

Darstellung von 2-Alkyl-5,6-Dihydro-4-Pyridon-3-Carbonsäureestern

(Vorläufige Mitteilung)

Von HEINZ G. O. BECKER

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

2-Alkyl- und 2-Aralkyl-3-carbalkoxy-5,6-dihydro-pyridone- (4) (II) lassen sich durch DIECKMANN-Cyclisierung der aus β -Ketocarbonsäureestern und β -Alanin-methylester erhältlichen Enaminester (I) in hohen Ausbeuten darstellen.

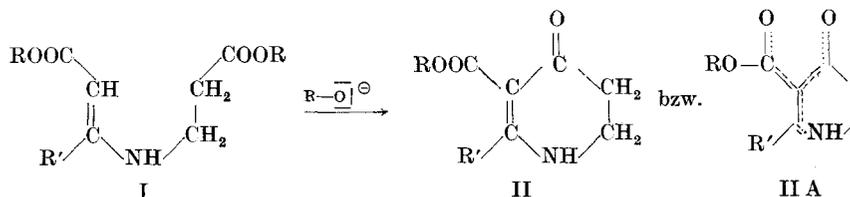
Der Ringschluß verläuft eindeutig unter Bildung des genannten Dihydro-pyridon-Systems mit der Carbonestergruppe in 3-Stellung. Im Gegensatz dazu liefert die Umsetzung von β -Aminocrotonsäureestern mit Acrylester unter den Bedingungen der DIECKMANN-Kondensation 2-Alkyl-3-carbalkoxy-4,5-dihydro-pyridone-(6) (X). Die Verbindungen II und X zeigen prägnante Unterschiede im UV-Spektrum.

Die Darstellung der als Ringschlußkomponenten benötigten N-substituierten β -Aminocrotonsäureester (I) erfolgt besonders vorteilhaft mit Hilfe eines neu gefundenen Zweistufenverfahrens, bei dem der betreffende β -Aminocrotonsäureester mit β -Alaninmethylester-chlorhydrat „umamidiert“ wird.

Im Rahmen einer anderen Untersuchung benötigten wir gewisse 2-Alkyl-5,6-dihydro-pyridon-(4)-carbonsäure-(3)-alkylester.

Die Synthese einer solchen Verbindung¹⁾ ist vor einiger Zeit von U. SCHMIDT²⁾ in einem Vortrag erwähnt worden. Nähere Angaben sind uns von dieser Seite bisher nicht bekannt geworden.

Die genannten Verbindungen sind leicht und in guter Ausbeute erhältlich, wenn man Enaminester der Struktur I einer DIECKMANN-Kondensation unterwirft:

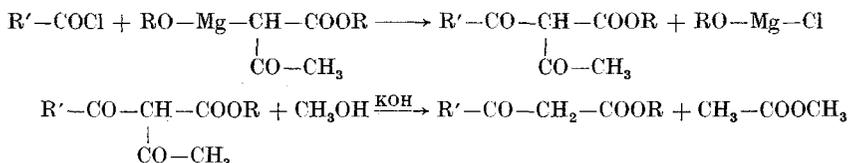


¹⁾ Vgl. jedoch weiter unten (Seite 300).

²⁾ U. SCHMIDT, *Angew. Chem.* **69**, 138 (1957).

Über die so dargestellten Dihydropyridonester II unterrichtet Tab. 1.

Analoge Synthesen wurden bereits bei Enaminestern beschrieben, die sich von α -Aminosäuren ableiten, wobei Pyrrol-Derivate entstehen³⁾. Die als Ringschlußkomponenten erforderlichen Enaminester I lassen sich durch Umsatz von β -Ketoestern mit β -Alaninestern darstellen. Die meisten der hier verwendeten β -Ketoester wurden nach der Methode von M. VISCONTINI⁴⁾ erhalten:



Es hat sich dabei gezeigt, daß die Esterspaltung der acylierten Acetessigester nach HUNSDIECKER⁴⁾⁵⁾ durchaus nicht unter den streng wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden muß, die in der Literatur beschrieben werden (Natriumalkoholat in absolutem Alkohol), sondern viel einfacher und bequemer mit molaren Mengen Ätzkali in Methanol (durch Umesterung entsteht dann der Methylester) oder Äthanol möglich ist. Bei dem bereits bekannten 4-Phenylacetessigsäuremethylester⁴⁾ war die Ausbeute sogar etwas besser (65%) als in der Literatur beschrieben (59,5%).

Einige Angaben über bisher noch nicht bekannte Vertreter dieser Stoffklasse enthält Tab. 2.

Um bei der Umsetzung der β -Ketoester mit β -Alaninestern zu den Enaminestern I nicht mit den relativ empfindlichen freien β -Alaninestern (es wurde stets der Methylester angewandt) arbeiten zu müssen, kann man auch das Chlorhydrat in Gegenwart von Natriumacetat einsetzen⁶⁾. Nach unseren Erfahrungen gibt jedoch ein Zweistufenverfahren häufig bessere Ausbeuten. Danach werden zunächst aus β -Ketoestern und Ammoniak in bekannter Weise die entsprechenden β -Aminocrotonsäureester (IV) hergestellt. Diese sind als vinyloge Säureamide aufzufassen, die sich mit β -Alaninmethylester-chlorhydrat in prinzipiell gleicher Weise „umamidieren“ lassen wie einfache primäre Säureamide mit Salzen von Aminen⁷⁾. Die Reaktion verläuft bei den β -Aminocrotonsäureestern bereits unter besonders milden Bedingungen (siedendes

³⁾ A. TREIBS u. A. OHORODNIK, Liebigs Ann. Chem. **611**, 139 (1958).

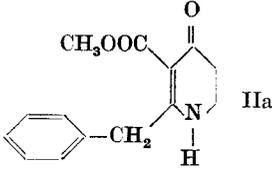
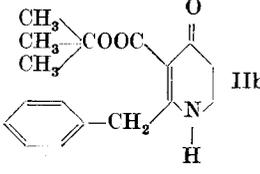
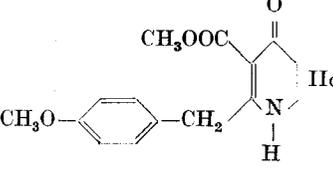
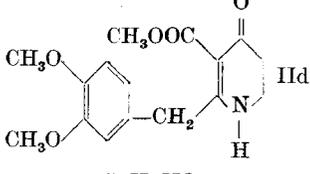
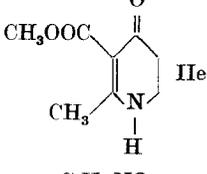
⁴⁾ M. VISCONTINI, Helv. chim. Acta **35**, 2280 (1952).

⁵⁾ H. HUNSDIECKER, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 447 (1942).

⁶⁾ A. GROB u. P. ANKLI, Helv. chim. Acta, **32**, 2018 (1949).

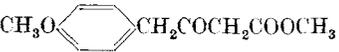
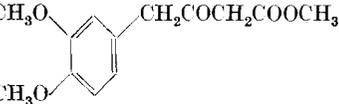
⁷⁾ A. GALAT u. G. ELION, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1566 (1943).

Tabelle 1

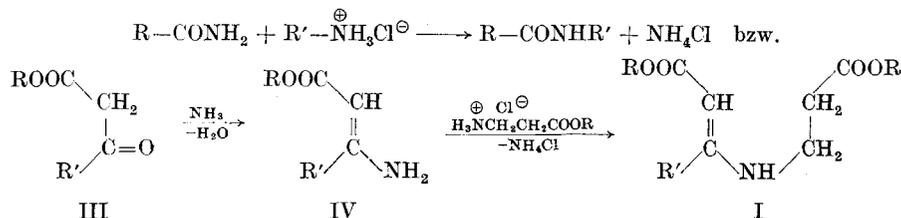
Verbindung, Formel, Molgewicht	F. °C umkrist. aus:*)	Ausb. %	λ_{\max} (in CH_3OH) $\text{m}\mu$	ϵ_{\max} $\cdot 10^3$	ber.: C H N gef.: C H N
 <p>IIa</p> <p>$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (245,27)</p>	116—118 (EgE)	84	243 308	7,6 14,3	68,55 6,16 5,71 68,51 6,50 5,60
 <p>IIb</p> <p>$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (287,35)</p>	155—158 (CH_3OH)	70	244 310	6,4 14,9	71,05 7,37 4,87 71,08 7,32 4,84
 <p>IIc</p> <p>$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (275,29)</p>	124—125 (EgE)	75,5	246 305	6,5 11,4	65,44 6,22 5,09 65,70 6,24 4,57
 <p>II d</p> <p>$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305,32)</p>	129—131 (EgE)	70	231 307	6,5 8,1	62,94 6,27 4,59 63,19 6,11 4,66
 <p>IIe</p> <p>$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (169,18)</p>	142—145 (THF)	80	244 297	9,0 13,8	56,79 6,55 8,28 56,82 6,51 8,48

*) EgE = Essigester THF = Tetrahydrofuran

Tabelle 2

Verbindung, Formel, Molgewicht	Kp. °C u. (Torr)	Ausb. %	n_D^{25}	ber.: C gef.: C	ber.: H gef.: H
 IIIb $C_{14}H_{18}O_3$ (234,28)	95—98/0,05 F. 36—39°	42		71,77 71,82	7,74 7,80
 IIIc $C_{13}H_{14}O_4$ (222,23)	108—111/0,03	58	1,5222	64,85 64,68	6,35 6,36
 IIIId $C_{13}H_{16}O_5$ (252,26)	130/0,01	49	1,5289	61,89 62,00	6,39 6,55

Methanol) mit ausgezeichneten Ausbeuten:



Zur Darstellung des β -Alaninmethylester erwies sich eine von M. BRENNER⁸⁾ in anderen Fällen erfolgreich angewandte Variante der FREUDENBERG-Veresterung als sehr günstig. Es werden so auch bei größeren Ansätzen gute und reproduzierbare Ausbeuten erhalten im Gegensatz zum Verfahren nach J. H. WILLIAMS und Mitarbeitern⁹⁾.

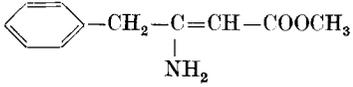
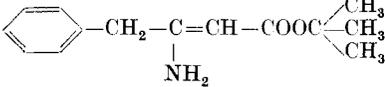
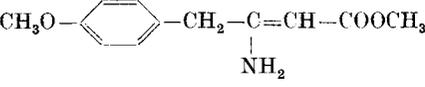
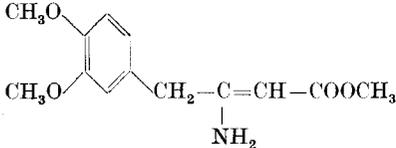
Die neusynthetisierten Enaminester IV bzw. I werden in Tab. 3 bzw. 4 aufgeführt.

Die DIECKMANN-Kondensation der Enaminester I ist sehr bemerkenswert, weil der Ringschluß einheitlich im Sinne der Formulierung I \rightarrow II verläuft. Bei der analogen Umsetzung gesättigter Dicarboxyester kann dagegen jede der beiden Carboxylgruppen als Esterkompo-

⁸⁾ M. BRENNER u. W. HUBER, Helv. chim. Acta **36**, 1109 (1953).

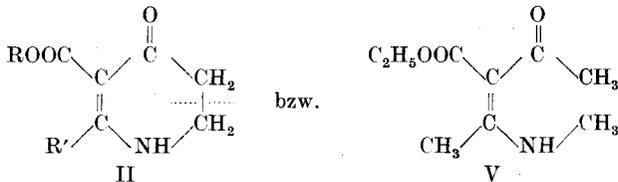
⁹⁾ B. R. BAKER, R. E. SCHAUB, M. V. QUERRY u. J. H. WILLIAMS, J. org. Chemistry **17**, 97 (1952).

Tabelle 3

Verbindung, Formel, Molgewicht	F. °C	Ausb. %	ber. N: gef. N:
 IV a C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ (191,22)	42—43	95	7,33 7,40
 IV b C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ (233,30)	flüssig Kp. 120°/0,01 Torr	80	6,00 6,11
 IV c C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ (221,25)	58,5—59,5	75	6,33 6,48
 IV d C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ (251,27)	92—94	72,5	5,57 5,70

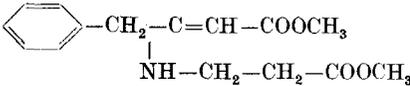
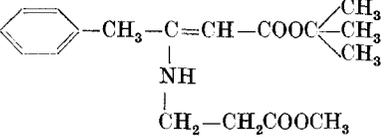
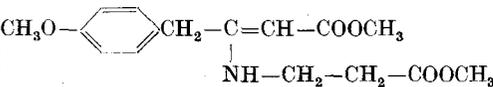
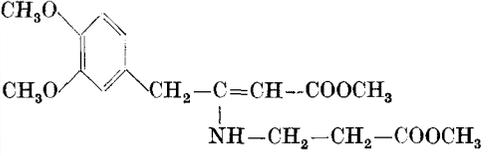
nente fungieren, so daß häufig ein Gemisch zweier isomerer cyclischer β -Ketoester entsteht. Wir werden auf diesen Punkt weiter unten kurz zurückkommen. Die angenommene Richtung des DIECKMANN-Ringschlusses ließ sich auf mehreren Wegen beweisen.

1. Während alle β -Aminocrotonsäureester ein typisches Maximum im UV-Spektrum bei etwa 275—290 $m\mu$ zeigen, besitzen die Ringschlußprodukte II zwei ausgeprägte Maxima bei etwa 245 $m\mu$ und um 300 $m\mu$. Das erste entspricht dabei recht genau dem Maximum in einem hoch enolsierten β -Ketoester, während das langwellige fast völlig mit dem Absorptionsmaximum eines α,β -ungesättigten β -Alkylaminoketons übereinstimmt. Im übrigen ist das spezielle π -Elektronensystem der Dihydropyridonester II bekannt, da es auch im α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäureäthylester V enthalten ist, dessen Konstitution gesichert ist¹⁰⁾:



¹⁰⁾ E. BENARY, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3922 (1909).

Tabelle 4

Verbindung, Formel, Molgewicht	F. °C umkrist. aus	Ausb. %	λ_{\max} ϵ_{\max} (in CH ₃ OH) · 10 ³ m μ	ber.: N gef.: N
 I a C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ (277,31)	41—42 (Ä/PÄ)	90	288 24,0	5,05 5,06
 I b C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ (319,39)	64—65 (Ä/PÄ)	70	288 26,8	4,39 4,51
 I c C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ (307,34)	56—58 Ä/(PÄ)	73,5	285 22,0	4,53 4,55
 I d C ₁₇ H ₂₃ NO ₆ (337,36)	54—57 (iso- Propanol)	72,5	286 23,5	4,15 4,31

Die Verbindung V wurde deshalb zum spektralen Vergleich herangezogen, vgl. Abb. 1. Man erkennt eine ausgezeichnete Übereinstimmung¹¹⁾.

2. Die Lage der Doppelbindung wird dadurch bewiesen, daß der 2-Benzyl-5,6-dihydropyridon-(4)-carbonsäure-(3)-methylester (IIa) bei mehrtägigem Stehen mit Wasserstoffperoxyd in verdünnter Essigsäure Phenyllessigsäure liefert.

¹¹⁾ Die Abweichung bei IIa im Gebiet um 220 m μ beruht auf der hier starken Absorption des Phenylrestes.

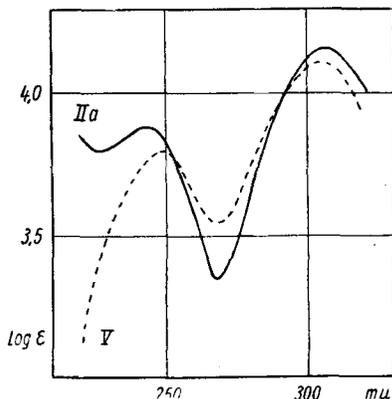
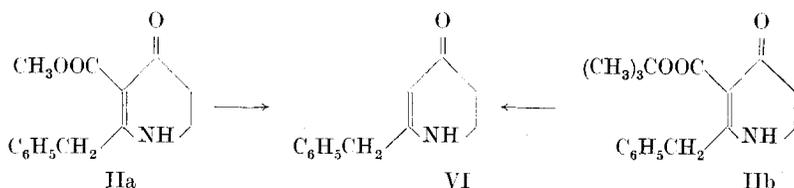


Abb. 1. UV-Spektren des 2-Benzyl-3-carbomethoxy-5,6-dihydro-4-piperidons (II a) und des 2-Acetyl-3-methylamino-crotonsäureäthylesters (V) (in Methanol)

3. Setzt man den 4-Phenyl-acetessigsäure-tert.-butylester (III b) mit β -Alaninmethylester in der oben beschriebenen Weise um und cyclisiert den entstandenen Enaminester (Ib), erhält man den 2-Benzyl-5,6-dihydro-pyridon-(4)-carbonsäure-(3)-tert.-butylester (IIb). Dieser Ester läßt sich analog bekannten Fällen¹²⁾ einer Decarboxylierung nach HAUSER¹³⁾ im wasserfreien Medium (Benzol/Toluolsulfonsäure) unterwerfen, wobei das leicht nachweisbare Isobuten neben Kohlendioxid eliminiert wird und das interessante 2-Benzyl-5,6-dihydropyridon-(4) (VI) entsteht:



Der gleiche Stoff VI läßt sich nun auch durch saure oder alkalische Ketonspaltung des 2-Benzyl-5,6-dihydropyridon-(4)-carbonsäure-(3)-methylesters (IIa) erhalten, über die an anderer Stelle genauer berichtet werden soll.

Da beide Ausgangsester (IIa bzw. IIb) das gleiche UV-Spektrum zeigen und die Stellung der mit tert.-Butanol veresterten Carboxylgruppe durch die Synthese festliegt, erscheint die angenommene Richtung des Ringschlusses hinreichend gesichert.

Im Zusammenhang mit den vorangegangenen Erörterungen ist es von Interesse, daß U. SCHMIDT¹⁴⁾ Dihydropyridonester der Struktur II erhalten haben will, indem er Acrylsäureäthylester auf den β -Aminocrotonsäureäthylester unter Cyclisierungsbedingungen einwirken ließ (genauere Angaben werden nicht gemacht). Wir halten eine solche Reaktion nicht für wahrscheinlich. In der ersten Reaktionsstufe muß vielmehr eine MICHAEL-Addition des Acrylesters an den β -Aminocrotonsäureester stattfinden. Solche Reaktionen sind jedoch in erheblicher Zahl bekannt¹⁵⁾. In allen diesen Fällen erfolgt die Addition der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung an das Enamin nicht am Stickstoff, sondern am Kohlenstoffatom C², das tatsächlich stärker basisch ist, wie auch die Reaktion mit Säuren beweist, die ebenfalls zur Protonisierung des Kohlenstoffatoms C² führt¹⁶⁾.

¹²⁾ A. TREIBS, K. HINTERMEIER, Chem. Ber. **87**, 1163 (1954).

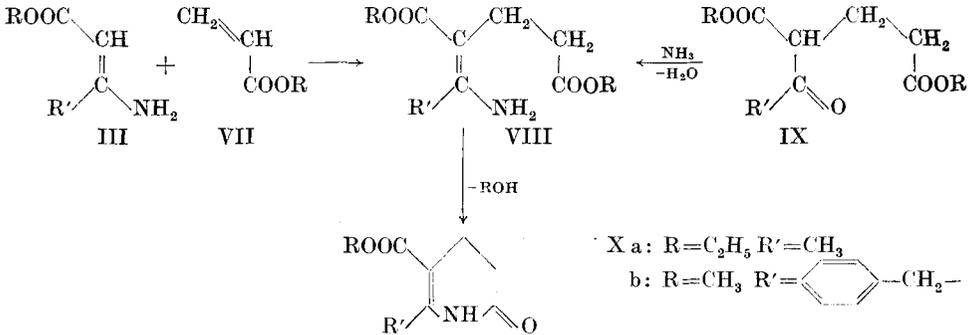
¹³⁾ D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN u. CH. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1286 (1944).

¹⁴⁾ Vgl. Fußnote 2, S. 294.

¹⁵⁾ E. KNOEVENAGEL u. A. FRIES, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 767 (1898); vgl. H. HENECKA, Die Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen, Springer-Verlag **1950**, S. 280.

¹⁶⁾ B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2873 (1956); N. J. LEONARD, F. P. HAUCK jr., J. Amer. chem. Soc. **79**, 5279 (1957); G. OPITZ, H. HELLMANN u. H. W. SCHUBERT, Liebigs Ann. Chem. **623**, 617 (1959).

Die Reaktion zwischen Acrylester und β -Aminocrotonsäureester sollte deshalb vielmehr nach der formulierten Reaktionsfolge ablaufen und nicht ein Derivat des 4-Pyridons sondern ein solches des 6-Pyridons liefern:



Das ist auch tatsächlich der Fall. In den von uns geprüften zwei Fällen entstehen die Dihydro-pyridon-(6)-Derivate Xa bzw. Xb. Das läßt sich leicht beweisen, da die gleichen Verbindungen auch in unzweideutiger Weise aus dem MICHAEL-Addukt IX von Acrylester an den betreffenden β -Ketoester durch Einwirkung von Ammoniak erhalten werden können (IX \rightarrow VIII \rightarrow X). Das 2-Methyl-3-carbäthoxy-4,5-dihydropyridon-(6) (Xa) ist außerdem seit langer Zeit bekannt¹⁷⁾; es erweist sich als identisch mit dem Produkt der Reaktion III \rightarrow Xa.

Das UV-Spektrum sowohl von Xa wie auch von Xb (aus 4-Phenyl-3-aminocrotonsäuremethyl ester und Acrylester in Gegenwart von Natriumalkoholat) zeigt übereinstimmend mit der obigen Formulierung lediglich den reinen Typ eines β -Aminocrotonsäureesters, das heißt ein einziges Maximum bei etwa 280 $m\mu$, vgl. Abb. 2, und hat keine Ähnlichkeit mit den Spektren der authentischen Dihydropyridon-(4)-Derivate II.

In ganz ähnlicher Weise, wie der Kohlenstoff C² im β -Aminocrotonsäureester als Zentrum der stärksten Basizität bzw. Nucleophilie bei der MICHAEL-Addition mit Acrylester in Reaktion tritt, ist er auch in den Enaminestern I prädestiniert, bei der DIECKMANN-Cyclisierung zu II

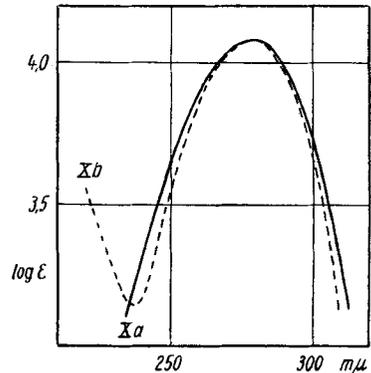


Abb. 2. UV-Spektren des 2-Methyl-3-carbäthoxy-4,5-dihydro-6-pyridons (X a) und des 2-Benzyl-3-carbomethoxy-4,5-dihydro-6-pyridons (X b) (in Methanol)

¹⁷⁾ W. O. EMERY, J. Amer. chem. Soc. 13, 351 (1891).

als Methylenkomponente zu fungieren. Die beobachtete Vorzugsrichtung beim Ringschluß findet so eine plausible Erklärung.

Die Dihydropyridonester II sind relativ stabile Verbindungen, offensichtlich infolge weitgehender Delokalisation der π -Elektronen, etwa im Sinne der Formulierung IIA. In diese Delokalisierung der π -Elektronen scheint die Ketocarbonylgruppe in viel stärkerem Maße einbezogen zu sein als die relativ wenig beeinflusste Estercarbonylgruppe. Das geht aus dem IR-Spektrum hervor, das die normale Carbonylfrequenz des α,β -ungesättigten Esters zeigt (1715 cm^{-1}), während die Ketonbande mit 1575 cm^{-1} außerordentlich weit nach kleineren Wellenzahlen verschoben ist. Übereinstimmend damit findet sich die NH-Valenzschwingung bei 3200 cm^{-1} .

Entsprechend dieser Stabilität können die schwerer löslichen Dihydropyridonester II aus ihren Lösungen in Mineralsäure unverändert wieder ausgefällt werden, sie sind unter gewissen Bedingungen mit hohen Ausbeuten decarboxylierbar und ohne Ringsprengung zu Piperidon-Derivaten hydrierbar. Ihr Charakter als cyclische Acetessigester kommt darin zum Ausdruck, daß sie mit Phenylhydrazin in die betreffenden Pyrazolone übergehen. Über einige dieser Umsetzungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die niedrigen Glieder mit einem aliphatischen Rest in 2-Stellung sind leicht löslich in Wasser, so daß zu ihrer Isolierung spezielle Bedingungen zweckmäßig sind, die im experimentellen Teil beschrieben werden.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzisch „Boetius“ bestimmt, sie sind korrigiert.

Die Analysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der TH Dresden angefertigt.

β -Ketoester (III) (vgl. Tabelle 2)

26,5 g (1,1 Mol) Magnesium werden in einem 2-Liter-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler unter Feuchtigkeitsausschluß mit 50 ml abs. Alkohol und 5 ml CCl_4 übergossen. Nachdem die erste heftige Reaktion abgeklungen ist, setzt man aus dem Tropftrichter ein Gemisch von 1 Mol Acetessigsäureäthylester (bzw. -tert.-butylester), 100 ml abs. Alkohol und 400 ml abs. Äther so zu, daß die Mischung stets lebhaft siedet. Nachdem praktisch alles Magnesium aufgelöst ist, wird unter Köhlen in Eis-Kochsalzmischung 1 Mol des betreffenden Säurechlorids in 100 ml abs. Äther zugetropft, wobei die Innentemperatur nicht über $+5^\circ$ steigen soll. Nach weiterem einstündigen Röhren und Stehen über Nacht zersetzt man unter Eis-Kühlung mit verd. Schwefelsäure (400 ml Eiswasser + 25 ml konz. Schwefelsäure). Die Ätherschicht wird abgetrennt, die wäßrige Phase noch zweimal ausgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser annähernd neutral gewaschen¹⁸⁾, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther — zuletzt bei 12 Torr — aus dem Wasserbad abgedampft.

¹⁸⁾ Im Falle der Ester des tert.-Butanols entsäuert man völlig mit NaHCO_3 -Lösung.

Der rohe gelb bis hellrot gefärbte Acylacetessigeste wird ohne Reinigung mit 56 g (1 Mol) Ätzkali in 500 ml Methanol versetzt und die Lösung über Nacht stehen gelassen. Dann gießt man auf etwa 3 Liter Eis + 27 ml konz. Schwefelsäure¹⁹⁾ und extrahiert das sich abscheidende Öl viermal mit je 200 ml Tetrachlorkohlenstoff. Die vereinigten Extrakte werden mehrfach mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser einen p_H -Wert von etwa 5 zeigt, über Natriumsulfat getrocknet und der Tetrachlorkohlenstoff auf dem Wasserbad unter schwachem Vakuum abgedampft. Den Rückstand destilliert man durch eine 25 cm lange VIGREUX-Kolonnen an der Ölpumpe. Nach einem beträchtlichen Vorlauf des betreffenden Phenylacetessigesters erhält man die in Tab. 2 angeführten substituierten 4-Phenylacetessigestere.

β -Aminocrotonsäureester (IV) (vgl. Tabelle 3)

In den betreffenden β -Ketoester wird unter Zusatz einer katalytischen Menge NH_4NO_3 in einem offenen ERLNMEYER-Kolben bei 80° sechs Stunden ein lebhafter Ammoniak-Strom eingeleitet. Dann versetzt man die noch warme Mischung mit absolutem Äther (60 ml pro Mol β -Ketoester) und filtriert von den unlöslichen Bestandteilen ab. Die flüssigen β -Aminocrotonsäureester werden durch Destillation gereinigt; bei den festen versetzt man bis zur Trübung mit Petroläther, impft an und läßt langsam auskristallisieren. Die Verbindung IV d ist in Äther schwer löslich, sie wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Nähere Angaben über die neu hergestellten Verbindungen enthält Tab. 3.

β -Alanin-methylester-chlorhydrat²⁰⁾

In einem 1-Liter-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Innenthermometer erwärmt man ein Gemisch von 300 g (2 Mol) Phthalimid guter Qualität, 130 ml Dimethylformamid und 130 g (etwa 2,5 Mol) Acrylnitril unter Rühren auf 60°. Bei dieser Temperatur werden durch den Kühler 4 ml 50 proz. Kalilauge auf einmal zugesetzt, worauf die Reaktion anzuspriegen pflegt (Temperaturanstieg). Sollte dies ausbleiben, muß mehr Katalysator zugefügt werden. Durch die stark exotherme Reaktion steigt die Reaktion auf etwa 130° an und es entsteht gleichzeitig eine klare Lösung. Um die Reaktion zu vervollständigen, wird noch 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und dann die noch heiße Lösung²¹⁾ in etwa zwei Liter kaltes Wasser gegossen. Das β -Phthalimidopropionitril scheidet sich in quantitativer Ausbeute ab (F. 150°). Es wird filtriert und mit Wasser gewaschen.

Der Rückstand wird in einem 3-Liter-Rundkolben mit 900 ml 20proz. Salzsäure etwa fünf Stunden zum Sieden erwärmt. Die bei der Hydrolyse gebildete Salzsäure fällt

¹⁹⁾ Bei der Darstellung des 4-Phenylacetessigsäure-tert.-butylester wird besser auf 3 Liter Eis + 90 ml Eisessig gegossen, wobei sich das Reaktionsprodukt hinreichend rein kristallin abscheidet. Die in Tab. 2 angeführte Ausbeute von 42% bezieht sich auf so gewonnenes Produkt; sie ist nicht optimal, da die Zersetzungsmischung noch ölige Anteile enthält, aus denen weiterer β -Ketoester gewinnbar ist.

²⁰⁾ Nach dem gleichen Verfahren läßt sich auch freies β -Alanin gewinnen, wenn man die vereinigten Methanol-Extrakte des Phthalimidopropionitril-Hydrolysats mit zwei Mol Tri-n-butylamin versetzt. Das β -Alanin fällt dabei sofort rein aus (Ausbeute 80% bezogen auf Phthalimid), während Tri-n-butylamin-chlorhydrat im Methanol gelöst bleibt.

²¹⁾ Läßt man zu weit abkühlen, kristallisiert das Produkt im Kolben und ist schwer aus diesem entfernbar.

nach etwa 4 Stunden schlagartig aus und verursacht starkes Stoßen, so daß der Kolben gut gesichert werden muß. Man gießt noch heiß in ein Becherglas und läßt unter Rühren erkalten. Die ausgefallene Phthalsäure wird abfiltriert und gut mit kaltem Wasser gewaschen. Die wäßrige Lösung einschließlich des Waschwassers wird auf dem siedenden Wasserbad bei 12 Torr abgedampft und der Rückstand 2 Stunden bei 12 Torr und 100° getrocknet. Zum noch heißen Rückstand gibt man 150 ml Methanol und schüttelt bis zum Zerfall der kompakten Masse. Dabei wird das β -Alanin-chlorhydrat gelöst, während die Hauptmenge des gebildeten Ammoniumchlorids zurückbleibt. Man saugt ab und behandelt den Filtrerrückstand noch zweimal in der gleichen Weise mit je 100 ml Methanol. Die vereinigten Methanolextrakte werden in einem 2-Liter-Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Chlorcalciumrohr gegeben und unter guter Kühlung mit Eis/Kochsalz 200 ml (328 g, 2,75 Mol) Thionylchlorid so zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über -5° steigt. Die Mischung bleibt 30–40 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann wird aus dem Wasserbad im Vakuum zur Trockne gedampft und anschließend noch 1 Stunde im siedenden Wasserbad bei 12 Torr belassen. Der halb feste aus β -Alaninesterchlorhydrat und Resten Ammonchlorid bestehende Rückstand wird möglichst schnell in 400 ml abs. Äthanol unter Rückfluß gelöst, auf dem Heißwassertrichter filtriert, wobei ungelöstes Ammonchlorid zurückbleibt, und das Filtrat nach Zusatz von 450 ml Aceton der Kristallisation überlassen. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Aceton und Äther gewaschen.

Ausbeute 166–188 g (59–67%, bezogen auf Phthalimid), F. 95–96.

Enaminester (I) (vgl. Tabelle 4)

Äquimolare Mengen des betreffenden β -Aminocrotonsäureesters (IV) und β -Alaninmethyl ester-chlorhydrat werden in Methanol (200 ml bei Ansätzen von jeweils einem Mol) unter Rühren und Rückfluß drei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt²²⁾. Bereits wenige Minuten nach Beginn der Reaktion beginnt sich Ammonchlorid abzuschcheiden. Nach Abkühlen wird filtriert, der Rückstand mit absolutem Äther gewaschen und die vereinigten Lösungen auf dem Wasserbad abgedampft. Den Rückstand extrahiert man mit abs. Äther (150 ml bei molaren Ansätzen), fügt der erwärmten Lösung Petroläther bis zur Trübung zu, impft an und läßt langsam kristallisieren. Flüssige Enamine werden in der üblichen Art durch Destillation gereinigt. Über die erhaltenen Produkte unterrichtet Tab. 4.

Ringschluß zu den 2-Alkyl-5,6-dihydro-4-pyridon-3-carbonsäureestern. (II) (vgl. Tabelle 1)

1 Mol des betreffenden Enaminesters (I) wird in 450 ml abs. Methanol²³⁾ gelöst, zu einer Lösung von 1,1 Mol Natrium in 300 ml abs. Methanol gegeben und 8 Stunden unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß gekocht, wobei man gleichzeitig einen langsamen Strom trockenen Stickstoffs in die Lösung leitet. Dann dampft man das Methanol auf siedendem Wasserbad ab, zuletzt in der Weise im Vakuum, daß sich der Kolbenrückstand möglichst stark aufbläht. Dadurch wird die anschließende Zersetzung wesentlich

²²⁾ Beim 4-Phenyl-4-aminocrotonsäure-tert.-butylester wird besser abs. Äthanol verwendet.

²³⁾ Bei Verwendung von Äthanol erhält man die umgeesterten Produkte. Der 2-Benzyl-5,6-dihydro-4-pyridon-3-carbonsäure-tert.-butylester wurde in abs. Äthanol anstatt Methanol cyclisiert, um die Gefahr einer Umesterung zu verringern.

erleichtert. Der Rückstand wird langsam mit verdünnter Essigsäure (1,1 Mol in 750 ml Wasser) unter Kühlen und Schütteln versetzt, wobei die wasserunlöslichen 2-Benzyl-substituierten Produkte kristallin ausfallen.

Bei den Dihydropyridoncarbonsäureestern mit aliphatischem Rest in 2-Stellung, die wasserlöslich sind, versetzt man den Abdampfrückstand mit 1,1 Mol Eisessig in 1000 ml Methylenchlorid. Aus der entstehenden klaren Lösung wird das Natriumacetat durch Zusatz von 60 ml (3,3 Mol) Wasser und einigen Kristallen Natriumacetat-Trihydrats als Trihydrat abgeschieden.

Schließlich dampft man das Methylenchlorid ab und erhält den gewünschten Ester als Rückstand.

Zuletzt wird umkristallisiert. Nähere Angaben enthält Tab. 1.

2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyridon-(6) (Xa) bzw.

2-Benzyl-3-carbomethoxy-5,6-dihydropyridon-(6) (Xb)

0,02 Mol des betreffenden β -Aminocrotonsäureesters (IIIa bzw. β -Aminocrotonsäure-äthylester) und 2,5 g (0,025 Mol) Acrylester werden in einer Lösung von 0,6 g (0,026 Mol) Natrium in 30 ml des dem im Endprodukt vorhandenen abs. Alkohols (Methanol bzw. Äthanol) 8 Stunden unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß in Stickstoff-Atmosphäre gekocht. Dann dampft man ab, zuletzt im Vakuum, und versetzt den Rückstand mit 1,6 ml Eisessig, wobei sofort Kristallisation eintritt.

Das Produkt wird aus Essigester umkristallisiert.

Xa: F. 156°; der Mischschmelzpunkt mit authentischem Material¹⁷⁾ gibt keine Depression. Ausbeute 80%.

λ_{\max} 279 $m\mu$ $\epsilon = 12,3 \cdot 10^3$ (in Methanol)
 $C_9H_{13}NO_3$ (183,20) ber.: C 59,00; H 7,15; N 7,65;
 gef.: C 59,00; H 7,14; N 7,60.

Xb: F. 108–110°; der Mischschmelzpunkt mit IIa, F. 116–118°, gibt Depression. Ausbeute 70%.

λ_{\max} 278 $m\mu$ $\epsilon = 11,9 \cdot 10^3$ (in Methanol).
 $C_{14}H_{15}NO_3$ (245,27) ber.: C 68,55; H 6,16; N 5,71;
 gef.: C 68,78; H 6,66; N 5,69.

Dresden, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule.

Bei der Redaktion eingegangen am 24. Juni 1960.