

ketal (XVII) of (XVI) was submitted to distillation *in vacuo* a loss of one molecule of methanol took place and *rac*-dihydrorotundine (I) was collected as a viscous distillate, which was characterized as its crystalline methiodide. *rac*-Dihydro-norrotundine (X) was also prepared as a model substance and its behavior towards catalytic hydrogenation was studied.

(Received February 15, 1958)

UDC 547.823.07

66. Torizo Takahashi und Fumio Yoneda : Über die Synthese der heterozyklischen Verbindungen mit Stickstoff. CXII.¹⁾
Synthese der Derivate des Oxypyridins.

(Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Kyoto*)

Seit Pechmann und Baltzer²⁾ berichtet haben, dass sich 2-Methoxypyridin neben N-Methyl-2-pyridon beim Schütteln des 2-Pyridon-silbersalzes (I) mit ätherischer Jodmethyl-lösung ergibt und dass sich nur 2-Äthoxypyridin aus (I) und Jodäthyl analogerweise wie oben erhalten lässt, finden sich über die Reaktion des Silbersalzes des Pyridons in der Literatur keine weiteren Unterlagen.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir nun über die Ergebnisse, die wir bei der Reaktion von aktivierten Halogenverbindungen mit 2- sowie 4-Pyridon-silbersalz erhalten haben.

Das nach dem Pechmann'schen Verfahren²⁾ hergestellte 2-Pyridon-silbersalz (I) lieferte in der Äthanollösung durch Einwirkung von Phenacylbromid das 2-Phenacyloxy-pyridin (II) in guter Ausbeute. Das so erhaltene (II) unterscheidet sich von dem in der Literatur beschriebenen N-Phenacyl-2-pyridon (III)³⁾ im Schmelzpunkt sowie auch deutlich bezüglich seines UV-Spektrums. Auf Grund der Untersuchung der Absorptionsspektren des Pyridons durch Specker⁴⁾ wird im allgemeinen angenommen, dass das Maximum des langwelligen Bandes vom Äther-typus um etwa 30 m μ kurzwelliger ist als das vom Pyridon-typus und dass auch die gesamte Kurve vom Äther-typus schmaler erscheint.

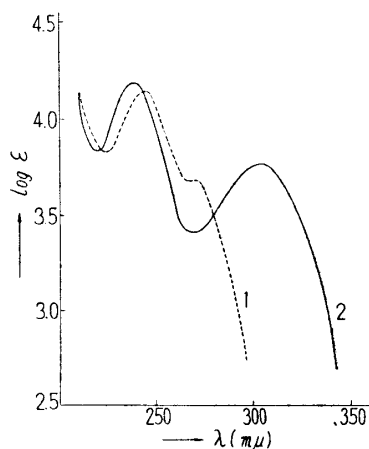


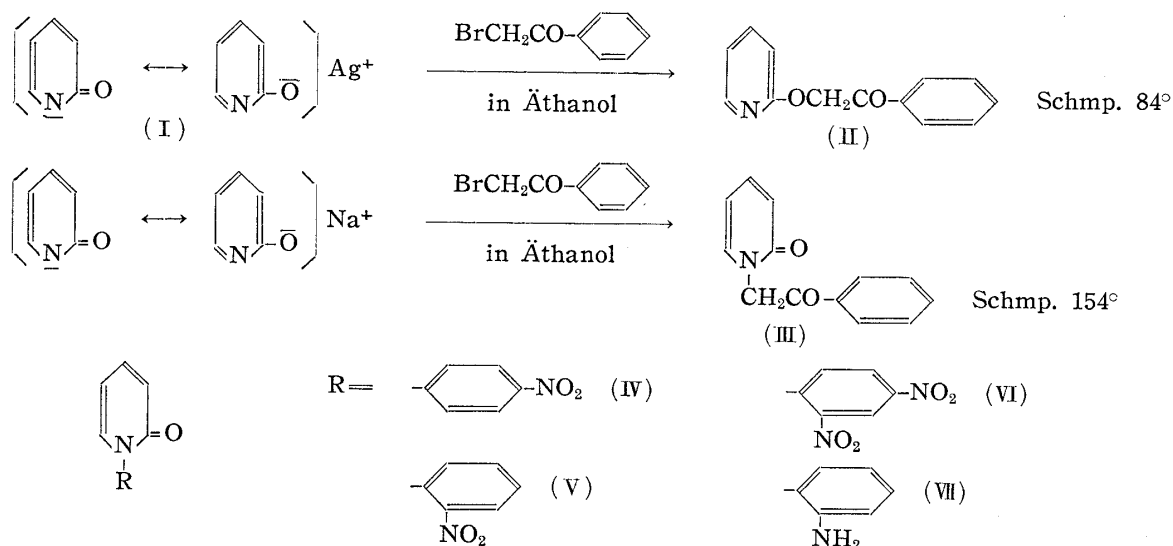
Fig. 1.

1. 2-Phenacyloxy-pyridin
2. N-Phenacyl-2-pyridon
(in abs. EtOH)

* Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (高橋西蔵, 米田文郎).

- 1) CXI. Mitt.: Yakugaku Zasshi, **78**, 467(1958).
- 2) H. von Pechmann, O. Baltzer: Ber., **24**, 3144(1891).
- 3) F. Kröhnke, W. Heffe: *Ibid.*, **70**, 877(1937).
- 4) H. Specker, H. Gawrosch: *Ibid.*, **75**, 1341(1942).

Fig. 1 stellt die UV-Spektren von (II) sowie (III) dar. Danach ist gleichfalls, wie eben gesagt, das langwellige Maximum (λ 303 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3.76) von (III) gegenüber dem von (II) (λ 269 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3.68) um etwa 30 $m\mu$ nach Rot verschoben. Das zum Vergleich der UV-Spektren benutzte (III) wurde durch Behandeln von 2-Pyridon-natriumsalz mit Phenacylbromid in Äthanol dargestellt, das ebenfalls in Übereinstimmung mit den bekannten Angaben⁵⁾ bei 154° schmolz.



(I) reagiert mit 1-Chlor-4-nitrobenzol weder durch Umschütteln in Äthanol noch durch Schmelzen, sondern wird erst lebhaft in Gegenwart von Kupfer als Katalysator, wobei N-(4-Nitrophenyl)-2-pyridon (IV) entsteht. In analoger Weise wie oben haben wir aus (I) und 1-Chlor-2-nitrobenzol bzw. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol die entsprechenden N-substituierten Pyridone, d.h. N-(2-Nitrophenyl)-2-pyridon (V), bzw. N-(2,4-Dinitrophenyl)-2-pyridon (VI) gewonnen. (V) wurde übrigens durch Reduktion in N-(2-Aminophenyl)-2-pyridon (VII) übergeführt. Die UV-Spektren von (IV) sowie 2-(4-Nitrophenoxy)-pyridin,⁵⁾ zeigen befriedigend deutlich die vorher nachgewiesenen Eigentümlichkeiten des Pyridon-typus sowie des Äther-typus, wie aus dem Kurvenbild (Fig. 2) zu ersehen ist.

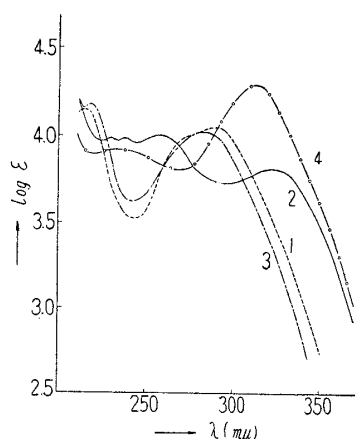


Fig. 2.

1. 2-(4-Nitrophenoxy)-pyridin
2. N-(4-Nitrophenyl)-2-pyridon
3. 4-(4-Nitrophenoxy)-pyridin
4. N-(4-Nitrophenyl)-4-pyridon
(in abs. EtOH)

Sodann haben wir 4-Pyridon-silbersalz (VIII) mit Jodmethyl analogerweise genau wie beim 2-Pyridon-silbersalz behandelt, wobei aber nicht das erwartete 4-Methoxypyridin, sondern nur N-Methyl-4-pyridon (IX) gewonnen wurde. Andererseits hatten allerdings auch schon früher Heitinger und Lieben berichtet,⁶⁾ dass 4-Pyridon bei der Einwirkung

5) T. Takahashi, J. Shibasaki: *Yakugaku Zasshi*, **72**, 1137(1952).

6) L. Heitinger, Ad. Lieben: *Monatsh.*, **6**, 309(1885).

von Jodmethyl in alkoholischer Kalilauge N-Methyl-4-pyridon (IX) liefert. (VIII) liefert weiter durch Einwirkung von Phenacylbromid in Äthanol das N-Phenacyl-4-pyridon (X).

Der Vergleich der Absorptionskurven von 4-Methoxypyridin,⁴⁾ N-Methyl-4-pyridon (IX)⁴⁾ sowie (X) ergibt eindeutig, dass (X) die Konstitution vom Pyridon-typus besitzt (Fig. 3).

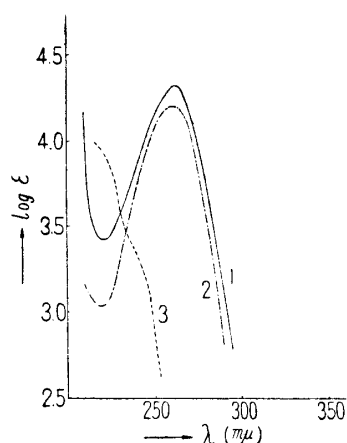
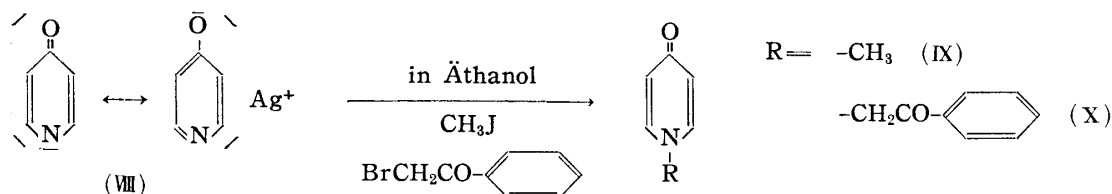


Fig. 3.

1. N-Phenacyl-4-pyridon
(in abs. EtOH)
2. N-Methyl-4-pyridon
(in abs. MeOH)⁴⁾
3. 4-Methoxypyridin
(in abs. MeOH)⁴⁾

Ferner erhielten wir durch Schmelzen von (VIII) mit 1-Chlor-4-nitrobenzol in Gegenwart von Kupferpulver N-(4-Nitrophenyl)-4-pyridon (XI). Zum Vergleich der UV-Spektren mit diesem wurde 4-(4-Nitrophenoxy)-pyridin (XII) nach dem Jerchel'schen Verfahren⁸⁾ hergestellt. Über (XII) findet sich bereits eine Unterlage von Takahashi und Shibasaki⁷⁾ in der Literatur, wonach (XII) vom Schmp. 80~81° durch Nitrierung des 4-Phenoxy-pyridin gewonnen werden kann. Hingegen berichtete kürzlich Jerchel,⁸⁾ dass (XII) sich durch Einwirkung von 4-Nitrophenol auf 4-Pyridylpyridiniumdichlorid erhalten lässt, dessen Schmelzpunkt bei 124° liegt. Die von uns ausgeführte Nachprüfung bestätigte jedoch die Beschreibung von Takahashi und Shibasaki als richtig. Betrachtet man die UV-Absorptionen, so zeigt es sich, dass sich das Maximum von (XI) (λ 313 m μ , log ϵ 4.29) gegen das von (XII) (λ 282 m μ , log ϵ 4.03) um 30 m μ nach Rot verschiebt (Fig. 2).

Herrn Dr. I. Satoda von der Nippon Shinyaku A. G. danken wir für seine liebenswürdige Hilfe bei der Aufnahme der UV-Spektren.

Beschreibung der Versuche⁹⁾

2-Phenacyloxy-pyridin (II)—1.0 g (I) wurde in 20 ccm EtOH suspendiert, mit 1.0 g Phenacylbromid versetzt und unter zuweiligem Schütteln 5 Tage lang im Lichte stehen gelassen, wobei sich die Lösung nach Gelb verfärbte. Die vom Niederschlag abfiltrierte Lösung wurde abdestilliert, wobei ein öliger Rückstand, der nach einiger Zeit zu fast farblosen Kristallen erstarrte, übrigblieb. Durch Umlösen aus Et₂O+Petroläther erhielt man 1.1 g farblose prismatische Kristalle vom Schmp. 84°, leicht löslich in EtOH und Et₂O, und schwer löslich in AcOEt und Petroläther. C₁₃H₁₁O₂N—Ber.: C, 73.22; H, 5.20. Gef.: C, 73.19; H, 5.39.

N-Phenacyl-2-pyridon (III)—1.0 g 2-Pyridon Na-salz und 1.7 g Phenacylbromid wurden in 30 ccm EtOH gelöst und 1 Std. lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser versetzt. Der dabei ausgeschiedene Niederschlag wurde mit

7) T. Takahashi, J. Shibasaki: Dieses Bulletin, **1**, 70(1953).

8) D. Jerchel, *et al.*: Ber., **89**, 2921(1956).

9) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die Durchführung der Mikroanalyse sind wir Frl. H. Iwata, Frl. Y. Mano und Herrn I. Horiuchi in unserem Institut zu Dank verpflichtet.

10% HCl heiss extrahiert und der HCl-Auszug mit NH_3 neutralisiert. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle lieferten durch Umlösen aus AcOEt farblose Nadeln vom Schmp. 154° . Ausbeute: 1 g. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 73.22; H, 5.20. Gef.: C, 73.25; H, 5.31.

N-(4-Nitrophenyl)-2-pyridon (IV)—4.0 g (I) wurden zusammen mit 8.0 g 1-Chlor-4-nitrobenzol und 0.5 g Kupferpulver 4 Std. lang unter Rückfluss im Ölbad ($180\sim 200^\circ$) erhitzt. Nach Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit Et_2O heiss extrahiert, der Et_2O -Auszug mit 10% HCl geschüttelt und die HCl-Schicht abgetrennt. Der HCl-Extrakt wurde mit NH_3 neutralisiert, wobei sich gelbe Kristalle ausschieden. Durch Umlösen aus MeOH erhielt man 2 g hellgelber sandartiger Kristalle vom Schmp. 188° . $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$ —Ber.: C, 61.11; H, 3.70. Gef.: C, 60.95; H, 3.82.

N-(2,4-Dinitrophenyl)-2-pyridon (VI)—2.0 g (I) wurden zusammen mit 3.0 g 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol und 0.2 g Kupferpulver 4 Std. lang unter Rückfluss im Ölbad (200°) erhitzt und analoger Weise wie oben aufgearbeitet. Die hier erhaltenen Kristalle ergaben durch Umlösen aus EtOH 0.4 g gelbe rhombische Kristalle vom Schmp. 166° . $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_5\text{N}_3$ —Ber.: C, 50.58; H, 2.70. Gef.: C, 50.84; H, 2.77.

N-(2-Nitrophenyl)-2-pyridon (V)—2.0 g (I) wurde zusammen mit 2.0 g 1-Chlor-2-nitrobenzol und 0.5 g Kupferpulver 4-Std. lang im Ölbad ($200\sim 210^\circ$) erhitzt. Nach Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit Et_2O heiss extrahiert, der Et_2O -Auszug mit 10% HCl geschüttelt und der abgetrennte HCl-Auszug mit NH_3 neutralisiert. Das hierbei ausgeschiedene Öl wurde wieder mit Et_2O extrahiert, der Et_2O -Auszug mit MgSO_4 getrocknet und abgedampft. Hierbei blieb (V) als öliger Rückstand zurück, der ohne weitere Reinigung zum Ausgangsmaterial der Reduktion gemacht wurde. Ausbeute: ca. 1.0 g.

N-(2-Aminophenyl)-2-pyridon-dichlorhydrat (VII)—2.0 g $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ wurden in 20 ccm HCl gelöst und nach und nach unter Umrühren mit einer Lösung von 0.5 g Nitrokörper in 10 ccm EtOH versetzt. Nach weiterem ca. 1-std. Umrühren wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit NaOH-Lösung stark alkalisiert und mit EtOAc extrahiert, weiter der EtOAc-Auszug mit MgSO_4 getrocknet und abgedampft. Der hierbei erhaltene ölige Rückstand wurde in Chlorhydrat übergeführt. Das Chlorhydrat liefert durch Umlösen aus MeOH + Et_2O farblose Nadeln vom Zers. Pkt. 190° . Ausbeute: 0.3 g. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{Cl}_2$ —Ber.: C, 50.96; H, 4.63. Gef.: C, 51.07; H, 4.75.

N-Methyl-4-pyridon (IX)—5.0 g 4-Pyridonsilbersalz (VIII) wurde in einer Lösung von 5.0 g Jodmethyl in 50 ccm MeOH suspendiert. Nach ca. 10-std. Umschütteln wurde die vom Niederschlag abfiltrierte Lösung abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp₅ 198° . Schmp. 92° .

Pikrat: Prismen aus MeOH, Schmp. 188° . $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$ —Ber.: C, 42.61; H, 2.98. Gef.: C, 42.69; H, 3.02.

N-Phenacyl-4-pyridon (X)—(a) 3.0 g (VIII) wurde in 30 ccm MeOH suspendiert, mit 2.5 g Phenacylbromid versetzt, unter zuweiligem Schütteln im Lichte 3 Tage lang stehen gelassen und dann der Niederschlag abfiltriert. Beim Abdestillieren des Filtrates blieb ein öliger Rückstand, der nach einiger Zeit zu Kristallen erstarrte. Durch Umlösen aus MeOH + Benzol erhielt man 2.5 g fast farblose Nadeln vom Zers. Pkt. 238° , welche leicht löslich in MeOH und EtOH, wenig löslich in CHCl_3 und Wasser, und schwer löslich in Et_2O , Benzol, Petroläther und AcOEt waren.

(b) 1.0 g 4-Pyridon und 0.6 g KOH wurden in 30 ccm MeOH gelöst, mit 2.0 g Phenacylbromid versetzt und 2 Std. lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus EtOAc umkristallisiert, wobei 0.8 g farblose rhombische Kristalle vom Zers. Pkt. 238° erhalten wurden. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ —Ber.: C, 73.22; H, 5.20. Gef.: C, 72.90; H, 5.47. Die UV-Spektrumskurve dieser Substanz gleicht völlig der der aus 4-Pyridonsilbersalz gewonnenen Substanz.

N-(4-Nitrophenyl)-4-pyridon (XI)—2.0 g (VIII) wurden zusammen mit 4.0 g 1-Chlor-4-nitrobenzol und 0.2 g Kupferpulver 8 Std. lang unter Rückfluss im Ölbad (220°) erhitzt. Nach Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit heissem HCl-Wasser extrahiert und der HCl-Extrakt mit NH_3 neutralisiert. Der dabei ausgeschiedene Niederschlag lieferte durch Umlösen aus Wasser hellgelbe sandartige Kristalle vom Schmp. 193° . Diese Substanz enthält ein Molekül Kristallwasser, leicht löslich in MeOH, EtOH und heissem Wasser, schwer löslich in Et_2O , AcOEt, und Benzol. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$ —Ber.: C, 56.41; H, 4.30. Gef.: C, 56.22; H, 4.49.

Zusammenfassung

Durch Einwirkung von Phenacylbromid auf 2-Pyridon-silbersalz in Äthanol wurde 2-Phenacyloxy-pyridin erhalten. 2-Pyridon-natriumsalz lieferte aber durch Einwirkung von Phenacylbromid in Äthanol N-Phenacyl-2-pyridon. 2-Pyridon-silbersalz reagierte mit 1-Chlor-4-nitrobenzol, 1-Chlor-2-nitrobenzol bzw. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol nur in Gegenwart von Kupferpulver, wobei die N-substituierten Pyridone erhalten wurden. Die so erhaltenen Substanzen wurden miteinander in ihren UV-Spektren vergleichsweise

untersucht. Auch 4-Pyridon-silbersalz lieferte durch Einwirkung von Phenacylbromid in Äthanol N-Phenacyl-4-pyridon.

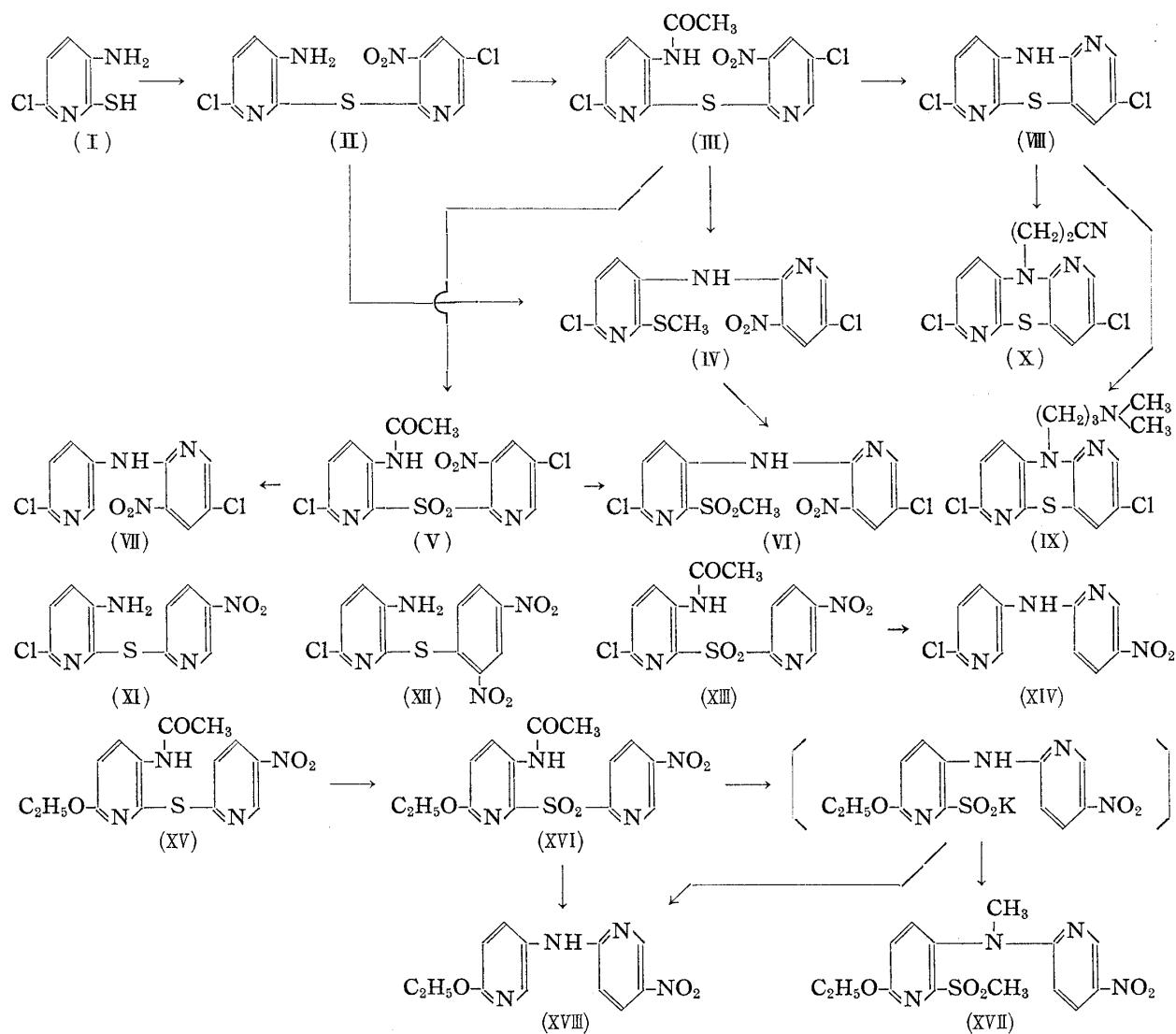
(Eingegangen am 21. Februar, 1958)

UDC 547.825.07

67. Torizo Takahashi and Yoshifumi Maki : Sulfur-containing Pyridine Derivatives, LVI.* Smiles Rearrangement of Pyridine Derivatives and Synthesis of Benzopyrido- and Dipyrindo-1,4-thiazine Derivatives. (4).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

In the previous papers,*¹) it was shown from results of examining reaction conditions that pyridine derivatives suffered easier Smiles rearrangement than benzene



* Part LV (3) : Yakugaku Zasshi, **78**, 417(1958).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (高橋酉蔵, 牧 敬文).

1) Y. Maki : Yakugaku Zasshi, **77**, 485, 862(1957).