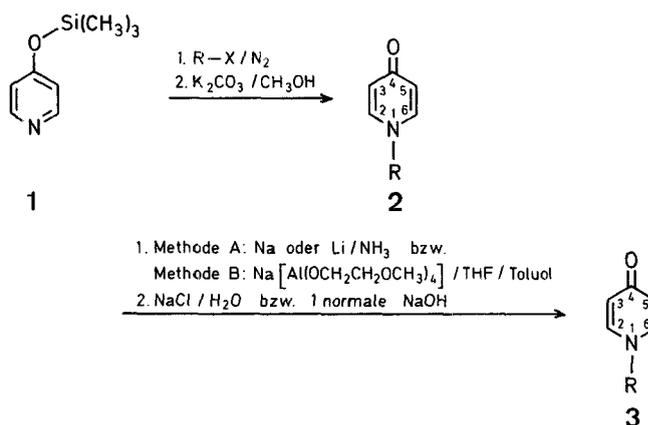


Es existieren in der Literatur nur wenige Publikationen, in denen die selektive Reduktion von 4-Pyridinonen zu den entsprechenden 5,6-Dihydro-4-pyridinonen beschrieben ist⁶. Kürzlich sind drei Publikationen erschienen, welche die Herstellung von 5,6-Dihydro-4-pyridinonen zum Gegenstand haben, wobei zweimal ein Tetrahydro-4-pyridinon-Derivat oxidiert wurde⁷, während in der dritten Publikation die Reduktion eines *in situ* hergestellten Salzes des 4-Methoxy-pyridins beschrieben wurde⁸.

Da wir zur Untersuchung einer photochemischen Cycloaddition⁹ eine Reihe von *N*-substituierten Derivaten des 5,6-Dihydro-4-pyridinons benötigten, überprüften wir die Möglichkeiten zur Reduktion von *N*-substituierten 4-Pyridinonen. Die *N*-substituierten 4-Pyridinone **2a-f** werden am besten aus 4-Trimethylsilyloxy-pyridin **1** durch Alkylierung mit den entsprechenden Alkylhalogeniden mit oder ohne Lösungsmittel hergestellt¹⁰ (Tabelle 1). Diese Methode liefert ausschließlich *N*-alkylierte Produkte, während beim Behandeln des Natrium-salzes von 4-Pyridinon mit Diphenylmethylchlorid ein Gemisch aus *N*- und *O*-alkyliertem Produkt entsteht.



2,3	R	X
a	CH ₃	J
b	-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂ (3', 4')	Br
c	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂ (4', 5')	Br
d	-CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl
e	-CH(C ₆ H ₅) ₂	Cl
f	-CH ₂ -O-CH ₃	- ^a

^a Vgl. Anmerkung^c, Tabelle 1.

Reduktion von 4-Pyridinonen

Philippe GUERRY, Reinhard NEIER*

Institut für organische Chemie, Universität Fribourg, CH-1700 Fribourg, Schweiz

Dihydropyridine haben in der Biochemie¹, als Zwischenprodukte in der Synthese², aber auch als Pharmazeutika³ schon seit langem eine große Bedeutung erlangt. Deshalb sind zahlreiche Methoden bekannt, Pyridine oder Pyridinium-Salze zu den entsprechenden Dihydropyridinen zu reduzieren^{2,4}. Bei den 4-Pyridinonen konzentrierte sich das Interesse auf die Lage des Gleichgewichts zwischen den beiden tautomeren Formen, 4-Hydroxy-pyridin oder 4-Pyridinon, in verschiedenen Lösungsmitteln und in der Gasphase⁵. Damit in Zusammenhang wurde die Alkylierung und Acylierung untersucht⁴. Über die Reduktion von 4-Pyridinonen war bis vor kurzem nicht sehr viel bekannt, obwohl 5,6-Dihydro-4-pyridinone als vinyloge Amide interessante Zwischenprodukte darstellen.

Die Schwierigkeit bei der Reduktion von 4-Pyridinonen liegt darin, daß man ein System mit aromatischem Charakter reduziert und als Produkt ein vinyloges Amid erhält, das ebenso leicht, wenn nicht gar noch leichter, reduziert werden kann wie das Edukt. Oft ist daher die Weiterreduktion des 5,6-Dihydro-4-pyridinons als störende Nebenreaktion zu beobachten. Um diese Weiterreduktion zu unterdrücken, kann entweder die Reaktivität des Eduktes durch Carboxymethylierung erhöht werden^{6,8}, oder aber man versucht die Stabilität des primären Reduktionsproduktes so zu erhöhen, daß eine Weiterreduktion unterdrückt wird und das freie, vinyloge Amid erst bei der Aufarbeitung entsteht. Als gute Lösung des Problems erweist sich dabei die Reduktion nach Birch in Abwesenheit eines Protonendonators (Methode A).

Tabelle 1. *N*-Alkylierte 4-Pyridinone 2a-f.

Pro- dukt	Reaktionsbedingungen		Aus- beute [%]	F. (Solvens) oder K.p./torr [°C] ^a		M.S. <i>m/e</i> (rel. Int.)	I.R. (CHCl ₃) ^b <i>v</i> [cm ⁻¹]	U.V. (C ₂ H ₅ OH) <i>λ</i> [nm] (ε)	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) <i>δ</i> [ppm]	¹³ C-N.M.R. (CDCl ₃) <i>δ</i> [ppm]
	Solvens	Zeit [h]		Temp. [°C]	gefunden					
2a	-	2	90	170°/0.02	198°/5 ¹²	109 (M ⁺ , 100)	1580 (s), 1650 (s), 1670 (m)	263 (18900)	3.61 (s, 3H, N-CH ₃); 6.23 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3, H-5); 7.22 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2, H-6)	43.7 (q, N-CH ₃); 117.9 (d, C-3, C-5); 141.2 (d, C-2, C-6); 177.7 (s, C-4)
2b	-	2	90	180°/0.02	- ^c	149 (M ⁺ , 22); 108 (100)	1580 (s), 1645 (s) 1670 (w)	263 (18000)	2.50 (dd, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, 7 Hz, N-CH ₂ -CH ₂ -); 3.90 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, N-CH ₂ -); 4.9-5.1 (m, 2H, -CH=CH ₂); 5.4-6.0 (m, 1H, -CH=CH ₂); 6.33 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3, H-5); 7.41 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2, H-6)	35.0 (t, C-2); 56.1 (t, C-1); 118.2 (d, C-3, C-5); 119.1 (t, C-4); 132.2 (d, C-3); 139.8 (d, C-2, C-6); 178.5 (s, C-4)
2c	CH ₃ CN	2	95	165°/0.015	- ^c	163 (M ⁺ , 22); 108 (100)	1574 (s), 1640 (s), 1665 (m)	265 (17600)	1.7-2.3 (m, 4H, -CH ₂ -(CH ₂) ₂ -); 3.90 (t, 2H, <i>J</i> = 6.7 Hz, N-CH ₂ -); 4.8-5.2 (m, 2H, -CH=CH ₂); 5.5-6.0 (m, 1H, -CH=CH ₂); 6.43 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3, H-5); 7.50 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2, H-6)	29.7, 29.9 (2 x t, C-2, C-3); 55.9 (t, C-1); 116.4 (t, C-5); 118.5 (d, C-3, C-5); 136.1 (d, C-4); 139.7 (d, C-2, C-6); 178.6 (s, C-4)
2d	-	1	95	112-113° (C ₆ H ₆)	109-111° ¹¹	185 (M ⁺ , 30); 91 (100)	1580 (s), 1644 (s), 1663 (w)	266 (19800)	4.96 (s, 2H, C ₆ H ₅ -CH ₂ -); 6.33 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3, H-5); 7.0-7.5 (m, 7H, H-2, H-6, C ₆ H ₅)	59.9 (t, C ₆ H ₅ -CH ₂ -); 118.3 (d, C-3, C-5); 127.3, 128.6, 129.1, 134.8 (C ₆ H ₅); 140.2 (d, C-2, C-6); 178.3 (s, C-4)
2e	CH ₃ CN	6	90	190-191.5° ^d (CH ₂ Cl ₂ / Hexan)	169-170.5° ¹³	261 (M ⁺ , 6); 167 (100)	1572 (s), 1635 (s)	270 (23400)	6.28 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3, H-5); 6.41 [s, 1H, (C ₆ H ₅) ₂ CH-]; 7.0-7.4 (m, 12H, H-2, H-6, C ₆ H ₅)	72.3 (d, (C ₆ H ₅) ₂ CH-); 118.2 (d, C-3, C-5); 128.2, 128.7, 129.0, 137.2 (C ₆ H ₅); 139.5 (d, C-2, C-6); 178.6 (s, C-4)
2f ^e	-	-	-	148-150°/ 0.01	156-158°/ 0.12 ⁶	139 (M ⁺ , 34); 45 (100)	1576 (s), 1648 (sh)	264 (18400)	3.36 (s, 3H, -O-CH ₃); 5.16 (s, 2H, N-CH ₂ -); 6.34 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, C-3, C-5); 7.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, C-2, C-6)	56.4 (q, -O-CH ₃); 86.2 (t, N-CH ₂); 118.1 (d, C-3, C-5); 139.4 (d, C-2, C-6); 179.0 (s, C-4)

^a Kugelrohrdestillation.^b s = stark, m = mittelstark, w = schwach, sh = Schulter.^c Wegen der extrem hygroskopischen Natur der Produkte konnte keine Elementaranalyse durchgeführt werden.^d C₁₈H₁₅NO gef. C 82.72 H 5.79 N 5.32
(261.3) ber. 82.79 5.71 5.41^e Verbindung 2f wurde nach Ref.⁶ hergestellt.

Tabelle 2. *N*-Alkyl-5,6-dihydro-4-pyridinone (3a-f)

Produkt	Ausbeute [%] ^a	F. (Solvens) oder K.p./torr	Summenformel ^b oder Lit. K.p. [°C]/torr	M.S. <i>m/e</i> (rel. Int.)	I.R. (CHCl ₃) ^c ν [cm ⁻¹]	U.V. (C ₂ H ₅ OH) λ [nm] (ε)	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]	¹³ C-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]
3a	55	71-72°/0.002	91-92.5°/0.25° ^e	111 (M ⁺ , 100)	1595 (s), 1638 (s)	324 (15300)	2.46 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-5); 3.03 (s, 3H, N-CH ₃); 3.44 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-6); 4.88 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3); 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2)	35.4 (t, C-5); 42.0 (q, N-CH ₃); 48.8 (t, C-6); 97.7 (d, C-3); 154.8 (d, C-2); 190.8 (s, C-4)
3b	55	94-95°/0.02	C ₉ H ₁₃ NO (151.2)	151 (M ⁺ , 23); 110 (100)	1585 (s), 1635 (s)	323 (15500)	2.1-2.6 (m, 4H, H-5, N-CH ₂ -CH ₂ -); 3.22 (t, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz, N-CH ₂ -); 3.46 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-6); 4.86 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3); 4.9-5.4 (m, 2H, -CH=CH ₂); 6.1-6.5 (m, 1H, -CH=CH ₂); 6.97 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2)	33.0 (t, C-2); 35.5 (s, C-5); 46.8 (t, C-6); 55.4 (t, C-1); 97.5 (d, C-3); 118.0 (t, C-4); 133.8 (d, C-3); 154.0 (d, C-2); 191.0 (s, C-4)
3c	60	91-93°/0.02	C ₁₀ H ₁₅ NO (165.2)	165 (M ⁺ , 24); 110 (100)	1585 (s), 1635 (s)	323 (15300)	1.5-1.9 (m, 2H, N-CH ₂ -CH ₂ -); 1.9-2.3 (m, 2H, N-(CH ₂) ₂ -CH ₂ -); 2.44 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-5); 3.22 (t, 2H, <i>J</i> = 7 Hz, N-CH ₂ -); 3.45 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-6); 4.7-5.2 (m, 3H, H-3, -CH=CH ₂); 5.5-6.5 (m, 1H, -CH=CH ₂); 6.98 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2)	27.4 (t, C-3); 30.4 (t, C-2); 35.5 (t, C-5); 46.5 (t, C-6); 55.1 (t, C-1); 97.4 (d, C-3); 115.8 (t, C-5); 136.7 (d, C-4); 154.1 (d, C-2); 190.9 (s, C-4)
3d	-	150-154°/0.03	170-175°/0.07° ^e	187 (M ⁺ , 48); 91 (100)	1595 (s), 1638 (s)	324 (19000)	2.38 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-5); 3.35 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, C-6); 4.35 (s, 2H, C ₆ H ₅ -CH ₂ -); 4.9 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3); 7.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, C-2); 7.4-7.1 (m, 5H _{arom})	35.5 (t, C-5); 46.5 (t, C-6); 59.6 (t, C ₆ H ₅ -CH ₂ -); 127.4, 128.0, 128.8, 135.5 (C ₆ H ₅); 154.0 (d, C-2); 191.0 (s, C-4)
3e	-	92-93° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	C ₁₈ H ₁₇ NO (263.3)	263 (M ⁺ , 9); 167 (100)	1590 (s), 1652 (s)	320 (20400)	2.44 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-5); 3.41 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-6); 4.90 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3); 5.60 [s, 1H, (C ₆ H ₅) ₂ CH-]; 6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2); 7.0-7.4 (m, 10H _{arom})	35.7 (t, C-5); 47.6 (t, C-6); 71.7 (d, (C ₆ H ₅) ₂ CH-); 98.6 (d, C-3); 128.1, 128.8, 137.9 (C ₆ H ₅); 154.0 (d, C-2); 191.0 (d, C-4)
3f	35	85-87°/0.025	101-102°/0.22° ^e	141 (M ⁺ , 9)	1593 (s); 1638 (s)	312 (17900)	2.47 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3); 3.32 (s, 3H, -O-CH ₃); 3.57 (t, 2H, <i>J</i> = 8 Hz, H-6); 4.54 (s, 2H, N-CH ₂ -); 4.95 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-3); 7.14 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz, H-2)	35.6 (t, C-3); 45.4 (t, C-6); 55.4 (q, -O-CH ₃); 86.3 (t, N-CH ₂ -); 99.4 (d, C-3); 152.8 (d, C-2); 191.8 (t, C-4)

^a Ausbeute nach Kugelrohrdestillation.^b Die Mikroanalysen zeigten folgende maximale Abweichungen:C ± 0.20, H ± 0.10, N ± 0.21; detaillierte Angaben in Ref.⁹.^c s = stark.^d Ausbeute nach Umkristallisation.

Die Reduktion der alkyl-substituierten 4-Pyridinone verläuft problemlos in Ausbeuten von 55–60% (Tabelle 2). Einzig das methoxymethyl-substituierte 4-Pyridinon **2f** kann nur in einer Ausbeute von 35% reduziert werden. Die Birch-Reduktion findet ihre Grenzen, wenn die Substituenten am Stickstoff durch Ammoniak als Nucleophil angegriffen werden oder wenn diese unter den Reaktionsbedingungen reduziert werden können. 1-Benzyl-4-pyridinon wird so unter den Reduktionsbedingungen in ein Gemisch aus 4-Pyridinon und 1-Benzyl-5,6-dihydro-4-pyridinon umgewandelt.

Zur reproduzierbaren Reduktion von großen Mengen von *N*-alkylierten 4-Pyridinonen erweist sich Natrium-dihydrobis[2-methoxyethoxy]aluminat eindeutig dem in Lit.⁶ beschriebenen Lithium-triethoxyaluminiumhydrid überlegen. Mit diesem Reagens lassen sich alle *N*-alkylierten 4-Pyridinone (**2a–f**) in guten Ausbeuten zu **3a–f** reduzieren (Methode B). Weiterreduktionen treten weder bei der Birch-Reduktion noch bei der Reduktion mit Natrium-dihydrobis[2-methoxyethoxy]aluminat störend in Erscheinung.

5,6-Dihydro-4-pyridinone, die am Stickstoff eine Alkoxy-carbonyl-Gruppe tragen, waren schon durch die in Lit.⁸ beschriebene Methode leicht zugänglich. Die *N*-alkylierten Derivate lassen sich nun ebenfalls einfach aus den entsprechenden 4-Pyridinonen herstellen.

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Tottoli-Apparatur SMP-20 von Büchi bestimmt. Die Werte sind nicht korrigiert. Die I.R.-Spektren wurden mit einem Infrarot Spectrometer Perkin-Elmer 599 gemessen. Die ¹H-N.M.R.-Spektren wurden mit dem 90-MHz-Gerät (EM 390) von Varian aufgenommen. Als interner Standard wurde TMS verwendet. Die ¹³C-N.M.R.-Spektren wurden mit einem XL-100 Gerät von Varian gemessen. Die U.V.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 320 Spectrophotometer bestimmt. Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer 7070 E von VG Instruments gemessen.

***N*-Alkylierte 4-Pyridinone **2a–e**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

4-Trimethylsilyloxy-pyridin (**1**; 1.67 g, 10 mmol) wird in 1 h unter Stickstoff zum Alkylhalogenid (11 mmol) getropft. Zur Synthese von **2a** wird reines, überhässiges Methyljodid (40 mmol) und für die Herstellung von **2b** und **d** die reinen Alkylhalogenide (11 mmol) verwendet. Im Falle von **2c** und **e** werden die Alkylhalogenide in Acetonitril (20 ml) gelöst. Zur Vervollständigung der Reaktion wird das Gemisch bei der in Tabelle 1 angegebenen Temperatur gerührt. Nach Zugabe von wasserfreiem Kaliumcarbonat (1.7 g) und Methanol (3.3 ml) wird die Suspension 30 min gerührt und dann filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in heißem Chloroform aufgenommen und filtriert. Chloroform wird abgezogen und das Produkt durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt (Tabelle 1).

5,6-Dihydro-4-pyridinone **3a–f; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Methode A: Zu einer Lösung von 4-Pyridinon (**2a–c, f**; 20 mmol) in flüssigem Ammoniak (200 ml) werden bei –70°C Lithium oder Natrium (40 mmol) möglichst schnell zugegeben. Nach 15 min Rühren bei –70°C läßt man das Reaktionsgemisch unter Stickstoffdurchfluß auf Raumtemperatur erwärmen. Darauf gibt man gesättigte Natriumchlorid-Lösung (50 ml) hinzu. Diese Lösung wird mit Chloroform (3 × 50 ml) extrahiert. Die Chloroformextrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels destilliert (Tabelle 2).

Methode B: Eine Lösung von 40 mmol Natrium-dihydrobis[2-methoxyethoxy]aluminat (11.5 g einer 70% Lösung in 25 ml Toluol) läßt man bei 0°C während 1 h zu 4-Pyridinon (**2a–f**, 20 mmol), gelöst in 1:1 Tetrahydrofuran/Toluol (150 ml), tropfen. Diese Lösung wird 3 h gerührt und dann unter starkem Rühren zu einer auf 0°C gekühlten, 1 normalen Lösung von Natriumhydroxid (200 ml) gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die Ex-

trakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der lösungsmittelfreie Rückstand wird durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt (Tabelle 2).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und dem Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 11. November 1983

* Korrespondenz-Adresse.

¹ C. Walsh, *Enzymatic Reaction Mechanisms*, W.H. Freeman and Company, San Francisco 1979, S. 358 ff.

² D.M. Stout, A.I. Meyers, *Chem. Rev.* **82**, 223 (1982).

³ J. Kuthan, A. Kurfürst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **21**, 191 (1982).

S. Blechert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **28**, 651 (1980).

⁴ F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.* **93**, 755 (1981), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 762 (1981).

⁵ D.M. Smith in: *Comprehensive Organic Chemistry*, D.H.R. Barton, W.D. Ollis, Eds. Vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1979, S. 42. B.E. Lyle, *Pyridine and its Derivatives*, A. Abramovitch, Ed., Suppl. 1 in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 14, Wiley-Interscience, New York, 1974, s. 137.

⁶ A.R. Katritzky, J.M. Lagowski, *Adv. heterocyclic Chem.* **13**, 339 (1976).

P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **10**, 186 (1977).

⁷ A. Haider, G. Cornuz, H. Wyler, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1287 (1975).

Y. Tamura, M. Kunitomo, T. Masui, M. Terashima, *Chem. Ind. (London)* **1972**, 168.

E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **97**, 2463 (1964).

⁸ T.S. Cameron, R.E. Cordes, B.M. Pinto, W.A. Szarek, *Can. J. Chem.* **59**, 3136, (1981).

⁹ F.M. Schell, P.R. Williams, *Synth. Commun.* **12**, 755 (1982).

¹⁰ S. Rausher, J. Macdonald, *Synth. Commun.* **10**, 325 (1980).

¹¹ P. Guerry, Teil der geplanten Doktorarbeit, Universität Fribourg (Schweiz).

¹² R.E. Bambrury, M.L. Edwards, L.F. Miller, *U.S. Patent* 3989687 (1976); *C. A.* **86**, 89856 (1977).

¹³ A.R. Katritzky, R.A. Jones, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2947.

¹⁴ T. Takahashi, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.* **6**, 365 (1958).

¹⁵ S.K. Freeman, W.F. Ringle, P.E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 858 (1947).