

Synthesen von Heterocyclen, 77. Mitt.:

Eine Synthese von N-Aryl-4-hydroxy-pyridonen-(2)

Von

E. Ziegler und **G. Kleineberg**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 25. Mai 1965)

Anile, die in α -Stellung zur C=N-Doppelbindung Methyl- oder Methylengruppen tragen, reagieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu N-Aryl-4-hydroxy-pyridonen-(2). Die in Stellung 3 nicht substituierten Derivate erhält man durch Entbenzylierung der 3-Benzyl-pyridone-(2).

Aniles with a methyl or methylene group in α -position to the C=N bond react with monosubstituted malonyl chlorides to N-aryl-4-hydroxy-pyridones-(2). Derivatives which are unsubstituted in position 3 are obtained by debenzilation of the 3-benzyl-4-hydroxy-pyridones-(2) with AlCl_3 .

Primäre und sekundäre Enamine reagieren mit Kohlensuboxid zu Derivaten des 4-Hydroxy-pyridons¹. Anile, die in α -Stellung zur C=N-Doppelbindung Methyl- oder Methylengruppen haben, kondensieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden ebenfalls zu 4-Hydroxy-pyridonen.

So reagiert Acetophenonanil bei 120° entweder direkt oder auch in Lösung (Toluol) mit Benzylmalonylchlorid zum 1,6-Diphenyl-3-benzyl-4-hydroxy-pyridon-(2) (II).

Das IR-Spektrum von II zeigt in Nujolverreibung eine Bande bei 3,85 μ (OH, stark assoziiert). Die Carbonylbande liegt bei 6,12 μ und Banden bei 6,25, 6,29 und 6,35 μ weisen auf Phenyl hin. Eine starke Absorption bei 6,47 μ ist auf die C=C-Ringschwingung des Heteroringes zurückzuführen. In Dioxanlösung liegt die C=O-Bande bei 6,04 μ . Diese geringfügige Verschiebung zu einer höheren Frequenz beim Übergang vom festen zum gelösten Zustand

¹ E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

steht in Übereinstimmung mit den Daten anderer spannungsfreier Ringlactame².

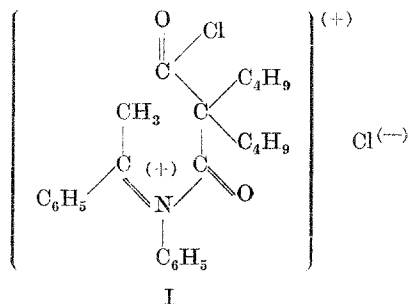
Im UV-Spektrum wird in Methanol ein Max. bei 304 m μ (log ϵ = 4,03) beobachtet. Eine neue Bande bei ca. 240 m μ tritt in alkal. Lösung auf, die auf eine für die 4-Hydroxy-2-pyridonstruktur erwartete Anionbildung zurückzuführen ist.

Die Mikrotitration von II liefert pK_{MCS} 9,06 und ein Äquivalentgewicht von 348 (ber. 353).

Tabelle 1. N-Aryl-4-hydroxy-2-pyridone

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausb., % d. Th.
II	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	44,0
III	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	55,7
IV	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ (CH ₃) (p)	CH ₂ -C ₆ H ₅	81,7
V	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ (CH ₃) (p)	C ₄ H ₉	42,0
VI	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ (CH ₃) (p)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	65,9
VII	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	38,2
VIII	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	39,4
IX	H	<i>sec.</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	21,0
X	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	66,2

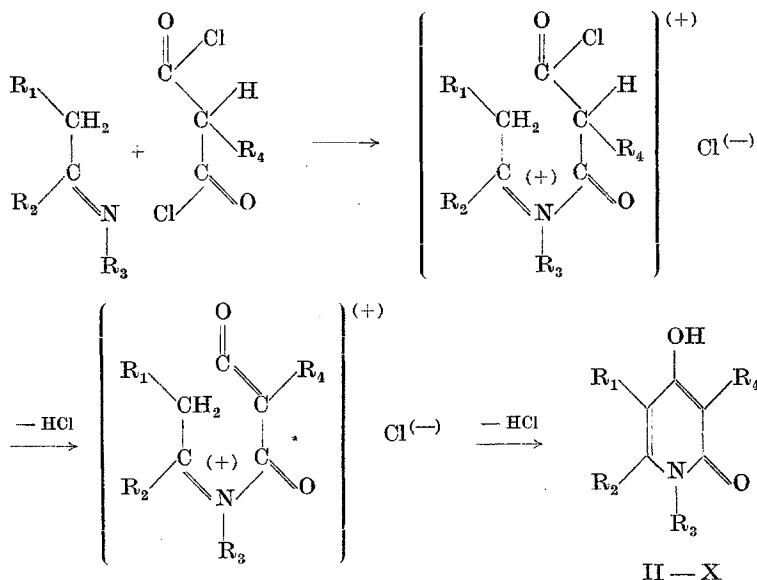
Beim Zusammenbringen der oben erwähnten Komponenten in Toluol tritt ein salzartiges Addukt, welches sehr zersetzlich ist, auf. Erst nach längerem Erhitzen setzt allmählich unter HCl-Entwicklung Lösung und Ringschluß ein. Dibutyl-malonylchlorid gibt hingegen mit Acetophenon-anil einen stabilen Immoniumkomplex, der aber keine Neigung zum Ringschluß zeigt. Daraus ist ersichtlich, daß das Vorhandensein eines H-Atoms am Malonylrest für den Ablauf der Cyclisierungsreaktion notwendig ist.



Neben diesen Voraussetzungen darf die Aromatisierungstendenz und der damit verbundene Energiegewinn als entscheidender Faktor für die Bildung von N-Aryl-4-hydroxy-pyridonen-(2) aus monosubst. Malonsäure-

² L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Darmstadt 1955, S. 168, Anm. 1.

chloriden und α -Methylen-azomethinen angesehen werden. Für die Synthese der Hydroxy-pyridone wird daher folgender Mechanismus vorgeschlagen:



Diese Ansicht über den Reaktionsverlauf wird durch eine Reihe von Beobachtungen gestützt, die von *E. Ziegler* und Mitarb.³⁻⁶ an Umsetzungen von Malonsäurechloriden und Malonsäureestern mit verschiedenen Verbindungstypen angestellt worden sind. Auch die Synthese von Pyrononderivaten nach *Davis, Elvidge* und *Foster*⁷ kann in diese Betrachtungen einbezogen werden, obgleich die genannten Autoren einem etwas abgewandelten Mechanismus den Vorzug geben.

Der von uns aufgefundene Weg zur Darstellung von 4-Hydroxypyridonen gestattet es, wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, eine Reihe von in den Stellen 1, 3, 5 und 6 substituierten Derivaten herzustellen.

Versuche, diese Reaktion auf das Malonylchlorid zu übertragen, schlugen jedoch fehl. Diese Lücke kann aber durch thermische Behandlung der in 3-Stellung durch einen Benzylrest substituierten Verbindung II mit AlCl_3 geschlossen werden, denn bei 160° findet Entbenzylierung zu X statt.

³ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **86**, 506 (1955); **87**, 212, 218 und 503 (1956); **89**, 323 (1958).

⁴ *E. Ziegler*, *G. Kleineberg* und *H. Meindl*, Mh. Chem. **94**, 544 (1963).

⁵ *G. Kleineberg* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **94**, 502 (1963).

⁶ *E. Ziegler* und *H. Meindl*, Mh. Chem. **95**, 1318 (1964).

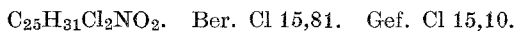
⁷ *S. J. Davis*, *J. A. Elvidge* und *A. B. Foster*, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3638.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet. Dank sagen möchten wir auch Herrn Dr. R. W. Schmid, Basel, für die Durchführung und Auswertung der verschiedenen Spektren.

Experimenteller Teil

1. Addukt I

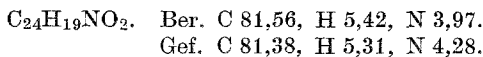
2 g Acetophenonanil und 2,5 g Di-n-butyl-malonylchlorid werden in 20 ml Benzol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels reibt man den Rückstand mit Trichloräthylen bzw. Benzol an und führt die so erhaltenen Kristalle direkt der Analyse zu. Ausb. 1 g (22,3% d. Th.), Schmp. um 180°.



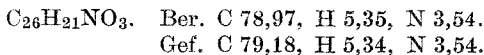
2. 1,6-Diphenyl-3-benzyl-4-hydroxy-pyridon-(2) (II)

a) 2 g Acetophenonanil und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden in 20 ml Toluol 90 Min. lang erhitzt, wobei sich das vorerst gebildete Addukt unter HCl-Entwicklung löst. Nach Einengen der Lösung fallen nach einiger Zeit Kristalle an. Aus Nitrobenzol farblose Spieße vom Schmp. 286—287°. Ausb. 1,5 g II (42,4% d. Th.).

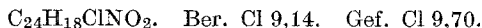
b) Man erhitzt die Ausgangskomponenten ohne Lösungsmittel 30 Min. auf 120° und reibt das amorphe Rohprodukt mit Benzol an. Ausb. 1,1 g (31,2% d. Th.).



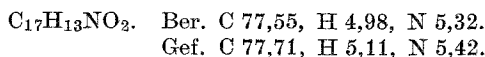
Beim Erhitzen des Pyridons in Ac₂O (1 Stde.) im Beisein von etwas Na-acetat bildet sich 1,6-Diphenyl-3-benzyl-4-acetoxy-pyridon-(2) in quantitat. Ausbeute. Aus Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 153—154°.



Versetzt man 1 g II in 3 ml Dioxan mit 0,4 ml SO₂Cl₂, so tritt lebhaftere Reaktion ein. Nach Zusatz von H₂O scheidet sich ein Öl ab, welches alsbald kristallisiert. Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 174°. Ausb. an 1,6-Diphenyl-3-chlor-3-benzyl-4-oxo-3,4-dihydro-pyridon-(2) 1,1 g (97% d. Th.).



Mit Zn-Staub in Eisessig findet Reduktion zu II statt. Beim kurzen Erhitzen (3 Min.) von 0,4 g II mit 0,6 g AlCl₃ auf 160° setzt Entbenzylierung ein. Nach Zersetzen der Schmelze und Umfällen aus NaOH—HCl wird das Produkt in Äthanol aufgenommen und mit H₂O wieder gefällt. Aus Nitrobenzol farblose Tafeln, die sich bei ca. 308° zersetzen. Ausb. 0,2 g 1,6-Diphenyl-4-hydroxy-pyridon-(2) (X, 66,2% d. Th.).



3. *1,6-Diphenyl-3-isopropyl-4-hydroxy-pyridon-(2) (III)*

Man läßt 2 g Acetophenonanil und 1,8 g Isopropylmalonylchlorid in 25 ml Benzol 1 Stde. unter Rückfluß aufeinander einwirken. Das Rohprodukt wird wiederholt mit verd. NaOH behandelt und der Auszug angesäuert. Aus Nitrobenzol farblose Plättchen vom Schmp. 325°. Ausb. 1,7 g (55,7% d. Th.).

$C_{20}H_{19}NO_2$. Ber. C 78,66, H 6,27. Gef. C 78,47, H 6,29.

4. *1-(p-Tolyl)-3-benzyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyridon-(2) (IV)*

Zu 2,1 g Acetophenon-p-tolyimid in 25 ml Benzol werden 2,3 g Benzylmalonylchlorid tropfenweise zugegeben. Dann erhitzt man 45 Min. lang unter Rückfluß (HCl-Entwicklung). Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand einige Male aus NaOH/HCl umgefällt. Aus Nitrobenzol farblose Tafeln vom Schmp. 299—300°. Ausb. 3,0 g (81,7% d. Th.).

$C_{25}H_{21}NO_2$. Ber. C 81,72, H 5,76. Gef. C 81,88, H 5,94.

0,4 g IV werden, wie unter 2. beschrieben, acetyliert. Aus wenig Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 147—149°. Die Umsetzung zum *Acetat* verläuft quantitativ.

$C_{27}H_{23}NO_3$. Ber. C 79,20, H 5,66, N 3,42.
Gef. C 79,73, H 5,94, N 3,49.

5. *1-(p-Tolyl)-3-(n-butyl)-4-hydroxy-6-phenyl-pyridon-(2) (V)*

2,1 g Acetophenon-p-tolyimid werden mit 2,0 g n-Butylmalonylchlorid in 35 ml Benzol, wie unter 4. beschrieben, zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die Reaktionszeit beträgt $2\frac{1}{2}$ Stdn. Aus Nitrobenzol farblose Plättchen vom Schmp. 295—297°. Ausb. 1,4 g (42% d. Th.).

$C_{22}H_{23}NO_2$. Ber. C 79,25, H 6,95. Gef. C 79,41, H 7,11.

6. *1-(p-Tolyl)-3-isopropyl-4-hydroxy-6-phenyl-pyridon-(2) (VI)*

2,1 g Acetophenon-p-tolyimid werden in 35 ml Benzol mit 1,8 g Isopropylmalonylchlorid 80 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Es wird, wie unter 4. beschrieben, aufgearbeitet. Aus Nitrobenzol farblose Plättchen, die sich bei 360° zersetzen. Ausb. 2,1 g (65,9% d. Th.).

$C_{21}H_{21}NO_2$. Ber. C 78,97, H 6,63, N 4,39.
Gef. C 78,92, H 6,51, N 4,43.

7. *1,6-Diphenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-methyl-pyridon-(2) (VII)*

2,1 g Propiophenon-anil werden in 30 ml Benzol mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid (90 Min.) analog behandelt. Aus wäbr. Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 228—230°. Ausb. 1,4 g (38,2% d. Th.).

$C_{25}H_{21}NO_2$. Ber. C 81,72, H 5,76. Gef. C 81,83, H 5,79.

Das Pyridon VII gibt in siedendem Acetanhydrid (1 Stde.) ein *Acetat* vom Schmp. 157—159°. Aus Äthanol farblose Plättchen.

$C_{27}H_{23}NO_3$. Ber. C 79,20, H 5,66. Gef. C 79,22, H 5,82.

8. *1,6-Diphenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-äthyl-pyridon-(2)* (VIII)

2,2 g Butyrophenonanil geben in 25 ml Benzol mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid nach 2 Stdn. 1,5 g VIII (39,4% d. Th.). Aus wenig Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 283—285°.

$C_{26}H_{23}NO_2$. Ber. C 81,86, H 6,08, N 3,67.
Gef. C 81,83, H 5,37, N 3,84.
81,73 5,35

9. *1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-6-(sec. butyl)-pyridon-(2)* (IX)

1,8 g 3-Methyl-pentanon-2-anil werden in 25 ml Benzol mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid 80 Min. lang unter Rückfluß erhitzt. Dann wird, wie unter 4. beschrieben, aufgearbeitet. Aus wäßr. Äthanol farblose Plättchen vom Schmp. 279—281°. Ausb. 0,7 g (21% d. Th.).

$C_{25}H_{23}NO_2$. Ber. C 79,25, H 6,95. Gef. C 79,43, H 6,80.