

## Die Acylierung von 4-Pyridon

Franz Effenberger\*, Alfred Otto Mück<sup>1)</sup> und Eberhard Bessey<sup>2)</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

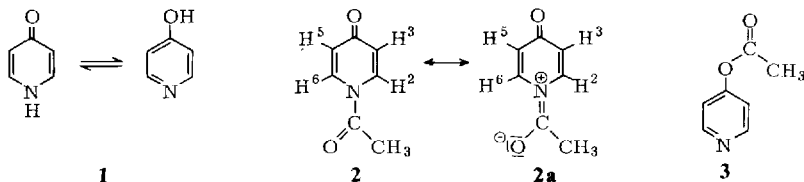
Eingegangen am 8. Oktober 1979

Bei der Acylierung von 4-Pyridon (**1**) mit aliphatischen Carbonsäure-anhydriden und -chloriden oder freien Säuren in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid erhält man ausschließlich *N*-Acy-4-pyridone (**5**). Auch bei der Umsetzung von **1** mit *ortho*-substituierten Benzoesäurederivaten sind nur *N*-Acylierungsprodukte **8** isolierbar. Benzoylchlorid selbst, die *meta*- und *para*-substituierten Benzoesäurederivate **7i–s**, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid sowie die 2,6-dimethyl-substituierten Benzoylchloride **7v–z** ergeben dagegen ausschließlich 4-(Acyloxy)pyridine **9**. Mit Phthaloylchlorid (**10**) reagiert **1** sowohl unter *N*- als auch *O*-Acylierung. In Lösung stellen sich schon bei Raumtemperatur Gleichgewichte zwischen den *N*-Acyloverbindungen **2** bzw. **8** und den (Acyloxy)pyridinen **3** bzw. **9** ein. Die Gleichgewichtslage hängt hauptsächlich von der Konstitution des Acylrestes ab, wird jedoch auch von der Polarität des Lösungsmittels und der Temperatur beeinflusst.

### Acylation of 4-Pyridone

Only *N*-acyl-4-pyridones (**5**) are isolable from the acylation of 4-pyridone (**1**) with aliphatic carboxylic anhydrides, and chlorides or free acids in the presence of dicyclohexylcarbodiimide. Similarly the reaction of **1** with *ortho* substituted derivatives of benzoic acid leads only to *N*-acylation products **8**, while benzoyl chloride as well as benzoic acid derivatives **7i–s** (*meta* or *para* substituted), 3,5-dinitrobenzoyl chloride, and the 2,4-dimethyl substituted benzoyl chlorides **7v–z** give exclusively 4-(acyloxy)pyridines **9**. Reaction of phthaloyl chloride (**10**) with **1** yields both *N*- and *O*-acylation products. In solution even at room temperature the *N*-acylation compounds **2** and **8** are in equilibrium with the (acyloxy)pyridines **3** and **9**, respectively. The position of the equilibrium depends mainly on the structure of the acyl residue, it is, however, also effected by temperature and polarity of the solvent.

Fleming und Philippides<sup>3)</sup> zeigten 1970, daß bei der Acetylierung von 4-Pyridon (**1**) mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin *N*-Acetyl-4-pyridon (**2**) entsteht, das jedoch beim Lösen in Methylenchlorid sehr rasch zu einem Gleichgewichtsgemisch aus 53% **2** und 47% **3** (Acetoxypyridin), umlagert<sup>3)</sup>. Damit wurden frühere Befunde von Arndt und Kalischek<sup>4)</sup>, wonach bei der Ace-



tylierung von **1** ausschließlich **3** entstehen soll, korrigiert. Bei der Benzoylierung von **1** wurden die früheren Angaben<sup>4,5</sup> der ausschließlichen Bildung von 4-(Benzoyloxy)pyridin bestätigt<sup>3</sup>).

Bei der Acetylierung des 2-Pyridons entsteht nach neueren Untersuchungen ebenfalls ein Gemisch aus *N*- und *O*-Acetylverbindung, wobei jedoch nennenswerte Anteile an *N*-Acetylverbindung nur bei tiefer Temperatur ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) gefunden werden, während bei Raumtemperatur die *O*-Acetylverbindung dominiert<sup>6</sup>).

Das schon unter milden Bedingungen sich rasch einstellende Gleichgewicht zwischen **2** und **3** ließ erwarten, daß diese Verbindungen als Acylierungsmittel geeignet sein sollten, zumal mit 2-Acetoxy-pyridin einige Acylierungen von Aminen, Alkoholen und Phenolen schon beschrieben worden sind<sup>7</sup>).

In diesem Zusammenhang interessierte im Rahmen unserer Untersuchungen über elektrophile Agentien vor allem der Vergleich von **2** bzw. **3** mit Acylimidazolen<sup>8</sup>) und anderen Acylierungsagentien mit heterocyclischen Austrittsgruppen.

Da in der oben erwähnten Arbeit<sup>3</sup>) nur die Acetylierung und Benzoylierung des 4-Pyridons angeführt ist und zudem nur ein mit Ausgangsverbindung verunreinigtes Produkt erhalten wurde, haben wir zunächst die Acylierung des Pyridons mit verschiedenen Acylierungsagentien sowie die Bildung von *O*- und *N*-Acylverbindung in Abhängigkeit von der Konstitution des Acylierungsmittels und den Reaktionsbedingungen untersucht.

## Acetylierung von 4-Pyridon (1)

Die Acetylierung wurde nach drei Methoden durchgeführt:

1. Mit Acetanhydrid im Überschuß, wobei nach Beendigung der leicht exothermen Reaktion das gebildete Produkt durch rasches Zugeben von kaltem absoluten Ether in analysenreiner Form ausgefällt wurde (Methode A).

2. Mit Acetylchlorid in Methylenchlorid als Lösungsmittel und der doppelt molaren Menge 4-Pyridon. Hierbei fällt bei der Umsetzung freiwerdender Chlorwasserstoff quantitativ als 4-Pyridon-hydrochlorid aus und kann abfiltriert werden; das Acylierungsprodukt bleibt nach Abdampfen des Lösungsmittels in analysenreiner Form zurück (Methode B).

3. Mit Essigsäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid. In Methylenchlorid als Lösungsmittel fällt *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff quantitativ aus, die Isolierung des Acylierungsproduktes aus dem Filtrat gelingt ohne Schwierigkeiten (Methode C).

Unabhängig von der Acylierungsmethode erhielten wir stets eine kristalline Substanz vom Schmelzpunkt  $148-149^{\circ}\text{C}$ . *Arndt* et al.<sup>4</sup>) hatten für „4-Acetoxy-pyridin“ einen Wert von  $140-150^{\circ}\text{C}$  angegeben, *Fleming* et al.<sup>3</sup>) dagegen  $125-134^{\circ}\text{C}$  gefunden. Bei der von uns dargestellten Verbindung handelt es sich nach den IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren eindeutig um *N*-Acetyl-4-pyridon (**2**). Der abweichende Schmelzpunkt in Lit.<sup>3</sup>) ist wahrscheinlich auf Verunreinigungen des Acylierungsproduktes durch 4-Pyridon zurückzuführen, das bei nicht sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß durch Hydrolyse aus der Acetylverbindung entsteht.

Das IR-Spektrum des kristallin anfallenden Acetylierungsproduktes (KBr-Preßling) zeigt intensive Banden bei  $1600, 1630, 1660$  und  $1730\text{ cm}^{-1}$ , die nach *Batts* und *Spinner*<sup>9</sup>) im Einklang mit der Konstitution **2** stehen. In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wird die Acetyl-Carbonylbande geringfügig zu höheren Frequenzen ( $1748\text{ cm}^{-1}$ ) verschoben. Beim Stehenlassen in Lösung erscheinen rasch neue Banden, die die Umlagerung von **2** zu **3** anzeigen. Besonders charakteristisch ist die Bande bei  $1772\text{ cm}^{-1}$ , die sich auf Ko-

sten der Bande bei  $1748\text{ cm}^{-1}$  bildet und der Estercarbonylgruppe in **3** zukommt. Eine andere ebenfalls intensive Absorption bei  $1584\text{ cm}^{-1}$  kann der pyridinoiden Gerüstschwingung zugeordnet werden<sup>10</sup>.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer frisch bereiteten Lösung des kristallinen Acetylierungsproduktes **2** in  $\text{DCCl}_3$  zeigt ein Singulett bei  $\delta = 2.63$  (3 H der Acetylgruppe) und ein AA'XX'-System mit Dubletts, zentriert bei  $\delta = 8.13$  (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>) und  $6.33$  (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>) und einer Kopplungskonstante von 8.3 Hz. Beim Stehenlassen der Lösung erscheinen ein zweites Singulett bei  $\delta = 2.33$  (3 H der Acetylgruppe) und zwei weitere Dubletts bei  $\delta = 8.65$  (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>) und  $7.11$  (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>) ( $J = 6.2$  Hz), die dem Acetoxypyridin (**3**) zugeordnet werden können.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von *Fleming* und *Philippides*<sup>3</sup> überein, wonach beim Lösen des Acetylierungsproduktes zuerst das reine Spektrum von **2** beobachtet wird und erst beim Stehenlassen **3** entsteht, dessen  $^1\text{H-NMR}$ -Signale sich in charakteristischer Weise von **2** unterscheiden.

Einen weiteren Beweis für das Vorliegen von *N*-Acetyl-4-pyridon (**2**) liefert das Tieftemperaturspektrum in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  bei  $-90^\circ\text{C}$ . Analog zu den Verhältnissen bei *N,N*-disubstituierten Säureamiden<sup>11</sup>) kommt es bei der tiefen Temperatur zu einem Einfrieren der Rotation um die Acetyl-Stickstoff-Bindung, die partiellen Doppelbindungscharakter besitzt ( $\mathbf{2} \leftrightarrow \mathbf{2a}$ ). Dabei erhalten die Protonen in 2- und 6-Position eine unterschiedliche chemische Umgebung, während die chemische Umgebung der anderen Protonen ( $\text{CH}_3$ -Gruppe, H<sup>3</sup> und H<sup>5</sup>) im wesentlichen unverändert bleibt. Der Doppelbindungscharakter der Acetyl-Stickstoff-Bindung ist jedoch sehr gering; die außerordentlich niedrige Koaleszenztemperatur von  $-75^\circ\text{C}$  zeigt eine vergleichbar niedrige Rotationsbarriere wie bei 1-Acylimidazolen an<sup>8,12</sup>). Für die mit Carbonsäureestern vergleichbare Acetoxyverbindung **3** ist ein Einfrieren der Rotation unter diesen Bedingungen nicht zu erwarten.

*N*-Acetyl-4-pyridon (**2**) läßt sich von 4-Acetoxypyridin (**3**) auch mittels der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren unterscheiden. Das C-4-Signal in **2** erfährt erwartungsgemäß die größte paramagnetische Verschiebung<sup>13</sup>). Es erscheint bei  $\delta = 179.6$ , während das C-4-Signal von **3** bei  $\delta = 150.7$  auftritt, übereinstimmend mit Werten in  $\text{DCCl}_3$  von *Haider* und Mitarbb.<sup>14</sup>). Quantitative Aussagen über die Gleichgewichtslage  $\mathbf{2} \rightleftharpoons \mathbf{3}$  in Abhängigkeit von Temperatur und Lösungsmittel zeigt Tab. 1.

Tab. 1. Gleichgewichtslage 1-Acetyl-4(1*H*)-pyridinon (**2**)/4-Acetoxypyridin (**3**) durch Lösen von **2** in den angegebenen Solventien (NMR-Analyse:  $\pm 1\%$ )

Lösungsmittel	nach	Temp. (°C)	% <b>2</b>	% <b>3</b>
$\text{CD}_3\text{NO}_2$	6 d	20	80	20
$\text{CD}_3\text{CN}$	6 d	20	73	27
$\text{CDCl}_3$	2–3 h	18	53	47
$\text{CDCl}_3$	2–3 h	32	48	52
$\text{CDCl}_3$	2–3 h	50	40	60
$\text{CDCl}_3$	2–3 h	72	32	68

Bei höherer Temperatur ist das *O*-Acylierungsprodukt **3** begünstigt – dies wurde auch bei den Acetylderivaten des 2-Pyridons gefunden<sup>6a,b)</sup>, zunehmende Polarität des Lösungsmittels ( $\text{CDCl}_3 < \text{CD}_3\text{CN} < \text{CD}_3\text{NO}_2$ ) begünstigt die Bildung des *N*-Acetylprodukts **2**.

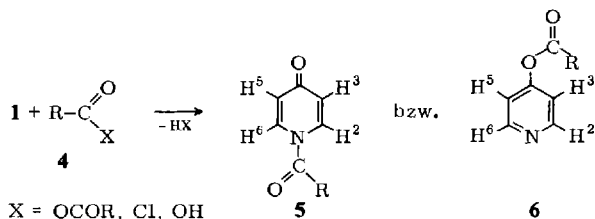
Auch bei der Acetylierung nach Methode A, bei der Acetanhydrid/Essigsäure als Lösungsmittel vorhanden sind, liegt ein Gemisch aus 10% **2** und 90% **3** vor, das erst bei Zugabe des Ethers einseitig zu Gunsten des kristallin ausfallenden **2** verschoben wird.

Beim Erwärmen der Lösung verschiebt sich zwar das Gleichgewicht zu Gunsten von **3**, es läßt sich aber auch durch stärkeres Erhitzen (im Bombenrohr bis 130°C) nicht vollständig zur *O*-Acetylverbindung **3** verschieben, vielmehr erfolgt hierbei die bereits von *Arndt* und *Kalischek*<sup>4)</sup> beschriebene Bildung von *N*-(4-Pyridyl)-4-pyridon. Entfernt man das Lösungsmittel durch Abdampfen, so bleibt stets quantitativ das kristalline *N*-Acylierungsprodukt **2** zurück. Im Festzustand ist demnach offensichtlich **2** stabiler als **3**, wodurch auch verständlich wird, daß bei allen oben angeführten Darstellungsmethoden nur **2** isoliert werden konnte.

### Acylierung von **1** mit weiteren aliphatischen Acylierungsmitteln

Da die *N*- bzw. *O*-Acylderivate des 4-Pyridons (**1**) als Acylierungsagentien eingesetzt werden sollten, untersuchten wir auch die Acylierung von **1** mit einer Reihe anderer Carbonsäurederivate **4** unter den bei der Acetylierung angewandten Bedingungen (Tab.2).

Die Konstitutionszuordnung der erhaltenen Acylierungsprodukte konnte eindeutig aus dem Vergleich ihrer IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit den Spektren der Acetylverbindungen **2** bzw. **3** getroffen werden (Tab. 3). In allen Fällen werden entweder *N*-Acy-4-pyridone **5** oder 4-Acyloxyppyridine **6** isoliert (Tab. 2). Lediglich bei der Acylierung mit Isobuttersäureanhydrid entsteht primär das flüssige *O*-Acylierungsprodukt **6c** mit 76% Ausbeute, das sich jedoch beim Stehenlassen in Substanz bei Raumtemperatur teilweise in das isomere *N*-Acylierungsprodukt **5c** umlagert (Gleichgewicht: 66% **6c**, 34% **5c**).



Die ausschließliche Bildung der Acyloxyppyridine **6h–j** mit 2,2,2-trisubstituierten Essigsäuren bzw. den entsprechenden Säurechloriden führen wir auf sterische Hinderung der Acylgruppe durch die Wasserstoffatome in 2,6-Position des Pyridonringes zurück, die eine Destabilisierung der *N*-Acyverbindungen gegenüber den *O*-Acyderivaten bewirkt. Elektronische Gründe halten wir für die ausschließliche Bildung der Verbindungen **6** in diesen Fällen für weniger wahrscheinlich, da sich elektronisch so unterschiedliche Substituenten wie die Trichloracetyl- und die Trimethylacetyl-Gruppe gleich verhalten.

Tab. 2. Acylierung von 4-Pyridon (I) mit aliphatischen Acylierungsmitteln  
 Methode A: mit Carbonsäureanhydriden im Überschuß. — Methode B: mit Carbonsäurechloriden (doppelt molare Menge I) in absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . —  
 Methode C: mit Carbonsäuren und Dicyclohexylcarbodiimid (Molverhältnis 1:1) in absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Me- tho- de	Acylierungsmittel	X	R	Reaktionsprodukte -4(1H)-pyridinon (5) bzw. -pyridin (6)	Ausb. (%)
B	Propionylchlorid (4a)	Cl } OH }	$\text{C}_2\text{H}_5$	1-Propionyl- (5a)	77
C	Propionsäure (4b)	$\text{OCOC}_3\text{H}_7$	$\text{C}_3\text{H}_7$	1-Butyryl- (5b)	96
A	Buttersäureanhydrid (4c)	$\text{OCO-i-C}_3\text{H}_7$	$\text{i-C}_3\text{H}_7$	4-(Isobutyryloxy)- (6c)	73
A	Isobuttersäureanhydrid (4d)	Cl } OH }	$\text{ClCH}_2$	1-(Chloracetyl)- (5d)	76
B	Chloracetylchlorid (4e)	Cl } OH }	$\text{Cl}_2\text{CH}$	1-(Dichloracetyl)- (5e)	79
C	Chloressigsäure (4f)	Cl } OH }	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	1-Cinnamoyl- (5f)	96
B	Dichloracetylchlorid (4g)	Cl } OH }	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1-(Phenylacetyl)- (5g)	83
C	Dichloressigsäure (4h)	Cl } OH }	$\text{Cl}_3\text{C}$	4-(Trichloracetoxy)- (6h)	97
B	Cinnamoylchlorid (4i)	Cl } OH }	$\text{F}_3\text{C}$	4-(Trifluoracetoxy)- (6i)	84
C	Zimtsäure (4j)	OH } OH }	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	4-(2,2-Dimethylpropionyloxy)- (6j)	87
C	Phenylelessigsäure (4k)	OH } OH }			95
B	Trichloracetylchlorid (4l)	Cl } OH }			57
C	Trichloressigsäure (4m)	OH } OH }			69
C	Trifluoressigsäure (4n)	OH } OH }			73
C	2,2-Dimethylpropionsäure (4o)	OH } OH }			78

Tab. 3. IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der 1-Acyl-4(1*H*)-pyridinone **5** und 4-(Acyloxy)pyridine **6** (fl. kap. = flüssig, kapillar)

R	Substanz Nr.	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )		$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ , TMS int. Standard, 1.0 M in $\text{CDCl}_3$ , bei $25^\circ\text{C}$		
		in	$\nu_{\text{RCO}}$	$\text{H}^2, \text{H}^6$	$\text{H}^3, \text{H}^5$	$H_{\text{AX}} + H_{\text{AX}'}$ (Hz)
$\text{C}_2\text{H}_5$	<b>5a</b>	KBr	1738	8.17 (d)	6.33 (d)	8.3
		$\text{CHCl}_3$	1742			
	<b>6a</b>	nicht bestimmt		8.65 (d)	7.12 (d)	6.3
		$\text{n-C}_3\text{H}_7$	<b>5b</b>	KBr	1738	8.20 (d)
$\text{CHCl}_3$	1743					
	<b>6b</b>	nicht bestimmt		8.65 (d)	7.13 (d)	6.4
		$\text{i-C}_3\text{H}_7$	<b>5c</b>	fl. kap.	1738	8.13 (d)
<b>6c</b>	fl. kap.			1764	8.62 (d)	
$\text{ClCH}_2$	<b>5d</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1765	8.12 (d)	6.35 (d)	8.4
		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1782			
$\text{Cl}_2\text{CH}$	<b>5e</b> <sup>a)</sup>	KBr	1758	8.75 (d)	7.25 (d)	6.3
		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1785			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	<b>5f</b>	$\text{CHCl}_3$	1708	8.30 (d)	6.43 (d)	8.3
		<b>6f</b>	nicht bestimmt			
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	<b>5g</b>	KBr	1743	8.17 (d)	6.30 (d)	8.4
		<b>6g</b>	nicht bestimmt			
$\text{Cl}_3\text{C}$	<b>6h</b>	fl. kap.	1783	8.78 (d)	7.28 (d)	6.3
$\text{F}_3\text{C}$	<b>6i</b>	fl. kap.	1799	8.78 (d)	7.28 (d)	6.4
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	<b>6j</b>	fl. kap.	1754	8.67 (d)	7.11 (d)	6.2

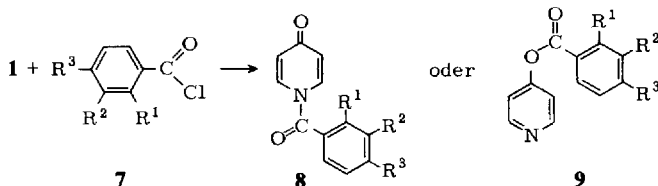
a) **5e** lagert in Lösung spontan und quantitativ in **6e** um.

### Acylierung von **1** mit aromatischen Acylierungsmitteln

Die Acylierung von **1** mit Benzoylchloriden **7** erfolgt weniger gut als mit den aliphatischen Säurechloriden. Die Reaktionen wurden nach der schon beschriebenen Methode C sowie nach zwei weiteren Varianten durchgeführt:

1. Mit äquimolaren Mengen Säurechlorid **7** und einem tert. Amin (in der Regel Pyridin) in absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach Abdampfen des Methylenechlorids fallen die Acylierungsprodukte in kristalliner Form an (Methode D)

2. Mit **7** in überschüssigem Pyridin. Nach Abfiltrieren des Pyridin-hydrochlorids wird auf Eiswasser gegossen, wobei die Acylierungsprodukte ausfallen (Methode E). Methode E kann natürlich nur bei wenig hydrolyseempfindlichen Produkten angewendet werden.



Als einzige Acylierung von **1** mit aromatischen Säurederivaten war die Benzoylierung beschrieben, für die übereinstimmend *O*-Reaktion zu **9f** ( $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$ ) angegeben

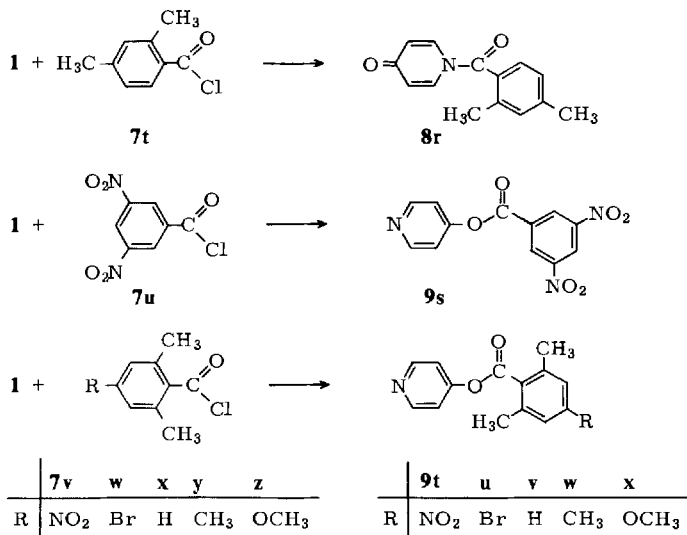
Tab. 4. Acylierung von 4-Pyridon (I) mit substituierten Benzoylchloriden<sup>a)</sup>  
 Methode D: mit Benzoylchloriden und Pyridin (Molverhältnis 0.032:0.03:0.03) in absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. – Methode E: mit Benzoylchloriden in überschüssigem absol. Pyridin

Me- tho- de	-benzoylchlorid	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Reaktionsprodukte -4(1 <i>H</i> )-pyridinon (8) bzw. -pyridin (9)	Ausb. (%)
D	2-Nitro- (7a)	NO <sub>2</sub>	H	H	1-(2-Nitrobenzoyl)- (8a)	85
D	2-Chlor- (7b)	Cl	H	H	1-(2-Chlorbenzoyl)- (8b)	73
D	2-Brom- (7c)	Br	H	H	1-(2-Brombenzoyl)- (8c)	78
C	2-Brombenzoesäure (7d)					90
D <sup>b)</sup>	2-Methyl- (7e)	CH <sub>3</sub>	H	H	1-(2-Methylbenzoyl)- (8d)	86
D	2-Methoxy- (7f)	CH <sub>3</sub> O	H	H	1-(2-Methoxybenzoyl)- (8e)	71
D	Benzoylchlorid (7g)					67
E		H	H	H	4-Benzoyloxy-	78
C	Benzoessäure (7h)					87
D	4-Nitro- (7i)	H	H	NO <sub>2</sub>	4-(4-Nitrobenzoyloxy)-	70
E						80
E	4-Chlor- (7j)	H	H	Cl	4-(4-Chlorbenzoyloxy)-	90
E	4-Brom- (7k)	H	H	Br	4-(4-Brombenzoyloxy)-	82
D	4-Methyl- (7l)	H	H	CH <sub>3</sub>	4-(4-Methylbenzoyloxy)-	80
E						76
E	4-Methoxy- (7m)	H	H	CH <sub>3</sub> O	4-(4-Methoxybenzoyloxy)-	89
E	4-Dimethylamino- (7n)	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	4-(4-Dimethylaminobenzoyloxy)-	82
E	3-Nitro- (7o)	H	NO <sub>2</sub>	H	4-(3-Nitrobenzoyloxy)-	71
E	3-Chlor- (7p)	H	Cl	H	4-(3-Chlorbenzoyloxy)-	92
D	3-Brom- (7q)	H	Br	H	4-(3-Brombenzoyloxy)-	89
E						85
E	3-Methyl- (7r)	H	CH <sub>3</sub>	H	4-(3-Methylbenzoyloxy)-	72
E	3-Methoxy- (7s)	H	CH <sub>3</sub> O	H	4-(3-Methoxybenzoyloxy)-	69

a) In zwei Fällen (7d und h) wurden die entsprechenden Säuren nach Methode C umgesetzt. – b) In Gegenwart von Diisopropylethylamin anstelle von Pyridin.

wurde<sup>3-5</sup>). Wir haben nun die Umsetzung unterschiedlich substituierter Benzoesäurechloride **7** mit **1** untersucht und dabei bei den nur *ortho*-substituierten Vertretern ( $R^1 \neq H$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ) ausschließlich *N*-Acylierungsprodukte **8**, bei nur *meta*- bzw. *para*-substituierten Derivaten ausschließlich *O*-Acylverbindungen **9** erhalten (Tab. 4).

Von den mehrfach substituierten Benzoylchloriden resultierte mit 2,4-Dimethylbenzoylchlorid (**7t**) das *N*-Benzoyl-Derivat **8r**, während 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (**7u**) und die 2,6-dimethyl-substituierten Benzoylchloride **7v-z** wiederum die *O*-Benzoyl-Verbindungen **9s-x** ergaben.

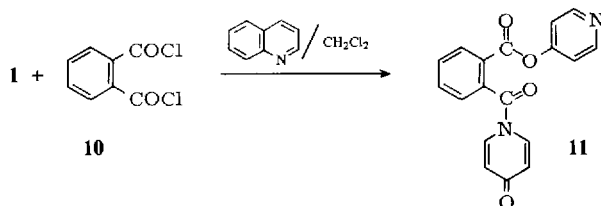


Tab. 5. Benzoylierung von 4-Pyridon (**1**) mit mehrfach substituierten Benzoylchloriden nach Methode E

-benzoylchlorid	Reaktionsprodukte		Ausb. (%)
	-4(1 <i>H</i> )-pyridinon ( <b>8</b> ) bzw.	-pyridin ( <b>9</b> )	
2,4-Dimethyl- ( <b>7t</b> )	1-(2,4-Dimethylbenzoyl)-	( <b>8r</b> )	78
3,5-Dinitro- ( <b>7u</b> )	4-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-	( <b>9s</b> )	61
2,6-Dimethyl-4-nitro- ( <b>7v</b> )	4-(2,6-Dimethyl-4-nitrobenzoyloxy)-	( <b>9t</b> )	78
4-Brom-2,6-dimethyl- ( <b>7w</b> )	4-(4-Brom-2,6-dimethylbenzoyloxy)-	( <b>9u</b> )	78
2,6-Dimethyl- ( <b>7x</b> )	4-(2,6-Dimethylbenzoyloxy)-	( <b>9v</b> )	77
2,4,6-Trimethyl- ( <b>7y</b> )	4-(2,4,6-Trimethylbenzoyloxy)-	( <b>9w</b> )	72
4-Methoxy-2,6-dimethyl- ( <b>7z</b> )	4-(4-Methoxy-2,6-dimethylbenzoyloxy)-	( <b>9x</b> )	73

Die Umsetzung von Phthaloylchlorid (**10**) nach Methode D mit Chinolin als Base in Methylenchlorid ergibt sowohl *N*- als auch *O*-Acylierung zu **11**.





Die Zuordnung der Konstitution **8** bzw. **9** ist wiederum mittels der charakteristischen  $\nu_{\text{CO}}$ -Schwingungen im IR-Spektrum und den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren möglich (Tab. 6).

Am Beispiel des 1-(2-Brombenzoyl)-4(1*H*)-pyridinons (**8c**) konnte gezeigt werden, daß auch benzylierte 4-Pyridone in Lösung als Gleichgewichtsgemische von *O*- und *N*-Acylderivat vorliegen können. In  $\text{CDCl}_3$  erhielten wir aus **8c** bei Raumtemperatur nach 24 h ein Gleichgewichtsgemisch von 71% **8c** und 29% **9c**.

Tab. 6. IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der 1-Benzoyl-4(1*H*)-pyridinone **8** und 4-(Benzoyloxy)pyridine **9**

	IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) in KBr	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ , TMS int. Standard, 1.0 M in $\text{CDCl}_3$ , bei 25 °C		
		$\nu_{\text{Ar-CO}}$	$\text{H}^2, \text{H}^6$	$\text{H}^3, \text{H}^5$
<b>8a</b>	1736	7.92 (d)	6.33 (d)	8.4
<b>8b</b>	1723	7.92 (d)	6.33 (d)	8.4
<b>8c</b>	1725	7.92 (d)	6.36 (d)	8.4
<b>8d</b>	1721	7.97 (d)	6.33 (d)	8.2
<b>8e</b>	1732	8.00 (d)	6.33 (d)	8.2
<b>9f</b>	1730	8.72 (d)	7.28 (d)	6.3
<b>9g</b>	1745	8.75 (d)	7.28 (d)	6.4
<b>9h</b>	1734	8.72 (d)	7.26 (d)	6.4
<b>9i</b>	1734	8.72 (d)	7.25 (d)	6.4
<b>9j</b>	1735	8.70 (d)	7.25 (d)	6.3
<b>9k</b>	1732	8.68 (d)	7.25 (d)	6.3
<b>9l</b>	1717	8.65 (d)	7.22 (d)	6.3
<b>9m</b>	1742	8.72 (d)	7.30 (d)	6.3
<b>9n</b>	1735	8.72 (d)	7.25 (d)	6.4
<b>9o</b>	1732	8.72 (d)	7.25 (d)	6.4
<b>9p</b>	1742	8.68 (d)	7.23 (d)	6.3
<b>9q</b> <sup>a)</sup>	1740	8.72 (d)	7.28 (d)	6.3
<b>8r</b>	1719	8.00 (d)	6.33 (d)	8.2
<b>9s</b>	1745	8.78 (d)	7.33 (d)	6.4
<b>9t</b>	1743	8.78 (d)	7.33 (d)	6.4
<b>9u</b>	1743	8.72 (d)	7.25 (d)	6.4
<b>9v</b>	1745	8.72 (d)	7.25 (d)	6.3
<b>9w</b>	1738	8.71 (d)	7.25 (d)	6.3
<b>9x</b>	1738	8.68 (d)	7.25 (d)	6.3

a) Flüssigkapillar, anstelle in KBr.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Registrierphotometer 221 der Firma Perkin-Elmer. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Kernresonanzspektrometer EM 360 der Firma Varian.

*4(1H)-Pyridinon (1)*: 97proz. der Firma Merck-Schuchardt, wurde i. Hochvak. fraktioniert, Schmp. 148 – 149 °C (Lit.<sup>9)</sup> 148 °C).

*Acylierung mit Carbonsäureanhydriden (Methode A)*: 2.0 g (21 mmol) bzw. 3.0 g (32 mmol) **1** werden unter kräftigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur rasch zu dem nach Lit.<sup>15)</sup> gereinigten Anhydrid (130 mmol **4c** bzw. 620 mmol **4d**) gegeben. Nach 30 min Erwärmen auf 50 °C wird auf 0 °C abgekühlt, mit 100 ml absol. eiskaltem Diethylether versetzt, das ausgefallene Produkt über eine Vakuumfritte abgesaugt, mit 100 ml eiskaltem Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet (Tab. 7).

*Acylierung mit aliphatischen Säurechloriden (Methode B)*: Zur Suspension von 4.0 g (42 mmol) **1** in 100 ml absol. Methylenchlorid läßt man unter Eiswasserkühlung, Feuchtigkeitsausschluß und kräftigem Rühren innerhalb 3 – 5 min 21 mmol Acylchlorid tropfen, saugt nach 20 min Rühren bei Raumtemp. das ausgefallene Pyridiniumchlorid über eine Vakuumfritte ab, wäscht es mit 15 ml absol. Methylenchlorid und engt die vereinigten Filtrate unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. bis zur Trockne ein. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Ether (1 : 5) oder durch Vakuumdestillation (Tab. 7).

*Acylierung mit Carbonsäuren (Methode C)*: Zu 1.9 g (20 mmol) **1** und 20 mmol Carbonsäure läßt man unter Eiswasserkühlung, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren innerhalb 30 min die Lösung von 4.13 g (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml absol. Methylenchlorid tropfen, saugt nach 3 – 12 h Rühren bei Raumtemp. vom ausgefallenen *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff ab, engt das Filtrat zunächst auf ca. 20 ml ein, filtriert – falls erforderlich – nochmals und engt zur Trockne ein.

Bei den flüssigen Reaktionsprodukten **6h–j** (s. Tab. 7) werden die nach vorsichtigem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen flüssigen Rohprodukte i. Vak. destilliert. 4-(Trichloracetoxy)pyridin (**6h**) ist eine wasserklare, extrem hygroskopische Flüssigkeit. 4-(Trifluoracetoxy)pyridin (**6i**) zersetzt sich spontan mit Wasser.

*1-Acetyl-4(1H)-pyridinon (2)*: Nach Methode A: Aus 5.0 g (53 mmol) **1** und 40.0 g (390 mmol) Acetanhydrid Ausb. 5.85 g (81%), Schmp. 148 – 149 °C. Nach Methode B: Aus 4.0 g (42 mmol) **1** in 100 ml absol. Methylenchlorid und 1.64 g (21 mmol) Acetylchlorid Ausb. 2.2 g (76%), Schmp. 148 – 149 °C. Nach Methode C: Aus 1.9 g (20 mmol) **1** und 1.2 g (20 mmol) Essigsäure und 4.13 g (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml absol. Methylenchlorid Ausb. 2.6 g (95%), Schmp. 148 – 149 °C.

$C_7H_7NO_2$  (137.1) Ber. C 61.30 H 5.14 N 10.21 Gef. C 61.15 H 5.08 N 10.24

*Acylierung mit aromatischen Carbonsäurechloriden (Methode D)*: Zur Suspension von 3.0 g (32 mmol) **1** in 30 mmol absol. Pyridin und 50 ml absol. Methylenchlorid spritzt man mittels einer Dosierspritze innerhalb 1 – 2 min unter Feuchtigkeitsausschluß und kräftigem Rühren bei Raumtemp. 30 mmol Säurechlorid. Unter Wärmeentwicklung bildet sich eine klare farblose Lösung, die noch 1 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit jeweils 100 ml 0.1 N HCl, 50 ml wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt wird (Tab. 8).

*Acylierung mit aromatischen Carbonsäurechloriden (Methode E)*: Zur Suspension von 3.0 g (32 mmol) **1** in 30 ml absol. Pyridin spritzt man mittels einer Dosierspritze unter kräftigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. innerhalb 1 – 2 min 30 mmol Säurechlorid. Hierbei bildet sich eine klare Lösung, aus der nach wenigen min Pyridiniumchlorid ausfällt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. wird abfiltriert, das Filtrat unter kräftigem Rühren in 200 ml eiskaltes Wasser (0 – 5 °C) gegossen, der voluminöse Niederschlag abgesaugt, mit 100 ml eiskaltem Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid scharf getrocknet. Die Reaktionsprodukte fallen meist

Tab. 7. Acylierung von 4-Pyridon (I) mit Säurederivaten 4a–o (vgl. auch Tab. 2)

Methode	4 (g)	Produkt Ausb. g	Schmp. (°C) (Sdp. °C/Torr)	Summenformel (Molmasse)	C	H	Cl	N
B	4a (1.94)	2.5	104–105	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> (151.2)	63.56	6.00		9.27
C	4b (1.84)	5a 2.9						
A	4c (20.0)	2.51	91–92	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (165.2)	65.43	6.71		8.48
A	4d (10.0) <sup>b)</sup>	6c 3.94	(107–108/12)					
B	4e (2.58)	2.8	84–85	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub> (171.6)	48.99	3.53	20.66	8.16
C	4f (1.89)	5d 3.3	(Zers.) <sup>o)</sup>					
B	4g (3.09)	3.6	99–100	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (206.0)	40.80	2.45	34.42	6.80
C	4h (2.58)	5e 4.0	(Zers.) <sup>o)</sup>					
B	4i (3.5) <sup>o)</sup>	3.97	155–156	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (225.2)	74.65	4.92		6.22
C	4j (2.96)	5f 3.9						
C	4k (2.72)	4.06	108	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (213.2)	73.22	5.20		6.57
B	4l (3.8)	2.93	(82–83/10 <sup>-3</sup> )					
C	4m (3.27)	3.3		C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (240.5)	34.96	1.68	44.23	5.82
C	4n (2.28)	6i 2.8	(56/15)					
C	4o (2.04)	2.8	(47–48/10 <sup>-3</sup> )	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (179.2)	67.01	7.31		7.82
		6j 2.8						

a) Die Produkte zeigen unabhängig von der Darstellungsmethode übereinstimmende IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (s. Tab. 3), daher wird nur eine Elementaranalyse angegeben. — b) Nach dem Zusammengabe der Reaktionspartner (3.0 g = 32 mmol **1** und 10.0 g = 630 mmol **4d**) und 20 min Nachrühren bei Raumtemp. entsprechend Methode A wird die klare farblose Lösung i. Wasserstrahlvak. fraktioniert. Bei 64–76°C/12 Torr gehen Isobuttersäure und überschüssiges **4d** über, anschließend das Produkt **6c**, das sich beim Stehenlassen in Substanz bei Raumtemp. teilweise in das isomere **5c** umlagert. — c) Im geschlossenen Röhrchen. — d) In 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Tab. 8. 1-Benzoyl-4(1*H*)-pyridinone (8) und 4-Benzoyloxypyridine (9) (s. auch Tab. 4)

Me- tho- de	7 (g)	Produkt Ausb. g	Schmp. (°C) (Sdp. °C/Torr)	Summenformel (Molmasse)	C	H	Hal	N
D	7a (5.57)	8a 6.23	148–149	$C_{12}H_8N_2O_4$ (244.2)	Ber. 59.02	3.30		11.47
					Gef. 59.00	3.26		11.33
D <sup>e)</sup>	7i (5.57) }	9g 5.08	118	$C_{12}H_8ClNO_2$ (233.7)	Gef. 58.75	3.34		11.30
E		7o (5.57)	9m 5.20		121	Gef. 58.94	3.40	
E	7b (5.25)	8b 5.12	107		Gef. 58.94	3.31		11.44
D			108		Ber. 61.68	3.45		15.17
E	7j (5.25)	9h 6.29	80–81		Gef. 61.46	3.73		15.21
E	7p (5.25)	9n 6.44	73		Gef. 61.58	3.36		15.49
D	7c (6.58) }	6.51			Gef. 61.60	3.40		15.17
C	7d (2.0) <sup>al)</sup> }	2.5	150–151		Ber. 51.82	2.90		28.74
E	7k (6.58)	9i 6.84	93		Gef. 51.67	2.78		28.77
E	7q (6.58) }	7.09			keine Analyse			4.88
D	7q (6.58) }	7.42	75–76	Gef. 51.94	3.18		28.75	
D <sup>b)</sup>	7e (4.64)	8d 5.50	98	Gef. 52.09	2.90		28.74	
				Ber. 73.22	5.20		6.57	
D <sup>e)</sup>	7l (4.64) }	4.41	121.5	Gef. 73.21	5.21		6.50	
E	7l (4.64) }	4.86	126	Gef. 73.27	5.20		6.52	
E	7r (4.64)	9p 4.6	75	Gef. 73.43	5.22		6.72	
				Gef. 73.29	5.15		6.41	

Tab. 8 (Fortsetzung)

Me- tho- de	7 (g)	Produkt Ausb. g	Schmp. (°C) (Sdp. °C/Torr)	Summenformel (Molmasse)	C	H	Hal	N
D	7f (5.12)	8e 4.88	106	$C_{13}H_{11}NO_3$ (229.2)	Ber. 68.11 Gef. 67.69	4.84 4.85		6.11 5.79
E	7m (5.12)	9k 6.13	106–107		Gef. 67.90	4.76		6.33
E	7s (5.12)	9q 4.07	(108/10 <sup>-3</sup> )		Gef. 67.88	4.99		6.18
D <sup>e)</sup>	7g (4.22)	4.01		$C_{12}H_9NO_2$ (199.2)	Ber. 72.34 Gef. 72.34	4.56 4.50		7.03 7.27
E	7g (4.22)	9f 4.65	79		Gef. 72.26	4.52		6.99
C	7h (3.66)	5.2	Lit. 81 <sup>d)</sup>		keine Analyse			
E	7n (5.50)	9l 5.95	186–187	$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242.3)	Ber. 69.40 Gef. 69.33	5.83 5.86		11.56 11.75
E	7t (5.06)	8r 5.32	84–85	$C_{14}H_{13}NO_2$ (227.3)	Ber. 73.99 Gef. 74.04	5.76 5.66		6.17 6.06
E	7u (6.92)	9s 5.29	142–143	$C_{12}H_7N_3O_6$ (289.2)	Ber. 49.83 Gef. 49.88	2.44 2.61		14.53 14.28
E <sup>d)</sup>	7v (3.20)	9t 3.18	111	$C_{14}H_{12}N_2O_4$ (272.3)	Ber. 61.76 Gef. 61.95	4.44 4.65		10.29 10.24
E <sup>d)</sup>	7w (3.71)	9u 3.58	84–85	$C_{14}H_{12}BrNO_2$ (306.2)	Ber. 54.92 Gef. 54.74	3.95 3.90	26.10 26.13	4.58 4.43
E	7x (5.15)	9v 5.25	62	$C_{14}H_{13}NO_2$ (227.3)	Ber. 73.99 Gef. 74.01	5.76 5.84		6.17 6.05
E	7y (5.48)	9w 5.18	71	$C_{15}H_{15}NO_2$ (241.3)	Ber. 74.66 Gef. 74.66	6.27 6.18		5.81 5.66
E <sup>d)</sup>	7z (2.98)	9x 2.82	62–63	$C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3)	Ber. 70.01 Gef. 70.08	5.87 5.86		5.44 5.37

a) 10-mmolarer Ansatz: 0.95 g **1**, 40 ml absol.  $CH_2Cl_2$ , 2.06 g Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml absol.  $CH_2Cl_2$ . – b) In 3.88 g (30 mmol) Diisopropylethylamin anstelle von Pyridin. – c) Mitbearbeitet von cand.-chem. W. Brodt. – d) Ansatz: 1.52 g (16 mmol) **1** und 15 mmol Säurechlorid in 20 ml absol. Pyridin.

analysenrein an, falls erforderlich, können sie aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert werden (Tab. 8).

*1-[2-(4-Pyridyloxycarbonyl)benzoyl]-4(1H)-pyridinon (11)*: Nach Methode D erhält man aus 3.20 g (34 mmol) **1** mit 3.05 g (15 mmol) Phthaloylchlorid (**10**) und 3.88 g (30 mmol) Chinolin in 50 ml Methylenchlorid 3.8 g (80%) **11**, Schmp. 139–140 °C. – IR (KBr): 1725 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.73 (d, H<sup>2,6</sup>), 7.15 (d, H<sup>3,5</sup>).

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (320.3) Ber. C 67.49 H 3.78 N 8.75 Gef. C 67.34 H 3.87 N 8.77

## Literatur

- 1) Teil der Dissertation *A. O. Mück*, Univ. Stuttgart 1971.
- 2) Teil der Dissertation *E. Bessey*, Univ. Stuttgart 1977.
- 3) *I. Fleming* und *D. Philippides*, J. Chem. Soc. C **1970**, 2426.
- 4) *F. Arndt* und *A. Kalischek*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 587 (1930).
- 5) *C. J. Cavallito* und *T. H. Haskell*, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1166 (1944).
- 6) <sup>6a</sup>) *A. McKillop*, *M. J. Zelesko* und *E. C. Taylor*, Tetrahedron Lett. **1968**, 4945. – <sup>6b</sup>) *A. W. K. Chan*, *W. D. Crow* und *J. Gosney*, Tetrahedron **26**, 2497 (1970). – <sup>6c</sup>) *K. Krowicki*, Roczn. Chem. **50**, 2193 (1976).
- 7) *Y. Ueno*, *T. Takaya* und *E. Imoto*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **37**, 864 (1964).
- 8) *H. A. Staab* und *W. Rohr* in *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Bd. V, S. 53, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1967.
- 9) *B. D. Batts* und *E. Spinner*, Aust. J. Chem. **22**, 2581 (1969).
- 10) *A. R. Katritzky*, Quart. Rev. **13**, 353 (1959).
- 11) *H. Kessler*, Angew. Chem. **82**, 237 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **9**, 219 (1970).
- 12) *G. Yamamoto* und *M. Raban*, J. Org. Chem. **41**, 3788 (1976).
- 13) *E. Breitmaier* und *W. Voelter*, <sup>13</sup>C-NMR-Spectroscopy, S. 148, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1974.
- 14) *A. Haider*, *G. Cornuz* und *H. Wyler*, Helv. Chim. Acta **58**, 1287 (1975).
- 15) *D. T. Lewis*, J. Chem. Soc. **1940**, 32.