

Synthese von Pyridonen aus Enaminen und Cyanessigsäuren¹

Thomas Kappe*, Hans Peter Stelzel und Erich Ziegler

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 4. Februar 1983. Angenommen 4. März 1983)

Synthesis of Pyridones from Enamines and Cyanoacetic Acids¹

Reaction of enamines **1 a-e** with cyanoacetic acids **2 a, b** in acetic anhydride at about 100 °C yields the α -cyanoacetylated enamines **3 a-g**. Under the same conditions methyl 4-cyano-2-(2-pyridyl)-acetoacetate **3 h** is obtained from methyl 2-pyridylacetate and **2 a**. Compounds **3** are cyclized in hydrochloric acid yielding the 4-hydroxy-2-pyridones **4**; on the other hand in ethanolic sodium ethoxide solution the 2-amino-4-pyridones are obtained. The esters **5 a, b** and **d** are saponified to give the acids **7 a-c** which decarboxylate at 250 °C to **8 a-c**.

(*Keywords*: 2-Amino-4-pyridones; 4-Hydroxy-2-pyridones; Ritter-Reaction)

Einleitung

Enamine sind vielverwendete Bausteine für Heterocyclensynthesen. Derivate, welche mindestens noch ein Proton am Stickstoffatom enthalten, sind (so wie die mit diesen tautomeren Azomethine) als 1,3-Dinucleophile befähigt, mit 1,3-Dielektrophilen Abkömmlinge des Pyridins bzw. der Pyridone zu liefern. Als 1,3-dielektrophile Verbindungen wurden von uns bisher vor allem Derivate der Malonsäure benutzt. Auf diese Weise erhält man mit Kohlensuboxid², Malonylchloriden³⁻⁵, reaktiven Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern⁶ oder dem System Malonsäure/Acetanhydrid⁷ 4-Hydroxy-2-pyridone. Im folgenden soll nun über die Verwendung von Cyanessigsäure zur Synthese von Pyridonen berichtet werden.

* Herrn Prof. Dr. E. Schauenstein, Vorstand des Institutes für Biochemie der Universität Graz, zum 65. Geburtstag gewidmet.

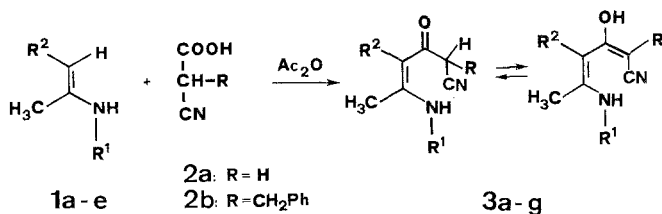
Ergebnisse und Diskussion

Synthese der offenkettigen Kondensationsprodukte 3

Werden die β -Aminocrotonsäureester **1a-c** bzw. das β -Aminocrotonsäurenitril **1d** oder „Acetylacetonimin“ **1e** mit Cyanessigsäuren **2** in Acetanhydrid gelöst und 5 Minuten bei 90–110 °C umgesetzt, so erhält man die offenkettigen Kondensationsprodukte **3a-g**. Die Ausbeuten sind stark substitutionsabhängig: die unsubstituierte Cyanessigsäure **2a** liefert geringere Ausbeuten als die Benzylcyanessigsäure **2b**, und primäre Enamine geben schlechtere Ergebnisse als N-substituierte. Besonders gute Resultate zeigen die Anilinderivate **1b** und **1d**. Versuchte Reaktionen von β -Benzylaminocrotonsäureester **1c** sowie β -Methylaminocrotonsäureester mit Cyanessigsäure (**2a**) waren erfolglos. Ebenso führt die Umsetzung des β -Aminocrotonsäurenitrils mit Benzylcyanessigsäure (**2b**) zu keinem Ergebnis.

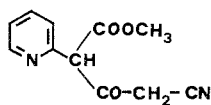
2-Pyridyllessigsäuremethylester, welcher sich mit einer Reihe von Malonsäurederivaten in analoger Weise wie Enamine glatt zu bicyclischen Chinolizinen kondensieren läßt, reagiert mit Acetanhydrid ebenfalls zu dem offenkettigen cyanacetylierten Pyridinderivat **3h**.

Schema 1



1	R ¹	R ²
a	H	COOEt
b	C ₆ H ₅	COOEt
c	CH ₂ C ₆ H ₅	COOEt
d	C ₆ H ₅	CN
e	H	COCH ₃

R-Schlüssel s. Tab. 1



3h bzw. Tautomere

Wie im Falle der Behandlung von Malonsäuren mit Essigsäureanhydrid von Kleemann⁹, Ott¹⁰, Michael¹¹ und Wittmann¹² gezeigt werden konnte, ist auch bei den Cyanessigsäuren, die ja Halbnitrile der Malonsäure sind, primär die Bildung eines gemischten Cyanessigsäure-Essigsäureanhydrids anzunehmen, welches hierauf selbst — oder nach Zerfall in ein Keten^{12,13} — das Enamin am α -C-Atom acyliert.

Acylierungen mit Cyanessigsäure unter Mitwirkung von Acetanhydrid sind bereits beschrieben worden: so erhält man aus Urethan und Cyanessigsäure/Acetanhydrid Cyanacetylurethan¹⁴ und aus Harnstoffen die entsprechenden *N*-Cyanacetylharnstoffe¹⁵. Bei der Kondensation von Benzamiden mit Cyanessigsäuren in Acetanhydrid entstehen Amino-1,3-oxazinone¹⁶.

Cyclisierungen zu Pyridonen

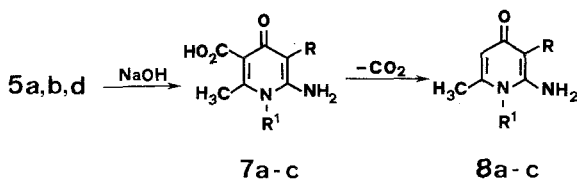
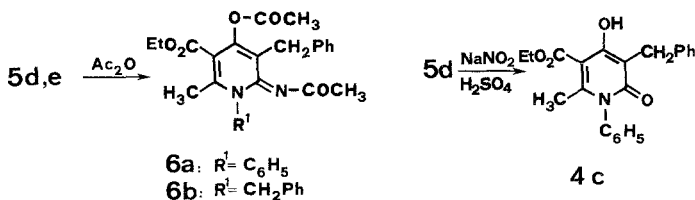
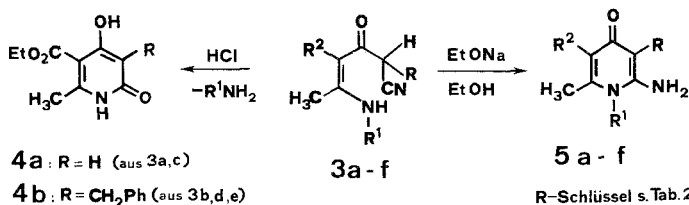
Beim Erhitzen der offenkettigen α -Cyanacetylenamine **3** mit wäßrig-alkoholischer Salzsäure tritt Ringschluß zu den 4-Hydroxy-2-pyridonen **4** ein; man erhält aus **3a** und **3c** die in 3-Stellung unsubstituierte Verbindung **4a**, und aus **3b, d** und **3e** das 3-Benzylderivat **4b**. Der Ringschluß erfolgt in einer Art *Ritter*-Reaktion¹⁷, wobei die Amino-gruppe des Enamins als Aminhydrochlorid abgespalten wird. Ähnliche Cyclisierungen zu 2-Pyridonen wurden bereits von *Junek*¹⁸ beschrieben. Die 4-Hydroxy-2-pyridone **4a, b** sind natürlich auch in einstufiger Synthese aus β -Aminocrotonsäureester (**1a**) und reaktiven Malonsäureestern^{6, 19} bzw. Kohlensuboxid² herstellbar.

Eine weitere Möglichkeit des Ringschlusses aus den offenkettigen Verbindungen **3** besteht in der basisch katalysierten Reaktion zu den 2-Amino-4-pyridonen **5**. Die Verknüpfung einer Nitril- mit einer Amino-gruppe durch Basen unter Bildung eines cyclischen Amidinsystems ist schon lange bekannt; so verwendet *Traube*²⁰ bei seiner klassischen Harnsäuresynthese 40% Natronlauge. Im vorliegenden Fall eignet sich wegen der Empfindlichkeit der Estergruppe (*R*²) verdünnte Natrium-ethylatlösung besser^{21, 22}. Beim Erhitzen von **3a–f** in dieser Lösung erfolgt Cyclisierung unter Bildung der (mit den Ausgangssubstanzen **3** isomeren) 2-Amino-4-pyridone **5a–f** in fast quantitativer Ausbeute (siehe Tabelle 2).

Eine Formulierung der Verbindungen **5** als 2-Amino-4-pyridone scheint auf Grund aller bisher bekannten Tatsachen über das Tautomerieverhalten²³ von „Hydroxy-“ und Amino-pyridinen sowie der spektroskopischen Daten von **5a–f** (siehe Exper. Teil) gerechtfertigt. Der tautomeren 4-Hydroxy-2-iminoform kommt offenbar nur in den fixierten Diacetylderivaten **6**, welche aus **5** durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid zugänglich sind, Bedeutung zu.

Die Aminogruppe in **5** ist gegenüber einer sauren Hydrolyse²⁴ außerordentlich stabil und wird auch durch längeres Erhitzen in 6 *N* Salzsäure nicht angegriffen (hierbei wird lediglich die Estergruppe verseift und man erhält z. B. aus **5d** die Carbonsäure **7c**). Auch die Behandlung von **5** in Salzsäure mit Natriumnitrit²⁵ läßt die Ausgangsverbindung unverändert. Erst nach dem Verfahren von *Adams*²⁶ mit Natriumnitrit in Schwefelsäure gelingt der Austausch der Amino-

Schema 2



- a:** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$
b: $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}, \text{R}^1 = \text{H}$
c: $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}, \text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$

gruppe gegen die Sauerstofffunktion. Man erhält so aus **5d** das bereits bekannte 4-Hydroxy-2-pyridon **4c**.

Bei der Verseifung der Ester **5a, b** und **d** mit 2 *N* Natronlauge erhält man in guten Ausbeuten die Carbonsäuren **7a—c**, die beim Erhitzen über ihre Schmelzpunkte (ca. 250—255 °C) zu **8a—c** decarboxylieren.

Von den so erhaltenen 2-Amino-4-pyridonen wurde bisher nur **8a** beschrieben²⁷. Es wurde aus 2-Methyl-4-pyridon mit Natriumamid hergestellt. Die Autoren geben allerdings für diese Substanz keinen Schmelzpunkt an, sondern nur den eines Pikrates, welcher mit dem des Pikrates von **8a** (188 °C) einigermaßen übereinstimmt (182—183 °C). Einige 6-Arylderivate des 2-Amino-4-pyridons wurden vor einiger Zeit von Vinick²⁸ aus Acetoacetonitril-Dianion und aromatischen Nitrilen gewonnen. Ihre spektroskopischen Daten stimmen gut mit denen von **8a—c** überein.

Bei der Umsetzung von „Acetylacetonimin“ **1e** mit der unsubstituierten Cyanessigsäure (**2a**) in Acetanhydrid unter den früher genannten Bedingungen tritt eine völlig andere Reaktion ein. Man erhält nicht das den Verbindungen **3** entsprechende Cyanacetylderivat, sondern in 30% Ausbeute die Hexadiensäure **9**. Hier reagiert die aktive Methylengruppe des Enamins unter Wasserabspaltung im Sinne einer *Knoevenagel*-Kondensation.

$$1e + 2a \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ | \\ \text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{C} \\ | \quad | \quad | \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CN} \\ \text{9} \quad \text{COOH} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CN} \\ | \quad | \\ \text{NH} \quad \text{C=O} \\ \text{10} \end{array}$$

Die δ -Aminosäure **9** kann sowohl im alkalischen wie saurem Medium zum 4,6-Dimethyl-2-pyridon-3-carbonitril **10** cyclisiert werden. Ein Unterschied besteht lediglich in den erzielbaren Ausbeuten (78% bzw. 10%). Es ist bemerkenswert, daß die Bildung des Pyridons **10** nicht direkt bei der Synthese von **9** erfolgt. Offenbar liegt **9** in einer geometrischen Form vor, bei der eine spontane Cyclisierung nicht eintreten kann. Ein Hinweis dafür ist auch, daß die Cyclisierung in saurem Medium schlechter als in Alkoholatlösung verläuft. In letzterem Milieu könnte eine Isomerisierung zur *Z,Z*-Form von **9** leichter erfolgen. Das Pyridon **10** wurde bisher vorwiegend mit Hilfe von Malonodinitril^{6, 29, 30} oder aber aus Acetylaceton, Ammoniak und Cyansäure direkt³¹ synthetisiert.

Schmp.: *Tottoli*-Apparat (Büchi) bzw. Metallheizblock (über 200 °C), korrigiert. IR-Spektren: Perkin-Elmer 421; ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 A (*TMS* interner Standard; 8 in ppm). Die analytischen Werte der Verbindungen, bei denen im folgenden die Summenformeln angegeben sind, stehen in ausgezeichnete Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

Man erhitzt 0,1 mol Enamin **1** und 0,1 mol Cyanessigsäure **2** in 60 ml Essigsäureanhydrid langsam auf 105–110 °C (**3a**: 90 °C) und hält 5 min bei dieser Temperatur. Es wird am Rotationsverdampfer eingengt, der ver-

bleibende Rückstand mehrmals mit Wasser digeriert und mit kaltem Methanol angerieben. Ausbeuten, Schmp. und Lösungsmittel für die Kristallisation siehe Tab. 1.

Tabelle 1. *Offenkettige α -Cyanacetyl-enamine 3*

Nr.	R^1 R^2	R	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C umkrist.	Summenformel ^a (Mol. Gew.)
3a	H CO ₂ Et	H	15	112—114 MeOH	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (196,2)
3b	H CO ₂ Et	CH ₂ C ₆ H ₅	40	97 MeOH	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ (286,3)
3c	C ₆ H ₅ CO ₂ Et	H	42	75 MeOH	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ (272,3)
3d	C ₆ H ₅ CO ₂ Et	CH ₂ C ₆ H ₅	82	120 MeOH	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ (362,4)
3e	CH ₂ C ₆ H ₅ CO ₂ Et	CH ₂ C ₆ H ₅	65	88 MeOH	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ (376,4)
3f	C ₆ H ₅ CN	CH ₂ C ₆ H ₅	83	143 EtOH	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O (315,4)
3g	H COCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	49	105 EtOH	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ (256,3)

^a Übereinstimmend mit C,H,N-Analyse.

3a: IR (KBr): 3 340 (NH₂), 2 250 (CN), 1 680 (CO-Ester), 1 640, 1 620 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7 Hz, CH₃), 2,4 (s, CH₃), 4,0 (s, CH₂), 4,3 (q, J = 7 Hz, CH₂), 7,0 und 11,2 (s, breit, NH₂).

3b: IR (KBr): 3 400 (NH₂), 3 100—2 900 (NH, OH assoz.), 2 235 (CN), 1 700 (CO), 1 630, 1 600 cm⁻¹.

3c: IR (KBr): 2 980—2 800 (NH, OH), 2 250 (CN), 1 680 (CO), 1 600, 1 580, 1 570 cm⁻¹.

3d: IR (KBr): 2 980—2 840 (NH, OH), 2 230 (CN), 1 680 (CO), 1 595, 1 585, 1 575, 1 560 cm⁻¹.

3f: IR (KBr): 3 000 breit (NH), 2 200 (CN), 1 630, 1 560 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,2 (s, CH₃), 3,2 (m, CH₂), 4,4 (m, CH), 7,4 (m, 5 arom. H), 13,2 (s, breit, NH).

3g: IR (KBr): 3 200—2 900 (NH₂), 2 250 (CN), 1 690 (CO), 1 650 (CO), 1 610, 1 590 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,2 (s, CH₃), 2,4 (s, CH₃), 3,5 (m, CH—CH₂), 5,5 (s, acid. H), 7,3 (s, 5 arom. H), 13,0 (b, NH).

4-Cyan-2-(2-pyridyl)-acetessigsäure-methylester (**3h**)

0,85 g (10 mmol) Cyanessigsäure **2a** und 1,5 ml (10 mmol) 2-Pyridylessigsäuremethylester werden in 7 ml Essigsäureanhydrid 1 min auf 100—105 °C

erhitzt. Es wird auf 0 °C gekühlt und mit 5 ml Methanol verdünnt. Ausb. 0,70 g (32%) **3h**. Aus Benzol oder wenig Ethanol schwach gelbe Nadeln; Schmp. 136–138 °C unter Zers. (bei 3 °C/min), Tauchschmp. ca. 145 °C. $C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218,2).

IR (KBr): 2 250 (CN), 1 670 (CO), 1 640 (CO), 1 595, 1 550 cm^{-1} .

5-Ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methyl-pyridin-2(1H)-on (4a)^{2, 6, 19}

a) 0,98 g (5 mmol) **3a** werden mit 4 ml konz. HCl in 30 ml Ethanol 90 min unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Wasser digeriert. Ausb. 0,50 g (52%).

b) Analog aus 1,36 g (5 mmol) **3c** mit 4 ml HCl in 30 ml Ethanol. Ausb. 0,32 g (33%). Aus Ethanol farbl. Nadeln, Schmp. und Mischschmp. mit einem nach ¹⁹ hergestelltem Präparat 232 °C.

3-Benzyl-5-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methyl-pyridin-2(1H)-on (4b)⁶

a) 2,90 g (10 mmol) **3b** werden mit 7 ml HCl in 50 ml Ethanol, wie voranstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1,23 g (42%).

b) Analog aus 1,81 g (5 mmol) **3d** mit 5 ml HCl in 30 ml Ethanol. Ausb. 1,16 g (39%).

c) Analog aus 1,00 g (2,7 mmol) **3e** mit 3 ml HCl und 20 ml Ethanol. Ausb. 0,28 g (36%). Aus 1-Butanol oder viel Ethanol farbl. Nadeln, Schmp. 253 °C unter Zers.; identisch mit einem nach ⁶ hergestellten Produkt.

3-Benzyl-5-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-pyridin-2(1H)-on (4c)⁶

1,44 g (4 mmol) **5d** werden in eine eiskalte Mischung aus 6,5 ml konz. H_2SO_4 und 46 ml Wasser eingetragen und mit einer Lösung von 0,28 g (4 mmol) Natriumnitrit in 12 ml kaltem Wasser langsam und unter Rühren versetzt. Man rührt noch 30 min bei 0 °C, 1 h bei 10 °C und 2 h bei 25 °C. Der nach einiger Zeit sich abscheidende Niederschlag wird in Benzol aufgenommen, mit Aktivkohle geklärt und nach dem Einengen aus Cyclohexan kristallisiert. Ausb. 0,55 g (39%) farbl. Prismen, Schmp. 145 °C; völlige Identität (IR, Schmp., DC-Verhalten) mit einem nach ⁶ erhaltenen Produkt.

IR (KBr): 3 100–2 800 (OH), 1 670 (CO-Ester), 1 650 (CO), 1 600 cm^{-1} .

Allgemeine Herstellungsvorschrift für die 2-Amino-1H,4H-pyridin-4-one 5a–f

Es werden 5 mmol der α -Cyanacetyl-enamine **3a–f** in der erforderlichen Menge Ethanol heiß gelöst (das sind 10 ml für **3a, b**, 25 ml für **3c, d**, 30 ml für **3e** und 80 ml für **3f**) und nach Zugabe von 5 mmol Natriumethylat 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen wird mit Eisessig neutralisiert und der Niederschlag mit Wasser digeriert. Ausbeuten, Schmp. und Lösungsmittel für die Kristallisation siehe Tab. 2.

2-Amino-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (5a).

IR (KBr): 3 480, 3 200 (NH_2), 2 900–2 500 (NH), 1 710 (CO), 1 650, 1 630, 1 515 cm^{-1} .

¹H-NMR ($DMSO-d_6$): 1,2 (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 2,5 (s, CH_3), 4,3 (q, $J = 7$ Hz, CH_2), 5,8 (s, H an C-3), 6,5 (s, NH + NH_2).

Tabelle 2. 2-Amino-6-methyl-4-pyridone

Nr.	R^1 R^2	R	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C umkrist.	Summenformel ^a (Mol. Gew.)
5a	H CO ₂ Et	H	91	216 ^b EtOH	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (196,2)
5b	H CO ₂ Et	CH ₂ C ₆ H ₅	92	140 Cyclohexan	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ (286,3)
5c	C ₆ H ₅ CO ₂ Et	H	89	199 CHCl ₃ /CCl ₄	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ (272,3)
5d	C ₆ H ₅ CO ₂ Et	CH ₂ C ₆ H ₅	98	186—187 EtOH/H ₂ O	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ (362,4)
5e	CH ₂ C ₆ H ₅ CO ₂ Et	CH ₂ C ₆ H ₅	98	193—194 EtOH/H ₂ O	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ (376,4)
5f	C ₆ H ₅ CN	CH ₂ C ₆ H ₅	91	273—274 ^a EtOH	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O (315,4)

^a Übereinstimmend mit C,H,N-Analyse.^b Unter Zers.*2-Amino-3-benzyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (5b)*IR (KBr): 3 480, 3 320 (NH₂), 3 100—2 800 (NH assoz.), 1 640, 1 610, 1 590, 1 555 cm⁻¹.*2-Amino-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1-phenyl-1H,4H-pyridin-4-on (5c)*IR (KBr): 3 460—3 180 (NH₂), 1 725 (CO-Ester), 1 645, 1 590, 1 570, 1 530 cm⁻¹.¹H-NMR (CDCl₃): 1,3 (t, $J = 7$ Hz, CH₃), 1,9 (s, CH₃), 4,3 (q, $J = 7$ Hz, CH₂), 5,5 (s, NH₂), 5,8 (s, H an C-3), 7,2—7,8 (m, 5 aromat. H).*2-Amino-3-benzyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1-phenyl-1H,4H-pyridin-4-on (5d)*IR (KBr): 3 420, 3 340 (NH₂), 1 720 (CO-Ester), 1 640, 1 560 cm⁻¹.*2-Amino-1,3-dibenzyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (5e)*IR (KBr): 3 460, 3 310, 3 280—2 970 (NH₂, NH assoz., CH), 1 710 (CO-Ester), 1 650, 1 620, 1 580, 1 510 cm⁻¹.*2-Amino-3-benzyl-5-cyan-6-methyl-1-phenyl-1H,4H-pyridin-4-on (5f)*IR (KBr): 3 400, 3 330 (NH₂), 2 220 (CN), 1 630, 1 590, 1 560 cm⁻¹.*2-Acetimino-3-benzyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1-phenyl-1,2-dihydropyridin (6a)*1,10 g (3 mmol) **5d** werden mit 50 mg Na-acetat in 20 ml Acetanhydrid 9 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit Wasser

behandelt. Ausb. 1,06 g (79%), aus Ethanol farbl. Prismen, Schmp. 209 °C. $C_{26}H_{26}N_2O_5$ (446,5).

IR (KBr): 1725 (CO), 1630 (CO), 1570 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,3 (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,8 (s, 2 CH_3), 1,9 (s, CH_3), 3,8 (s, CH_2), 4,4 (q, $J = 7$ Hz, CH_2), 7,1—7,6 (m, 10 arom. H.).

2-Acetimino-1,3-dibenzyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1,2-dihdropyridin (6b)

Analog **6a** aus **5e**. Ausb. 71%, aus Ethanol farbl. Prismen, Schmp. 168 °C. $C_{27}H_{28}N_2O_5$ (460,5).

2-Amino-5-carboxy-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (7a)

1,96 g (10 mmol) **5a** werden in 50 ml 2 N NaOH 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Carbonsäure mit 6 N HCl unter Eiskühlung ausgefällt. Ausb. 1,42 g (84%), nach Umfällen aus NaOH/HCl farbl. Prismen, Schmp. 250 °C unter Zers. $C_7H_8N_2O_3$ (168,2).

IR (KBr): 3380, 3080 (NH_2), 2900—2500 (OH), 1680 (CO), 1630, 1595, 1530 cm^{-1} .

2-Amino-3-benzyl-5-carboxy-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (7b)

Analog **7a** aus **5b**; Ausb. 90%_{oz} aus DMF farbl. Prismen, Schmp. 255 °C unter Zers. $C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258,3).

IR (KBr): 3460, 3300 (NH_2), 3000, 2600 (OH, NH), 1680 (CO), 1660, 1620, 1550 cm^{-1} .

2-Amino-3-benzyl-5-carboxy-6-methyl-1-phenyl-1H,4H-pyridin-4-on (7c)

a) Man erhitzt 1,81 g (5 mmol) **5d** in 100 ml 2 N NaOH 2 h und arbeitet, wie für **7a** beschrieben, auf. Ausb. 1,48 g (88%), aus Ethanol oder 1-Butanol farbl. Nadeln, Schmp. 256—257 °C unter Zers.

b) 0,36 g **5d** werden in 30 ml 6 N HCl 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit NaOH unter Kühlung auf pH 5—6 gebracht. Ausb. 0,19 g (53%) **7c**. $C_{20}H_{18}N_2O_3$ (334,4).

IR (KBr): 3300—3000 (NH_2 , OH), 1665 (CO), 1630, 1620, 1590, 1520 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 2,5 (s, CH_3), 3,5 (s, b, CO_2H), 4,1 (s, CH_2), 6,3 (s, NH_2), 7,4 und 7,8 (2 m, 10 arom. H.).

2-Amino-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (8a)

1,40 g **7a** werden portionsweise auf 310 °C erhitzt, der Rückstand mit heißem Wasser ausgezogen und mit Aktivkohle geklärt. Nach dem Einengen 0,50 g (49%), aus Wasser farbl. Prismen, Schmp. 258—295 °C. $C_6H_8N_2O$ (124,1).

IR (KBr): 3310, 3120, 2920, 1650, 1630, 1520 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 2,5 (s, CH_3), 5,9 (d, $J = 2$ Hz, H an C-3), 6,1 (d, $J = 2$ Hz, H an C-5), 6,0 und 9,4 (breit, NH_2 , NH).

Pikrat von **8a**: 50 mg **8a** und 92 mg Pikrinsäure werden in 5 ml Ethanol heiß gelöst. Beim Erkalten fällt das Pikrat in gelben Nadeln aus. Ausb. 110 mg (77%), Schmp. 188 °C und Zers., Lit. Schmp. 182—183 °C unter Zers.²⁷

2-Amino-3-benzyl-6-methyl-1H,4H-pyridin-4-on (8b)

Analog **8a** aus **7b** durch Erhitzen auf 260—265 °C. Ausb. 56%, aus 1-Butanol farbl. Prismen, Schmp. 249 °C und Zers. C₁₈H₁₄N₂O (214,3).

IR (KBr): 3 480, 3 300, 3 180, 2 920, 1 640, 1 630, 1 525 cm⁻¹.

2-Amino-3-benzyl-6-methyl-1-phenyl-1H,4H-pyridin-4-on (8c)

Analog **8a** aus **7c** durch Erhitzen auf 285—290 °C. Ausb. 58%, aus Xylol farbl. Prismen, Schmp. 212 °C. C₁₉H₁₈N₂O (290,4).

5-Amino-2-cyan-3-methyl-hexa-2,4-diensäure (9)

Man erhitzt 5 g (50 mmol) **1e** und 4,3 g (50 mmol) **2a** in 30 ml Essigsäureanhydrid 5 min auf 100 °C und arbeitet auf wie für die Verb. **3** beschrieben. Ausb. 2,50 g (30%), aus Methanol oder Benzol farbl. Prismen, Schmp. 116 °C. C₈H₁₀N₂O₂ (166,2).

IR (KBr): 3 000 (NH₂), 2 250 (CN), 1 725 (CO), 1 640, 1 590 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,1 (s, CH₃), 2,3 (s, CH₃), 3,6 (s, CH), 12,8 (b, 3 acide H).

4,6-Dimethyl-3-cyan-pyridin-2(1H)-on (10)

a) 0,23 g (10 mmol) Natrium werden in 30 ml absol. Ethanol gelöst und mit 1,66 g (10 mmol) **9** 90 min unter Rückfluß erhitzt und, wie für **5** beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 1,15 g (78%).

b) 3,3 g (20 mmol) **9** werden mit 8 ml konz. HCl in 60 ml Ethanol 90 min erhitzt, zur Trockne genommen und mit wenig Wasser digeriert. Ausb. 0,30 g (10%). Aus Ethanol farbl. Nadeln, Schmp. 282 °C unter Zers.; Lit. 282 °C^{18, 29-30}.

IR (KBr): 3 000—2 700 (NH), 2 215 (CN), 1 660 (CO), 1 620 cm⁻¹.

Literatur

- ¹ Synthesen von Heterocyclen, 210. Mitt. 209. Mitt.: Wolfbeis O. S., Ziegler E., Knierzinger A., Wipfler H., Trummer I., Monatsh. Chem. **111**, 93 (1980).
- ² Ziegler E., Hradetzky F., Monatsh. Chem. **95**, 1247 (1964).
- ³ Ziegler E., Hradetzky F., Beleggratis K., Monatsh. Chem. **96**, 1347 (1965).
- ⁴ Ziegler E., Kleineberg G., Monatsh. Chem. **96**, 1360 (1965); Ziegler E., Kleineberg G., Beleggratis K., Monatsh. Chem. **98**, 77 (1967).
- ⁵ Ziegler E., Beleggratis K., Monatsh. Chem. **98**, 219 u. 221 (1967).
- ⁶ Kappe Th., Chirazi M. A. A., Stelzel H. P., Ziegler E., Monatsh. Chem. **103**, 586 (1972).
- ⁷ Ziegler E., Beleggratis K., Brus G., Monatsh. Chem. **98**, 555 (1967); Wittmann H., Reichel D., Ziegler E., Monatsh. Chem. **98**, 2225 (1967).
- ⁸ Kappe Th., Monatsh. Chem. **98**, 874 (1967).
- ⁹ Kleemann S., Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2030 (1886).
- ¹⁰ Ott E., Liebigs Ann. Chem. **359**, 145 (1908).
- ¹¹ Michael A., Ross J., J. Amer. Chem. Soc. **55**, 3684 (1932); Wulfsson N. S., J. Obschtsch. Chim. **19**, 1908 (1949), Chem. Abstr. **1950**, 1901.
- ¹² Wittmann H., Illi V., Ziegler E., Monatsh. Chem. **98**, 1108 (1967); Wittmann H., Illi V., Sterk H., Ziegler E., Monatsh. Chem. **99**, 1982 (1968).
- ¹³ Ziegler E., Chimia **24**, 62 (1970).
- ¹⁴ Conrad M., Schulze A., Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2191 (1925).

- ¹⁵ *Baum F.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 742 (1909); *Biltz H., Peukert E.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2191 (1925).
- ¹⁶ *Ziegler E., Steiner E.*, Monatsh. Chem. **96**, 212 (1965).
- ¹⁷ The Merck Index, 9th Ed. S. ONR-76. N. J., USA: Rahway. 1976; *Krauch H., Kunz W.*, Reaktionen der Organischen Chemie, 3. Aufl., S. 504. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig Verlag. 1966.
- ¹⁸ *Junek H.*, Monatsh. Chem. **95**, 1473 (1964); *Junek H., Stolz G.*, Monatsh. Chem. **101**, 1234 (1970).
- ¹⁹ Vgl. auch: *Kappe Th., Baxevanidis G., Ziegler E.*, Monatsh. Chem. **102**, 1392 (1971).
- ²⁰ *Traube W.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1381, 3044 (1900).
- ²¹ *Van Allen J. A.*, Org. Synth. Coll. Vol. **IV**, 245 (1963); *Sherman W. M. R., Taylor E. C.*, Org. Synth. Coll. Vol. **IV**, 247 (1963).
- ²² Zur Gewinnung von 2-Aminopyridinen aus Nitrilvorstufen vgl.: *Junek H., Mittelbach M.*, J. Heterocycl. Chem. **17**, 1385 (1980); *Junek H., Thierrichter B., Lukas G.*, Chem. Ber. **113**, 1195 (1980); *Koitz G., Fabian W., Schmidt H. W., Junek H.*, Monatsh. Chem. **112**, 973 (1981); *Fatiadi A. J.*, Synthesis **1978**, 165 und 241, review.
- ²³ *Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R., Linda P.*, The Tautomerism of Heterocycles, Adv. Heterocycl. Chem., Suppl. **1**, 1976; *Katritzky A. R., Lagowski J. M.*, Adv. Heterocycl. Chem. **1**, 341 (1963).
- ²⁴ *Albert A.*, Chemie der Heterocyclen, S. 54ff. Weinheim:Verlag Chemie. 1962.
- ²⁵ *Parker E. D., Shive W.*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 63 (1947).
- ²⁶ *Adams R., Schrecker A. W.*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1186 (1949).
- ²⁷ *Bojarska-Dahlig H., Gruda I.*, Roczniki Chem. **33**, 505 (1959); Chem. Abstr. **54**, 522 h (1959); Chem. Zbl. **1963**, 10856.
- ²⁸ *Vinick F. J., Pan Y., Gschwend H. W.*, Tetrahedron Lett. **44**, 4221 (1978).
- ²⁹ *Hull R.*, J. Chem. Soc. **1951**, 1136.
- ³⁰ *Basu U.*, J. Ind. Chem. Soc. **7**, 481, 815 (1930).
- ³¹ *Dornow A., Neuse E.*, Arch. Pharm. **288**, 174 (1955).