

Synthesen von Heterocyclen, 75. Mitt.:

Über 4-Hydroxy-pyridone

Von

E. Ziegler, F. Hradetzky und K. Beleggratis

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 25. Mai 1965)

Primäre und sekundäre Enaminderivate, die aus β -Ketoestern und β -Diketonen darstellbar sind, reagieren mit Malonylchloriden bzw. Malonsäuren in Acetanhydrid zu 4-Hydroxypyridonen.

Primary and secondary enamines readily obtained from β -ketoesters and β -diketones react with malonyl chlorides or malonic acids in acetic anhydride to yield derivatives of 4-hydroxy-2-pyridone.

Wie in der 58. Mitt.¹ dieser Reihe berichtet worden ist, führt die Einwirkung von Kohlensuboxid (C_3O_2) auf prim. und sek. Enamine bei 20° in Äther- oder Tetrahydrofuranlösung zu heterocyclischen Verbindungen, denen die Struktur von 4-Hydroxy-pyridon-Derivaten zugeordnet werden muß.

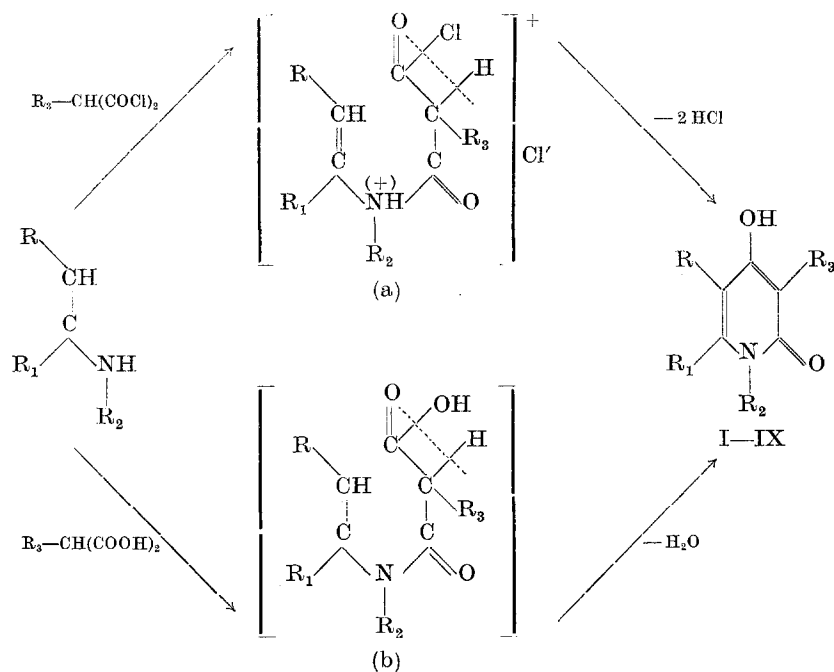
Um die unbequeme Präparierung und Handhabung des Kohlen-suboxids bei diesen Synthesen zu umgehen, wurden Versuche unternommen, letzteres durch leichter zugängliche Reagentien zu ersetzen.

Da Enamine, wie *E. Benary*² gezeigt hat, je nach ihrer Konstitution am β -C-Atom oder an der Aminogruppe leicht mittels Säurechloriden acyliert und andererseits die 4-Hydroxy-pyridone durch eine 2fache ketenanaloge Acylierung der Enaminkomponente mit Kohlen-suboxid erhalten werden, war es naheliegend, bifunktionelle Säurechloride, wie sie in den Malonsäurechloriden vorliegen, anstelle von C_3O_2 zu verwenden.

¹ *E. Ziegler und F. Hradetzky*, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

² *E. Benary*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3920 (1909).

Die praktische Erprobung dieses Syntheseweges wurde an verschiedenen Enaminen vorgenommen und hat ergeben, daß solche zu cyclischen Produkten führende, doppelte Enaminacylierungen nicht nur durch Erhitzen der Enamine mit Malonylchloriden^{3, 4}, sondern auch durch einfaches Stehenlassen ersterer mit Malonsäuren in Acetanhydrid⁴ bei 20° erreicht werden können. Nach beiden Verfahren sind die erwarteten 4-Hydroxypyridone mit wesentlich höheren Ausbeuten erhältlich als nach der Darstellungsmethode mit Kohlensuboxid.



	R	R ₁	R ₂	R ₃	Ausb., % d. Th.*	
I	COOC ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	H	68	[38]
II	COOC ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂	H	100	[46]
III	COOC ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₄ (OCH ₃)	H	100	[47]
IV	COCH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	61	[31]
V	COCH ₃	C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	92	
VI	COCH ₃	C ₆ H ₅	H	H	(33)	[74]
VII	COCH ₃	CH ₃	H	H	(42)	[80]
VIII	COCH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	54	(58)
IX	COCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	29	

* Die in runde Klammern gesetzten Zahlen bedeuten die Ausbeute mit Malonsäuren, jene in eckigen Klammern die Ausbeute mit Kohlensuboxid.

³ F. Hradetzky, Dissertat. Universität Graz, 1964.

⁴ K. Beleggratis, Dissertat. Universität Graz, 1964.

Aus β -(p-Phenylendiamino)-bis-crotonsäureäthylester entsteht mit Malonylchlorid in 89proz. Ausbeute das bereits beschriebene¹ p,p'-Bis-[2-methyl-3-carbäthoxy-4-hydroxy-pyridon-(6)-yl-(1)]-phenylen.

Die Verbindung IX (aus Acetylacetonanil und Benzylmalonylchlorid) ist bereits von *E. Ziegler*, *H. Junek* und *E. Nölken*⁵ mit Hilfe von Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester dargestellt worden. Sie dürfte jedoch nicht, wie dort angegeben, als 2-Methyl-3-aceto-anil-4-hydroxy-5-benzyl-pyron-(6), sondern als 1-Phenyl-2-methyl-3-acetyl-4-hydroxy-5-benzyl-pyridon-(6) zu formulieren sein, da sich die Absorption der Acetylcarbonylgruppe im IR-Spektrum bei 5,98 μ deutlich erkennen läßt.

Bemerkenswert erscheint an diesen Umsetzungen der Umstand, daß sek. Enamine, wie β -Anilino-crotonsäureester, β -(m-Xylidino)-crotonsäureester oder β -(p-Anisidino)-crotonsäureester mit Malonylchlorid in glatter Reaktion die entsprechenden 4-Hydroxy-pyridone liefern, während prim. Enamine, wie β -Aminocrotonsäureester, Acetyl- oder Benzoylacetonamin unter den gleichen Bedingungen salzartige Primärprodukte ergeben, die rasch in zähe, rotgefärbte, amorphe Produkte übergehen, aus denen keinerlei definierte Körper isolierbar sind. Mit Benzylmalonylchlorid dagegen erhält man aus prim. Enaminen ohne Schwierigkeiten die entsprechenden 5-Benzylverbindungen (V und VIII).

Den hier beschriebenen Reaktionen könnte ein ähnlicher Mechanismus zugeschrieben werden, wie er von *E. Ziegler* und *G. Kleineberg*⁶ für die Umsetzungen von α -Methylenazomethinen mit Malonylchloriden, welche ebenfalls zu 4-Hydroxy-pyridonen führen, vorgeschlagen worden ist. Das Primärsalz (a), welches sich im ersten Reaktionsschritt durch N-Acylierung bildet, dürfte hier jedoch nicht als Immoniumkomplex, sondern eher als quartäres Ammoniumsalz zu formulieren sein, da Ammoniak- und Aminderivate von β -Ketoestern und β -Diketonen in der Enaminform vorliegen^{7, 8}. Die weitere HCl-Abspaltung aus (a) führt vermutlich über ein nicht faßbares Ketensäureamid zum 4-Hydroxy-pyridon.

Auch die Annahme einer C-Acylierung als ersten Reaktionsschritt besitzt einige Berechtigung, da beispielsweise Acetylchlorid mit Enaminen in manchen Fällen eine C-Acetylverbindung eingeht⁹. Das Eintreten einer C- oder N-Acylierung als Primärschritt dürfte demnach weitgehend von der Konstitution des Enamins abhängen.

Das für die Umsetzungen von Enaminen mit Malonsäuren angenommene Zwischenprodukt (b) wurde vorläufig analog formuliert.

⁵ *E. Ziegler*, *H. Junek* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **90**, 597 (1959).

⁶ *E. Ziegler* und *G. Kleineberg*, Mh. Chem. (im Druck).

⁷ *K. v. Auwers* und *W. Susemihl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1072 (1930)).

⁸ *S. A. Glickmann* und *A. C. Cope*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1017 (1945).

⁹ *H. Henecka*, „Chemie der β -Dicarbonylverbindungen“, Springer-Verlag 1950, S. 198.

Über die spektroskopische Untersuchung solcher Pyridone im IR- und UV-Bereich ist bereits in der 58. Mitt.¹ berichtet worden.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 1-Phenyl-2-methyl-3-carbäthoxy-4-hydroxy-pyridon-(6)¹ (I)

Eine Lösung von 1 g β -Anilino-crotonsäureäthylester und 1 g Malonylchlorid in absol. Toluol wird 10 Min. auf 100° erwärmt. Unter heftiger HCl-Entwicklung erstarrt die Lösung zu einem Kristallbrei. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 175°. Ausb. 0,9 g (67,6% d. Th.).

I ist identisch mit der mittels C₃O₂ erhältlichen Verbindung.

2. 1-(*m*-Xylidyl)-2-methyl-3-carbäthoxy-4-hydroxy-pyridon-(6)¹ (II)

10 g β -(*m*-Xylidino)-crotonsäureäthylester und 6 g Malonylchlorid werden in trockenem Toluol kurze Zeit auf 100° erhitzt. Es scheiden sich 13 g (100% d. Th.) II in groben Kristallen ab. Aus Alkohol oder Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 198—199°. Der Mischschmelzpunkt von II mit der aus C₃O₂ dargestellten Verbindung zeigt keine Depression.

3. 1-(*p*-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-carbäthoxy-4-hydroxy-pyridon-(6)¹ (III)

8 g β -(*p*-Anisidino)-crotonsäureäthylester, gelöst in 60 ml trockenem Benzol, vermischt man mit 5 g Malonylchlorid, welches vorher mit 20 ml des gleichen Lösungsmittels verdünnt worden ist. Beim Erhitzen auf 100° scheidet sich III nach ca. 15 Min. kristallin ab. Ausb. 10 g (100% d. Th.).

Aus Alkohol erhält man farblose Prismen vom Schmp. 207—208°. III erweist sich mit der aus Kohlensuboxid darstellbaren Verbindung als identisch.

4. 1,2-Diphenyl-3-acetyl-4-hydroxy-pyridon-(6)¹ (IV)

2,3 g N-Phenylbenzoylacetonamin und 1,5 g Malonylchlorid werden in 40 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und 20 Min. auf 100° erhitzt. Es fallen 1,8 g IV (60,8% d. Th.) als kristalliner Niederschlag aus. Aus Eisessig farblose Nadeln, die sich bei 300° zersetzen und mit der aus C₃O₂ gewinnbaren Verbindung identisch sind.

5. 2-Phenyl-3-acetyl-4-hydroxy-5-benzyl-pyridon-(6) (V)

1,6 g Benzoylacetonamin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 50 ml absol. Benzol werden 50 Min. lang unter Rückfluß erhitzt und der Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels aus verd. NaOH—HCl umgefällt. Aus Nitrobenzol kristallisieren in 92proz. Ausb. farblose Plättchen vom Schmp. 267°.

C₂₀H₁₇NO₃. Ber. C 75,22, H 5,37, N 4,38.

Gef. C 75,28, H 5,16, N 4,38.

6. 2-Phenyl-3-acetyl-4-hydroxy-pyridon-(6) (VI)

3,2 g Benzoylacetonamin und 2 g Malonsäure werden in 30 ml Acetanhydrid eingetragen und 24 Stdn. bei 20° aufbewahrt. In dieser Zeit hat sich

1 g VI abgeschieden. Durch Verdünnen des Filtrates mit Wasser können weitere 0,5 g gewonnen werden. Ausb. 1,5 g (33% d. Th.). Aus Äthanol Stäbchen, die bei 310° (u. Zers.) schmelzen.

$C_{13}H_{11}NO_3$. Ber. C 68,11, H 4,84. Gef. C 67,91, H 5,00.

7. *2-Methyl-3-acetyl-4-hydroxy-pyridon-(6) (VII)*

Man läßt 2 g Acetylacetonamin und 2 g Malonsäure, in 15 ml Essigsäureanhydrid gelöst, 15 Stdn. bei 20° stehen. 1,4 g VII (42% d. Th.). Aus Alkohol Plättchen, die sich bei 282° zersetzen.

$C_8H_9NO_3$. Ber. C 57,49, H 5,42, N 8,38.
Gef. C 57,47, H 5,44, N 8,34.

8. *2-Methyl-3-acetyl-4-hydroxy-5-benzyl-pyridon-(6) (VIII)*

a) 1 g Acetylacetonamin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden 45 Min. unter Rückfluß erhitzt und der Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels aus NaOH—HCl umgefällt. Aus Alkohol kristallisieren doppelbrechende Stäbchen vom Schmp. 224—226°. Ausb. 1,4 g (54% d. Th.).

b) Erhitzt man 2 g Acetylacetonamin und 3,8 g Benzylmalonsäure, gelöst in 20 ml Essigsäureanhydrid, 3 Min. auf 100° und läßt über Nacht bei 20° stehen, so werden 2 g VIII als fester Niederschlag erhalten. Beim Verdünnen des Filtrates mit Wasser scheidet sich ein Öl ab, das alsbald kristallisiert (1 g). Ausb. insgesamt 3 g (58% d. Th.). Aus Alkohol Stäbchen vom Schmp. 224—226°. Das Produkt ist identisch mit der unter 8. a) beschriebenen Verbindung.

$C_{15}H_{15}NO_3$. Ber. C 70,02, H 5,88. Gef. C 69,66, H 5,70.

9. *1-Phenyl-2-methyl-3-acetyl-4-hydroxy-5-benzyl-pyridon-(6)⁵ (IX)*

Man vermischt 1,8 g N-Phenylbenzoylacetonamin mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 60 ml absol. Toluol und erhitzt 1 Stde. lang auf 100°. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Methanol—Äther angerieben und aus Dichloräthan—Alkohol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 246—247°. Ausb. 1 g (29% d. Th.).

IX ist mit der von E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken⁵ aus Acetylacetonanil und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester dargestellten Verbindung identisch.

10. *p,p'-Bis-[2-methyl-3-carbäthoxy-4-hydroxy-pyridon-(6)-yl-(1)]-phenylen¹*

Versetzt man eine Lösung von 2 g β -(p-Phenylendiamino)-bis-crotonsäureäthylester in 50 ml absol. Toluol mit 1,7 g Malonylchlorid, so erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei. Zur Beendigung der Reaktion und besseren Abscheidung der Kristalle wird noch 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Ausb. 2,5 g (88,6% d. Th.). Aus Eisessig lanzettförmige Plättchen vom Schmp. 304—305°. Die Verbindung erweist sich mit der bereits beschriebenen¹ identisch.