

Horst Weber

Die Decker-Oxidation 2-substituierter N-Alkylpyridiniumverbindungen, 6. Mitt.¹⁾

Darstellung und Konfiguration 2-PAM analoger Pyridinium-Ketoxime und ihrer entsprechenden Pyridone¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 5. November 1975).

1-Methyl-2-pyridon (5), ein Metabolit des 2-Pyridinaldoxim-Methojodids (2-PAM; 1a) entsteht auch bei der *Decker*-Oxidation dieser Pyridiniumverbindung. Der Eliminierungsmechanismus der Aldoximfunktion steht im Einklang mit früheren Untersuchungen. Nach Modifizierung der Reaktion lassen sich die Pyridon-Oxime 8 in guter Ausbeute darstellen. Die Konfiguration der Oxime 1 und 8 wird eingehend erörtert.

Synthesis and Configuration of 2-PAM Analogous 2-[1-(Hydroxyimino)alkyl]pyridinium Salts and Corresponding 2-Pyridones

1-Methyl-2-pyridone (5), a metabolite of 2-PAM (1a), can also be formed by *Decker*-oxidation of 2-PAM. The mechanism of elimination of the aldoxime function is in agreement with the results of former investigations. Modified reaction conditions lead to the pyridone oximes 8 in good yields. The configurations of the oximes 1 and 8 are discussed in detail.

Bei der Metabolisierung von 2-Pyridinaldoxim-Methojodid (1a), dem klassischen Kausaltherapeutikum²⁾ zur Reaktivierung der durch Organophosphat gehemmten Acetylcholinester-Hydrolase, entstehen vorwiegend das Pyridiniumsalz 3, das Betain 6 und das Pyridon 5³⁻⁴⁾. Über die Stabilität wäßriger Lösungen von 2-PAM in Ab-

+ Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, München, August 1975.

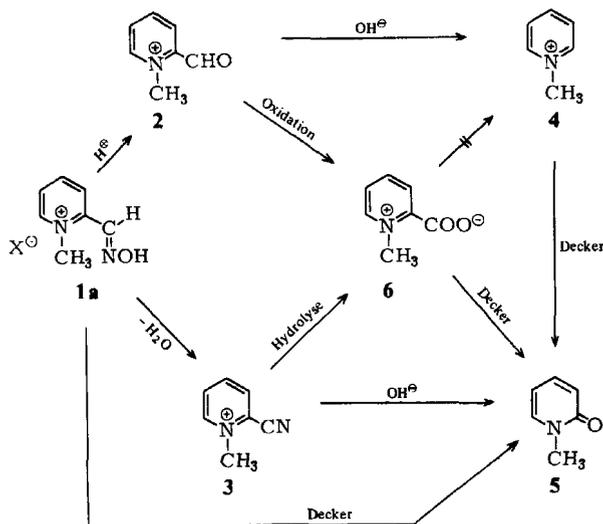
1 5. Mitt.: H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 664 (1976).

2 I. B. Wilson und S. Ginsburg, Biochim. Biophys. Acta 18, 168 (1955).

3 I. Enander, A. Sundwell und B. Sorbo, Biochem. Pharmacol. 11, 377 (1962).

4 B. Kramer, Biochem. Pharmacol. 11, 299 (1962).

hängigkeit verschiedener Parameter wird in mehreren Publikationen⁵⁻⁸⁾ berichtet (s. Schema 1).



Schema 1

Bei der „normalen“ *Decker*-Oxidation von 1a entsteht das Pyridon 5 in 60proz. Ausbeute. Da 5 auch durch Dehydratisierung von 1a über das Nitril 3 gebildet werden kann⁵⁾, mußte geklärt werden, welchen Einfluß dieser Reaktionsweg⁺ im Verlauf der *Decker*-Oxidation besitzt. 1a erweist sich jedoch bei Licht- und Luftabschluß in eisgekühlter 2N NaOH als völlig stabil. Erst nach 48stdg. Reaktionszeit bei Raumtemp. gelingt der dc-Nachweis von 1-Methyl-2-pyridon, doch liegt die Ausbeute unter 1 %; 2-PAM kann praktisch vollständig zurückgewonnen werden.

Die hohe Ausbeute an 5 bei der *Decker*-Reaktion von 1a ist demnach ausschließlich die Folge einer Oxidation. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen⁹⁾ beginnt die Eliminierung der Aldoximfunktion mit der Oxidation des α C-Atoms. Die quartäre Hydroxamsäure 7 wird auf zwei Wegen weiter abgebaut: in geringerem Umfang kommt es zur Hydrolyse (Weg A), in stärkerem Maße jedoch zu einer weiteren Oxidation (Weg B).

5 R. I. Ellin, J. Am. Chem. Soc. 80, 6588 (1958).

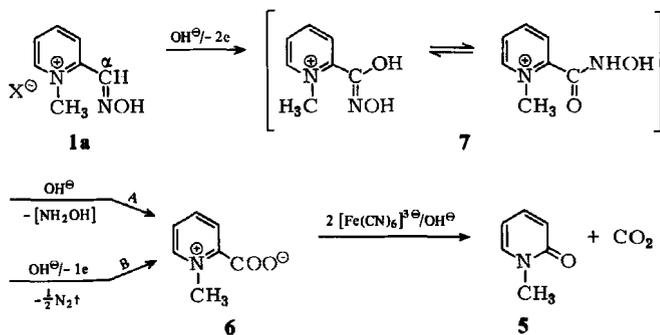
6 R. I. Ellin, J. S. Carlese und A. A. Kondritzer, J. Pharm. Sci. 51, 141 (1962).

7 R. I. Ellin, D. E. Easterday, P. Zvirblis und A. A. Kondritzer, J. Pharm. Sci. 55, 1263 (1966).

8 J. Konecny, Cesk. Farm. 10, 338 (1961). C. A. 61, 14474 g.

+ In der Vorschrift Lit.⁵⁾ wird die Reaktion bei 87° durchgeführt.

9 H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 396 (1976).

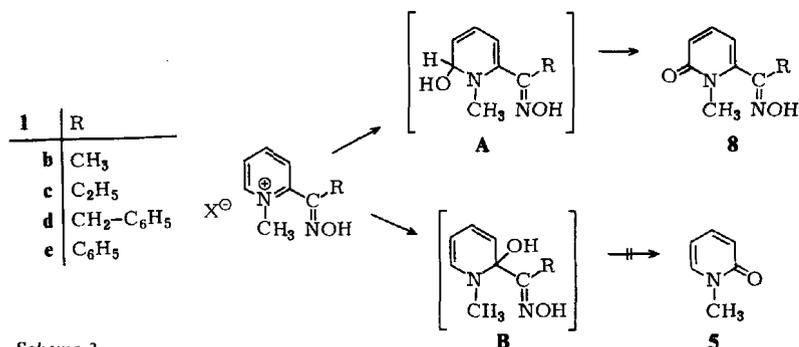


Schema 2

Das auf beiden Wegen gebildete Betain 6 reagiert schließlich nach Komplexbildung¹⁾ mit Hexacyanoferrat(III) unter Decarboxylierung zum Pyridon 5. Als Beweis für dieses Reaktionsgeschehen können die folgenden experimentellen Befunde gelten:

- nach Hydrolyse der unabhängig synthetisierten quartären Hydroxamsäure 7¹⁰⁾ in 2N NaOH (5°/2 Std.) fällt die Eisen(III)-chloridreaktion deutlich schwächer aus.
- Auf Zusatz von Kaliumhexacyanoferrat (III) entwickeln natronalkalische Lösungen von 1a langsam, solche von 7 spontan Stickstoff.
- Nach beendeter Decker-Oxidation von 1a bzw. 7 lassen sich annähernd äquivalente Mengen CO_2 freisetzen.

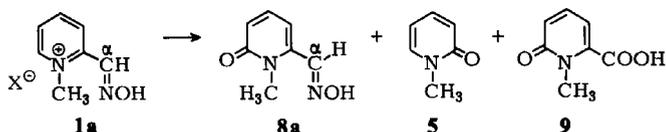
Die in Schema 2 skizzierten Reaktionen sollten unterbleiben, wenn das α C-Atom in 1a durch geeignete Substitution vor einer Oxidation bewahrt wird. In Übereinstimmung damit liefern die Pyridiniumketoxime 1b–1e bei der Decker-Oxidation kein 1-Methyl-2-pyridon (5), sondern die Pyridon-Ketoxime 8b–8e in mäßigen Ausbeuten.



Schema 3

10 B. E. Hackley, R. Plapinger, M. Stolberg und T. Wagner-Jauregg, J. Am. Chem. Soc. 77, 3651 (1955).

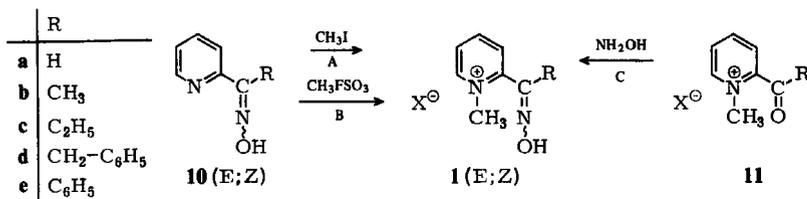
Da die Ausgangsverbindungen größtenteils unverändert aus den Ansätzen regeneriert werden konnten, war zu erwarten, daß die Erhöhung der Alkalikonzentration einen vermehrten Anteil der Pseudobasenform A liefern würde, was zur Steigerung der Ausbeute führen müßte. Die besten Ergebnisse (fast quantitative Umsetzungen) wurden wie folgt erzielt: die vorgelegte Lösung von 1 in konz. Alkali wird bei maximal -5° langsam mit der Lösung des Hexacyanoferrats(III) in 25proz. Natronlauge versetzt, wobei Nebenreaktionen¹¹⁾ durch überschüssiges Oxidationsmittel vermieden werden.



Nach dieser Methode wurde auch das Pyridon-Aldoxim 8a erhalten, doch lag hier die Ausbeute bei höchstens 35 %, da es zu der erwähnten Konkurrenz-Oxidation am α -C-Atom von 1a bzw. 8a kommt, in deren Verlauf auch die Nebenprodukte 5 und 9 entstehen.

Stereochemie der Pyridon-Oxime

Die Darstellung der quartären Pyridinium-Oxime 1 erfolgte nach verschiedenen Methoden.



Laut Literaturangaben¹²⁻¹⁴⁾ besitzen die nach Methode A dargestellten Salze 1 die gleiche Konfiguration wie die Ausgangs-oxime 10. Über den Weg C sollen je nach den Umsetzungstemperaturen reine (E)- bzw. (Z)-Formen von 1 gebildet werden¹²⁾¹⁵⁾.

11 H. Weber, unveröffentlichte Ergebnisse.

12 S. Ginsburg und I. B. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 481 (1957).

13 R. J. Kitz, S. Ginsburg und I. B. Wilson, *Biochem. Pharmacol.* 14, 1471 (1965).

14 Ch. F. Barfkecht, J. P. Long und F. W. Benz, *J. Pharm. Sci.* 60, 138 (1971).

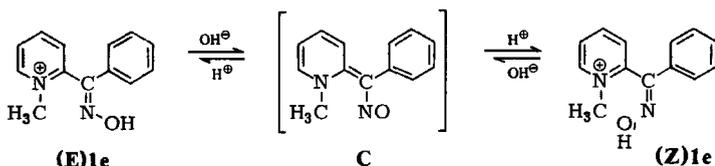
15 a) B. J. Gregory, R. B. Moodie und K. Schofield, *J. Chem. Soc. (B)* 1970, 1687;

b) E. J. Poziomek, D. N. Kramer, B. W. Fromm und W. A. Mosher, *J. Org. Chem.* 26, 423 (1961).

c) E. J. Poziomek, D. N. Kramer, W. A. Mosher und H. O. Michel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3916 (1961).

Tatsächlich entstehen jedoch bei beiden Verfahren Gemische aus quartären (E)- und (Z)-Oximen 1, da zur Erzielung vernünftiger Ausbeuten bei höherer Temperatur gearbeitet werden muß. Darüberhinaus eignen sich die erwähnten Methoden nicht zur Darstellung der Jodide von 1d bzw. 1e, da keine definierten Produkte zu erhalten sind. Hier führt Weg B – die Methylierung der Oxime 10 mit Fluorsulfonsäuremethylester – zum Ziel. Stehen einheitliche Ausgangsoxime zur Verfügung, so lassen sich bei Raumtemperatur die entsprechenden reinen Stereoisomere von 1 darstellen; bei höheren Umsetzungstemperaturen tritt auch hier eine partielle Isomerisierung ein¹⁶⁾. So stellte sich heraus, daß das von Wilson und Mitarbeitern¹⁷⁾ beschriebene, bei 214° schmelzende Jodid von 1b die (Z)-Konfiguration besitzt, während dem tiefer schmelzenden Isomer die dem aktiven 2-PAM entsprechende (E)-Konfiguration zukommt. Aus dieser Sicht erscheint eine Überprüfung der Reaktivierungsversuche mit den einheitlichen Stereoisomeren lohnenswert.

Mit Ausnahme von (E)1e, wo es zur raschen alkalikatalysierten Isomerisierung über die Zwischenstufe C kommt, bleibt die Konfiguration der Pyridiniumsalze 1 während der Decker-Oxidation erhalten.

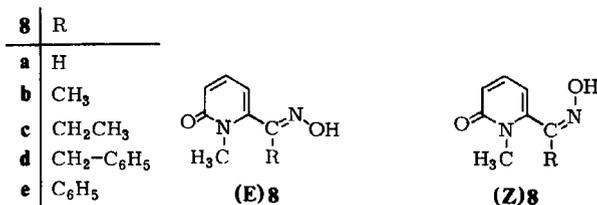


Uneinheitliche Salze 1 liefern dementsprechend Gemische der isomeren (E)- bzw. (Z)-Pyridon-oxime 8. Außer dem Aldoxim (E)8a konnten die Ketoxime 8b–8e in beiden Konfigurationen erhalten werden. Besondere Schwierigkeiten machte hierbei die Reindarstellung von (E)8e, da Lösungen dieser Verbindung – ähnlich wie (E)1e – eine ausgeprägte Tendenz zur Isomerisierung in die (Z)-Form aufweisen, die durch Basen oder Aktivkohle katalysiert wird. So ist verständlich, daß selbst bei Einsatz von reinem (E)1e nach der Decker-Oxidation stets ein Gemisch aus viel (Z)8e neben wenig (E)8e resultiert, wobei sich der Anteil des (E)-Isomers mit zunehmender Aufarbeitungsdauer weiter vermindert. Andererseits lassen sich Lösungen von (Z)8e durch Photoisomerisierung bei 250 nm in 1 : 1-Gemische mit (E)8e umlagern.

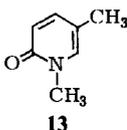
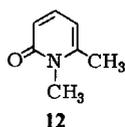
Alle dargestellten Isomere unterscheiden sich sowohl in den physikalischen Eigenschaften als auch in den spektroskopischen Befunden.

16 P. W. Sadler, J. Chem. Soc. 1961, 2162.

17 I. B. Wilson, S. Ginsburg und D. Nachmansohn, US 2.816.113, 10. Dez. 1957; C. A. 52, 10212h (1958).



Die in Methanol aufgenommenen *UV-Spektren* der isomeren Pyridonoxime **8b–8e** zeigen Absorptionsmaxima bei 230 bzw. 310 nm, wobei das langwellige Maximum der (E)-Formen geringfügig bathochrom verschoben ist. Ein weiterer Unterschied ergibt sich beim Übergang vom Lösungsmittel Wasser auf 0,1N NaOH: während die (Z)-Oxime hierbei kaum eine Änderung der Absorption aufweisen, kommt es nach Dissoziation der (E)-Formen zu einer – wenn auch geringen – Rotverschiebung des langwelligen Maximums. Das Spektrum des Aldoxims (E)**8a** zeigt diesen Effekt in noch verstärkter Form ($\Delta\lambda = 10,5$ nm), dessen Ursache in der Möglichkeit zur Ausbildung einer ebenen Anordnung von Pyridonring und Oximinfunktion liegen dürfte. Mit zunehmender Behinderung dieser Koplanarität¹⁸⁾ bei den Ketoximen **8b–8e** schwindet der Einfluß der Oximinfunktion auf die UV-Absorption, so daß schließlich Spektren resultieren, die mit jenen der alkylierten Pyridone **12** und **13** vergleichbar sind¹⁹⁾²⁰⁾.



Tab. 1: Schmelzpunkte und UV-Absorptionsmaxima (nm, log ϵ) der isomeren Pyridon-oxime **8**.

	Schmp. °	Methanol λ_{\max}^1	λ_{\max}^2	Wasser λ_{\max}^2	0,1N NaOH λ_{\max}^2
(E) 8a	187–189	239 (3,80)	331 (3,94)	322 (3,92)	332,5 (4,06)
(E) 8b	175–178	230 (3,78)	311 (3,91)	305,5 (3,87)	310,5 (3,96)
(Z) 8b	217–219	231 (3,77)	309 (3,85)	304 (3,79)	305 (3,83)
(E) 8c	102–104	229,5 (3,80)	310 (3,91)	304,5 (3,87)	308 (3,95)
(Z) 8c	208–211	230 (3,77)	308 (3,86)	304 (3,81)	305 (3,85)
(E) 8d	168–170	231 (3,83)	314 (3,90)	305,5 (3,88)	310 (3,96)
(Z) 8d	192–193	228,5 (3,89)	310 (3,86)	305 (3,82)	305 (3,85)
(E) 8e	157–159	235 (4,19)	314 (4,01)	940	
(Z) 8e	243–245	235 (4,09)	310 (3,90)	950	
		255 (4,06)			

18 L. Fey und N. Boder, Rev. Roum. Chim. **14**, 481 (1969). C. A. **71**, 90638g (1969).

19 M. Holik, V. Skala und J. Kuthan, Coll. Czech. Chem. Commun. **33**, 394 (1968).

20 H. Möhrle und H. Weber, Chem. Ber. **104**, 1478 (1971).

Die IR-Spektren der isomeren Pyridonoxime unterscheiden sich nur geringfügig: im Bereich der sich überlagernden C=O- bzw. C=N-Valenzschwingungen liegt – abgesehen von **8e** – das Maximum der Absorption bei (E)-Konfiguration um etwa 10 Wellenzahlen höher als bei (Z)-Konfiguration. Weitere Unterschiede ergeben sich für den Bereich von 800 bis 1080 cm⁻¹ (N-O-Valenz-; O-H- und C-H-Deformationsschwingungen)^{16)21–22)}, doch lassen sich hieraus keine Kriterien für eine eindeutige Zuordnung ableiten.

Tab. 2: Lage der unterschiedlichen IR-Absorptionsbanden (cm⁻¹) für die isomeren Pyridonoxime **8** in KBr.

	(E)-Konfiguration			(Z)-Konfiguration							
8a	1635	1065	995								
8b	1628	1065	1010	950	885	790	1620	1070	1020	940	800
8c	1630	1060	1020	960	870	790	1615	1075	1045	960	800
8d	1630		1040	950	880	790	1620		1055	970	800
8e	1630		1000	960	865		1630		1000	950	

Die ¹H-NMR-Spektren von **8** in DMSO-d₆ zeigen deutliche Unterschiede in den konzentrationsunabhängigen²³⁾ Resonanzlagen der Oxim-Hydroxylprotonen: die Signale der (Z)-Isomere sind um etwa 0,3 ppm diamagnetisch gegenüber den (E)-Formen verschoben. Mit Zunahme der sterischen Hinderung dreht sich hier der 2-Substituent stärker aus der Ebene des Pyridonringes, wodurch das Oxim-Hydroxyl – im Gegensatz zur (E)-Konfiguration – in dessen abschirmenden Anisotropiebereich oberhalb der Ringebene gelangt. Bei den Derivaten **8e** wird dieser Unterschied durch einen ähnlichen Einfluß des Phenylsubstituenten kompensiert, so daß die Resonanz der Oxim-Hydroxylprotonen beider Formen bei fast gleicher Feldstärke eintritt.

Die Resonanzlage der Pyridonprotonen H(3) spricht ebenfalls für die Behinderung der Koplanarität von Pyridonring und Oximinfunktion, da bei (Z)-Konfiguration sonst eine Tieffeldverschiebung^{24–25)} resultieren müßte; tatsächlich beobachtet man dagegen den umgekehrten Effekt.

Darüberhinaus zeigt das Aromaten-Singulett von (Z)**8e** die unbehinderte Rotation des Phenylsubstituenten in genügender Entfernung vom übrigen Molekülrest, die nur bei stärkerer Verdrehung aus der ebenen Konformation möglich ist. Dagegen ergibt sich aus dem breiten Multiplett der Phenylprotonen von (E)**8e** die Begünstigung einer weniger gewinkelten Anordnung, bei der neben den o-Phenylprotonen auch das H(3)-Proton des Pyridonringes stärker beeinflußt wird.

21 D. Hadzi, J. Chem. Soc. 1956, 2725.

22 D. G. O'Sullivan und P. W. Sadler, J. Org. Chem. 22, 283 (1957).

23 G. G. Kleinspehn, J. A. Jung und S. A. Studniarz, J. Org. Chem. 32, 460 (1967).

24 Y. L. Chow und C. J. Colon, J. Org. Chem. 33, 2598 (1968).

25 A. P. Stoll und F. Troxler, Helv. Chim. Acta 51, 1864 (1968).

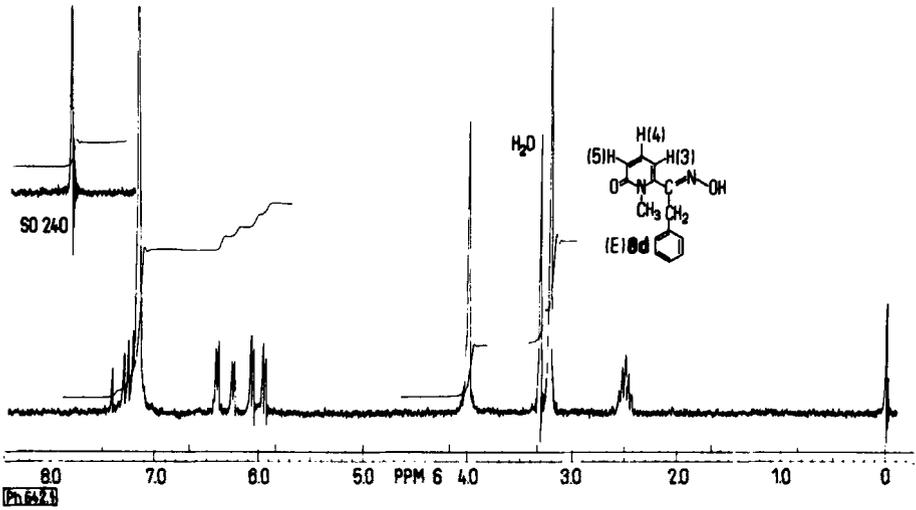


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum von (E) 8d in DMSO-d₆ (Vgl. Tab. 3)

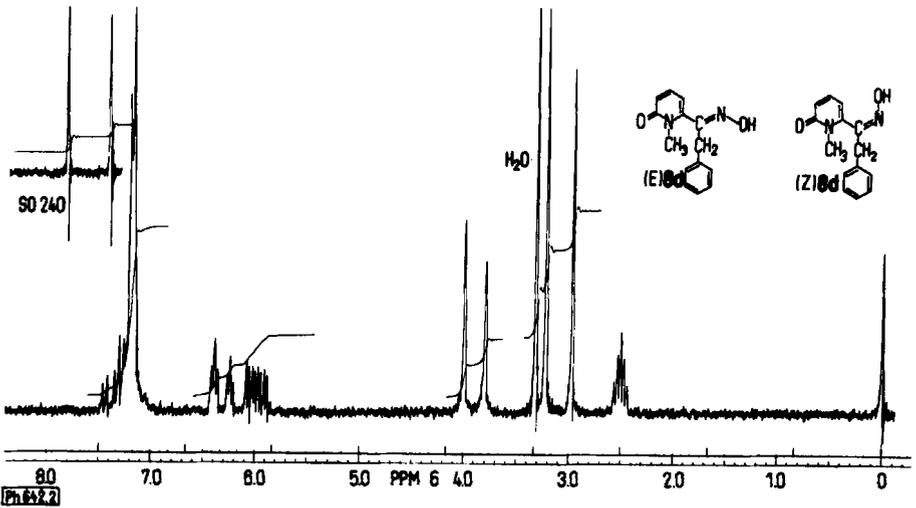


Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum eines 1 : 1-Gemisches von (E) 8d und (Z) 8d in DMSO-d₆

Tab. 3: NMR-Daten der isomeren Pyridon-oxime 8*

Verbindung	NOH	H(3)	H(4)	H(5)	N-CH ₃	R
(E) 8a	11,92 s	6,5 m zus. mit H(5)	7,41 dd	6,5 m zus. mit H(3)	3,60 s	8,28 s (α -H)
(E) 8b	11,60 s	6,17 dd	7,38 dd	6,40 dd	3,33 s	2,10 s (CH ₃)
(Z) 8b	11,26 s	6,09 dd	7,40 dd	6,38 dd	3,30 s	2,15 s (CH ₃)
(E) 8c	11,55 s	6,12 dd	7,38 dd	6,32 dd	3,32 s	1,0 t (CH ₃); 2,61 q (CH ₂)
(Z) 8c	11,30 s	6,05 dd	7,39 dd	6,36 dd	3,29 s	1,1 t (CH ₃); 2,50 q (CH ₂)
(E) 8d	11,78 s	6,00 dd	7,28 dd	6,30 dd	3,20 s	4,0 s (CH ₂); 7,2 s (5 Phenyl)
(Z) 8d	11,40 s	5,95 dd	7,33 dd	6,28 dd	2,95 s	3,8 s (CH ₂); 7,2 s (5 Phenyl)
(E) 8e	12,14 s	6,30 dd	7,5 m zus. mit R	6,49 dd	3,15 s	7,5 m (5 Phenyl) + H(4)
(Z) 8e	12,09 s	6,08 dd	7,45 dd zus. mit R	6,47 dd	3,25 s	7,5 s (5 Phenyl)

* 0,5 M Lösungen in DMSO-d₆ bei 37°. Die chem. Verschiebungen sind in δ -Einheiten (ppm) gegen TMS als inn. Standard angegeben. Die Kopplungskonstanten betragen: J_{3,4} = 7 Hz; J_{3,5} = 1,5 Hz; J_{4,5} = 9 Hz.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben siehe bei Lit.⁹⁾. *UV-Spektren*: Zeiss Spektralphotometer PM Q II. *DC*: Fertigglassplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck 5715). Fließmittel: I Chloroform/Benzol/Methanol 7+2+1; II Methylenechlorid/Äther/Ameisensäure 50+50+1 (2 mal entw.); III Äther/Aceton/Petroläther/conc. NH₃ 35+35+30+1 (2 mal entw.).

1.) Darstellung der 2-Acylpyridin-oxime 10

Nach Literaturangaben.

(E) 10 a: 2-Formylpyridin-oxim¹²⁾; Schmp. 113–114°.

(E) 10 b: 2-Acetylpyridin-oxim^{26–27)}; Schmp. 121°.

(E) 10 c: 2-Propionylpyridin-oxim²⁶⁾; Schmp. 105°.

(E) 10 d: 2-(α -Phenylacetyl)-pyridin-oxim^{26)28–29)}; Schmp. 157°.

(E) 10 e: 2-Benzoylpyridin-oxim^{28–30)}; Schmp. 152°.

(Z) 10 e: 2-Benzoylpyridin-oxim^{28–30)}; Schmp. 165–167°.

2.) Darstellung der 2-Acylpyridin-Methojodide 11

Durch Umsetzung der 2-Acylpyridine mit Fluorsulfonsäuremethylester (Magic Methyl) in sied. Methylenechlorid mit nachfolgendem Ionenaustausch über einen Jodid-beladenen AAT.

11a: 2-Formyl-1-methylpyridinium-jodid¹²⁾; Schmp. 174–175°.

11b: 2-Acetyl-1-methylpyridinium-jodid¹²⁾; Schmp. 159–160°.

26 T. Nakashimi, Yagugaku Zasshi 77, 1298 (1957).

27 T. Kato, Y. Goto und T. Chiba, ibidem 87, 689 (1967).

28 T. Kato und Y. Goto, ibidem 85, 451 (1965).

29 T. Kato und Y. Goto, ibidem 86, 1022 (1966).

30 E. Huntress und H. Walter, J. Am. Chem. Soc. 70, 3702 (1948).

11c: 1-Methyl-2-propionylpyridinium-jodid; gelbe Kristalle vom Schmp. 111–113° (Äthanol/Äther).

11d: 1-Methyl-2-(α -phenylacetyl)-pyridinium-jodid; orangefarbene Krist. vom Schmp. 150–152° (Äthanol).

11e: 2-Benzoyl-1-methylpyridinium-jodid; gelbe Krist. vom Schmp. 140–142° (Äthanol); Perchlorat: farblose Krist.; Schmp. 115–117° (Äthanol).

3.) Darstellung der Pyridin-oxim-Methojodide 1

Methode A: Aus den entsprechenden Oximen **10** mit Methyljodid in sied. Nitrobenzol¹²⁾. Es resultieren Gemische aus (E)- und (Z)-Formen (vgl. Methode C).

Methode B: Je 0,1 Mol des entsprechenden Oxims **10** wird in der erforderlichen Menge wasserfreiem Äther gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung tropfenweise mit 0,11 Mol einer ätherischen Lösung von Fluorsulfonsäuremethylester versetzt. Nach 3-stdg. Rühren bei Raumtemp. werden die Fällungen abgetrennt und mehrmals mit Äther gewaschen. Die hygroskopischen Fluorsulfonate werden nach der bei 2.) geg. Vorschrift in die Jodide verwandelt. Ausbeuten: fast quantitativ.

Methode C: Aus den Methojodiden **11** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid^{15a)}. Durch fraktionierte Kristallisation (Äthanol/Äther) lassen sich (Z) **1b** und (Z) **1c** in reiner Form aus den Gemischen isolieren.

Tab. 4: Daten der Pyridin-Ketoxim-Methojodide

	Darst.- methode	Schmp. °	NOH ^{c)}	Summenformel	MG	N	
						Ber.:	Gef.:
(E) 1b	B	150–152 ^{a)}	12,50	C ₈ H ₁₁ N ₂ OJ	278,1	10,07	10,19
(Z) 1b	C	213–214 ^{a)}	12,00	C ₈ H ₁₁ N ₂ OJ	278,1	10,07	10,13
(E) 1c	B	142–145 ^{a)}	12,30	C ₉ H ₁₃ N ₂ OJ	292,1	9,59	9,70
(Z) 1c	C	198–200 ^{a)}	11,95	C ₉ H ₁₃ N ₂ OJ	292,1	9,59	9,48
(E) 1e	B	203–205 ^{b)}	13,10	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ OJ	340,2	8,24	8,19
(Z) 1e	B	174–176 ^{b)}	12,90	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ OJ	340,2	8,24	8,13

a) aus Methanol/Äther b) aus Äthanol c) chem. Verschiebung des Oxim-Hydroxylprotons (0,5 M DMSO-d₆; 37°; ppm gegen TMS)

Die Jodide von **1d** konnten nach keiner der beschriebenen Methoden in kristalliner Form erhalten werden; hier wurde das Gemisch der Fluorsulfonate, das nach Methode B in siedendem Benzol entsteht, zur Decker-Oxidation verwendet und das entstandene Pyridongemisch in die Komponenten aufgetrennt (vgl. bei 4.).

4.) Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Decker-Oxidation der Pyridinoxim-Methojodide **1** in konz. Alkali

Eine Lösung bzw. Suspension von jeweils 0,01 Mol **1** in 75 ml Wasser wird nach und nach mit 25 g festem NaOH versetzt und so gekühlt, daß die Temp. nicht über 20° ansteigt. Nach weiterem Abkühlen auf –10° tropft man dazu langsam eine Lösung von 6,6 g (0,02 Mol) Kaliumhexacyano-

ferrat (III) in 100 ml 25 proz. NaOH von 0°, rührt dabei kräftig und achtet darauf, daß die Temp. der Ansätze nicht über -5° ansteigt. Nach Zugabe des Oxidationsmittels wird noch 1 Std. weitergerührt, anschließend mit 200 g zerstoßenem Eis verdünnt und unter Eiskühlung langsam mit verd. Schwefelsäure neutralisiert. Nach Sättigung der Ansätze mit festem Ammoniumsulfat wird mit Chloroform/Isopropanol 9+1 erschöpfend extrahiert. Etwa anfallende Gemische aus (E)- und (Z)-Pyridon-oximen werden durch fraktionierte Kristallisation bzw. sc in die reinen Stereoisomere getrennt.

2-Formyl-1-methyl-6-pyridon-(E)-oxim (E) 8a

Nach SC (Kieselgel 0,05–0,2; Elution mit Chloroform/Methanol 9+1) und Vak.-sublimation ($140^{\circ}/0,1$) fast farblose Kristalle vom Schmp $187-189^{\circ}$ (Wasser). Rf 0,42 (FM II).

$C_7H_8N_2O_2$ (152,2) Ber.: C 55,25 H 5,30 N 18,41; Gef.: C 55,31 H 5,40 N 18,21. Mol.-M. 152 (ms).

2-Acetyl-1-methyl-6-pyridon-(E)-oxim (E) 8b

Farblose Kristalle vom Schmp. $175-178^{\circ}$ (Wasser). Rf 0,31 (FM II) bzw. 0,38 (FM III).

$C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2) Ber.: C 57,82 H 6,07 N 16,86; Gef.: C 57,74 H 6,08 N 16,95. Mol.-M. 166 (ms).

2-Acetyl-1-methyl-6-pyridon-(Z)-oxim (Z) 8b

Farblose Kristalle vom Schmp. $217-219^{\circ}$ (Wasser); ab 200° Tröpfchenbildung. Rf. 0,34 (FM II) bzw. 0,30 (FM III).

$C_8H_{10}N_2O_2$ (166,2) Ber.: C 57,82 H 6,07 N 16,86; Gef.: C 57,71 H 6,06 N 16,99. Mol.-M. 166 (ms).

1-Methyl-2-propionyl-6-pyridon-(E)-oxim (E) 8c

Farblose Krist. vom Schmp. $102-104^{\circ}$ (Wasser). Rf 0,35 (FM II).

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180,2) Ber.: C 59,98 H 6,71 N 15,55; Gef.: C 59,92 H 6,64 N 15,44. Mol.-M. 180 (ms).

1-Methyl-2-propionyl-6-pyridon-(Z)-oxim (Z) 8c

Farblose Krist. vom Schmp. $208-211^{\circ}$ (Wasser). Rf 0,45 (FM II).

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180,2) Ber.: C 59,98 H 6,71 N 15,55; Gef.: C 59,90 H 6,69 N 15,57. Mol.-M. 180 (ms).

Gemisch der 1-Methyl-2-(α -phenylacetyl)-6-pyridon-oxime 8d

Aus dem Gemisch der Fluorsulfonate 1d (vgl. bei 3.) In Abänderung der bei 4.) geg. AAV wird der Rückstand der Chloroform-Extraktion mit 5proz. NaOH aufgenommen und wiederholt mit Äther extrahiert. Anschließend säuert man die wäßrige Phase an und extrahiert mit Chloroform. Nach üblicher Aufarbeitung resultiert ein bräunliches Kristallisat mit unscharfem Schmp. ($130-150^{\circ}$), das nach NMR-Analyse aus einem 3:1-Gemisch von (E)- und (Z)-Pyridon-oxim besteht. Durch fraktionierte Kristallisation aus Chloroform/Äther/Petroläther läßt sich das überschüssige (E)-Oxim in reiner Form abtrennen. Das verbleibende Gemisch (etwa 1:1) wird sc aufgetrennt. Kieselgel 0,05–0,2; Elution mit Methylenchlorid/Äther/Ameisensäure 100+100+1 liefert zuerst das (Z)-Oxim, anschl. das (E)-Oxim in reiner Form.

1-Methyl-2-(α -phenylacetyl)-6-pyridon-(E)-oxim (E) 8d

Farblose Krist. vom Schmp. 168–170° (Chloroform/Petroläther). Rf 0,51 (FM II).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,3) Ber.: C 69,40 H 5,83 N 11,56; Gef.: C 69,28 H 5,90 N 11,61. Mol.-M. 242 (ms).

1-Methyl-2-(α -phenylacetyl)-6-pyridon-(Z)-oxim (Z) 8d

Farblose Krist. vom Schmp. 192–193° (Methylenchlorid/Petroläther). Rf 0,61 (FM II).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,3) Ber.: C 69,40 H 5,83 N 11,56; Gef.: C 69,61 H 5,80 N 11,65. Mol.-M. 242 (ms).

2-Benzoyl-1-methyl-6-pyridon-(Z)-oxim (Z)8e

Aus der *Decker*-Oxidation von (E)1e und (Z)1e.

Die beim Ansäuern des *Decker*-Ansatzes auftretende bräunliche Fällung wird abgetrennt, in verd. NaOH unter Zusatz von Aktivkohle gelöst und filtriert. Dem fast farblosen Filtrat wird verd. Schwefelsäure bis zur deutlich sauren Reaktion zugesetzt. Die entstandene weiße Fällung wird aus Wasser umkristallisiert. Farblose Krist. vom Schmp. 243–245° (Zers.). Rf 0,68 (FM II).

$C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,2) Ber.: C 68,41 H 5,30 N 12,27; Gef.: C 68,31 H 5,34 N 12,37. Mol.-M. 228 (ms).

2-Benzoyl-1-methyl-6-pyridon-(E)-oxim (E)8e

Durch 4stdg. Photoisomerisierung einer methanol Lsg. von (Z)8e in der Bestrahlungsapparatur Q 150 (Hanau). Die DC-Analyse ergibt ein etwa 1:1-Gemisch von (E)- und (Z)-Oxim, das i. Vak. zur Trockne eingedampft wird. Der Rückstand wird mit sied. Äther extrahiert, das Filtrat hiervon mit Petroläther bis zur Trübung versetzt und nach kurzem Stehen in Eiswasser blank filtriert. Nach 8-täg. Aufbewahren im Dunkeln bei –50° erhält man daraus gelbliche Nadeln oder ein gelbliches Kristallpulver vom Schmp. 157–159° (Zers.). Rf 0,49 (FM II). Lösungen von reinem (E)8e weisen bereits nach kurzer Zeit wieder einen Anteil von (Z)8e auf; die Isomerisierung wird durch Basen oder Aktivkohle stark beschleunigt.

$C_{13}H_{12}N_2O_2$ (228,2) Ber.: C 68,41 H 5,30 N 12,27; Gef.: C 68,39 H 5,36 N 12,39. Mol.-M. 228 (ms).