 Stdn. 125°; anreiben mit Äthanol; aus Eisessig farblose Plättchen, Schmp. 315—317°, Ausb. 0,15 g (14% d. Th.).

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Ber. C 81,38, H 6,57. Gef. C 81,09, H 6,64.

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): 1,83 (6 H, CH_3 —); 2,7—3 (10 H, CH_2 , CH); 7,25 ppm (10 H, Ar).

Literatur

- ¹ E. Ziegler, H. Junek und U. Herzog, Mh. Chem. **102**, 1626 (1971).
- ² H. Junek, E. Ziegler und U. Herzog, Mh. Chem. **102**, 1096 (1971).
- ³ A. Kandiah, J. chem. Soc. [London] **1932**, 1215.
- ⁴ A. N. Meldrum, J. Chem. Soc. [London] **93**, 598 (1908).
- ⁵ N. S. Vulfson, J. allg. Chem. [russ.] **20**, 425 (1950); Chem. Abstr. **44**, 1901f (1950).
- ⁶ B. Eistert und F. Geiss, Chem. Ber. **94**, 929 (1961).
- ⁷ D. Davidson und S. A. Bernhard, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3426 (1948).
- ⁸ E. Ziegler und H. Biemann, Mh. Chem. **93**, 34 (1962).
- ⁹ E. Ott, Ann. Chem. **401**, 159 (1913).
- ¹⁰ H. Junek und E. Ziegler, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).
- ¹¹ E. Ziegler und H. Maier, Mh. Chem. **89**, 143 (1958).
- ¹² D. Vorländer und F. Kalkow, Ann. Chem. **309**, 374 (1899).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. E. Ziegler
Institut für Organische Chemie
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich*