

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 20–26 (1977)

Horst Weber

Die Decker-Oxidation 2-substituierter N-Alkylpyridiniumverbindungen. 7. Mitt.¹⁾**Die Beckmann-Umlagerung konfigurationsisomerer Pyridon-Ketoxime**

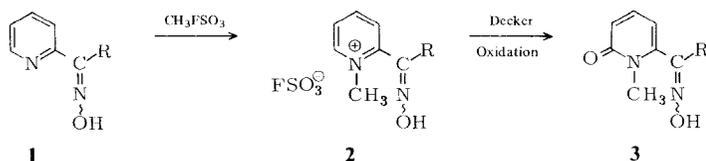
Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 17. Februar 1976)

Die mit PCl_5 in Äther durchgeführte *Beckmann*-Umlagerung der Pyridon-(E)- und (Z)-Ketoxime 3 verläuft ohne Isomerisierung. Aus den (E)-Oximen entstehen die 2-Acylamino-Pyridone 4, die (Z)-Formen liefern die Pyridon-Carbonsäureamide 6. Die Zuordnung der Umlagerungsprodukte erfolgt aufgrund ihrer Massen- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bzw. mit Hilfe unabhängig synthetisierter Vergleichssubstanzen.

Beckmann-Rearrangement of Stereoisomeric Pyridone Ketoximes

Beckmann rearrangement (PCl_5 /ether) of the pyridone (E)- and (Z)-ketoximes 3 proceeds without isomerization. (E)-Oximes yield the acylated aminopyridones 4, (Z)-oximes form the oxopyridine-carboxamides 6. Structures are assigned on the basis of mass and nmr spectra and by comparison of the products with authentic samples.

Die Konfiguration der durch *Decker*-Oxidation dargestellten Pyridon-Ketoxime 3 war durch deren Synthese aus einheitlich konfigurierten Oximen 1 über die entsprechenden quartären Pyridiniumsalze 2 festgelegt. Dies gilt jedoch nur unter Voraussetzung der Konfigurationserhaltung sowohl bei der Quaternisierung von 1 als auch bei der *Decker*-Oxidation von 2.



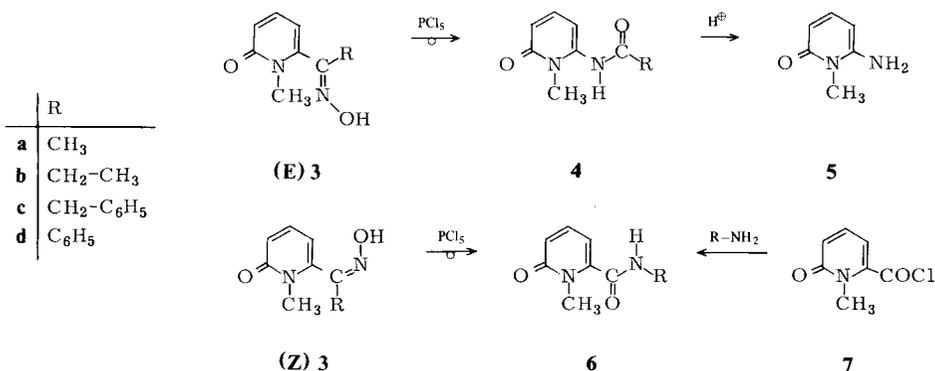
	R
a	CH_3
b	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$
c	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
d	C_6H_5

1 6. Mitt.: H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 769 (1976).

Obwohl nur für (E)2d eine alkalikatalysierte Isomerisierung zu (Z)2d nachgewiesen wurde¹⁾, konnte eine Konfigurationsumkehr bei den übrigen Verbindungen nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Auch die spektroskopischen Befunde¹⁾ vermochten nicht die letzten Zweifel an der richtigen Zuordnung der Pyridon-Oxime 3 zu beseitigen. Deshalb sollte die *Beckmann*-Umlagerung dieser Verbindungen endgültige Klarheit über deren Konfiguration bringen.

Die Reaktionsbedingungen wurde so gewählt (PCl₅ in absol. Äther bei max. 5°), daß ein atypischer Verlauf der Umlagerung²⁻⁵⁾ unwahrscheinlich war.

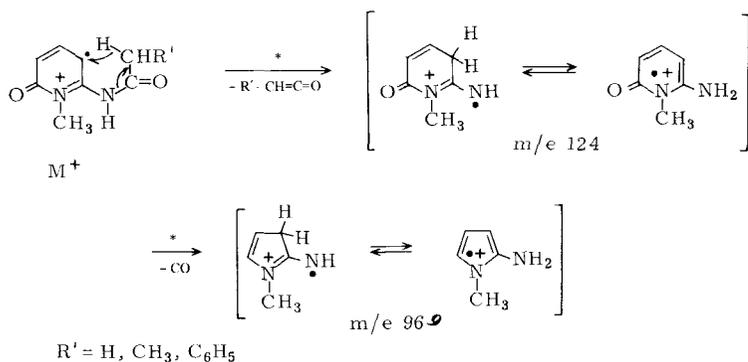
Tatsächlich erhält man aus den tiefer schmelzenden Pyridon-Oximen (E)3 jeweils einheitliche Umlagerungsprodukte 4, die nicht mit den auf anderem Wege⁶⁾ dargestellten Pyridonen 6 identisch sind, welche ihrerseits in ebenso einheitlicher Reaktion und guter Ausbeute aus den Oximen (Z)3 mit dem höheren Schmelzpunkt entstehen.



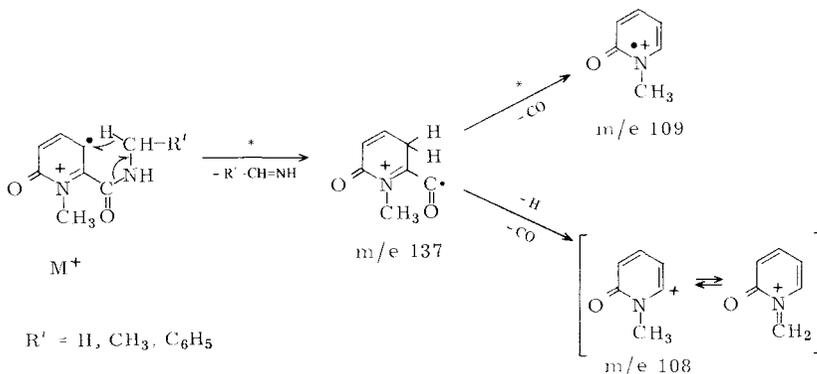
Neben dem Vergleich mit authentischem Material erlauben die Massenspektren⁷⁻¹⁰⁾ eine eindeutige Zuordnung der Amide 4 und 6.

Die Fragmentierung der Acylaminopyridone 4 (außer 4d) ist charakterisiert durch Abspaltung des Säurerestes als Keten, die als *McLafferty*-Umlagerung mit alternativer H-Umlagerung zum Stickstoff gedeutet werden kann. Durch Decarbonylierung des resultierenden 2-Amino-1-methyl-6-pyridon-Ions (m/e 124; Basispeak) entsteht m/e 96 als Fragment mit großer Intensität.

- 2 R.F. Brown, N.M. v. Gulick und G.H. Schmid, J. Am. Chem. Soc. 77, 1094 (1955).
- 3 K. v. Auwers und H. Brink, J. Prakt. Chem. 133, 154 (1932).
- 4 E. Gighi, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 1316 (1942).
- 5 B. Unterhalt und U. Pindur, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 813 (1973).
- 6 H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 664 (1976).
- 7 G. Spittler und M. Spittler-Friedmann, Monatsh. Chem. 93, 1395 (1962).
- 8 R. Lawrence und E.S. Wright, J. Chem. Soc. B 1968, 1.
- 9 E. v. Brown und R.J. Moser, J. Heterocycl. Chem. 8, 189 (1971).
- 10 G.H. Keller, L. Bauer und C.L. Bell, ibidem 5, 647 (1968).



Die Spektren der Pyridoncarbonsäureamide **6** sind – mit Ausnahme von **6d** – durch Spaltung der Amidbindung unter Beteiligung einer H-Umlagerung ($-\text{R}\cdot\text{CH}=\text{NH}$) charakterisiert. Das dadurch entstehende Acyliumion m/e 137 verliert CO allein (m/e 109) oder zusammen mit einer H-Abspaltung (m/e 108; Basispeak).



Fragmente wie m/e 107, 108 und 109 können auch auf dem umgekehrten Weg aus dem Molekül direkt gebildet werden, indem dieses zunächst CO verliert und anschließend der Amidanteil eliminiert wird (Acylopyrrol-Fragmente). Da jedoch keine entsprechenden Übergangssignale beobachtet wurden, dürfte dieser Fragmentierung nur untergeordnete Bedeutung zukommen¹¹⁾.

Eine einfache Unterscheidung der strukturisomeren Amide ist auch mit Hilfe der in DMSO- d_6 aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren möglich. Durch Kopplung des NH-Protons mit den benachbarten CH-Protonen beobachtet man eine nach Zusatz von Trifluoressigsäure verschwindende Aufspaltung dieses Signals bei den Amidinen **6a–6c**.

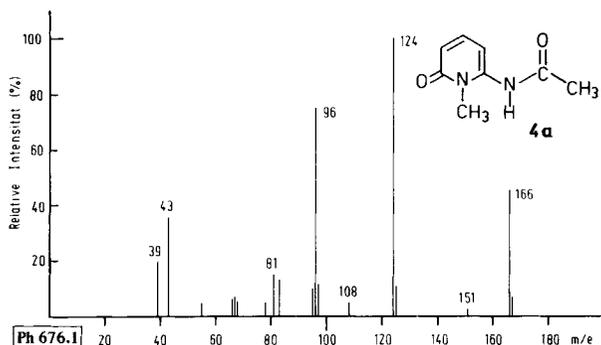


Abb. 1: Massenspektrum von 2-Acetylamino-1-methyl-6-pyridon (4a)

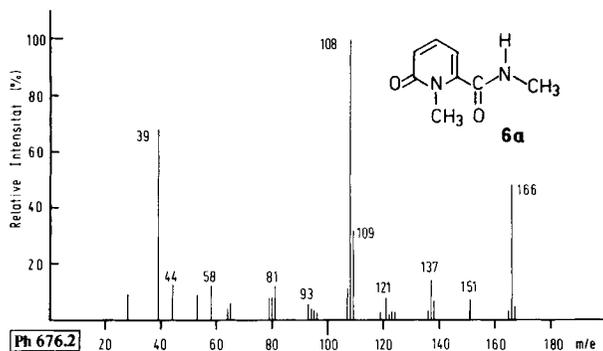


Abb. 2: Massenspektrum von 1-Methyl-6-pyridon-2-carbonsäuremethamid (6a)

Darüberhinaus resultiert nach saurer Hydrolyse der Amide **4a–4d** in jedem Fall das Aminopyridon **5**, dessen Darstellung auf anderem Wege in der Literatur^{12,13)} beschrieben ist.

Durch die vorliegenden Ergebnisse wird die früher getroffene Zuordnung¹⁾ der Pyridon-Oxime **3** in vollem Umfang bestätigt.

12 E.M. Peresleni, L.N. Yakhontov, D.M. Krasnokutskaya und Yu.N. Sheinker, Dokl. Akad. Nauk. SSSR 177, 592 (1967); C.A. 68, 95634a (1968).

13 G.B. Barlin und W. Pfeleiderer, J. Chem. Soc. B 1971, 1425.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben siehe bei Lit.¹⁾ DC: Fertig-Glasplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck 5715). Fließmittel (FM): I Chloroform/Benzol/Methanol 7 + 2 + 1; II Äther/Isopropanol/CCl₄/Diäthylamin 6 + 2 + 1,5 + 0,5 (frisch zu bereiten).

1) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Beckmann-Umlagerung der Pyridon-Ketoxime 3

Je 500 mg des entsprechenden Ketoxims **3** werden fein zerrieben, in 250 ml absol. Äther gelöst oder suspendiert und nach dem Abkühlen auf 0° unter kräftigem Rühren mit 500 mg fein zerriebenem PCl₅ versetzt. Nach 5stdg. Rühren bei max. 5° hydrolysiert man mit Eis und trennt die Ätherphase ab. Der wäßrige Rückstand wird mit verd. Natronlauge auf pH 6 eingestellt, mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform bzw. mit Chloroform/Methanol 10 + 1 (für **3a** und **3b**) erschöpfend extrahiert. Beide org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet.

a) Umlagerung von (E)**3a**

Der Äther-Extrakt wird verworfen; der Chloroform-Extrakt enthält Ausgangssubstanz (E)**3a** (Rf 0,70; FM II) und **4a** (Rf 0,12; FM II). Die Trennung erfolgt sc: Kieselgel 0,05–0,2; Elution mit Chloroform/Äthanol 100 + 2 liefert die Ausgangssubstanz; anschließend wird **4a** mit Chloroform/Benzol/Äthanol 6 + 3 + 1 eluiert. Ausbeute: 220 mg (44 % d. Th.) 2-Acetylamino-1-methyl-6-pyridon (**4a**); farblose Krist. vom Schmp. 148–149° (Chloroform/Petroläther). Rf 0,23 (FM I). IR (KBr): 1675/cm (ν C=O, Amid); 1640/cm (ν C=O, Lactam). NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,10 s (CH₃-CO); 3,35 s (N-CH₃); 6,3 m (H-3 und H-5); 7,45 dd (H-4; J_{3,4} = 7 Hz, J_{4,5} = 9 Hz); 10,1 s (austauschbar, NH-CO).

C₈H₁₀N₂O₂ (166,2) Ber.: C 57,82 H 6,07 N 16,86; Gef.: C 57,93 H 6,05 N 16,94; Mol.-M. 166 (ms).

b) Umlagerung von (Z)**3a**

Der Chloroform-Extrakt enthält Ausgangssubstanz (Z)**3a** (Rf 0,61) und **6a** (Rf 0,31; FM II). Der nach dem Abdest. des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand liefert nach mehrmaligem Umkrist. aus Aceton/Petroläther 200 mg (40 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 156–158°; in allen Daten identisch mit 1-Methyl-6-pyridon-2-carbonsäuremethyramid⁶⁾ (**6a**).

c) Umlagerung von (E)**3b**

Der Rückstand des Chloroform-Extraktes (**4b**, Rf 0,32 und (E)**3b** Rf 0,76; FM II) wird wie bei a) durch SC aufgetrennt: Ausbeute 460 mg (92 % d. Th.) 1-Methyl-2-propionylamino-6-pyridon (**4b**), farblose Kristalle vom Schmp. 75–77° (Benzol/Petroläther). Rf 0,29 (FM I). IR(KBr): 1685/cm (ν C=O, Amid); 1640/cm (ν C=O, Lactam). NMR (DMSO-d₆): 1,10 t (CH₃CH₂); 2,40 q (CH₃-CH₂-CO); 3,38 s (N-CH₃); 6,3 m (H-3 und H-5); 7,41 dd (H-4; J_{3,4} = 7 Hz, J_{4,5} = 9 Hz); 9,95 s (aust.; NH-CO).

C₉H₁₂N₂O₂ (180,2) Ber.: C 59,98 H 6,71 N 15,55; Gef.: C 59,79 H 6,82 N 15,51; Mol.-M. 180 (ms).

d) Umlagerung von (Z)**3b**

Der Rückstand des Chloroform-Extraktes (**6b**, Rf 0,47 und (Z)**3b** Rf 0,72; FM II) liefert nach Kugelrohrdest. (160°/0,1) ein dc-einheitliches farbloses Öl, das im Kühlschrank kristallin er-

startt. Ausbeute 420 mg (84 % d. Th.) 1-Methyl-6-pyridon-2-carbonsäureäthylamid (**6b**); farblose Nadeln vom Schmp. 71–72° (Äther/Petroläther). Rf 0,33 (FM I). IR (KBr): 1635/cm breit ($\nu_{\text{C=O}}$, Amid und Lactam). NMR (DMSO- d_6): 1,13 t ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,28 m ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NH}$), nach Zusatz von CF_3COOD entsteht ein Quadruplett; 3,40 s (N-CH_3); 6,30 dd (H-3; $J_{3,5} = 1,5$ Hz); 6,48 dd (H-5; $J_{4,5} = 9$ Hz); 7,42 dd (H-4; $J_{3,4} = 7$ Hz); 8,8 breites Signal mit grober Tripletts-Struktur (aust.; CO-NH-CH_2).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180,2) Ber.: C 59,98 H 6,71 N 15,55; Gef.: C 60,13 H 6,64 N 15,47; Mol.-M. 180 (ms).

e) Umlagerung von (E)3c

In den vereinigten Äther- und Chloroform-Extrakten läßt sich keine Ausgangssubstanz mehr nachweisen (Rf 0,80; FM II). Eine gelbgrüne Verunreinigung wird sc entfernt (Kieselgel/Chloroform). Anschl. Elution mit Chloroform/Methanol 10 + 1 liefert 450 mg (90 % d. Th.) 1-Methyl-2-(phenylacetyl)-amino-6-pyridon (**4c**) als farblose Nadeln vom Schmp. 112–113° (Aceton/Petroläther). Rf 0,30 (FM I) bzw. 0,26 (FM II). IR (KBr): 1680/cm ($\nu_{\text{C=O}}$, Amid); 1640/cm ($\nu_{\text{C=O}}$, Lactam). NMR (DMSO- d_6): 3,26 s (N-CH_3); 3,68 s ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CO}$); 6,2 m (H-3 und H-5); 7,3 m (5 Phenyl- und H-4); 10,15 s (aust.; NH-CO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (242,3) Ber.: C 69,40 H 5,83 N 11,56; Gef.: C 69,28 H 5,81 N 11,53; Mol.-M. 242 (ms).

f) Umlagerung von (Z)3c

Nach sc-Reinigung des Rückstandes der vereinigten Äther- und Chloroform-Auszüge analog der bei e) geg. Vorschrift erhält man **6c** in 84proz. Ausbeute als farblose Kristalle vom Schmp. 142–144° (Benzol/n-Hexan). Rf 0,38 bzw. 0,54 (FM I bzw. II). In allen Daten ident. mit 1-Methyl-6-pyridon-2-carbonsäurebenzylamid⁶⁾ (**6c**).

g) Umlagerung von (E)3d

Der gelbe Äther-Extrakt wird mit dem Chloroform-Auszug vereinigt und sc an Kieselgel (0,05–0,2) gereinigt. Elution mit Chloroform liefert eine gelbe Substanz vom Schmp. 208–211° (Chloroform/Petroläther), die nicht identifiziert wurde. Nach Elution mit Chloroform/Methanol 10 + 1 erhält man 2-Benzoylamino-1-methyl-6-pyridon (**4d**) in 42proz. Ausbeute als fast farblose Kristalle vom Schmp. 137–138° (Methylenchlorid/Petroläther). Rf 0,28 bzw. 0,15 (FM I bzw. II). IR (KBr): 1670/cm ($\nu_{\text{C=O}}$, Amid); 1638/cm ($\nu_{\text{C=O}}$, Lactam). NMR (DMSO- d_6): 3,43 s (N-CH_3); 6,3 m (H-3 und H-5); 7,6 m (m- und p-Phenylprotonen sowie H-4); 8,0 m (o-Phenylprotonen); 10,50 s (aust.; NH-CO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228,2) Ber.: C 68,41 H 5,30 N 12,27; Gef.: C 68,36 H 5,28 N 12,32; Mol.-M. 228 (ms).

h) Umlagerung von (Z)3d

Nach der analog g) vorgenommenen sc Reinigung der vereinigten Äther- und Chloroform-Extrakte erhält man 430 mg (86 % d. Th.) **6d** als farblose Kristalle vom Schmp. 173–174° (Aceton/Petroläther). Rf 0,33 bzw. 0,58 (FM I bzw. II). In allen Daten identisch mit 1-Methyl-6-pyridon-2-carbonsäureanilid⁶⁾.

2) Hydrolyse der Acylamino-pyridone 4: 2-Amino-1-methyl-6-pyridon (5)

Jeweils 100 mg der Acylamino-pyridone **4a–4d** werden in 50 ml 10proz. Schwefelsäure 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit festem Kaliumcarbonat bis zur Sättigung versetzt und mit Chloroform/Methanol 10 + 1 erschöpfend extrahiert. Der nach dem Trocknen (MgSO_4) und Abdest. des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand wird in heißem Wasser gelöst und über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat dampft man i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Benzol um. Farblose Kristalle vom Schmp. $166–168^\circ$ (Lit.¹²⁾ $163–165^\circ$; Lit.¹³⁾ $166–169^\circ$). Rf 0,15 bzw. 0,22 (FM I bzw. II). IR (KBr): $1650/\text{cm}$ breit ($\nu_{\text{C=O}}$, Lactam). NMR (DMSO-d_6): 3,30 s (N-CH_3); 5,5 m (H-3 und H-5); 7,10 dd (H-4; $J_{3,4} = 7,5$ Hz; $J_{4,5} = 9$ Hz); 6,4 s (austauschbar, NH_2).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (124,1) Ber.: C 58,05 H 6,50 N 22,57; Gef.: C 57,98 H 6,54 N 22,68; Mol.-M. 124 (ms).

Anschrift: Dr. H. Weber, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2 + 4

[Ph 676]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 26–29 (1977)

Horst Böhme und Karl-Heinrich Weisel

β -Substituierte Enamine, 11. Mitt.¹⁾

Kondensationsprodukte aus γ -Chloracetessigester und primären aromatischen oder heteroaromatischen Aminen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/L.
(Eingegangen am 17. Februar 1976)

γ -Chlor-acetessigester (**1a**) und Anilin reagieren über das α -Chlormethyl-enamin (**2a**) zu 4-Anilino-5H-furan-2-on (**4**). Heterocyclen mit primären Aminogruppen in 2-Stellung wie 2-Amino-pyridin (**6**), 2-Amino-thiazol (**9**), 2-Amino-benzimidazol (**10**) oder 2-Amino-benzothiazol (**11**) kondensieren mit **1a** zu anellierten Chlormethyl-pyrimidonen **8**, **12**, **13** und **14**.

β -Substituted Enamines, XI¹⁾

Condensation Products from Reactions of γ -Chloroacetoacetic Ester with Primary Aromatic and Heteroaromatic Amines

γ -Chloroacetoacetic ester (**1a**) reacts with aniline via an α -(chloromethyl)enamine **2a** to yield 4-anilino-5H-furan-2-one (**4**). It undergoes condensation reactions with heterocycles having primary aminogroups in position 2, e. g. 2-aminopyridine (**6**), 2-aminothiazole (**9**), 2-aminobenzimidazole (**10**), 2-aminobenzothiazole (**11**). Products are the fused chloromethylpyrimidones **8**, **12**, **13** and **14**.

1 10. Mitt.: H. Böhme und K.-H. Weisel, Chem. Ber. 109, 2908 (1976).