

Synthesen von Heterocyclen, 110. Mitt.:

Zur Chemie der Ketoximäther

Von

E. Ziegler und K. Belegatis

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 15. Dezember 1967)

Ketoximäther reagieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu Derivaten des 1-Alkoxy-4-hydroxy-2-pyridons, mit Malonsäurediäthylester hingegen zu solchen des 4-Hydroxy-2-pyridons.

Ketoxim O-alkyl ethers react with monosubstituted malonyl chlorides to give derivatives of 1-alkoxy-4-hydroxy-pyrid-2-ones. However, with ethyl malonates 4-hydroxy-pyrid-2-ones are obtained.

Wie *E. Ziegler* und Mitarb.¹⁻⁴ gezeigt haben, reagieren prim. und sek. Enamine, ferner Anile, die in α -Stellung zur CN-Doppelbindung Methyl- und Methylengruppen tragen, sowie Anile cyclischer Ketone mit Malonsäurechloriden, Kohlensuboxid oder Malonsäuren in Acetanhydrid zu Derivaten des 4-Hydroxy-2-pyridons.

Ketoxime, deren Oxim-Hydroxyl veräthert ist, erfüllen ebenfalls die für einen Ringschluß notwendigen Voraussetzungen, wie hier gezeigt werden soll.

Ketoximäther lassen sich im allgemeinen recht einfach nach der von *Janny*⁵ ausgearbeiteten Vorschrift herstellen.

Setzt man z. B. Acetoxim-O-benzyläther (1) mit Äthylmalonylchlorid (2) in Benzol um, so entsteht in guter Ausbeute (81% d. Th.)

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

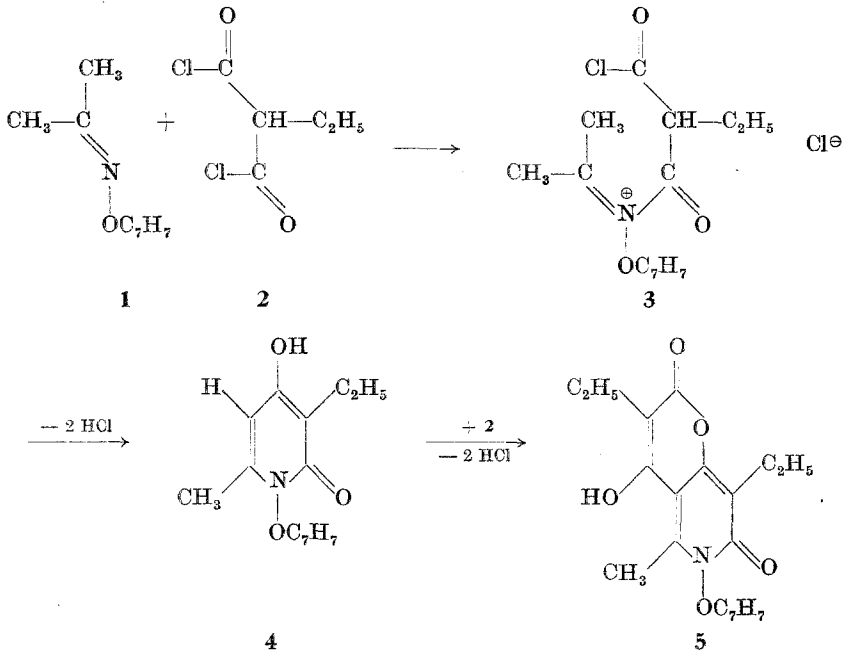
² *E. Ziegler und G. Kleineberg*, Mh. Chem. **96**, 1360 (1965).

³ *E. Ziegler, G. Kleineberg und K. Belegatis*, Mh. Chem. **98**, 77 (1967).

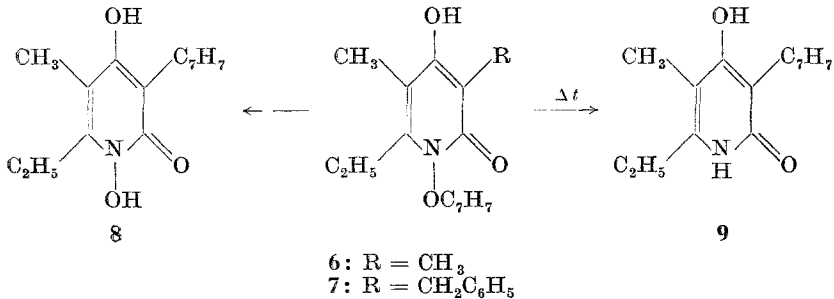
⁴ *E. Ziegler, K. Belegatis und G. Brus*, Mh. Chem. **98**, 555 (1967).

⁵ *A. Janny*, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 170 (1883).

das Pyrono-pyridon 5. Es ist anzunehmen, daß vorerst ein Immoniumkomplex 3 ausgebildet wird, der nach Abgabe von 2 HCl zum 1-Benzyloxy-3-äthyl-4-hydroxy-2-pyridon (4) reagiert, welches letzteres sich infolge der aktiven 5-Position mit einem weiteren Molekül 2 zu 5 cyclisiert.



Im Falle des Diäthylketoxim-O-benzyläthers kommt es bei einer analogen Reaktion allerdings nur zur Bildung eines der Formel 4 entsprechenden 4-Hydroxy-pyridons (6, 7), in welchem die Position 5 blockiert ist. So entstehen aus dem genannten Äther mit Methyl- bzw. Benzyl-malonylchlorid die Pyridone 6 und 7.

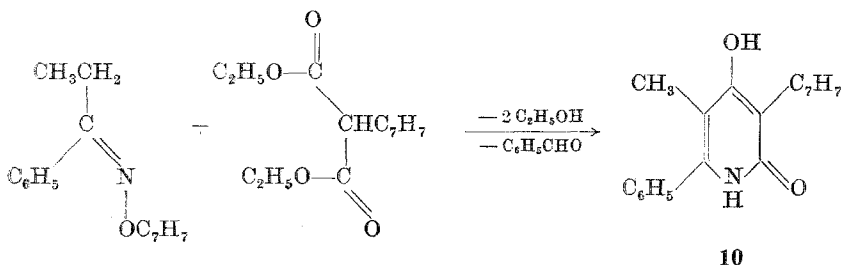


Durch Behandeln von 7 mit H_2/Pd erhält man neben Toluol das cyclische Hydroxamsäure-Derivat 8.

Das Grundsystem dieser Reihe, das 1-Hydroxy-2-pyridon, ist bereits von *Paquette*⁶ aus 2-Äthoxy-chinolin-1-oxid hergestellt und charakterisiert worden.

Erhitzt man dagegen 7 10 Min. im Vakuum auf 200°, so bildet sich unter Abspaltung von Benzaldehyd 6-Äthyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-methyl-2-pyridon (9).

Solche mehrfach substituierte Pyridone können auch in *einem* Schritt synthetisiert werden, wie das Beispiel Propiophenonoxim-O-benzyläther—Benzylmalonsäurediäthylester zeigt:



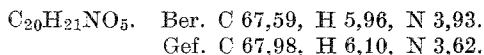
Durch Erhitzen der Komponenten auf 250—280° (ca. 2 Stdn.) erfolgt nach Abspaltung von Äthanol und nachfolgender Eliminierung von Benzaldehyd Cyclisierung zu **10**. Diese Verbindung⁷ läßt sich bekanntlich auch aus Propiophenonimin und Benzylmalonylchlorid aufbauen, wodurch ihre Konstitution festgelegt ist.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Fa. J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 2H-3,8-Diäthyl-6-benzyl-4-hydroxy-5-methyl-2,7-dioxo-6,7-dihydro-pyran[3,2-c]pyridin (5)

Eine Lösung von 1,7 g Acetoxim-O-benzyläther und 3,4 g Äthylmalonylchlorid in 30 ml Benzol wird 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand aus verd. Alkohol kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 204°; Ausb. 3 g (81% d. Th.).



2. Diäthylketoxim-O-benzyläther

Zu 80 g Diäthylketoxim in 150 ml absol. Äthanol wird vorerst eine frisch bereitete Lösung von 18,4 g Na in 150 ml Äthanol und kurz darauf 100 g Benzylchlorid zugegeben und dann 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach

⁶ L. A. Paquette, Tetrahedron [London] **22**, 25 (1966).

⁷ E. Ziegler und K. Belegatis, Mh. Chem. **98**, 219 (1967).

Entfernen des NaCl und des Äthanol wird der Rückstand destilliert. Sdp._{0,001} 72°; Ausb. 100 g (65% d. Th.).

$C_{12}H_{17}NO$. Ber. N 7,32. Gef. N 7,58.

3. *6-Äthyl-1-benzyloxy-4-hydroxy-3,5-dimethyl-2-pyridon* (6)

Aus 1,9 g Diäthylketoxim-O-benzyläther und 1,6 g Methylmalonylchlorid in 50 ml Benzol durch 4 Stdn. bei Siedetemp. Das Rohprodukt muß aus NaOH—HCl umgefällt werden. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 191°; Ausb. 1 g (31% d. Th.).

$C_{16}H_{19}NO_3$. Ber. C 70,31, H 7,00, N 5,12.
Gef. C 70,28, H 6,89, N 5,13.

4. *6-Äthyl-3-benzyl-1-benzyloxy-4-hydroxy-5-methyl-2-pyridon* (7)

Analog aus 1,9 g Diäthylketoxim-O-benzyläther und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 50 ml Benzol. Aus Äthanol farblose Stäbchen, Schmp. 168°; Ausb. 1,5 g (43% d. Th.).

$C_{22}H_{23}NO_3$. Ber. N 4,00. Gef. N 4,02.

5. *6-Äthyl-3-benzyl-1,4-dihydroxy-5-methyl-2-pyridon* (8)

1 g 7 wird in 50 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Pd/Aktivkohle hydriert (Aufnahme 71 cm³ H₂). Aus Äthanol Stäbchen vom Schmp. 186°; Ausb. 0,7 g (93% d. Th.).

$C_{15}H_{17}NO_3$. Ber. C 69,48, H 6,61, N 5,40.
Gef. C 69,68, H 6,59, N 5,30.

6. *6-Äthyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-methyl-2-pyridon* (9)

1 g 7 wird im Kugelrohr durch 10 Min. bei 200° im Vak. (12 mm) erhitzt. Der Rückstand läßt sich mit verd. Alkohol anreiben. Aus Chlorbenzol Blättchen vom Schmp. 210°; Ausb. 0,5 g (71% d. Th.). Benzaldehyd destilliert ab.

$C_{15}H_{17}NO_2$. Ber. N 5,76. Gef. N 5,61.

7. *3-Benzyl-4-hydroxy-5-methyl-6-phenyl-2-pyridon*⁷ (10)

2,4 g Propiophenonoxim-O-benzyläther und 2,5 g Benzylmalonsäure-diäthylester werden in einem Kolben, der mit einem Steigrohr versehen ist, 2 Stdn. auf 250° und anschließend noch 5 Min. auf 280° erhitzt. Die Reaktionschmelze läßt sich mit Cyclohexan anreiben. Aus Äthanol Stäbchen vom Schmp. 222—223°.

Der Mischschmp. mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat⁷ zeigt keine Depression.