

## Synthesen von Heterocyclen, 106. Mitt.:

4-Hydroxy-pyridone-(2) durch Reaktion von Thioamiden  
mit Diketen

Von

Th. Kappe, I. Maninger und E. Ziegler

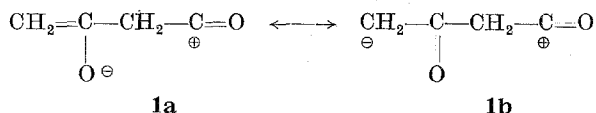
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 5. September 1967)

Thioamide reagieren mit Diketen in Eisessig oder Xylol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zu 4-Hydroxy-pyridonen-(2).

The reaction of thioamides with diketene in acetic acid or xylene in the presence of p-toluene sulfonic acid yields 4-hydroxy-2-pyridones.

Die Acylierung nucleophiler Substanzen mit Diketen (**1**) zwecks Einführung des Acetoacetylrestes wird oft angewandt. Diketen kann aber auch an polare Doppelbindungen unter Bildung cyclischer Verbindungen addiert werden. So reagiert **1** mit Ketonen oder Carbodiimiden zu Derivaten des 1,3-Dioxinons<sup>1</sup> bzw. 1,3-Oxazinons<sup>2</sup>. Die Umsetzung von **1** mit einigen *Schiffschen* Basen liefert jedoch Piperidin-2,4-dione<sup>3</sup>. Für diese Reaktionen ist von *Oda*, *Takashima* und *Okano*<sup>3</sup> ein Mehrzentrenprozeß der beiden denkbaren dipolaren Formen des Diketens **1a** bzw. **1b** im Sinne einer 1,4-dipolaren Cycloaddition formuliert worden.



Wahrscheinlicher als dieser Mechanismus ist aber ein Reaktionsablauf, bei dem das Diketen vorerst acylierend am Heteroatom des Doppelbindungs-

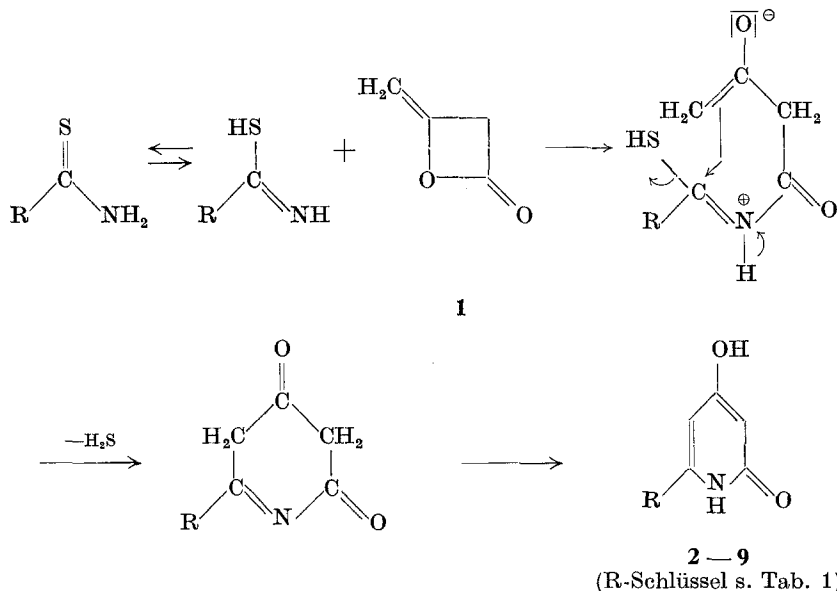
<sup>1</sup> M. F. Carroll und A. R. Bader, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5400 (1953).

<sup>2</sup> R. N. Lacey und W. R. Ward, J. chem. Soc. [London] **1958**, 2135.

<sup>3</sup> R. Oda, S. Takashima und M. Okano, Bull. chem. Soc. Japan **35**, 1843 (1962); Chem. Abstr. **58**, 7904 e.

systems angreift, und anschließend der nucleophile Teil des Diketens (O oder CH<sub>2</sub>) sich unter Ringschluß mit dem elektrophilen Zentrum des Reaktionspartners verbindet.

Wir haben nun die Möglichkeit untersucht, Diketen an Nitrile zu addieren. Als Reaktionsprodukte wären 6-Methyl-4*H*-1,3-oxazinone-(4) oder 4-Hydroxy-pyridone-(2) zu erwarten gewesen. Tatsächlich lassen sich aber Nitrile weder mit noch ohne Katalysator in diesem Sinne mit **1** zur Reaktion bringen. Thioamide, die bei manchen Umsetzungen wie „aktive Nitrile“ reagieren, geben jedoch mit Diketen unter H<sub>2</sub>S-Abspaltung 4-Hydroxy-pyridone-(2) (**2—9**), von denen zwei Derivate (**2** und **5**) mit den bereits in der Literatur beschriebenen 6-Methyl-<sup>4, 5</sup> bzw. 6-Phenyl-4-hydroxy-pyridon-(2)<sup>6</sup> identisch sind (Mischschmp. und IR-Spektren).



Für den Reaktionsablauf ist anzunehmen, daß Diketen (**1**) zunächst acylierend am N-Atom der Thioamide angreift und anschließend unter H<sub>2</sub>S-Abspaltung Ringschluß zum Pyridinderivat eintritt. Für diese Verbindungsklasse kommt nur die Formulierung als 4-Hydroxy-pyridone-(2) in Betracht, wie dies *Den Hertog* und *Buurman*<sup>7</sup> durch UV-spektroskopische Untersuchun-

<sup>4</sup> *J. N. Collie* und *W. S. Myers*, *J. chem. Soc. [London]* **59**, 617 (1891); **61**, 723 (1892); **67**, 411 (1895).

<sup>5</sup> *E. Knoevenagel* und *K. Fries*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **31**, 772 (1898).

<sup>6</sup> *F. Arndt*, *B. Eistert*, *H. Scholz* und *E. Aron*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 2373 (1936).

<sup>7</sup> *H. J. Den Hertog* und *D. J. Buurman*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **75**, 257 (1956).

Tabelle 1. 4-Hydroxy-pyridone-(2) aus Diketen und Thioamiden

Nr.	Substituent in 6-Stellung	Methode <sup>a</sup>	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C. Umkrst. aus	Summen- formel	Analyse		
						C	H	N (Cl)
2	Methyl	A	0	315—320 b, c	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>			
		B	73	Methanol				
		C	24					
3	Äthyl	A	18	275 b	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	Ber.	60,44	6,52
		B	8	n-Butanol		Gef.	60,43	6,40
4	Benzyl	A	15	261	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	Ber.	71,63	5,52
		B	6	n-Butanol		Gef.	71,75	5,74
5	Phenyl	A	24	315—322 b, d	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>			
		B	0	Eisessig				
6	4-Chlorphenyl	A	27	324 b	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>	Ber.	59,62	3,66
				Eisessig		Gef.	59,09	3,66
7	3,4-Dimethyl-phenyl	A	37	316 b	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	Ber.	72,55	6,09
				Eisessig		Gef.	71,69	6,18
8	4-Isopropoxy-phenyl	A	18	276 b	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	Ber.	68,56	6,17
				Eisessig		Gef.	68,23	6,02
9	3,4,5-Trimethoxy-phenyl	A	0	262	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>	Ber.	60,65	5,46
		B	41	n-Butanol		Gef.	60,32	5,72

<sup>a</sup> Methode A: in Eisessig + pTS; Methode B: in Xylol + pTS; Methode C: in Nitromethan + pTS<sup>b</sup> Schmilzt unter Zers.<sup>c</sup> Lit.-Schmp. 315° (330° korr.)<sup>4</sup>, 315—320°<sup>5</sup>.<sup>d</sup> Lit.-Schmp. 315—318°<sup>6</sup>.

gen zeigen konnten [d. h. einer tautomeren 2,4-Dihydroxypyridin- oder 2-Hydroxypyridon-(4)-Struktur kommt keine Bedeutung zu].

Die Ausbeuten an Pyridonen sind stark von der Art des verwendeten Thioamids und den Reaktionsbedingungen abhängig (s. Tab. 1). Die höchste Ausbeute wird mit Thioacetamid in Xylol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure (pTS) erreicht, in Eisessig dagegen läßt sich mit oder ohne pTS keine Umsetzung erzielen. Umgekehrt liefert Thiobenzamid in Eisessig + pTS das Pyridon **11** (24% d. Th.), während in Xylol + pTS kein **11** entsteht. Thiobenzamide mit elektronenliefernden Substituenten ergeben etwas bessere Ausbeuten als die unsubstituierte Verbindung. Damit im Einklang steht auch die Beobachtung, daß Picolin-, Nicotin- und Isonicotinsäurethioamid mit ihrem  $\pi$ -Elektronenunterschub nicht mit Diketen zu 4-Hydroxy-pyridonen-(2) reagieren.

Für die Darstellung von 4-Hydroxy-pyridonen-(2) sind in letzter Zeit von E. Ziegler und Mitarb. Synthesen ausgearbeitet worden, welche auf der Kondensationsfähigkeit von Enaminen oder Azomethinen mit monosubstit. Malonsäurechloriden<sup>8-10</sup> bzw. reaktiven Malonsäureestern<sup>11</sup> oder Kohlensuboxid (C<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>12</sup> beruhen. Hierdurch sind insbesondere in 1-, 3-, 5- und 6-Stellung substit. Derivate zugänglich. Da bei der Reaktion von Diketen mit Thioamiden 4-Hydroxy-pyridone-(2) entstehen, die lediglich in 6-Stellung substituiert sind, stellt dieses Verfahren eine wertvolle Ergänzung der bekannten Synthesen dar. Bisher waren Verbindungen dieses Typs nur über mehrere Zwischenstufen darstellbar<sup>4-6, 13</sup>.

### Experimenteller Teil

#### *Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von in 6-Stellung substit. 4-Hydroxypyridonen-(2) aus Diketen und Thioamiden*

0,02 Mol Thioamid, 0,02 Mol Diketen und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure (pTS) werden in 10 ml Lösungsmittel (Methode A: Eisessig; B: Xylol; C: Nitromethan) 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man engt im Vak. ein, digeriert den Rückstand mit Benzol und kristallisiert aus den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln um.

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

<sup>8</sup> E. Ziegler, F. Hradetzky und K. Belegatis, Mh. Chem. **96**, 1347 (1965).

<sup>9</sup> E. Ziegler und K. Belegatis, Mh. Chem. **98**, 219, 221 (1967).

<sup>10</sup> E. Ziegler und G. Kleineberg, Mh. Chem. **96**, 1360 (1965).

<sup>11</sup> E. Ziegler, Th. Kappe und A. Chirazi, in Vorbereitung.

<sup>12</sup> E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

<sup>13</sup> V. Prelog und S. Szpilfogel, Helv. Chim. Acta **25**, 1312 (1942).