

ÜBER DIE REAKTION VON α -PYRIDONEN MIT ACETYLENDICARBONSÄUREDIMETHYLESTER

U. HEEP*

Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning, D-623 Frankfurt 80

(Received in Germany 5 June 1974; Received in the UK for publication 15 August 1974)

Zusammenfassung—In 1-Stellung substituierte α -Pyridone 1 reagieren mit Acetylendicarbonsäuredimethylester 2 in einigen Fällen unter Bildung von 2-Aza-3-oxo-bicyclo[2.2.2]octadienen-5,7 (3), die leicht Isocyanate 5 abspalten. 1d geht keine Diels-Alder-Reaktion ein, sondern liefert Produkte, die durch eine thermische Spaltung der N-O-Bindung des Pyridons entstanden sind. Am Stickstoffatom unsubstituierte Pyridone reagieren mit 2 unter nukleophiler Addition.

Abstract—In position 1 substituted α -pyridones 1 react in some cases with acetylenedimethyldicarboxylate 2 under the formation of 2-aza-3-oxo-bicyclo[2.2.2]octadienes-5,7 (3) which can be easily cleaved to give the isocyanates 5. However, 1d does not undergo a Diels-Alder-reaction but yields products which are formed by thermal fission of the N-O-bond of the pyridone. Nucleophilic additions occur when 1H-pyridones react with 2.

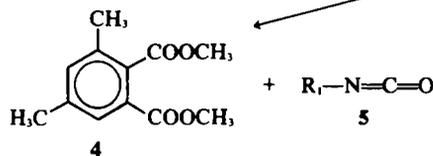
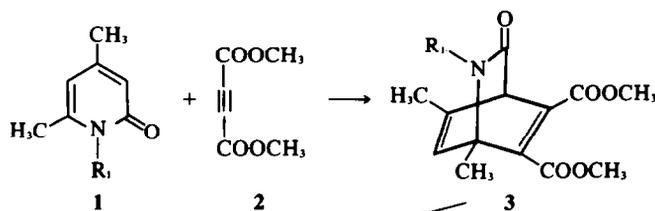
Cycloadditionen mit α -Pyridonen

α -Pyridone reagieren in einigen Fällen mit olefinischen Dienophilen¹ oder mit Dehydroaromaten² im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion. Wir untersuchten die Umsetzungen substituierter α -Pyridone 1 mit Acetylendicarbonsäuredimethylester 2 und fanden, dass sie zum Teil unter relativ milden Bedingungen (70 h, siedendes Benzol) in 2-Aza-3-oxo-bicyclo[2.2.2]-octadiene-5,7 (3) übergeführt werden können.

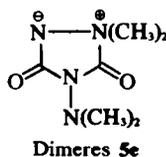
Führt man diese Reaktion bei Temperaturen oberhalb

von 80° durch, spalten die Bicyclen ihre Brücke als Isocyanate 5 ab unter Bildung von 3,5-Dimethylphthalsäuredimethylester (4). Eine vergleichbare Spaltung ist von L. Bauer *et al.*² bisher nur bei der massenspektroskopischen Untersuchung von Benzoazabicyclooctenonen beobachtet worden.

Während die Alkyl- und Arylisocyanate durch Destillation rein erhalten werden können, ist es uns nicht gelungen, die entsprechenden Alkoxy- oder Alkylaminoisocyanate zu isolieren. Methoxyisocyanat 5c ist nur in



	R ₁
a	CH ₃
b	C ₆ H ₅
c	OCH ₃
d	
e	N(CH ₃) ₂



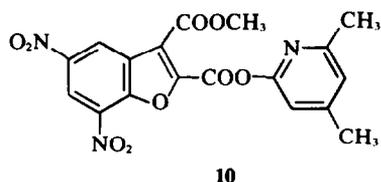
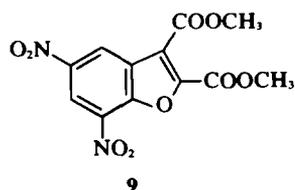
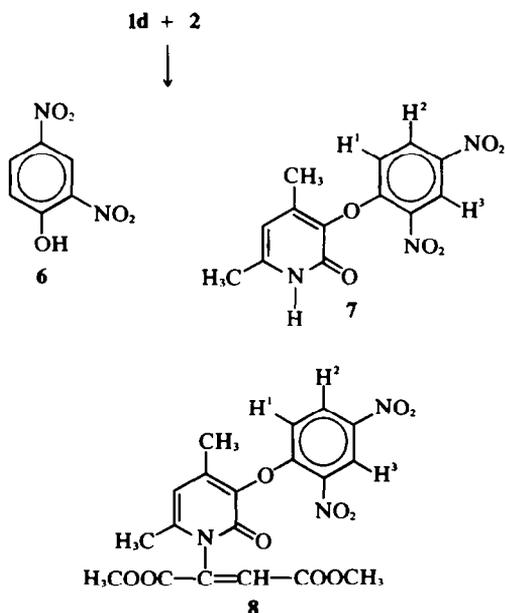
Form seines Trimerisierungsproduktes, Trimethoxyisocyanursäure, nachgewiesen worden. Das vermutlich intermediär gebildete Isocyanat **5e** reagiert in unübersichtlicher Weise mit vorhandenem Ausgangsmaterial. Das schon früher beschriebene Dimere von **5e** konnte bei unserer Umsetzung nicht gefunden werden.³ Bemerkenswert ist jedoch, dass **1d** keine Diels-Alder-Reaktion eingeht, sondern ein völlig anderer Weg zu interessanten Reaktionsprodukten beschritten wird.

Die bei der Reaktion von einigen α -Pyridonen mit Acetylendicarbonsäureester unter drastischen Bedingungen anfallenden N-alkylierten Phthalimide haben wir bei unseren Untersuchungen nicht nachweisen können.⁴ Die unseres Wissens zum ersten Male synthetisierten Dicarbonsäureester **3** können durch Chromatographie der Reaktionsgemische an Silicagel im Falle **3a** und **3c** rein erhalten werden. **3b** und **3e** konnten trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden. Auch bei Temperaturen unterhalb von 80° läuft die Weiterreaktion zum Aromatisierungsprodukt **4** und zu Phenylisocyanat **5b** schneller ab als die Bildung von **3b** während unter den gleichen Bedingungen **1e** noch nicht mit Acetylendicarbonsäuredimethylester reagiert.

Die Abspaltung des Isocyanats **3b** erfolgt mit ähnlicher Leichtigkeit wie die von CO₂ bei der Thermolyse entsprechender Diels-Alder-Addukte von α -Pyronen.⁵

Umsetzung mit 1 - (2,4 - Dinitro - phenoxy) - 4,6 - dimethyl - pyridon - (2) (**1d**)

Die Reaktion von **1d** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester **2** liefert ein komplexes Reaktionsgemisch, das durch Säulenchromatographie (Silicagel; Toluol/Äthylacetatgemische) aufgearbeitet werden musste. Die Produktverteilung ist hierbei ziemlich unabhängig, ob in siedendem Benzol oder in Acetylendicarbonsäureester selbst als Lösungsmittel gearbeitet wird.



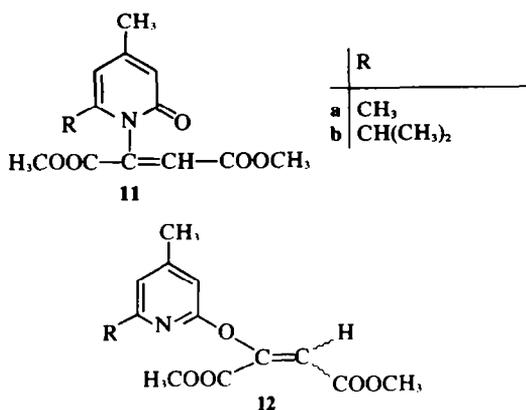
Das auslösende Moment für diese Reaktion liegt sicher in der leicht erfolgenden thermischen N-O-Spaltung des Pyridons **1d**. Durch Einstrahlung von Licht initiierte N-O- bzw. N-N-Spaltungen bei Pyridonen sind kürzlich beobachtet worden.⁶

Nimmt man eine solche Spaltung in der Primärstufe unserer Reaktion an, so lässt sich das Zustandekommen der Reaktionsprodukte vernünftig erklären. Als Hauptprodukte werden 2,4-Dinitrophenol (**6**) und das durch einen Aryloxyrest substituierte Pyridon **7** gefunden, welches schon bei seiner Bildung aus der Reaktionsmischung ausfällt. Aus der Lage des NMR-Signals des verbleibenden Restprotons am Pyridon bei $\delta = 6.0$ ppm schliessen wir, dass die Substitution in 3-Stellung stattgefunden hat. Durch nukleophile Addition von **7** an Acetylendicarbonsäureester bildet sich das Pyridon **8**. Das Benzofuranderivat **9** andererseits entsteht aus der Reaktion des Aryloxybruchstücks mit **2**. Interessanterweise setzen sich Dinitrophenol **6** und der Ester **2** unter diesen Bedingungen nicht miteinander um. Auch die Bildung von **10** ist durch einfache Reaktion von **9** mit 4,6-Dimethylpyridon nicht zu realisieren, was zeigt, dass **10** auf einem anderen bis jetzt nicht geklärten Weg entstanden sein muss. Schliesslich findet man im Reaktionsgemisch noch ein zähes, nicht identifiziertes Öl, das im NMR-Spektrum nur Signale enthält, die OCH₃-Gruppen zuzuschreiben sind.

Reaktionen mit 1H-Pyridonen-(2)

Bei Versuchen, 1H-Pyridone-(2) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester umzusetzen, treten Reaktionen ein, die als nukleophile Additionen an Dreifachbindungen zu interpretieren sind.^{4,7} Es zeigen sich hierbei deutlich die sterischen Einflüsse der Reste R auf den Ablauf der Reaktion. Die Bildung von "Enamiden" der Art **11** ist immer dann begünstigt gegenüber der der "Enoläther" **12**, wenn die 6-Stellung des Pyridons durch einen sterisch weniger anspruchsvollen Rest substituiert ist. Die Einführung einer Isopropylgruppe verschiebt den Reaktionsablauf völlig zugunsten von **12b**, wobei die *cis*- und *trans*-Ester im Verhältnis 2:3 gebildet werden.

Es ist damit verständlich, dass wir z. B. ein Addukt **11b** nicht erhalten konnten. Die Zuordnung der *cis*- bzw. *trans*-Struktur der Verbindungen **12** ist aus den NMR-



Spektren der Gemische gemacht worden.⁷ Das bei höherem Feld liegende olefinische Proton ist dabei der *cis*-Verbindung zuzuordnen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 157, die UV-Spektren mit einem DK-2A der Firma Beckman, die NMR-Spektren (TMS als innerer Standard; δ (ppm)) mit einem Varian T-60 und die Massenspektren mit einem AEI MS-9 aufgenommen.

1,2,5-Trimethyl-2-aza-3-oxo-bicyclo[2.2.2]octa-5,7-dien-7,8-dicarbon säuredimethylester (3a). 10 g (73 mMol) 1,4,6-Trimethylpyridon-(2) und 11,5 g (80 mMol) Acetylendicarbon säuredimethylester (2) werden in 50 ml Benzol abs. 72 h unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird vom Benzol befreit und der Rückstand an Silicagel (Fa. E. Merck) mit Toluol/Äthylacetat-Gemischen chromatographiert. Es werden 6,79 g (71% Ausb.) an reinem Produkt erhalten. Schmp. 82° aus Isopropyläther/Hexan. IR: (KBr): C=O 5,78; 5,84; 5,96 μ . NMR: (CDCl₃, δ) Brückenkopf-CH₃ 1,65; =CH₃ 1,98 (d); J_{HH} = 1,8 Hz; N-CH₃ 2,72; COOCH₃ 3,78; Brückenkopf-H 4,42 (d); J_{HH} = 2,0 Hz; =H 5,95 (m); J_{HH} = 1,8 und 2,0 Hz. C₁₂H₁₇NO₄ (297,3); Ber. C, 60,21; H, 6,14; N, 5,02; Gef. C, 60,5; H, 6,1; N, 5,0.

1,5-Dimethyl-2-methoxy-2-aza-3-oxo-bicyclo[2.2.2]octa-5,7-dien-7,8-dicarbon säuredimethylester (3c). 7,5 g (50 mMol) N-Methoxy-4,6-dimethylpyridon-(2) (1c) werden wie oben mit 12,9 g (91 mMol) 2 170 h in 40 ml Benzol am Rückfluss gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. 6,6 g 2 und 1,1 g 1c sind zurückgewonnen worden. 1,03 g 3c werden als farbloses Öl isoliert (Ausb. 8%). NMR: (CDCl₃, δ) Brückenkopf-CH₃ 1,72; =CH₃ 2,0 (d); J_{HH} = 1,8 Hz; N-O-CH₃ 3,90; COOCH₃ 3,82 und 3,78; Brückenkopf-H 4,45 (d) J_{HH} = 1,95 Hz; =H 6,00 (m); J_{HH} = 1,8 und 1,95 Hz. C₁₂H₁₅NO₄ (295,29) Ber. C, 56,94; H, 5,80; N, 4,75. Gef. C, 57,2; H, 5,5; N, 4,6.

Darstellung der Isocyanate 5. (Allgemeine Vorschrift). 0,1 Mol des betreffenden Pyridons 1 werden in 70 ml Xylol gelöst und mit 0,11 Mol Acetylendicarbon säureester 2 versetzt. Die Mischung wird 10 h. auf Rückflusstemperatur erhitzt und aufgearbeitet durch fraktionierte Destillation. 5b wird durch Umsetzung mit Wasser in Diphenylharnstoff übergeführt. 5c wird als Trimeres durch Chromatographie des Destillationsrückstandes an Silicagel (Toluol/Essigester) erhalten. Der in allen Fällen entstehende 3,5-Dimethylphthal säuredimethylester (4) wird im Falle c durch Chromatographie in den übrigen Fällen durch Destillation gewonnen.

5a: 2,16 g farblose Flüssigkeit (Ausb. 42%), Kp. 36–9°; IR: (CHCl₃): N=C=O 4,51 μ ; identisch mit authentischem Material.

5b: 5,3 g farblose Kristalle (Ausb. 51%), Schmp. 240° identisch mit N,N'-Diphenylharnstoff (Mischschmp. 240–242°).

5c: 1,22 g farblose Kristalle (Ausb. 11%), Schmp. 194–7° (aus Äthylacetat/Isopropyläther); identisch mit Trimethoxyisocyanursäure, Lit. Schmp. 197–8°.

5e: Nicht isoliert.

Der in den oben beschriebenen Fällen erhaltene Ester 4 wird durchschnittlich in 75% Ausbeute, bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial, gebildet.

Umsetzung mit 1d. 10 g (33 mMol) 1d werden zusammen mit 7 g (50 mMol) 2 in 40 ml Benzol 24 h am Rückfluss gekocht. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und filtriert das ausgefallene Pyridon 7 ab. Das Filtrat wird am Rotavapor[®] eingeeengt und an Silicagel mit Toluol/Äthylacetat = 10:1 chromatographiert. Die im allgemeinen Teil beschriebenen Substanzen konnten isoliert und identifiziert werden.

2,4-Dinitrophenol 6. 1,8 g gelbe Kristalle, Schmp. 112–4° (Äthanol), Ausb. 21%. C₆H₃N₂O₅ (184,11); Ber. C, 39,16; H, 2,19; N, 15,21; Gef. C, 39,4; H, 2,1; N, 14,7.

3-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,6-dimethylpyridon-(2) 7. 1,92 g schmutzgelbe Kristalle; Schmp. 284–5° (Acetonitril), Ausb. 19%. NMR: (DMSO-d₆, δ) CH₃ 2,02 und 2,13; Pyridon-H 6,0; H¹ 7,06 (d); J_{HH} = 9 Hz; H² 8,4 (dd); J_{HH} = 9 Hz und 2,8 Hz; H³ 8,32 (d); J_{HH} = 2,8 Hz; NH 12,0. MS: M⁺ = 305 (6%); (m/e) = 258 (94%); 212 (40%) (M⁺ -H-N₂O₄); 138 (100%); 120 (98%). C₁₃H₁₁N₃O₆ (305,25); Ber. C, 51,16; H, 3,64; N, 13,76; Gef. C, 50,9; H, 3,7; N, 13,8.

3-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,6-dimethylpyridon-2-yl-1-äthylendicarbon säuredimethylester (8). 1,84 g gelbe Kristalle, Schmp. 207–9° (Äthylacetat), Ausb. 10,5% NMR: (DMSO-d₆, δ) CH₃ 2,07 und 2,10; COOCH₃ 3,67 und 3,77; Pyridon-H 6,33; H¹ 6,9 (d); J_{HH} = 9,44 Hz; H² 8,43 (dd); J_{HH} = 9,2 und 2,8 Hz; H³ 8,84 (d); J_{HH} = 2,8 Hz; vinyl-H 7,22. MS: M⁺ = 447 (2%); (m/e) = 416 (11%) (M⁺ -OCH₃); 280 (80%) (M⁺ -C₈H₈N₂O₄); 220 (65%); 193 (100%). C₁₉H₁₅N₃O₁₀ (447,36); Ber. C, 51,01; H, 3,83; N, 9,39; Gef. C, 50,9; H, 3,8; N, 9,3.

5,7-Dinitrobenzofuran-2,3-dicarbon säuredimethylester (9). 0,95 g blassgelbe Kristalle, Schmp. 149–50° (Äthylacetat/Isopropyläther), Ausb. 9%. NMR: (CDCl₃, δ) COOCH₃ 4,09; H, 8,85 (d); H, 9,16 (d), J_{HH} = 2 Hz. MS: M⁺ = 324 (13%); (m/e) = 293 (100%) (M⁺ -OCH₃). C₁₂H₈N₂O₆ (324,21) Ber. C, 44,45; H, 2,49; N, 8,64; Gef. C, 44,8; H, 2,4; N, 8,5.

3-Carbomethoxy-5,7-dinitrobenzofuran-2-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)-carbonsäureester (10). 0,22 g fast farblose Kristalle, Schmp. 166–8° (Äthylacetat/Isopropyläther), Ausb. 3%. NMR: (CDCl₃, δ) CH₃ 2,45 und 2,54; COOCH₃ 4,16; Pyridin-H 7,04 und 7,23; H, 8,86 (d); H, 9,2 (d), J_{HH} = 2,4 Hz. MS: M⁺ = 415 (3,5%); (m/e) = 387 (16%); 293 (100%), (M⁺ -C₇H₈NO); 247 (12%). C₁₈H₁₃N₃O₆ (415,32) Ber. C, 52,06; H, 3,16; N, 10,13; Gef. C, 51,8; H, 3,1; N, 10,3.

Reaktionen mit 1H-Pyridonen-(2). 0,1 Mol des betreffenden Pyridons 11 werden mit 0,11 Mol Acetylendicarbon säureester 2 in 60 ml Xylol 36 h am Rückfluss gekocht. Es wird eingeeengt, das ausgefallene Material abfiltriert und das Filtrat destilliert i. Vak. Der Gehalt an Isomeren wird gaschromatographisch bestimmt (1,5 m DC. LSX-Säule, Frigen[®]-beladung).

4,6-Dimethylpyridon-2-yl-1-äthylendicarbon säuredimethylester (11a). Der Ester fällt nach Digerieren des Rückstandes mit Äthylacetat/Äther aus. Gelbe Kristalle, Schmp. 130° (Äthylacetat/Äther), Ausb. 57%. UV (CH₃OH) λ_{max} = 297 nm; ϵ = 6040. NMR: (CDCl₃, δ) CH₃ 2,1 und 2,17; COOCH₃ 3,69 und 3,83; Pyridon-H 5,83 und 6,20; =H 7,20. C₁₃H₁₃NO₄ (265,27) Ber. C, 58,86; H, 5,70; N, 5,28; Gef. C, 59,2; H, 5,8; N, 5,3.

Estergemische 12. Das Estergemisch 12a wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Das Gaschromatogramm zeigt,

dass die Ester im Verhältnis 1:1 entstanden sind neben nicht identifiziertem Material. Ausb. 11%. **12b** ist durch Destillation gereinigt worden. Kp. 133–6°/0.4 mm; *cis*:*trans*-Ester = 2:3;

Ausb. 59.5%. NMR: (CDCl₃; δ) HC $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ (*trans*), 1.13 (d); (*cis*)

1.19 (d) $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz; CH₃, 2.22; $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 2.84 (m); COOCH₃

3.42 (4s); =H (*cis*) 6.00; (*trans*) 6.41; Pyridin-H 3.34 (m).

LITERATUR

^{1a}H. Tomisawa und H. Hongo, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 925 (1970);

^bH. Hongo, *Ibid.* **20**, 226 (1972); ^cU. Heep, Unveröffentlichte Versuche (1971–72)

^{2a}L. Bauer, C. L. Bell und G. E. Wright, *J. heterocyclic Chem.* **393** (1966); ^bE. B. Sheinin, G. E. Wright, C. L. Bell und L. Bauer, *J. Heterocyclic Chem.*, 859 (1968)

³W. S. Wadsworth und W. D. Emmons, *J. Org. Chem.* **32**, 1279 (1967)

⁴R. M. Acheson und P. A. Tasker, *J. chem. Soc. (C)*, 1542 (1967)

^{5a}H. L. Holmes, *Org. Reactions* **4**, 60 ff (1948); ^bM. Baumgarth, *Chem. Ztg.*, **96**, 361 ff (1972)

⁶H. Furrer, Farbwerke Hoechst AG, unveröffentlichte Versuche (1972)

⁷E. Winterfeldt und H. Preuss, *Chem. Ber.* **99**, 450 (1966)

⁸R. T. Major und R. J. Hedrick, *J. Org. Chem.* **30**, 1268 (1965)