

Synthesen von Heterocyclen, 133. Mitt.:

Zur Chlorierung von 4-Hydroxy-2-pyridonen

Von

Th. Kappe, G. Baxevanidis und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 12. April 1969)

Die Chlorierung des 5-Äthoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridons (**1**) mit SO_2Cl_2 gibt bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen die chlorierten Derivate **2**, **3** bzw. **4**. Bei der Reaktion des 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyridons (**5**) mit SO_2Cl_2 erhält man das 3,3,5-Trichlor-pyridin-2,4-dion (**6**), das mittels Zn/Eisessig zum Dichlorderivat **7** reduziert wird. Durch Hydrolyse von **6** und Decarboxylierung entsteht das Enaminketon **8**.

Syntheses of Heterocycles, CXXXIII: Concerning the Chlorination of 4-Hydroxy-2-pyridones

Chlorination of ethyl 4-hydroxy-6-methyl-2-pyridone-5-carboxylate (**1**) with SO_2Cl_2 gives, depending on the reaction conditions, the chlorinated derivatives **2**, **3** and **4**. The reaction of 4-hydroxy-6-phenyl-2-pyridone **5** with SO_2Cl_2 yields 3,3,5-trichloro-pyridin-2,4-dione (**6**), which can be reduced with Zn/AcOH to give 3,5-dichloro-4-hydroxy-2-pyridone (**7**). Hydrolysis of **6** and decarboxylation leads to the enaminketone **8**.

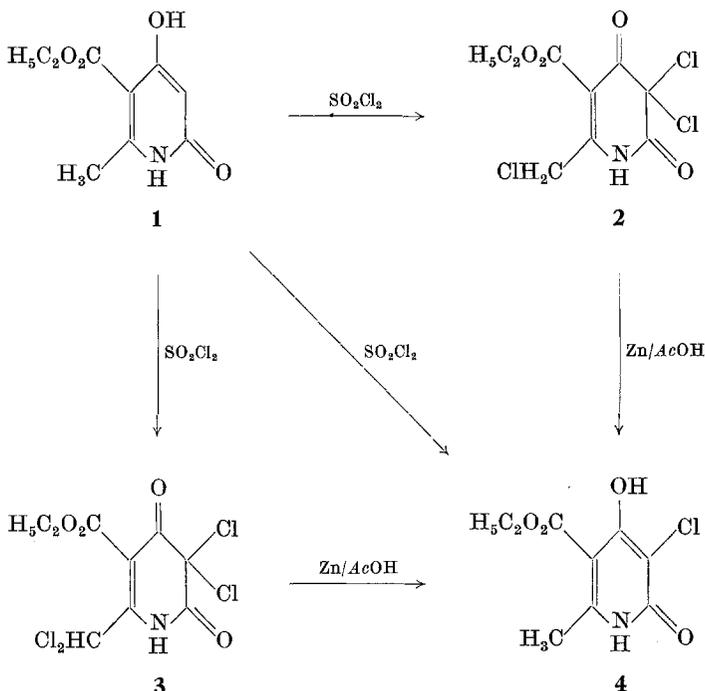
Die Chlorierung kondensierter 4-Hydroxy-2-pyridone ist von Ziegler und Mitarb. an einer großen Anzahl von Beispielen (z. B. am 4-Hydroxycarbostyryl¹, 1,8-Malonyl-tetrahydrochinolin², 1,9-Malonyl-carbazol², 1,10-Malonyl-acridan² usw.) eingehend studiert worden. Solche Dichlormalonylheterocyclen, wie z. B. das 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin aus 4-Hydroxycarbostyryl, sind wertvolle Ausgangsprodukte

¹ E. Ziegler, R. Salvador und Th. Kappe, Mh. Chem. **93**, 1376 (1962).

² E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 447 (1963).

für Synthesen von Dioxindolen bzw. Isatinen^{3, 4}, Indigofarbstoffen^{5, 6}, o-Aminophenylglyoxalen^{5, 7} und Chinolin- bzw. Carbostyryl-4-aldehyden⁷.

Im folgenden soll über die Chlorierung zweier 4-Hydroxy-2-pyridone (**1** und **5**) berichtet werden⁸. 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyridoncarbon-säureäthylester (**1**) ist deshalb in dieser Richtung hin untersucht worden, weil die Anwendung des *Ziegler—Kappeschen* Synthesepinzips^{5, 6} auf das zu erwartende Dichlorprodukt zu einem schon bekannten „Pyrrol-indigo“^{9, 10} führen sollte. Aus 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyridon (**5**) könnte so der bereits beschriebene „Diphenylpyrrol-indigo“¹¹ entstehen.



³ E. Ziegler, Th. Kappe und R. Salvador, Mh. Chem. **94**, 453 (1963).

⁴ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **94**, 698 und 736 (1963).

⁵ E. Ziegler und Th. Kappe, Mh. Chem. **96**, 889 (1965); Angew. Chem. **76**, 921 (1964), Angew. Chem. Internat. Edit. **3**, 754 (1964); Schweiz. Pat. 447 434 vom 30. Nov. 1967, ausg. 29. März 1968.

⁶ E. Ziegler, H. G. Foraita und Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 324 (1967).

⁷ E. Ziegler, Th. Kappe und H. G. Foraita, Mh. Chem. **97**, 409 (1966).

⁸ Zur Chlorierung des 4-Hydroxy-2-pyridons selbst vgl. R. A. Abramovitch und J. G. Saha in A. R. Katritzky, Adv. in Heterocyclic Chem. **6**, 253—265, New York und London, 1966.

⁹ E. Benary und B. Silbermann, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 1363 (1913).

¹⁰ R. S. Atkinson und E. Bullock, Canad. J. Chem. **42**, 1524 (1954).

¹¹ W. Madelung und L. Obermann, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2870 (1930).

Die Chlorierung der erwähnten Verbindungen mit Sulfurylchlorid verläuft jedoch wesentlich komplizierter als die des 4-Hydroxy-carbostyrils. Aus **1** erhält man, in Abhängigkeit von der Menge des verwendeten SO_2Cl_2 , der Reaktionsdauer und der Temperatur, die chlorierten Derivate **2**, **3** und **4**.

Es ist besonders bemerkenswert, daß die Methylgruppe in 6-Stellung ebenfalls angegriffen wird und es daher nicht möglich ist, das von uns gewünschte 5-Äthoxycarbonyl-3,3-dichlor-2,4-dioxo-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin zu erhalten. Unter schonenden Bedingungen (mit nur 2 Mol SO_2Cl_2 und Lichtausschluß) fällt nur das Monochlor-4-hydroxy-2-pyridon (**4**) an, während bei etwas drastischeren Bedingungen, bei denen wohl zwei Chloratome in die 3-Stellung des Moleküls eintreten, auch die Methylgruppe in 6-Stellung substituiert wird (**2** bzw. **3**).

Durch reduktive Enthalogenerierung der Trichlorverbindung **2** sowie der Tetrachlorverbindung **3** mit Zn-Staub und Eisessig in Äthanol erhält man ebenfalls das 3-Monochlor-4-hydroxy-2-pyridon (**4**).

Die Strukturen der Substanzen **2—4** ergeben sich eindeutig aus den Spektren. Die IR-Spektren von **2** und **3**, aufgenommen in KBr, zeigen neben einer Bande bei 1750—1740/cm zwei weitere Banden bei 1700/cm, welche von der Estergruppe und der Carbonylgruppe in 4-Stellung herrühren. Die Amidcarbonylabsorption findet sich bei etwa 1650/cm. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit früher¹² bei 3,3-disubstit. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinolinen gemachten Beobachtungen. Damit ist der Sitz zweier Chloratome in 3-Stellung der Moleküle bewiesen. Die Lage der übrigen Cl-Atome bei **2** und **3** in der Methylgruppe in 6-Stellung ergibt sich aus den NMR-Spektren, und zwar auf Grund der charakteristischen Verschiebung der Protonensignale der CH_2Cl - bzw. CHCl_2 -Gruppe sowie der Integration der Signale (s. Exper. Teil). **4** zeigt die für 4-Hydroxy-2-pyridon-5-carbonsäureester charakteristische, niedrige Estercarbonylabsorption bei 1670/cm sowie die α -Pyridonbande bei 1650/cm.

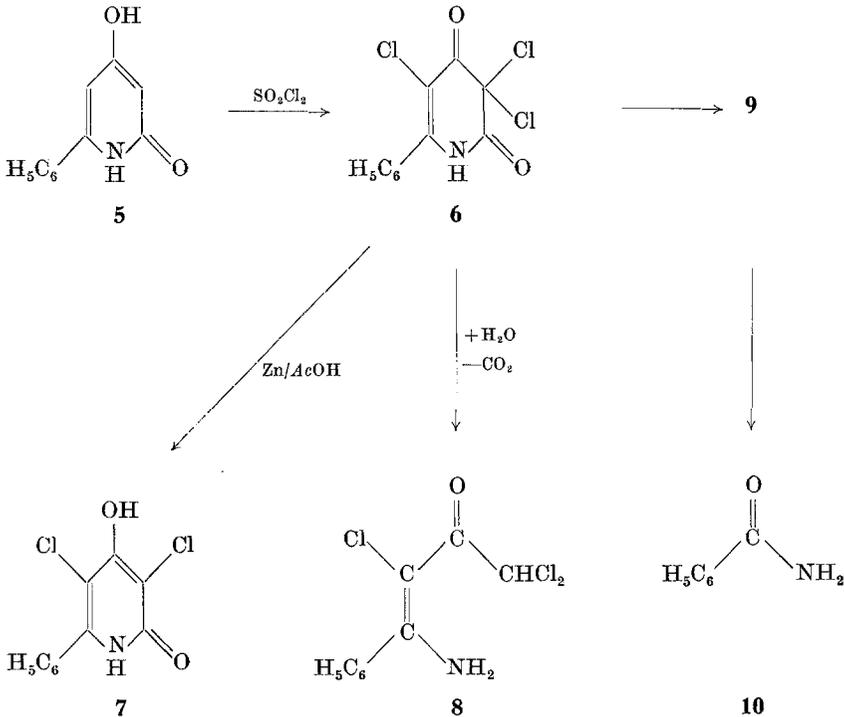
Bei der Chlorierung des 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyridons (**5**) mit überschüssigem SO_2Cl_2 erhält man das 3,3,5-Trichlor-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin (**6**). Die Struktur dieser gelben, feuchtigkeitsempfindlichen Verbindung läßt sich aus der des Reduktionsproduktes **7** bzw. seines Abbauproduktes **8** ableiten.

Die Reduktion von **6** mit Zn-Staub in Äthanol/Eisessig liefert das farblose 3,5-Dichlor-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyridon (**7**), welches in 2*n*-NaOH löslich ist und aus dieser Lösung mit verd. HCl unverändert zurückgewonnen werden kann. **7** fällt auch aus der Mutterlauge bei der Darstellung von **6** in geringer Menge an.

Wenn man **6** in Chloroform löst, etwas verd. Äthanol zusetzt, und diese Lösung an Al_2O_3 chromatographiert, erfolgt Hydrolyse und Decarboxy-

¹² Th. Kappe, H. Sterk und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 1950 (1968).

lierung. Die dabei in guter Ausbeute isolierbare Substanz erweist sich auf Grund der Analyse sowie des IR- und NMR-Spektrums (s. Exper. Teil) als 1-Amino-2,4,4-trichlor-1-phenyl-1-buten-3-on (**8**). Dieses Enaminoketon ist überraschenderweise sehr beständig, lediglich bei Anwesenheit wäßriger Alkalien tritt Zersetzung ein. Versuche, **8** nach dem Verfahren von Ziegler—Kappe^{5, 6} mit Na-Methylat über das entsprechende Glyoxal-acetal oder mit Morpholin über das Aminoal¹³ zum „Diphenylpyrrol-indigo“¹¹ umzusetzen, blieben erfolglos.



Die Einwirkung von SO_2Cl_2 auf **5** kann auch zu noch höher chlorierten Pyridindionderivaten führen, wie folgender Versuch beweist: Das gelbe Chlorierungsprodukt von **5** — hergestellt mit überschüssigem SO_2Cl_2 und bei längerer Reaktionszeit — wird als Rohprodukt an einer Al_2O_3 -Säule, wie voranstehend beschrieben, chromatographiert. Das Eluat besteht in diesem Falle aus einem Gemisch von Enaminoketon **8** und Benzamid (**10**). Da reines Trichlorpyridindion **6** unter diesen Bedingungen kein Benzamid gibt, ist anzunehmen, daß das Rohprodukt eine unbekannte Verbindung (**9**) enthält, bei der an die Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 Cl_2 oder

¹³ Th. Kappe, E. Lender und E. Ziegler, Mh. Chem. **99**, 990, 2157 (1968).

HCl addiert worden ist. Diese Substanz könnte bei der Hydrolyse Benzamid geben. Eine Isolierung von **9** in Substanz gelang jedoch nicht.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der J. R. Geigy AG, Basel.

Experimenteller Teil*

1. 3,3-Dichlor-6-chlormethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-carbonsäureäthylester (**2**)

2 g (0,01 Mol) **1** werden in 12 ml absol. Dioxan mit 2,5 ml (0,03 Mol) SO_2Cl_2 bei 50—60° chloriert (Reaktionszeit 10 Min.). Man läßt erkalten und gießt den Reaktionsansatz in 200 ml Eiswasser. Das kristallisierende Produkt wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen und nach dem Trocknen über NaOH aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 148°, Ausb. 1,6 g (53% d. Th.).

IR: 1740, 1710, 1690/cm (Esterecarbonyl und C=O an C-4); 1640/cm breit (C=O an C₂).

NMR in DMSO: t 1,2 (CH_3 ; $J = 7$ Hz); q 4,3 (CH_2 der Äthylgruppe, $J = 7$ Hz); s 4,5 (CH_2Cl); 11,6 breit (NH).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_4$. Ber. C 35,97, H 2,68, N 4,66, Cl 35,40.
Gef. C 36,19, H 2,99, N 4,58, Cl 35,28.

2. 3,3-Dichlor-6-dichlormethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-carbonsäureäthylester (**3**)

3 g (0,015 Mol) **1** werden in 20 ml absol. Dioxan mit 5 ml (0,062 Mol) SO_2Cl_2 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie voranstehend für **2** beschrieben. Ausb. 3,3 g (65% d. Th.). Aus Benzol Prismen, Schmp. 161—163°.

IR: 3200/cm (NH); 3050/cm (CH); 1750, 1720, 1690/cm (Esterecarbonyl und C=O an C-4); 1670/cm (C=O an C-2); 1610/cm (C=C); 1590/cm (NH bend.).

NMR in CDCl_3 : t 1,4 (CH_3 ; $J = 7$ Hz); q 4,5 (CH_2 ; $J = 7$ Hz); s 7,7 (CHCl_2); 8,6 breit (NH), mit D_2O austauschbar.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO}_4$. Ber. C 32,27, H 2,10, N 4,18, Cl 42,35.
Gef. C 32,64, H 2,38, N 4,33, Cl 42,62.

3. 3-Chlor-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon-5-carbonsäureäthylester (**4**)

a) Durch Chlorierung des Pyridons **1**

2 g (0,01 Mol) **1** werden in 20 ml absol. Dioxan (peroxidfrei) mit 1,6 ml (0,02 Mol) SO_2Cl_2 im Dunkeln 15 Min. auf 40° erwärmt. Der Reaktionsansatz wird in 200 ml Eiswasser eingetragen und der entstehende Niederschlag nach 12 Std. abgesaugt. Aus Dioxan farblose, glänzende Blättchen, Schmp. 278—280° u. Zers.

* Alle IR-Spektren sind in KBr aufgenommen. Bei den NMR-Spektren sind δ -Werte in ppm angegeben; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

b) *Durch Reduktion der Trichlorverbindung 2 bzw. der Tetrachlorverbindung 3*

1,5 g **2** bzw. **3** werden in der sied. Lösung aus 20 ml Äthanol und 5 ml Eisessig durch portionsweise Zugabe von 5 g Zn-Staub reduziert (15 Min.). Nach Zugabe von 15 ml heißem Alkohol wird vom Zinkstaub abfiltriert, das Filtrat im Vak. auf ein kleines Volumen eingengt und mit 100 ml H₂O verdünnt. Ausb. aus **2** 1,0 g (86% d. Th.), aus **3** 0,8 g (80% d. Th.). Aus Dioxan glänzende Blättchen, Schmp. 278—280°.

IR: Breite α -Pyridonbande bei 1650/cm, assoziierte Ester-carbonyl-absorption als Schulter bei 1670/cm.

NMR in DMSO: t 1,3 (CH₃; J = 7 Hz); s 2,5 (CH₃); q 4,5 (CH₂; J = 7 Hz).

C₉H₁₀ClNO₄. Ber. N 6,04, Cl 15,32. Gef. N 6,40, Cl 15,73.

4. 3,3,5-Trichlor-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin (6)

1,9 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-6-phenyl-2-pyridon (**5**) werden in 10 ml absol. Dioxan aufgeschlämmt und 2,5 ml (0,03 Mol) SO₂Cl₂ in zwei Portionen zugefügt. Die gelbe Lösung wird 15 Min. auf 50—60° erhitzt. Man läßt erkalten und gießt die Reaktionsmischung in 200 ml Eiswasser. Das gelbe kristalline Produkt wird abgesaugt (aus der Mutterlauge scheidet sich bei längerem Stehen etwas **7** ab), gut mit Wasser gewaschen, über NaOH getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 2,6 g (80% d. Th.). Gelbe Blättchen (feuchtigkeitsempfindlich!¹⁴), Schmp. 160—161°.

C₁₁H₆Cl₃NO₂. Ber. C 45,47, H 2,08, N 4,82.
Gef. C 46,08, H 2,31, N 4,99.

5. 3,5-Dichlor-4-hydroxy-6-phenyl-2-pyridon (7)

Zu der Mischung von 15 ml Äthanol, 4 ml Eisessig und 2,5 g Zn-Staub wird unter schwachem Erwärmen portionsweise ein inniges Gemisch aus 1 g **6** und 2,5 g Zn-Staub gegeben. Die Lösung wird 5 Min. zum Sieden erhitzt, mit 20 ml Äthanol verdünnt, vom Zn-Staub filtriert und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser angerieben, abgesaugt und aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0,7 g (87% d. Th.), farblose Prismen, Schmp. 270—272°.

C₁₁H₇Cl₂NO₂. Ber. Cl 27,70. Gef. Cl 27,55.

6. 1-Amino-2,4,4-trichlor-3-oxo-1-phenyl-1-buten (8)

1 g **6** wird in 10 ml CHCl₃ und 1 ml 50proz. Äthanol gelöst und in eine 2 × 12 cm-Säule von Al₂O₃ („Merck“, Aktivitätsstufe II—III) eingebracht. Nach 12stdg. Belassen auf der Säule wird mit CHCl₃/Aceton = 7 : 3 eluiert. 0,5 g (56% d. Th.) **8** finden sich in 100 ml Eluat. Aus Cyclohexan schwach gelbe Stäbchen, Schmp. 100—102°.

IR: 3430/cm (NH₂ frei); 3180/cm breit (NH₂ assoz.); 1610/cm (C=O); 1595/cm (Aromat); 1585/cm (C=C); 1560/cm breit (NH₂).

¹⁴ Diese Angabe mag paradox erscheinen, da das Produkt zuvor bereits mit Wasser in Berührung kommt. Die Hydrolysegeschwindigkeit ist aber stark pH-abhängig, so daß **6** bei entsprechend niedrigerem pH in kaltem Wasser relativ beständig ist. Vgl. hierzu: Th. Kappe und E. Ziegler, Mh. Chem. **94**, 935 (1964).

NMR in CDCl_3 : s 6,9 (CHCl_2); 7,6 (5 arom. Protonen und NH_2 assoz.; letztere mit D_2O austauschbar).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$. Ber. C 45,41, H 3,05, N 5,30, Cl 40,22.

Gef. C 45,18, H 3,31, N 5,49, Cl 40,19.

7. *Benzamid (10) als Produkt eines Versuches zur Chlorierung von 5*

2 g **5** werden, wie unter Versuch 4 beschrieben, mit 5 ml SO_2Cl_2 chloriert (Reaktionszeit 30 Min.). Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung, wie unter Versuch 6 angegeben, chromatographiert. Im Eluat befinden sich **8** und Benzamid (**10**), welches auf Grund der Schwerlöslichkeit in heißem Cyclohexan abtrennbar ist. Aus Benzol farblose Tafeln, Schmp. 129—130°. Durch IR-, NMR-Spektren und Mischschmp. als Benzamid identifiziert.