

1H NH) mit D<sub>2</sub>O/CF<sub>3</sub>COOD austauschbar, 8,36 und 8,21 (d; J = 8 Hz; 1H heteroaromat.), 7,81 und 7,66 (d; J = 8 Hz; 1H heteroaromat.) 8,21 und 8,05 (d; 2H aromat.), 7,16 und 7,00 (d; J = 9 Hz; 2H aromat.), 3,31 (s; 3H OCH<sub>3</sub>).

Anschrift: Dr. R. Troschütz, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich.

[Ph 853]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 414–420 (1978)

Werner Löwe

### 4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 25. Mai 1977)

Aus Dehydracetsäure (1), N,N-Dimethylformamidmethylacetal und Hydroxylamin kann in einer Zweistufenreaktion ein Pyranopyridin mit vinylogem Hydroxamsäurestrukturen dargestellt werden. Der Bruttoformel C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> entsprechend werden die Isomere 5a–8b diskutiert. Die Existenz von 5a wird in Lösung mit Hilfe seiner spektralen Daten (MS, IR, NMR) nachgewiesen.

### 4-Hydroxy-5-hydroxyimino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridine 8-Oxide

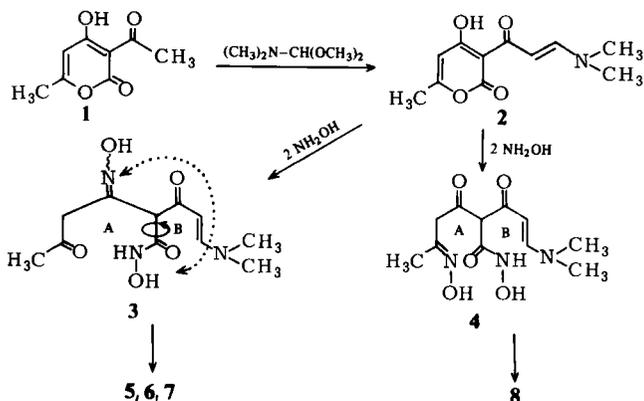
In the course of studies on the reaction between dehydroacetic acid (1), N,N-dimethylformamide dimethyl acetal and hydroxylamine, a new two-step synthesis of a pyranopyridine with the structure of a vinylogous hydroxamic acid was discovered. The isomeric structures 5a–8b, derived from the empirical formula C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> are discussed. The existence of 5a in solution is indicated by the spectral data (ms, ir, nmr).

Dehydracetsäure (1) kondensiert mit Dimethylformamidacetal zum vinylogem Säureamid 2<sup>1</sup>). Dieses kann mit Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung in Gegenwart von Lauge umgesetzt werden. Nach dem Ansäuern fällt ein Reaktionsprodukt aus, dem die Bruttoformel C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> zukommt<sup>2</sup>). Demzufolge haben zwei Moleküle Hydro-

1 W. Löwe, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 931 (1977).

2 W. Löwe, J. Heterocycl. Chem., im Druck.

xylamin mit **2** zu **3** bzw. **4** reagiert. Anschließend erfolgt eine Cyclisierung unter Wasserabspaltung und Dimethylamin-Eliminierung.



Man kann annehmen, daß im ersten Reaktionsschritt ein nucleophiler Angriff eines Hydroxylamin-Moleküls am C-2-Atom des Pyronringes erfolgt<sup>3)</sup>. Nach Ringöffnung ergeben sich für den Eintritt eines weiteren Hydroxylamins zwei Möglichkeiten: Die Oximbildung kann entweder an der Acetylgruppe (**4**) oder an der zu ihr  $\beta$ -ständigen Ketofunktion (**3**) stattfinden. Das vinyloge Säureamid kommt für eine Umsetzung mit Hydroxylamin wohl nicht in Frage.

Für das offenkettige, polyfunktionelle Molekül **3** bzw. **4** müssen jetzt unterschiedliche Cyclisierungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Demnach könnte bei **3** primär der 1-Hydroxy-2-pyridon-Ring **A** gebildet werden, dem der Pyron-Ringschluß **B** folgt. Auf diesem Wege würden die Isomere **5a–c** entstehen.

Geht man davon aus, daß Dimethylaminomethylen-Gruppierungen in ihrer Reaktionsfähigkeit häufig Formylgruppen äquivalent<sup>4)</sup>, so könnte möglicherweise der Pyridonring **B** zuerst geschlossen werden. Die nachfolgende Cyclisierung des Ringes **A** würde zum Strukturtyp **6a–c** führen.

Da die Oximfunktion bei **3** in einer tautomeren Form als Säureamid formuliert werden kann, sollte eine Cyclisierungsvariante, die Reihe **7a–c** entstehen lassen würde, nicht von vornherein ausgeschlossen werden.

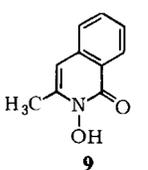
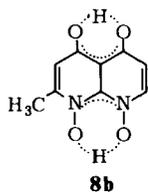
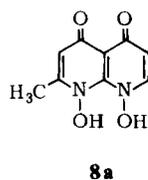
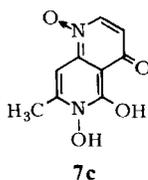
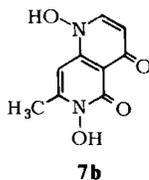
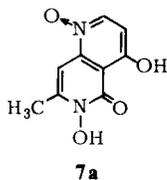
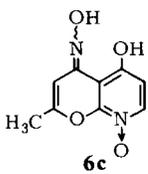
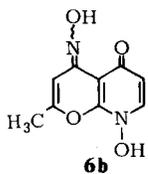
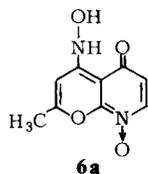
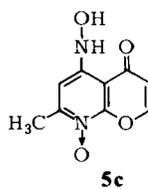
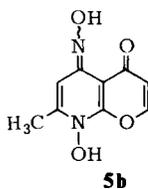
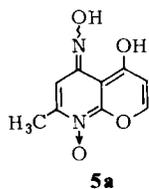
Ausgehend von **4** wären die Formeln der Reihe **8a–b** abzuleiten, sofern in Gegenwart von Säure ein Ringschluß erfolgen kann.

Berücksichtigt man, daß innerhalb einer Reihe verschiedene tautomere Strukturen möglich sind, so kann man für die eingangs erwähnte Bruttoformel elf Formulierungen **5a–8b** diskutieren.

3 R. H. Wiley und S. C. Slaymaker, J. Am. Chem. Soc. 78, 2393 (1956).

4 B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971).

Vergleichbare funktionelle Gruppen, Lösungsmittelabhängigkeit tautomerer Systeme und Strukturelemente, die allen Formeln gemeinsam sind, erschweren zusätzlich die Festlegung einer bestimmten Struktur.



Das Massenspektrum liefert erste Hinweise zur Unterscheidung der Reihen 5–8. Auffallend ist die Eliminierung von Sauerstoff aus dem Moleküllion ( $m/e$  208), die eine für N-Oxide typische Fragmentierung darstellt. Trotz dieser Tatsache kann noch keine einzelne Struktur ausgeschlossen werden, da bei Hydroxamsäuren ebenfalls ( $m^+ - 16$ )-Fragmente beobachtet werden<sup>5</sup>). Durch die Eliminierung von Acetonitril, die durch Hochauflösung des Bruchstückes  $m/e$  167 bestätigt wird, kann indessen als bewiesen gelten, daß sich eine Methylgruppe in Nachbarschaft eines Ringstickstoffs befinden muß. Daher ist Reihe 6 von vornherein auszuschließen.

5 R. T. Coutts und K. W. Hindmarsh, *Org. Mass Spectrom.* 2, 681 (1969).

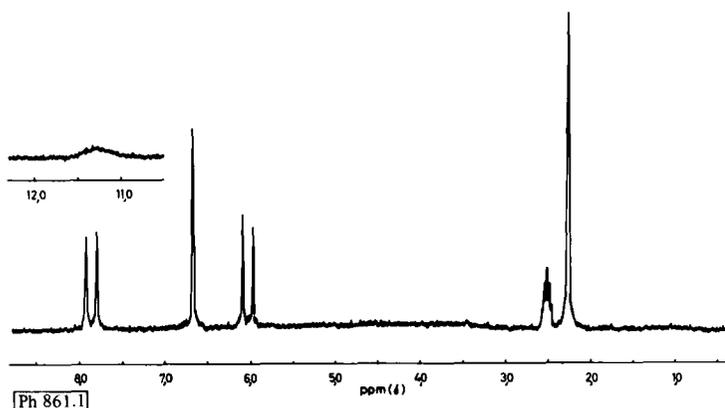


Abb. 1:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 5a

Weitere Informationen werden dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, aufgenommen in  $[\text{D}_6]$  DMSO, entnommen. Neben einem Signal für die Methylprotonen (2.24 ppm) ist eine typische AB-Aufspaltung der Resonanzsignale bei 6.03 und 7.85 ppm erkennbar. Die Kopplungskonstante von 7,5 Hz spricht für die cis-Anordnung der C-2- und C-3-Protonen, deren Kohlenstoffatome Bestandteil eines Sechsrings sein sollten.

Aus der chemischen Verschiebung allein läßt sich jedoch nicht ableiten, ob dieser Sechsring ein Pyron- oder ein Pyridon-Ring ist. Bei 6.67 ppm erscheint ein weiteres CH-Singulett. Das breite, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Resonanzsignal bei 11.25 ppm entspricht einer OH-Gruppe, eine weitere Hydroxyfunktion läßt sich unter den gegebenen Meßbedingungen nicht darstellen. Die Aufnahmen bei  $30^\circ$  und  $90^\circ$  entsprechen einander und beweisen, daß auch bei erhöhter Temperatur nur eine Struktur existent ist.

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Aufnahme wird gleichfalls in  $[\text{D}_6]$  DMSO durchgeführt.

Es wurden erwartungsgemäß neun Signale, entsprechend der Zahl der Kohlenstoffatome, ermittelt. Das entkoppelte Spektrum II läßt ein Quartett ( $\text{CH}_3$ ), drei Dubletts (tert. C-Atome) sowie fünf Singulett (quart. C-Atome) erkennen. Bemerkenswert ist, daß das Signal mit der größten Tieffeldverschiebung bei 164.6 ppm auftritt, also gegen eine Pyron-Carbonylgruppe spricht, da die Lage vergleichbarer Pyroncarbonyl-Kohlenstoffe bei 178.4 ppm beschrieben wird<sup>6)</sup>.

Demnach darf man neben Reihe 6 auch alle Formeln mit einer 4-Pyron-Ringstruktur ausschließen.

Gegen die Existenz der Isomere 7a–c spricht die isolierte Lage des Kohlenstoffsignals bei 136.3 ppm. Da der anellierte 4-Pyridon- bzw. 4-Hydroxy-pyridin-1-

6 P. Joseph-Nathan, J. Mares, M. C. Hernandez und J. N. Shoolery, J. Magnet. Reson. 16, 447 (1974).

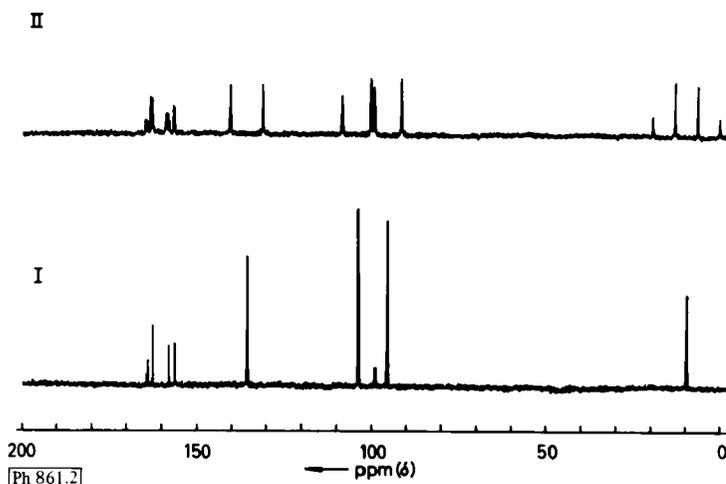


Abb. 2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5a. I: breitbandentkoppeltes Spektrum; II: off-resonance entkoppeltes Spektrum

oxid-Ring zwei nahezu gleichwertige, der Hydroxylamino- bzw. der N-Oxid-Funktion benachbarte Kohlenstoffe enthält, sollten im angegebenen Frequenzbereich zwei Resonanzsignale erscheinen.

Zur weiteren Absicherung werden die von *Moriconi* und *Creegan*<sup>7)</sup> publizierte Protonenresonanzdaten des 2-Hydroxy-3-methylisocarbostryls (9) zum Vergleich herangezogen. Diese Autoren geben Signale bei 2.5 ppm ( $\text{CH}_3$ ), 6.4 ppm (CH) und 9.3 ppm (OH) an, die beim besprochenen Cyclisierungsprodukt nicht gefunden wurden.

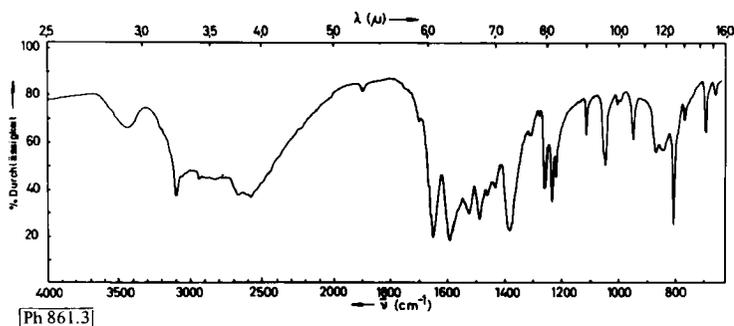


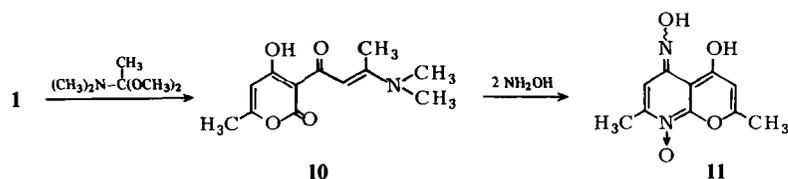
Abb. 3: IR-Spektrum von 5a

7 E. J. Moriconi und F. J. Creegan, *J. Org. Chem.* 31, 2010 (1966).

Die möglichen tautomeren Strukturen der Reihe 8 können am besten durch die beiden angeführten Formeln 8a, b wiedergegeben werden. Gegen diese Strukturen spricht einmal die der Acetonitril-Abspaltung nachfolgende  $\text{CO}_2$ -Eliminierung im Massenspektrum. Das IR-Spektrum liefert zum anderen ein zusätzliches Argument gegen diese Formulierungen.

Bei  $3300\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$  tritt eine intensive, breite Absorption auf, die OH-Gruppen charakterisiert. Eine derartig ausgeprägte Bande sollte bei intramolekularen Wasserstoffbrücken, wie sie bei 8b auftreten müßten, nicht zu erwarten sein. Die Bande bei  $1635\text{ cm}^{-1}$  wird dem Doppelbindungsbereich zuzuordnen sein, während die starke Absorptionsbande bei  $1230\text{ cm}^{-1}$  einen Hinweis auf eine N-Oxid-Struktur liefert.

Schließlich gelingt es, durch Umsetzung von Dehydracetsäure (1) mit Dimethylacetamidacetal Vergleichssubstanzen darzustellen, mit deren Hilfe die Isomere der Reihe 8 endgültig ausgeschlossen werden können.



Primär entsteht auch hier das vinyloge Säureamid 10, das sich mit Hydroxylamin erwartungsgemäß zu 11 umsetzen läßt.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 11 erscheint aufgrund des Methylsubstituenten in Position 2 das C-3-Proton (5.9 ppm) als Singulett. Dessen chemische Verschiebung ist nicht mit der Signallage seines C-6-Protons (6.65 ppm) vergleichbar. Sollte 11 den Strukturtyp der Reihe 8 besitzen, so wäre das Molekül symmetrisch gebaut. Die Signale der Methylgruppen und die der Methin-Protonen müßten dann einander entsprechen.

Bemerkenswerterweise besitzen 10 und 11 ähnliche Strukturelemente, deren  $^1\text{H-NMR}$ -Daten (s. Tab. 1) gut übereinstimmen.

Tab. 1:  $^1\text{H-NMR}$ - Daten von 5a, 10 und 11. (ppm, TMS)

|    |                          |                         |            |             |
|----|--------------------------|-------------------------|------------|-------------|
| 10 | 2.15 (6- $\text{CH}_3$ ) | —                       | 5.85 (5-H) | 6.65 (2'-H) |
| 5a | —                        | 2.3 (7- $\text{CH}_3$ ) | 6.03 (3-H) | 6.76 (6-H)  |
| 11 | 2.25 (2- $\text{CH}_3$ ) | 2.3 (7- $\text{CH}_3$ ) | 5.9 (3-H)  | 6.65 (6-H)  |

Deshalb kann für 11 eine 4-Hydroxy-2-pyron-Partialstruktur angenommen werden. Die Formel 11 entspricht in ihrer Grundstruktur der Verbindung 5a, ein Vergleich der spektralen Daten dieser Verbindungen bestätigt dies.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß aus Dehydracetsäure in einer Zweistufenreaktion ein Pyrano-pyridin mit vinyloger Hydroxamsäurestruktur dargestellt werden kann, dem in DMSO-Lösung die Grundstruktur **5a** zukommt. Auffallend ist dabei, daß ein orthochinoides System **5a** einer aromatischen Struktur **5c** gegenüber bevorzugt ist.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Linström-Apparatur (nicht korr.); *IR-Spektren*: Photometer 237 Perkin-Elmer; *Massenspektren*: Varian MAT CH7, Varian-MAT 711; *<sup>1</sup>H-NMR-Spektren*: Varian-A 60 A (TMS als inn. Stand.), die Aufnahmen erfolgten bei 30° und bei 90°; *<sup>13</sup>C-NMR-Spektren*: Varian CFT-20 (TMS).

### 4-Hydroxy-5-oximino-7-methyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid (**5a**)

Die Darstellung von **5a** erfolgt aus dem Kondensationsprodukt der Dehydracetsäure (**1**) mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal<sup>1)</sup>. Dieses läßt sich in alkalischer Lösung mit Hydroxylaminhydrochlorid umsetzen. Nach dem Ansäuern entsteht entsprechend <sup>2)</sup> **5a**, Schmp. 274°; <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ([D<sub>6</sub>] DMSO), δ = 164.6, 163.1, 158.5, 156.7, 100.1 (s); 136.4, 104.8, 96.7 (d); 10.9 ppm (q).

### 4-Hydroxy-6-methyl-3-[3-dimethylamino-crotonoyl]-2H-pyran-2-on (**10**)

5.0 g (0.03 Mol) Dehydracetsäure (**1**) werden mit 4.4 g (0.033 Mol) N,N-Dimethylacetamid-dimethylacetal in 180 ml wasserfreiem Xylol 15 min. rückfließend erhitzt. Das Rohprodukt, das beim Erkalten ausfällt, wird aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 171°; Ausb.: 5.8 g (81 %).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (237.3) Ber.: C 60.75 H 6.37 N 5.90; Gef.: C 60.56 H 6.25 N 5.87; Mol.-Gew.: m/e = 237 (ms); IR (KBr) 1710 cm<sup>-1</sup> (CO); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 2.15 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 3.15 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.85 (s, 1H, 5-H), 6.65 ppm (s, 1H, 2'-H).

### 4-Hydroxy-5-oximino-2,7-dimethyl-5H-pyrano[2,3-b]pyridin-8-oxid (**11**)

Zur Darstellung von **11** werden 2.37 g (0.01 Mol) **10** und 2.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 80 ml 2N NaOH gelöst. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure fällt **11** aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 229°; Ausb.: 1.8 g (81 %).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (222,2); Ber.: C 54.06 H 4.54 N 12.61; Gef.: C 53.95 H 4.67 N 12.50; Mol.-Gew.: m/e = 222 (ms); IR (KBr) 3300–2500 (OH); 1220 cm<sup>-1</sup> (N-O); <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO); δ = 2.25 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.3 (s, 3H, 7CH<sub>3</sub>), 5.9 (s, 1H, 3-H), 6.65 ppm (s, 1H, 6-H); <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ([D<sub>6</sub>]DMSO), δ = 164.8, 162.0, 158.4, 156.8, 145.5, 96.4 (s); 104.1, 96.4 (d), 17.2, 10.9 ppm (q).