

Kurzmitteilung:

Synthese von 5-Hydroxy-2,4-pyridindionen

Synthesis of 5-Hydroxy-2,4-pyridinediones

Hermann Poschenrieder und Hans-Dietrich Stachel*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10 D-8000 München 2

Eingegangen am 13. Dezember 1989

Zum Nachweis des Hypnotikums Pyrithyldion **1** oxidiert man mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung. Dabei entsteht u.a. eine zersetzliche, die Lösung intensiv gelb färbende Substanz. Daraus wurde in geringen Mengen von Preuss und Bühler¹⁾ eine farblose Verbindung isoliert. Aus deren Spektren schlossen die Autoren auf das Vorliegen des 5-Hydroxypyrithyldion **2**. Die Struktur bot interessante Struktureigenheiten. Man kann sie als vinyloge Hydroxamsäure auffassen oder als Tautomer eines Reduktions mit Acylimid-Teilstruktur. Beides würde die Zersetzlichkeit, durch Oxidation und Folgereaktionen, erklären. Es ist auch nicht zu erwarten, daß man auf oxidativem Wege zu einer ergiebigen Synthese von Verbindungen wie **2** kommen kann.

Wir haben einen neuen Zugang zu diesem Verbindungstyp durch Ringerweiterung gefunden. Ausgehend von 5-Benzyliden-2,4-pyrrolidindionen kann man die Epoxyketone **3** herstellen²⁾. Daraus erhält man in bekannter Weise die Chlorhydrine **4**, die mit Natriumborhydrid zu den Diolen **5** reduziert werden können. In bisher nicht näher geklärter Weise lagern sich die Diole in Gegenwart von Tetrabutylammoniumhydroxid zu den Hydroxypyridonen **6** um.

Die neuen Verbindungen zeigen dieselben Reaktionen wie **2**. Alkalische Lösungen sind gelb gefärbt. Sie geben eine rot-violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion und reduzieren ammoniakalische Silbernitratlösung. **6a** läßt sich mit Diazomethan zum Ether **7a** und mit Acetanhydrid/Triethylamin zur

Acetylverbindung **8a** umsetzen. Zum Beweis für die 2,4-Pyridindionstruktur wurde das ¹H-gekoppelte ¹³C-NMR-Spektrum von **6a** aufgenommen. Sowohl C-2 als auch C-4 koppeln über drei Bindungen mit den Methylprotonen und liefern je ein Septett. Nach selektiver Entkopplung im ¹H-Bereich beobachtet man je ein Singulett.

Wir untersuchen derzeit, ob die Synthese auch hinsichtlich der Substituenten in 6-Stellung variabel ist.

Herrn Dr. H. Lerche danken wir für die Anfertigung und Diskussion der ¹³C-NMR-Spektren.

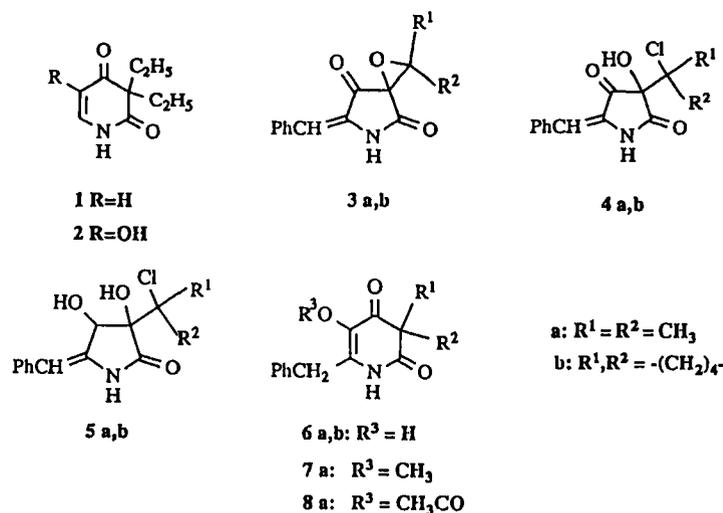
Experimenteller Teil

3-Benzyliden-6-oxa-2-aza-dispiro[4,1,4,0]undecan-1,4-dion (**3b**)

In die orange-braune Suspension von 2.53 g (10 mmol) 5-Benzyliden-3-cyclopentyliden-2,4-dion³⁾ in 20 ml Methanol werden 2 ml 30-proz. H₂O₂-Lösung gegeben. Man stellt mit 2N-NaOH auf pH 8 ein und rührt bis zur Entfärbung. Nach ca. 2 h wird der weiße Niederschlag abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Farblose Kristalle, Zers. 180°C (Essigester), Ausb. 65%. - C₁₆H₁₅NO₃ (269.3) Ber. C 71.4 H 5.61 N 5.2 Gef. C 71.7 H 5.76 N 5.2. - UV (Methanol): λ max = 260; 328 nm. - IR (KBr): 3250; 2950; 1770; 1730 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.3 (s, 1H, D₂O-Austausch), 7.8-7.3 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 2.2-1.6 (m, 8H).

5-Benzyliden-3-hydroxy-3-(1-chlor-1-methylethyl)-2,4-pyrrolidindion (**4a**)

0.97 g (4 mmol) **3a** werden in 40 ml Methanol und 2 ml konz. Salzsäure 30 min unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung ein und läßt im Eisfach auskristallisieren. Gelbliche Kristalle, Schmp. 170°C (Methanol),



Ausb. 60%. - $C_{14}H_{14}ClNO_3$ (279.7) Ber. C 60.1 H 5.04 N 5.0 Gef. C 59.5 H 4.98 N 4.8. - UV (Methanol): λ max = 235; 252; 325 nm. - IR (KBr): 3450; 3140; 1750; 1720; 1620 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.3 (s, 1H, D_2O -Austausch), 7.8-7.3 (m, 5H), 6.93 (s, 1H, D_2O -Austausch), 6.43 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.7 (s, 3H).

5-Benzyliden-3-(1-chlorcyclopentyl)-3-hydroxy-2,4-pyrrolidindion (4b)

Die Herstellung erfolgt analog 4a aus 1.7 g (4 mmol) 3b und 2 ml konz. Salzsäure. Farblose Kristalle, Schmp. 185°C (Methanol), Ausb. 50%. - $C_{16}H_{16}ClNO_3$ (305.8) Ber. C 62.8 H 5.27 N 4.6 Gef. C 63.2 H 5.21 N 4.5. - UV (Methanol): λ max = 234; 250; 325 nm. - IR (KBr): 3360; 2960; 1750; 1720 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.3 (1H, D_2O -Austausch), 7.8-7.4 (m, 5H), 7.07 (s, 1H, D_2O -Austausch), 6.43 (s, 1H), 2.8-1.6 (m, 8H).

5-Benzyliden-3-(1-chlor-1-methylethyl)-3,4-dihydroxy-2-pyrrolidion 5a

Zu einer Lösung von 0.84 g (3 mmol) 4a in 20 ml Methanol werden unter Eiskühlung portionsweise 0.2 g $NaBH_4$ gegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Farbloses Pulver, Schmp. 132°C, Ausb. 75%. - $C_{14}H_{16}ClNO_3$ (281.7) Ber. C 59.7 H 5.72 N 5.0 Gef. C 59.7 H 5.68 N 5.0. - UV (Methanol): λ max = 205; 270 nm. - IR (KBr): 3400; 3240; 1735; 1690 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.5 (1H, D_2O -Austausch), 7.3 (m, 6H, nach D_2O -Aust. 5H), 6.25 (d, 1H, J = 6 Hz, D_2O -Austausch), 5.9 (s, 1H, D_2O -Austausch), 5.6 (d, 1H, J = 2 Hz), 4.73 (dd, 1H, J_1 = 6 Hz, J_2 = 2 Hz, nach D_2O -Aust. d, J = 2 Hz), 1.73 (s, 6H).

5-Benzyliden-3-(1-chlorcyclopentyl)-3,4-dihydroxy-2-pyrrolidion (5b)

Die Herstellung erfolgt analog 5a aus 0.9 g (3 mmol) 4b und 0.2 g $NaBH_4$. Farbloses Pulver, Zers. 195°C, Ausb. 65%. - $C_{16}H_{19}ClNO_3$ (308.8) Ber. C 62.2 H 6.20 N 4.5 Gef. C 62.6 H 6.08 N 4.6. - UV (Methanol): λ max = 205; 272 nm. - IR (KBr): 3400; 1730; 1690 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.7 (1H, D_2O -Austausch), 7.4 (m, 5H), 5.97 (d, 1H, J = 8 Hz, D_2O -Austausch), 5.77 (d, 1H, J = 2 Hz), 4.8 (dd, 1H, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, nach D_2O -Austausch. d, J = 2 Hz), 2.1-1.3 (m, 9H).

6-Benzyl-5-hydroxy-3,3-dimethyl-2,4-(1H,3H)-pyridindion (6a)

0.56 g (2 mmol) 5a werden mit 3 ml einer 40-proz. wäßrigen Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung versetzt. Nach 20 min Rühren wird die Lösung mit der zweifachen Menge Wasser verdünnt und mit 2N-HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Schwach gelbliche Kristalle, Zers. 200°C (Acetonitril), Ausb. 50%. - $C_{14}H_{15}NO_3$ (245.3) Ber. C 68.6 H 6.16 N 5.7 Gef. C 68.6 H 6.19 N 5.8. - UV (Methanol): λ max = 206; 230; 340 nm. - IR (KBr): 3380; 3200; 3130; 1690; 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.1 (s, 1H, D_2O -Austausch), 8.0 (s, 1H, D_2O -Austausch), 7.36 (s,

5H), 3.7 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). - ^{13}C -NMR (100.40 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 193.28, 175.12, 137.11, 137.03, 130.62, 128.36, 128.22, 126.32, 51.11, 32.75, 24.08. - $^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.40 MHz, DMSO- D_6): δ (ppm) = 193.28 und 175.12 (je 1 Septett, J = 3 Hz, nach selektiver Entkopplung im 1H -Bereich bei δ 1.25, je 1s; 4-CO und N-CO; Teilspektrum).

6-Benzyl-9-hydroxy-7-aza-spiro[4,5]deca-8-en-6,10-dion (6b)

Die Herstellung erfolgt analog 6a aus 0.6 g (2 mmol) 5b und 40-proz. wäßriger Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung. Schwach gelbliche Kristalle, Zers. 235°C (Acetonitril), Ausb. 50%. - $C_{16}H_{17}NO_3$ (271.3) Ber. C 70.8 H 6.31 N 5.2 Gef. C 70.3 H 6.30 N 5.4. - UV (Methanol): λ max = 208; 231; 342 nm. - IR (KBr): 3270; 3200; 3100; 2950; 1690; 1600 cm^{-1} . - 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.05 (s, 1H, D_2O -Austausch), 8.0 (s, 1H, D_2O -Austausch), 7.4 (s, 5H), 3.75 (s, 2H), 2.2-1.6 (m, 8H).

6-Benzyl-5-methoxy-3,3-dimethyl-2,4-(1H,3H)-pyridindion (7a)

0.49 g (2 mmol) 6a werden in Methanol gelöst und mit überschüssiger Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 h entfernt man das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und schüttelt mit 2N-NaOH aus. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und der Abdampfrückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 156°C (Methanol), Ausb. 20%. - $C_{15}H_{17}NO_3$ (259.3) Ber. C 69.5 H 6.61 N 5.4 Gef. C 68.9 H 6.69 N 5.4. - UV (Methanol): λ max = 214; 318 nm. - IR (KBr): 3200; 3100; 2900; 1690; 1660; 1620 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.8 (s, 1H, D_2O -Austausch), 7.4 (m, 5H), 3.9 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

6-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-3,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-pyridylacetat (8a)

Eine Suspension von 0.49 g (2 mmol) 6a in 30 ml Chloroform wird mit 1 ml Triethylamin und 2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 1 h Erhitzen unter Rückfluß wäscht man zweimal mit Wasser und trocknet die org. Phase über Na_2SO_4 . Der ölige Verdampfungsrückstand kristallisiert beim Abkühlen. Farblose Kristalle, Schmp. 167°C (Diisopropylether/Methanol), Ausb. 65%. - $C_{16}H_{17}NO_4$ (287.3) Ber. C 66.9 H 5.96 N 4.87 Gef. C 66.1 H 6.01 N 5.0. - UV (Methanol): λ max = 213; 308 nm. - IR (KBr): 3200; 3120; 2980; 1770; 1705; 1680; 1640 cm^{-1} . - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.2 (s, 1H, D_2O -Austausch), 7.4 (s, 5H), 3.78 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

Literatur

- 1 Fr. R. Preuss und V. Bühler, Arch. Pharm. 308, 657 (1975).
- 2 H.-D. Stachel, H. Poschenrieder und H. Burghard, Z. Naturforsch. 35b, 724 (1980).
- 3 H.-D. Stachel, H. Poschenrieder und H. Burghard, Z. Naturforsch. 41b, 640 (1986).

[KPh520]

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1990 – Printed in the Federal Republic of Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg. – Anzeigenleitung: R.J. Roth, D-6940 Weinheim – VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Hans Dirk Köhler), Postfach 101161, D-6940 Weinheim – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers.

Texterfassung und EDV-Bearbeitung: Fa. Hellinger, D-6901 Heiligkreuzsteinach; Druck und Buchbinder: Rheinhesische Druckwerkstätte, D-6508 Alzey. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Printed on acid-free paper/Gedruckt auf säurefreiem Papier