

Synthese von 2(1*H*)-Pyridonen aus 2*H*-Pyran-2-onen

Vratislav Kvita

Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Switzerland

Synthesis of 2(1*H*)-Pyridones From 2*H*-Pyran-2-ones

5-Substituted and 4,5-disubstituted 2(1*H*)-pyridones (13 examples) with formyl, acyl, alkoxycarbonyl, and trifluoromethyl groups in the 5 position were prepared in 16–97% yield by amination of the corresponding 2*H*-pyran-2-ones with hexamethyldisilazane or alkyl(trimethylsilyl)amines.

Die Bildung von 2(1*H*)-Pyridonen aus 2*H*-Pyran-2-onen ist aus der Literatur wohl bekannt. Sie wird durch Einwirkung von wäßrigem¹ oder alkoholischem² Ammoniak bzw. Ammoniumacetat³ in Essigsäure oder Dimethylformamid⁴ bei Zimmertemperatur oder, häufiger, bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Ferner wird auch in der Literatur betont, daß die Reaktionsbedingungen von einem 2(1*H*)-Pyridon-Derivat zum anderen sehr stark variieren⁵. Die Ausbeuten bleiben dabei oft unbefriedigend und vermutlich daher werden über sie oft keine Angaben in der Literatur gemacht.

Hier wird über eine neue Synthese für 2(1*H*)-Pyridone berichtet, die auf der Reaktion von Hexamethyldisilazan

mit einem 2*H*-Pyran-2-on bei 25°C beruht. In den meisten Fällen startet die Reaktion erst nach Zugabe einer katalytischen Menge 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Die Reaktivität der 2*H*-Pyran-2-one ist abhängig vor allem von dem Charakter der Substituenten in der 5-Stellung des 2*H*-Pyran-2-on-Rings. Die Reaktionsgeschwindigkeit sinkt in der Reihenfolge Aldehyd \approx Keton > Carboxyl > CF₃. Die Reaktion von Cuminaldehyd **1b** und 5-Benzoyl-2*H*-pyran-2-on (**1d**) braucht keinen Katalysator und ist in einem Tag vollständig abgelaufen. Bei 2-Oxo-2*H*-pyran-5-carbonsäuremethylester (Cumalinsäure-methylester) (**1a**) dagegen löst erst DBU eine exotherme Reaktion aus. 5-Trifluormethyl-2*H*-pyran-2-on (**1g**) braucht, auch mit Zugabe von DBU, 3 Tage zur Beendigung der Reaktion. Substituenten in der 6-Stellung verlangsamen die Umsetzung. Während **2e** und **2f** in Ausbeuten von 73% bzw. 84% entstehen, gibt 6-Methyl-2-oxo-3-phenyl-2*H*-pyran-5-carbonsäureethylester (**1i**) unter gleichen Bedingungen **2i** in einer Ausbeute von nur 22%.

Tabelle. Hergestellte 2(1*H*)-Pyridon-Derivate 2

Produkt	Reaktionszeit (d)	DBU	Ausbeute (%)	mp (°C) ^a (Eluens)	Summenformel ^b	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^c δ , J (Hz)
2a	2	+	66	167 ^c (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 6:4)	C ₇ H ₇ NO ₃ (153.1)	3.86 (s, 3H), 6.58 (d, 1H, J = 10), 8.01 (dd, 1H, J = 10, 2), 8.21 (d, 1H, J = 2)
2b	1	–	65	208 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 7:3)	C ₆ H ₅ NO ₂ (123.1)	6.42 (d, 1H, J = 10), 7.76 (dd, 1H, J = 10, 1), 8.24 (d, 1H, J = 1), 9.62 (s, 1H), 12.32 (s, 1H)
2c	3	+	47	135 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 7:3)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₅ (239.2)	1.34 (t, 3H, J = 7), 1.38 (t, 3H, J = 7), 4.31 (q, 2H, J = 7), 4.41 (q, 2H, J = 7), 6.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)
2d	1	–	97 ^d	188 ^d (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 7:3)	C ₁₂ H ₉ NO ₂ (199.2)	6.47 (d, 1H, J = 12), 7.52–7.74 (m, 5H), 7.81 (d, 1H, J = 3), 7.90 (dd, 1H, J = 12)
2e	1	+	73	98 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 7:3)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ (243.3)	1.06 (t, 3H, J = 7), 6.08 (q, 2H, J = 7), 6.48 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 8.23 (s, 1H)
2f	1	+	84	161 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 7:3)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅ (288.3)	1.12 (t, 3H, J = 7), 4.12 (q, 2H, J = 7), 6.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.33 (s, 1H)
2g	3	+	16	141 ^e (Et ₂ O)	C ₆ H ₄ F ₃ NO (162.1)	6.48 (d, 1H, J = 12), 7.67 (dd, 1H, J = 12, 3), 7.95 (s, 1H)
2h	5	+	41	176 ^f (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 9:1)	C ₇ H ₃ F ₆ NO (231.1)	7.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)
2i^h	2	+	22	117 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 7:3)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ (267.3)	0.82 (t, 3H, J = 7), 2.54 (s, 3H), 3.95 (q, 2H, J = 7), 6.43 (s, 1H), 7.24–7.43 (m, 6H)
2j	2	+	21	203 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 1:1)	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ (211.2)	1.23 (t, 3H, J = 7), 1.31 (t, 3H, J = 7), 4.02 (q, 2H, J = 7), 4.16 (q, 2H, J = 7), 5.74 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)
2k	3	–	26	Öl (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 19:1)	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ (193.2)	3.84 (s, 3H), 4.59 (dd, 2H, J = 5, 1), 5.26 (dd, 1H, J = 17, 1), 5.32 (dd, 1H, J = 10, 1), 5.97 (qq, 1H, J = 17, 10, 5), 6.55 (d, 1H, J = 10), 7.85 (dd, 1H, J = 10, 2), 8.16 (d, 1H, J = 2)
2l	3	–	58	Öl (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 19:1)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ (279.3)	1.34 (t, 3H, J = 7), 1.38 (t, 3H, J = 7), 4.31 (q, 2H, J = 7), 4.39 (q, 2H, J = 7), 4.39 (dt, 2H, J = 6, 1), 5.29 (d, 1H, J = 18), 5.36 (dd, 1H, J = 11, 1), 5.95 (ddd, 1H, J = 18, 11, 6), 6.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H)
2m	1	–	67	44 (CH ₂ Cl ₂ /Aceton, 9:1)	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ (179.2)	0.97 (d, 6H, J = 8), 2.22 (m, 1H, J = 8), 3.87 (d, 2H, J = 8), 6.61 (d, 1H, J = 10), 7.81 (dd, 1H, J = 10, 3), 7.88 (d, 1H, J = 3), 9.63 (s, 1H)

^a Unkorrigiert, Schmelzpunktgerät nach Dr. Tottoli.

^b Zufriedenstellende Microanalysen erhalten: C \pm 0.3, H \pm 0.2, F \pm 0.2, N \pm 0.3.

^c Lit.⁶ 164°.

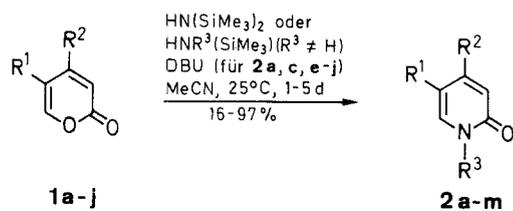
^d Lit.¹ 196–196.5°, Ausbeute 87%.

^e Lit.⁷ 139–145°, aus Et₂O umkristallisiert.

^f Lit.⁸ 175°.

^g ¹H-NMR von **2b**, **d**, **g**, **j** in DMSO-*d*₆ aufgenommen.

^h CH₃-Gruppe in 6-Stellung.



1	R ¹	R ²	2	R ¹	R ²	R ³
a	CO ₂ Me	H	a	CO ₂ Me	H	H
b	CHO	H	b	CHO	H	H
c	CO ₂ Et	CO ₂ Et	c	CO ₂ Et	CO ₂ Et	H
d	COPh	H	d	COPh	H	H
e	CO ₂ Et	Ph	e	CO ₂ Et	Ph	H
f	CO ₂ Et	3-NO ₂ C ₆ H ₄	f	CO ₂ Et	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H
g	CF ₃	H	g	CF ₃	H	H
h	CF ₃	CF ₃	h	CF ₃	CF ₃	H
i ^a	CO ₂ Et	Ph	i ^a	CO ₂ Et	Ph	H
j	CO ₂ Et	OEt	j	CO ₂ Et	OEt	H
			k	CO ₂ Et	H	CH ₂ CH=CH ₂
			l	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CH ₂ CH=CH ₂
			m	CHO	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂

^a CH₃-Gruppe in 6-Stellung.

Verwendet man anstatt Hexamethyldisilazan ein Alkyl-trimethylsilylamin, entstehen 1-Alkyl-2(1H)-Pyridon-Derivate, wie die Beispiele **2k**, **l** und **m** zeigen.

Bei der Herstellung von 2(1H)-Pyridonen durch Einwirkung von Ammoniak bzw. Aminen auf 2H-Pyran-2-one können bei 6-unsubstituierten Pyranonen andere Reaktionen überhandnehmen.⁹ Dieser Nachteil ist mit dem neuen Verfahren beseitigt. Bei einigen besonders empfindlichen 2H-Pyran-2-onen wie **1b**, **j** führt allein diese Methode zum Ziel.

Die in dieser Arbeit verwendeten 2H-Pyran-2-one wurden nach folgenden Literaturangaben hergestellt: **1a**¹⁰, **1b**¹¹, **1c**, **e**, **j**¹², **1d**¹, **1f**³, **1g**⁷, **1h**¹⁴, **1i**¹⁵. Allyl-trimethylsilylamin und (2-Methylpropyl)trimethylsilylamin wurden bezogen von Petrarch Systems Inc., USA. Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden auf einem AM-360-Spektrometer der Fa. Bruker bei r. t. gemessen.

2(1H)-Pyridone **2**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

In eine Lösung von 2H-Pyran-on **1** (0.01 mol) in MeCN (5 mL) wird Hexamethyldisilazan bzw. Alkyl-trimethylsilylamin (0.012–0.02 mol) und bei den Reaktionen, wo der Katalysator verwendet wird, noch DBU (0.08 mL) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei 25° stehenlassen (Reaktionszeit siehe Tabelle) und zur Trockene eingengt. Der Destillationsrückstand wird dann mit Ausnahme von **2g**, welches aus Et₂O (3 mL) umkristallisiert wird, einer Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, Korngröße 0.025–0.04 mm, Fluka) unterzogen. Die Elutionsgemische sind in der Tabelle angegeben.

Received: 19 November 1990; revised: 10 April 1991

- (1) Wiley, R.H.; Slaymaker, S.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2393.
- (2) Kohler, E.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 379.
Kohler, E.P.; Smith, L.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 624.
Smith, L.I.; Kelly, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3305.
- (3) Shusherina, N.P.; Luk'yanets, E.A.; Levina, R.Ya. *J. Org. Chem. (USSR)* **1965**, *1*, 679.
Roedig, A.; Märkl, G. *Ann. Chem.* **1962**, *659*, 1.
- (4) Uhle, F.C.; Schröter, H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4169.
- (5) Tieckelmann, H., in: *Heterocyclic Compounds, Pyridine & its Derivatives*, Vol. 14, Suppl. 3, Weissberger, A.; Taylor, E.C. (eds.), Wiley, 1974, p. 645.
- (6) Meyer, H. *Monatsh. Chem.* **1901**, *22*, 415.
- (7) Bailey, T.D. *US Patent* 4230864 (1980), Reilly Tar & Chemical Corp.; *C.A.* **1981**, *94*, 121342.
- (8) Perrior, T.R. *European Patent* 0216541 (1987), Imp. Chem. Ind. PLC.
- (9) Kvita, V.; Sauter, Hp.; Rihs, G. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2769.
Kvita, V.; Sauter, Hp.; Rihs, G. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1569.
Kvita, V.; Sauter, Hp.; Rihs, G. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 407.
- (10) Caldwell, W.T.; Tyson, F.T.; Lauer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1479.
- (11) Kurek, J.T.; Vogel, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 275.
- (12) Kvita, V. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 411.
- (13) Kvita, V. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 816; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 790.
- (14) Kvita, V.; Sauter, Hp. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 883.
- (15) Ruhemann, S. *J. Chem. Soc.* **1899**, *75*, 245.