

Synthesen von Heterocyclen, 88. Mitt.:

Eine Synthese von N-Aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylen-
-pyridonen-(2)

Von

E. Ziegler, G. Kleineberg und K. Beleggratis

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 19. Oktober 1966)

Anile cyclischer Ketone reagieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu N-Aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylenpyridonen-(2).

The reaction of cyclic ketones with monosubstituted malonyl chlorides yields N-aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylen-pyrid-2-ones.

Sowohl primäre und sekundäre Enamine¹, die aus β -Ketoestern und β -Diketonen zugänglich sind, als auch Anile², die in α -Stellung zur C=N-Doppelbindung Methyl- oder Methylengruppen tragen, reagieren mit Malonsäurechloriden zu Derivaten des 4-Hydroxy-pyridons-(2).

Da Cyclanon-anile als α -Methylenazomethine aufzufassen sind, und sich mit Kohlensuboxid³ zu 5,6-Polymethylen-4-hydroxy-pyridonen-(2) cyclisieren, war ihre Reaktion mit Malonylchloriden zu analog gebauten Produkten vorauszusehen. Am Stickstoff unsubst. Derivate dieser Reihe lassen sich nach *Prelog* und *Szpilfogel*⁴ durch eine aufwendige Synthese darstellen.

Solche, für die zu beschreibende Synthese von Polymethylen-pyridonen notwendigen Cyclanonanile sind am besten nach einer von *Hansch* und Mitarb.⁵ angegebenen Methode zu synthetisieren.

¹ *E. Ziegler, F. Hradetzky und K. Beleggratis*, Mh. Chem. **96**, 1347 (1965).

² *E. Ziegler und G. Kleineberg*, Mh. Chem. **96**, 1360 (1965).

³ *E. Ziegler, F. Hradetzky und M. Eder*, Mh. Chem. **97**, 1391, 1394 (1966).

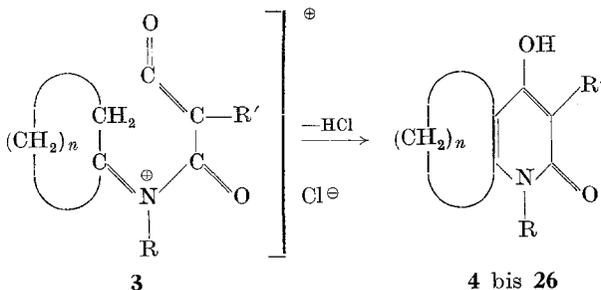
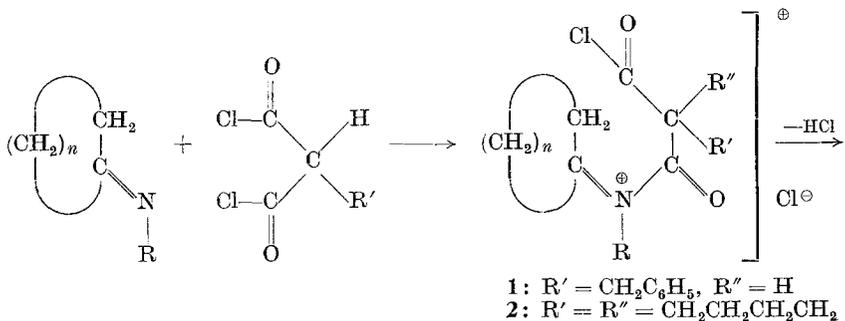
⁴ *V. Prelog und S. Szpilfogel*, Helv. Chim. Acta **28**, 1684 (1945).

⁵ *C. Hansch, F. Gschwend und J. Bamesberger*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4554 (1952).

Setzt man Cyclohexanon-anil — um nur ein Beispiel zu erwähnen — in Benzol mit Benzylmalonylchlorid um, so tritt unter Erwärmen eine Reaktion unter Abscheidung des Immoniumkomplexes **1** ein, dessen Struktur sich aus der Umsetzung mit wäßr. Äthanol zum Monoanilid der Benzylmalonsäure und Cyclohexanon ergibt. Wird jedoch diese benzolische Lösung durch 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, so erfolgt unter lebhafter HCl-Entwicklung (vermutlich über die Verbindung **3**) Ringschluß zum 1-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (**12**). Dieses läßt sich ohne weiteres mit Hilfe von AlCl_3 zum Grundkörper **13** entbenzylisieren. **13** kann auch direkt aus Cyclohexanon-anil mit Malonylchlorid in *THF* aufgebaut werden.

Für den vorgeschlagenen Reaktionsablauf spricht die Tatsache, daß Dibutylmalonsäurechlorid mit Cyclohexanonanil einen stabilen Immoniumkomplex (**2**) gibt, der nun nicht einer Cyclisierungsreaktion zuführbar ist, da in diesem Falle die Ausbildung eines Ketensäureanilides vom Typ **13** unmöglich ist.

Es mag noch betont werden, daß eine Umsetzung von hitze- oder säureempfindlichen Anilen zweckmäßig in Gegenwart von Triäthylamin als Säurefänger vorzunehmen ist.



Die auf diesem Wege hergestellten 4-Hydroxy-pyridone **4** bis **26** sind in der folgenden Tabelle, geordnet nach Ringgliederzahl n , zusammengefaßt.

Tabelle 1.

Nr.	R	R'	Ausb., % d. Th.	Schmp.	n
4	C ₆ H ₅	CH ₃	40	263	3
5	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	40—60	273	
6	C ₆ H ₅	Isopropyl	22	272	
7	C ₆ H ₅	CH ₃	69	274	4
8	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	33	282	
9	C ₆ H ₅	Isopropyl	39	280	
10	C ₆ H ₅	n-Butyl	33	245	
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	53	243	
12	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅	54	260	
13	C ₆ H ₅	H	83 bzw. 62	325	
14	o-Tolyl	CH ₃	81	236	
15	o-Tolyl	C ₂ H ₅	70	240	
16	o-Tolyl	Isopropyl	50	230	
17	o-Tolyl	n-Butyl	45	213	
18	o-Tolyl	CH ₂ · C ₆ H ₅	67	233	
19	C ₆ H ₅	CH ₃	40	277	5
20	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	42	274	
21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	48	264	
22	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅	20	269	
23	C ₆ H ₅	CH ₃	21	281	6
24	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	27	264	
25	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	32	240	
26	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅	55	282	

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy AG*, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. Cyclopentanon-anil

17 g Cyclopentanon, 19 g Anilin und 200 ml Toluol werden in einem Rundkolben, der mit einem Wasserabscheider versehen ist, mit 0,5 g wasserfr. ZnCl₂ 5 Stdn. auf 110—115° erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Öl fraktioniert. Sdp._{0,2}: 75—80°; Ausb. 20 g (60% d. Th.).

2. Cycloheptanon-anil

12,2 g Cycloheptanon, 10 g Anilin und 0,5 g ZnCl₂ in 100 ml Xylol 4 Stdn. Ausb. 11,5 g (60% d. Th.); Sdp._{0,5}: 97°.

C₁₃H₁₇N. Ber. N 7,48. Gef. N 7,67.

Bildet mit HCl in benzol. Lösung ein *Hydrochlorid* vom Schmp. 155—160° (u. Zers.).

C₁₃H₁₈ClN. Ber. Cl 15,84. Gef. Cl 16,17.

3. *Cyclooctanon-anil*

Analog aus 24 g Cyclooctanon, 25 g Anilin und 0,5 g $ZnCl_2$ in 200 ml Xylol. Sdp._{0,3}: 100—105°; Ausb. 20 g (51% d. Th.).

$C_{14}H_{19}N$. Ber. N 6,96. Gef. N 6,78.

4. *Addukt 1*

Nach Zugabe von 2,3 g Benzylmalonylchlorid zu einer Lösung von 1,7 g Cyclohexanon-anil in 25 ml Benzol tritt Erwärmung und gleichzeitig Abscheidung von Kristallen ein. Das Rohprodukt wird mit Benzol gewaschen. Ausb. 1,4 g (34% d. Th.). Campherartig riechende Kristalle vom Schmp. 135—140°.

$C_{22}H_{23}Cl_2NO_2$. Ber. Cl 17,54. Gef. Cl 17,39.

5. *Addukt 2*

Analog mit 2,5 g Di-*n*-butylmalonylchlorid. Ausb. 1,2 g (28,2% d. Th.); Schmp. um 135—140° (u. Zers.).

$C_{23}H_{33}Cl_2NO_2$. Ber. Cl 17,02. Gef. Cl 17,17.

6. *1-Phenyl-3-methyl-4-hydroxy-5,6-trimethylen-pyridon-(2) (4)*

Man versetzt eine Lösung von 3,2 g Cyclopentanon-anil in 30 ml Benzol bei 20° mit 3 g Methylmalonylchlorid und fügt sofort 4 g Triäthylamin zu, wobei sich das Reaktionsgut unter starker Erwärmung dunkel färbt. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden läßt man 1 Stde. bei 20° stehen, filtriert, engt ein und fällt aus NaOH—HCl um. Aus Dioxan Plättchen vom Schmp. 263° (u. Zers.).

$C_{15}H_{15}NO_2$. Ber. N 5,80. Gef. N 5,65.

7. *1-Phenyl-3-äthyl-4-hydroxy-5,6-trimethylen-pyridon-(2) (5)*

a) Ohne $N(C_2H_5)_3$: Analog aus 1,6 g Cyclopentanon-anil, 1,7 g Äthylmalonylchlorid in 20 ml Benzol bei 0°, dann 9 Stdn. bei 80°. Ausb. 1 g (40% d. Th.).

b) Mit $N(C_2H_5)_3$: Analog mit 2 g Triäthylamin 30 Min. unter Rückfluß. Ausb. 1,5 g (60% d. Th.). Aus Äthanol Stäbchen vom Schmp. 273°.

$C_{16}H_{17}NO_2$. Ber. C 75,27, H 6,71, N 5,48.

Gef. C 75,15, H 6,58, N 5,51.

8. *Die in der Tabelle angeführten 1-N-Aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylen-pyridone-(2)* wurden in gleicher Weise dargestellt und isoliert.

9. *1-Phenyl-3-benzyl-4-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl*

Aus **12** in Acetanhydrid mit Natriumacetat. Nadeln aus verd. Äthanol vom Schmp. 172°.

$C_{24}H_{23}NO_3$. Ber. C 77,19, H 3,75. Gef. C 77,32, H 3,77.

10. *1-Phenyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryl (13)*

a) 0,5 g **12** werden mit 0,8 g $AlCl_3$ kurze Zeit (etwa 3 Min.) auf 170° erhitzt. Nach Zersetzen der Schmelze fällt man aus NaOH—HCl um. Aus verd. Alkohol Plättchen vom Schmp. 325°. Ausb. 0,3 g (83% d. Th.).

1-N-Aryl-4-hydroxy-5,6-polymethylen-pyridone-(2)

Nr.	Summenformel	Reaktionsbedingungen	Anmerkungen
6	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ †	4 Stdn. bei 50°	kl. Krist.
7	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ *	7 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Äthanol
8	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ *	7 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Äthanol
9	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ *	5 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Äthanol
10	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ *	4 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Äthanol—H ₂ O
11	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂ *	5 Stdn. bei 50° **	Stäbchen aus verd. Äthanol
12	C ₂₂ H ₂₁ NO ₂ *	3 Stdn. bei 80°	Plättchen aus Nitrobenzol
14	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ *	7 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Dioxan
15	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ *	6 Stdn. bei 80°	Plättchen aus Äthanol
16	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ *	8 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Äthanol
17	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂ †	8 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Äthanol
18	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ *	6 Stdn. bei 80°	Stäbchen aus Dioxan
19	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ *	5 Stdn. bei 50° **	Plättchen aus verd. Äthanol
20	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ *	4 Stdn. bei 40° **	Plättchen aus Äthanol
21	C ₂₂ H ₂₁ NO ₂ *	5 Stdn. bei 50° **	Nadeln aus Äthanol
22	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ *	7 Stdn. bei 50° **	Balken aus Äthanol
23	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ *	5 Stdn. bei 50° **	Balken aus Äthanol
24	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ *	8 Stdn. bei 50° **	Nadeln aus Äthanol
25	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ *	8 Stdn. bei 50° **	Platten aus verd. Äthanol
26	C ₂₄ H ₂₅ NO ₂ *	12 Stdn. bei 50° **	Plättchen aus Äthanol

† Die Analyse (N) stimmte mit den ber. Werten sehr gut überein.

* Die Analysen (CH, N) stimmten mit ber. Werten sehr gut überein.

** Mit Et₃N-Zusatz.

b) 3,4 g Cyclohexanon-anil werden in 50 ml *THF* bei 0° mit 2,8 g Malonylchlorid versetzt, die Lösung dann 12 Stdn. bei 20° stehengelassen und schließlich noch 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des *THF* verbleiben 3 g (68% d. Th.) **13**.

C₁₅H₁₅NO₂. Ber. C 74,66, H 6,27, N 5,81.
Gef. C 75,04, H 6,12, N 5,67.