

Eberhard Müller, Rolf Haller und Kurt Walther Merz

Zur Synthese substituierter Pyridone durch Dehydrierung¹⁾

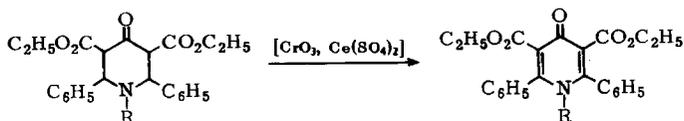
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 26. Juli 1965)

Beide desmotropen Formen von Piperidon-(4)-dicarbonsäureestern werden mit Chrom(VI)-oxid oder mit Cer(IV)-sulfat zu entsprechend substituierten Pyridonen-(4) dehydriert. Bei ihren *N*-Alkyl-Derivaten tritt als Nebenreaktion *N*-Desalkylierung ein. Die Struktur der Pyridone wird IR-spektroskopisch untersucht.

Die Dehydrierung 2,6-diphenyl-substituierter Piperidon-(4)-dicarbonsäureester mit Chrom(VI)-oxid in Eisessig wurde erstmals von *Petrenko-Kritschenko* und Mitarbb.²⁻⁴⁾ beschrieben. Später ist dieses Verfahren auch auf heterocyclisch substituierte Piperidon-dicarbonsäureester angewendet worden^{5,6)}; zur Dehydrierung dieser Verbindungen wie auch der entsprechenden 1-Thia-cyclohexanone hat sich allerdings die Umsetzung mit Cer(IV)-sulfat in verdünnter Schwefelsäure als geeigneter erwiesen^{6,7)}.

Aus den Piperidon-(4)-dicarbonsäureestern **1–4**⁸⁾ wurden bei Dehydrierung mit Chrom(VI)-oxid die Pyridone **5–8** gewonnen. Aus **2–4** entstand daneben 2,6-Diphenyl-pyridon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester, identisch mit dem aus **1** durch Dehydrierung entstehenden Pyridon **5**.



Piperidone-(4)	R	Pyridone-(4)
1	H	5 ²⁾
2a, 2b	CH ₃	6 ⁴⁾
3a, 3b	C ₆ H ₅ CH ₂	7
4	CH ₂ =CH-CH ₂	8

1) Vgl. Dissertat. E. Müller, Univ. Freiburg i. Br. 1964.

2) P. Petrenko-Kritschenko und W. Petrow, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1692 (1908).

3) P. Petrenko-Kritschenko und S. Schöttle, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2020 (1909).

4) P. Petrenko-Kritschenko, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 3683 (1909).

5) K. W. Merz und K. Räuohle, Arch. Pharmaz. **293**, 968 (1960).

6) K. W. Merz und R. Haller, Arch. Pharmaz. **296**, 134 (1963).

7) R. Haller, Arch. Pharmaz. **298**, 306 (1965).

8) K. W. Merz, E. Müller und R. Haller, Chem. Ber. **98**, 2317 (1965).

Ein unterschiedliches Verhalten der beiden desmotropen Formen **2a**, **2b** und **3a**, **3b**⁸⁾, etwa wie bei der Reduktion mit komplexen Metallhydriden beobachtet⁹⁾, war bei der Dehydrierung mit Chrom(VI)-oxid nicht festzustellen. Auch die als konjugierte Chelate stabilisierten Enolformen⁸⁾ **2b** und **3b** waren der Dehydrierung gleichermaßen zugänglich wie die Ketoformen. Die durch diese Reaktion bedingte Aufhebung der Isomerie erklärt die Beobachtungen *Petrenko-Kritschenkos*²⁻⁴⁾, der als Grund für die Isomerie eine verschiedene räumliche Anordnung der Ringsubstituenten angenommen hatte.

Bei der Auftrennung über Kieselgelsäulen wurde in jedem Falle auch Benzoesäure isoliert, deren Anteil mit steigender Einwirkungsdauer des Chrom(VI)-oxids zunahm. Es erwies sich deswegen als zweckmäßig, die Reaktion nach etwa 30 Min. abzubrechen. Weiterhin wurde das nichtalkylierte Pyridon **5** in Eisessig/Chrom(VI)-oxid leichter unter Ringspaltung zu Benzoesäure abgebaut als das *N*-Methyl-pyridon **6**. Die bei der Dehydrierung von **2** oder bei direkter Einwirkung von Chrom(VI)-oxid auf **6** entstandene *N*-desalkylierte Verbindung **5** wurde, weitgehend unabhängig von der Reaktionsdauer, nur in Ausbeuten um 5% isoliert. In merklich größerem Maße wurde **5** dagegen aus **3** oder **4** gebildet (s. Versuchsteil). Das *N*-Benzyl-pyridon **7** wird sogar in Abwesenheit von Chrom(VI)-oxid durch längeres Erhitzen in Eisessig/Salzsäure teilweise zu **5** abgebaut, offenbar über das Pyridiniumion unter Austritt von Benzylchlorid (vgl. hierzu l. c.^{10,11)}).

Bei den Dehydrierungsreaktionen mit Cer(IV)-sulfat wurden die in Eisessig gelösten Piperidon-dicarbonsäureester mit der Lösung des Cer(IV)-sulfats in verd. Schwefelsäure versetzt. *N*-Desalkylierung wurde bei diesen Reaktionen nicht festgestellt. Zweckmäßig nahm man die Dehydrierung bei etwa 50° vor; bei Raumtemperatur verlief sie unter diesen Bedingungen unvollständig, im Gegensatz zur Dehydrierung 2,6-dipyridyl-substituierter Verbindungen⁶⁾. Auf die besondere Stabilität der Enolformen *N*-benzyl-substituierter Piperidon-dicarbonsäureester haben wir bereits früher⁸⁾ hingewiesen. Damit stimmt das Verhalten von **3b** bei der Umsetzung mit Cer(IV)-sulfat überein, soweit sie bei Raumtemperatur vorgenommen wird: Neben **7** (20%) wurde zum großen Teil wieder Ausgangssubstanz isoliert, was bei den anderen Piperidon-dicarbonsäureestern, auch bei der unvollständig verlaufenden Dehydrierung, nie der Fall war. Bei 50° reagierten jedoch beide desmotropen Formen gleich.

Das Tautomeriegleichgewicht von Pyridonen-(4) wird bei fast allen untersuchten Verbindungen praktisch ausschließlich von der Amidstruktur bestimmt¹²⁻¹⁵⁾. Auch **5** liegt in kristallinem Zustand in dieser Form vor. Die für *N*-alkylierte Pyridone charakteristische Bandengruppe im IR-Spektrum um 1600/cm⁻¹, die bei **6** und **7** (in

9) K. W. Merz, E. Müller und R. Haller, Chem. Ber. **98**, 3613 (1965).

10) F. Kröhnke, K. Ellegast und E. Bertram, Liebigs Ann. Chem. **600**, 198 (1956).

11) F. Kröhnke, H. Dickhäuser und I. Vogt, Liebigs Ann. Chem. **644**, 93 (1961).

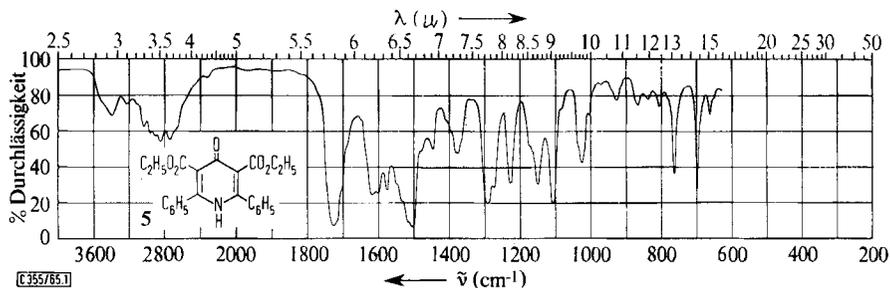
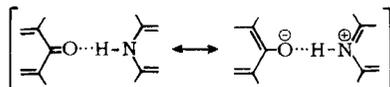
12) A. R. Katritzky und J. M. Lagowski in A. R. Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. I, S. 347 ff., Academic Press, New York und London 1963.

13) H. Meislich in E. Klingsberg, Pyridine and its Derivatives, Part III, S. 619 ff., Interscience Publ., Inc., New York 1962.

14) S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4874.

15) A. R. Katritzky und A. P. Ambler in A. R. Katritzky, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. II, S. 252 ff., Academic Press, New York und London 1963.

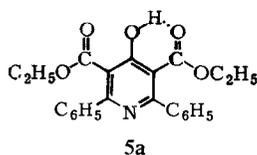
KBr wie in CHCl_3) bei 1618, 1600 und 1577/cm auftritt, findet sich ebenso im Spektrum von **5**: 1616, 1600, 1575/cm (in KBr). Die Ester-carbonylbanden liegen bei **5**–**7** um 1730/cm. Die komplexe, breite, starke Absorption im 3–4- μ -Bereich mit einem Bandenzentrum um 2850/cm läßt sich einer N–H-Bindung in intermolekularer Verbrückung zuordnen:



IR-Spektrum von **5** (in KBr)

Eine auffallend starke Absorption im 3–4- μ -Bereich ist auch vom unsubstituierten Pyridon-(4)^{16,17}, von Chinolon-(4)^{18,19} und vor allem verschiedenen Pyridonen-(2)^{15,19,20} beschrieben worden. Durch Dimerisierung bleibt sie bei diesen im Gegensatz zu den Pyridonen-(4) auch in Lösung erhalten. *Bellamy* und *Rogasch*²¹) haben die Ursachen für Lage und Multiplizität dieser N–H-Banden bei Pyridonen-(2) diskutiert.

Aus dem IR-Spektrum von **5** in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform (das sich grundsätzlich von dem des kristallinen Zustands unterscheidet) kann man entnehmen, daß **5** in Lösung in der 4-Hydroxy-pyridin-Form **5a** vorliegt, die durch Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke und damit eines konjugierten Chelats stabilisiert ist. Die für Pyridone in der Amidform in verdünnter Lösung zu erwartende Bande um



um 3400/cm^{14,19} (N–H, frei) ist nicht festzustellen. Neben der Bande bei 1733/cm tritt eine zweite, starke Bande bei 1664/cm der im Chelat gebundenen Ester-carbonylgruppe auf. Die

Bande bei 1616/cm im Spektrum der festen Form ist verschwunden, in diesem Bereich weist das Lösungsspektrum die erste bei 1597/cm auf. Die sehr breite, relativ schwache Bande, die sich von 3300/cm bis in den Bereich der C–H-Absorption

¹⁶) *K. Nakanishi*, Infrared Absorption Spectroscopy, S. 207, Nankodo Co. Ltd., Tokyo 1962.

¹⁷) *Ju. N. Scheinker* und *W. M. Resnikow*, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **102**, 109 (1955), C. **1962**, 3764.

¹⁸) *J. R. Price* und *J. B. Willis*, Australian J. Chem. **12**, 589 (1959).

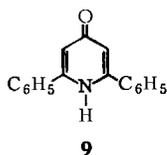
¹⁹) *H. Shindo*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **7**, 407 (1959).

²⁰) *Ju. N. Scheinker* und *Ju. J. Pomeranzew*, J. physik. Chem. [UdSSR] **30**, 79 (1956), C. **1957**, 71.

²¹) *L. J. Bellamy* und *P. E. Rogasch*, Proc. Royal Soc. [London], Ser. A **257**, 98 (1960).

erstreckt, läßt sich der Hydroxylgruppe des konjugierten Chelats zuordnen. Das IR-Spektrum von **5** in Lösung entspricht somit dem vergleichbarer aromatischer *o*-Hydroxyester²²⁾. Für 2.6-Di-[pyridyl-(2)]- und 2.6-Di-[chinolyl-(2)]-pyridon-(4)-dicarbonsäureester wurde diese 4-Hydroxy-pyridin-Struktur von uns bereits nachgewiesen²³⁾. Diese Verbindungen liegen auch in kristallinem Zustand als konjugierte Chelate vor. Pfeleiderer²⁴⁾ hat die Stabilisierung einer Lactimform durch Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen Hydroxyl- und Carboxylgruppe auch an 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäuren-(6) festgestellt.

Im IR-Spektrum des 2.6-Diphenyl-pyridons **9**³⁾ (in KBr) tritt im 3–4- μ -Bereich ebenfalls eine starke, auf intermolekulare N–H \cdots O-Brücken hinweisende Absorption auf, deren Zentrum im Vergleich zu **5** um etwa 100/cm höherfrequent verschoben ist. Bei **9** kann die 4-Hydroxy-pyridinform nicht durch Ausbildung eines konjugierten



Chelats stabilisiert werden. Dementsprechend überwiegt in Lösung im Gegensatz zu **5** die Amidform. Das ergibt sich aus dem Auftreten einer scharfen Bande bei 3425/cm (N–H, frei) im IR-Spektrum der Lösung (Chloroform). Die Bandengruppe um 1600/cm tritt bei **9** in KBr bei 1616, 1603 und 1577/cm auf, im Lösungsspektrum(Chloroform) liegt die erste Bande bei 1631/cm.

Ein Vergleich des UV-Spektrums von **5** mit den Spektren seines *N*-Methyl- und *O*-Methyl-Derivats zeigt eine große Ähnlichkeit mit letzterem. Beide weisen ein Maximum bei 244 $m\mu$ (**5**) bzw. 248 $m\mu$ auf (Äthanol) und unterscheiden sich deutlich vom Spektrum des *N*-Methyl-Derivats (Maxima bei 227 und 266 $m\mu$, ein Minimum bei 254 $m\mu$). Weitere Hinweise auf die *o*-Hydroxyester-Struktur von **5** in Lösung sind die rotgelbe Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Äthanol und die Reaktion mit Kupfer(II)-acetat, das in äthanol. Lösung mit **5** eine gelbgrüne, kristalline Chelatverbindung bildet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman-IR 5 A-Spektrophotometer aufgenommen, die Schmelzpunkte im Apparat nach Roth-Thoms bestimmt.

A. *Dehydrierung mit Chrom(VI)-oxid*: Jeweils 0.01 Mol der *Piperidon-dicarbonsäureester* **1–4** löste man in 40 ccm Eisessig, der 5% konz. Salzsäure enthielt, und ließ bei 80° innerhalb 10 Min. unter Rühren eine heiße Lösung von 4 g *Chrom(VI)-oxid* in 100 ccm Eisessig zutropfen. Der Ansatz wurde nach weiteren 15 Min. (bei 80°) mit heißem Wasser bis zur ersten Trübung versetzt. Nach Abtrennen des direkt auskristallisierenden Anteils der Pyridone wurde das Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt, der Abdampfrückstand in Benzol aufgenommen und über Kieselgelsäulen aufgetrennt (60 cm Länge, 12 mm \varnothing ; 30 g Kieselgel 0.05–0.20 mm).

Eluiert wurde mit Benzol, dem auf je 100 ccm allmählich 2, 4, 6... bis 20 Vol-% Aceton zugesetzt wurden. Die bis 6 Vol-% Aceton enthaltenden Fraktionen eluierten *Benzoessäure*,

22) I. M. Hunsberger, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5626 (1950).

23) R. Haller, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3175.

24) W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2617 (1957).

die folgenden 2,6-Diphenyl-pyridon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (5), der bei der angegebenen Reaktionsdauer aus **2** zu 5%, aus **3** zu 25% und aus **4** zu 20% gebildet wurde. Die letzten Fraktionen enthielten die *N*-Alkyl-pyridone. Zur Dehydrierung von **1** und **2** mit Chrom(VI)-oxid vgl. I. c. 2-4).

B. *Dehydrierung mit Cer(IV)-sulfat*: Jeweils 0.01 Mol der Piperidon-dicarbonsäureester **1**–**4** löste man in 30 ccm Eisessig warm und ließ 0.04 Mol $Ce(SO_4)_2 \cdot 4 H_2O$ in 10-proz. verd. schwefelsaurer Lösung innerhalb 30 Min. unter starkem Rühren bei etwa 50° zutropfen. Nach dem Erkalten wurde mit 200 ccm Wasser versetzt, durch Zugabe von Natriumcarbonat auf pH 3 gebracht, die entstehende Fällung mit Wasser ausgewaschen und nach Aufnehmen in Äthanol durch Wasserzusatz zur Kristallisation gebracht. Der Mutterlaugenrückstand wurde über Kieselgelsäulen (wie unter A.) aufgearbeitet.

Experimentelle Daten der Pyridone **5**–**8** sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Darin beziehen sich „A“ bzw. „B“ auf die Dehydrierungsmethoden mit Chrom(VI)-oxid bzw. Cer(IV)-sulfat. **5** und **7** wurden aus Äthanol/Wasser, **6** aus Benzol und **8** aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.

Übersicht über die gewonnenen 2,6-Diphenyl-pyridon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester

Nr.	Substituenten	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
5	—	43 (A)	199°	$C_{23}H_{21}NO_5$ (391.5)	Ber. 70.58	5.41	3.58
		35 (B)			Gef. 70.59	5.36	3.77
6	1-Methyl-	69 (A)	244°	$C_{24}H_{23}NO_5$ (405.5)	Ber. 71.09	5.72	3.46
		81 (B)			Gef. 71.04	5.74	3.38
7	1-Benzyl-	50 (A)	204°	$C_{30}H_{27}NO_5$ (481.6) *)	Ber. 74.82	5.65	2.91
		75 (B)			Gef. 74.73	5.66	2.77
8	1-Allyl-	58 (A)	166°	$C_{26}H_{25}NO_5$ (431.5)	Ber. 72.37	5.84	3.25
		60 (B)			Gef. 72.25	5.96	3.33

*) Gef. 475 (nach *Rast* in *Campher*).

[355/65]