

Zur Reaktion von Hydroxy- und Amino-pyridinen mit reaktiven Malonestern

Synthesen von Heterocyclen, 160. Mitt.

Von

Th. Kappe*, M. A. A. Chirazi und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 28. Juni 1971)

Syntheses of Heterocycles, CLX: The Reaction of Hydroxy and Amino Pyridines with Reactive Malonic Esters

The reaction of hydroxy and amino pyridines with 2,4,6-trichlorophenyl malonates (**1**) is discussed. Especially the reaction of 3-hydroxy-pyridine (**4**) with **1** to 4-hydroxy-2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine-2-ones (**5 a—e**), and the reaction of 2-amino-3-hydroxy-pyridine (**15**) to 2,9-dihydroxy-4*H*-pyrido-[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones (**16 d—f**) is described.

Das Verhalten der Hydroxy- und Amino-pyridine gegenüber Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern (**1**) wird untersucht. Im besonderen werden die Reaktionen des 3-Hydroxy-pyridins (**4**) mit **1** zu 4-Hydroxy-2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridin-2-onen (**5 a—e**) und die des 2-Amino-3-hydroxy-pyridins (**15**) zu 2,9-Dihydroxy-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-onen (**16 d—f**) beschrieben.

Zur Darstellung von „Malonyl“-heterocyclen haben sich Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (**1**)¹ vielfach bewährt^{2, 3}: Sie spalten beim Erhitzen auf etwa 250° Trichlorphenol ab und gehen dadurch in reaktive Ketencarbonsäurederivate über^{3, 4}. Solche Ester reagieren bei der Thermolyse mit einer Reihe von Substraten, bei denen mit anderen Malonsäurederivaten keine Umsetzung erreicht werden kann¹⁻³. Im folgenden soll über die Reaktion einiger Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (**1**) mit Hydroxy- und Aminopyridinen berichtet werden.

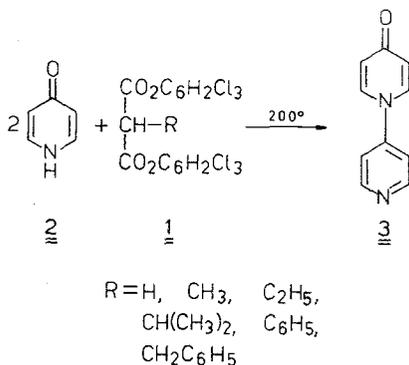
A. Hydroxypyridine

Da 2- und 4-Hydroxy-pyridin sowohl im festen Zustand als auch in Lösungen fast ausschließlich in der Pyridonform vorliegen und als solche demnach als Amide bzw. vinyloge Amide aufzufassen sind, ist es nicht

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. O. Kratky, Vorstand des Institutes für Physikal. Chemie der Universität Graz, zum 70. Geburtstag gewidmet.

überraschend, daß α -Pyridon selbst mit den besonders reaktiven Estern **1** keine „Malonylheterocyclen“ liefert.

Dagegen reagiert „4-Hydroxypyridin“ (4-Pyridon, **2**) mit **1** beim Erhitzen in 67proz. Ausb. zum bekannten N-(4-Pyridyl)-4-pyridon (**3**).



Arndt^{5, 6} hat diese Verbindung, allerdings in sehr schlechter Ausbeute, durch Erhitzen des 4-Pyridons (**2**) mit Essigsäureanhydrid erhalten. Eine indische Arbeitsgruppe⁷ isolierte **3** in 9proz. Ausb. bei der versuchten Claisen-Umlagerung des 4-Allyloxy-pyridin-N-oxids.

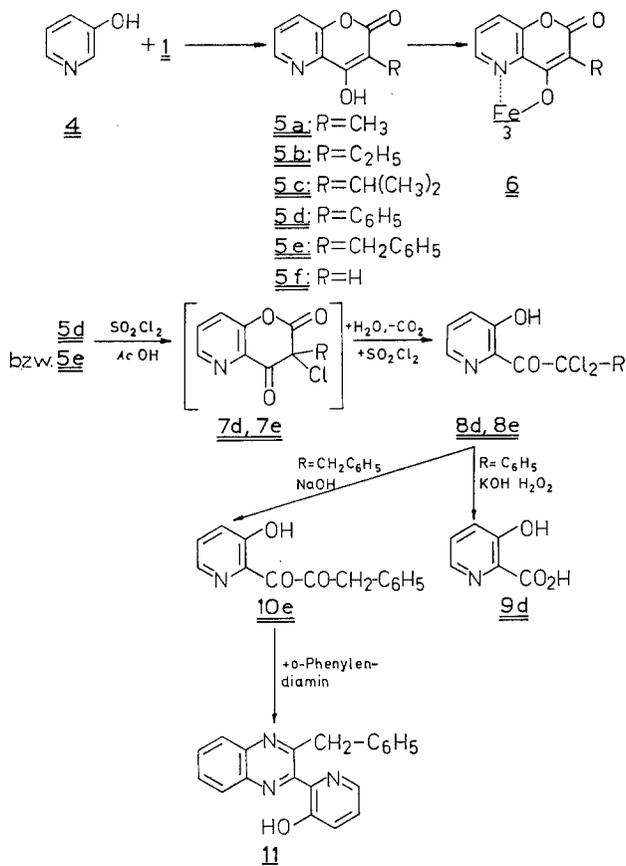
Die Reaktion des 4-Pyridons mit **1** zum Pyridylpyridon **3** ist somit ein weiterer Hinweis auf die Anhydrideigenschaften¹ der Ester **1** (vgl. die Bildung von **3** mit Essigsäureanhydrid nach Arndt⁵).

3-Hydroxypyridin (**4**) kann naturgemäß nicht in einer Oxoforn vorliegen. Es besteht nur die Möglichkeit der Prototropie zur Betainform. Tatsächlich kommt auf Grund physikalischer Untersuchungen der zwitterionischen Struktur hohe Bedeutung zu ($K_T = 1$, in Wasser)⁸. Mit monosubstit. Malonsäure-bis-trichlorphenylestern (**1**) reagiert **4** bei 240–250° in durchschnittlich 50–60proz. Ausb. zu den 4-Hydroxy-2H-pyrano[3,2-*b*]pyridin-2-onen **5 a–e***.

Bei der Umsetzung von **4** mit Methylmalonsäure-bis-trichlorphenylester erhält man zunächst ein gelbes Addukt aus 1 Mol **5 a** und 1 Mol Trichlorphenol, welches durch Umfällen aus NaOH/AcOH oder Umkristallisation nicht zerlegt werden kann**. Erst durch Wasserdampfdestillation läßt sich das Trichlorphenol entfernen und **5 a** so in reiner Form gewinnen.

* In der ganzen Abhandlung gilt der gleiche R-Schlüssel wie bei den Verbindungen **5**.

** Das NMR-Spektrum (s. Exper. Teil) beweist durch die Anwesenheit einer nichtkoppelnden Methylgruppe, daß es sich um ein Addukt von **5 a** handelt und nicht um einen hiermit isomeren Methylmalonsäure-3-pyridyl-2,4,6-trichlorphenylester.



Durch Reaktion von **4** mit monoalkyl. Malonylchloriden (oder Malonsäuren in Gegenwart von POCl₃) können keine definierten Produkte erhalten werden. Eine Entbenzylierung von **5 e** mit AlCl₃ läßt sich nicht durchführen. Um zum „Grundkörper“ **5 f** zu gelangen, ist auch die Kondensation mit dem unsubstit. Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester eingehend — jedoch erfolglos — versucht worden.

Bei der Kondensation von **4** mit **1** kann im Prinzip der Ringschluß zur 4- oder 2-Stellung des Pyridinsystems erfolgen. Zur Charakterisierung und Strukturbestimmung der Pyrono-pyridine **5** sind daher einige Versuche angestellt worden:

a) *Bildung von Fe-Komplexen*: Die Verbindungen **5** bilden mit Eisen(III)-Ionen tiefgefärbte Komplexe (**6**), die sich aus wäßr. Medium mit CHCl₃ praktisch quantit. extrahieren lassen. Die Bildung dieser Fe-Komplexe ist nur mit der Pyrano[3,2-*b*]pyridin-Struktur vereinbar; vgl. hierzu die analoge Reaktion des 8-Hydroxychinolins („Oxin“).

Die analytischen Daten zeigen, daß 3 Moleküle **5** mit einem Fe^{+++} -Ion den Komplex bilden. Eine allfällige Anwendung dieser Komplexbildung für analytische Zwecke ist nicht untersucht worden.

Die Lösung des Komplexes **6 d** in CHCl_3 ist grün, max. (in CHCl_3) 576, 450, 360 nm, die von **6 e** rotviolett (540, 400, 340 nm); auch **6 a—c** bilden violette Lösungen.

b) *Abbaureaktionen*: Die Chlorierung des 4-Hydroxy-cumarins führt bekanntlich zum 3,3-Dichlor-chroman-2,4-dion, welches außerordentlich empfindlich ist und mit Wasser unter Ringöffnung und Decarboxylierung zum ω,ω -Dichlor-2-hydroxy-acetophenon reagiert^{9, 10}. Eine analoge Chlorierung der Verbindungen **5 d** bzw. **5 e** in 99proz. Essigsäure führt über die cyclischen Monochlorverbindungen **7 d** und **7 e** zu den offenkettigen α,α -Dichlorketonen **8 d** bzw. **8 e**.

Die Verbindung **8 d** wird in wäßriger KOH in Gegenwart von H_2O_2 zu Benzaldehyd und der bekannten 3-Hydroxy-picolinsäure (**9**) gespalten. Damit ist eindeutig bewiesen, daß bei der Synthese der Pyrono-pyridine **5** der Ringschluß zur 2-Stellung des Pyridinkernes hin erfolgt.

Die Chlorierung des 3-Benzylderivates **5 e** verläuft ähnlich. Das primär sich bildende Dichlorketon **8 e** fällt als Öl an und ist ohne weitere Reinigung durch Einwirkung von verd. NaOH in das rote 1,2-Diketon **10 e** (Schmp. 126°) überführbar. **10 e** läßt sich durch sein Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon (Schmp. 230°) charakterisieren; mit o-Phenylendiamin bildet es das Chinoxalinderivat **11**.

B. Aminopyridine

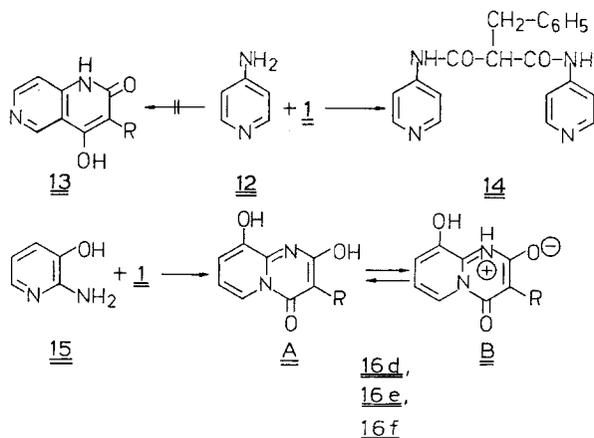
2-Aminopyridin ist bereits 1924 von *Tschitschibabin*¹¹ mit Malonsäure-diäthylester zum bicyclischen „Malonyl- α -aminopyridin“¹² kondensiert worden. Eine Studie über die Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen dieser Reaktion hat *Popp*¹³ durchgeführt.

Die Umwandlung des 3-Aminopyridins in einen „Malonylheterocyclus“ ist von *Ziegler* und *Nölken*¹⁴ durchgeführt worden: Mit Benzylmalonsäure-bis-2,4-dichlorphenylester entsteht in 36proz. Ausb. 3-Benzyl-4-hydroxy-1,2-dihydro-1,5-naphthyridin-2-on.

Wir haben nunmehr die Reaktion des 4-Aminopyridins (**12**) mit den Estern **1** untersucht und festgestellt, daß eine Cyclisierung zu einem 1,6-Naphthyridinderivat **13** nicht durchführbar ist. Als Reaktionsprodukte erhält man die offenkettigen Malonsäurediamide, z. B. mit Benzylmalonsäureester das Diamid **14**.

Eine Kondensation des 2-Amino-3-hydroxy-pyridins (**15**) mit Malonester ist bereits von *Ingalls* und *Popp*¹³ versucht worden, doch konnten diese Autoren keine definierten Produkte isolieren¹⁵. Nach eigenen Versuchen lassen sich aber die 2,9-Dihydroxy-4*H*-pyrido-

[1,2-*a*]pyrimidin-4-one **16 d–f** aus **15** mit Hilfe von **1** in über 90proz. Ausb. gewinnen. Bemerkenswert ist, daß sich auch der unsubstit. Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester mit **15** zu **16 f** umsetzen kann, sowie die Tatsache, daß die entsprechenden Malonsäurediäthylester ebenfalls gute Ausbeuten (etwa 80% d. Th.) an **16 d–f** liefern.



Im Hinblick auf die Tautomerieverhältnisse beim „Malonyl- α -aminopyridin“¹² ist anzunehmen, daß auch bei den Verbindungen **16** ein ähnliches Gleichgewicht zwischen den beiden Formen **A** und **B** besteht.

Für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit durch die Ciba-Geigy, Basel, danken wir.

Experimenteller Teil

1. *N*-(4-Pyridyl)-4-pyridon (**3**)

Man erhitzt 1,9 g 4-Pyridon (**2**) mit 5,5 g Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester¹ 20 Min. auf 210°. Nach Anreiben der zähen Reaktionsmasse mit Cyclohexan wird aus Benzol oder Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1,2 g (67% d. Th.). Schmp. 176–177° (Lit.⁷: 177–178°).

IR (KBr): 1630/cm (C=O); 1590, 1580/cm (identisch mit den Angaben von *Thyagarajan*)⁷.

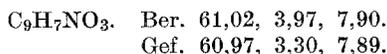
Das *Pikrat* von **3** kristallisiert aus Methanol, Schmp. 192° (Lit.⁷: 192°).

2. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Hydroxy-2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridin-2-one **5 a–e**

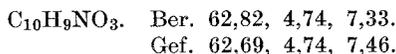
Das Gemisch aus 0,01 Mol 3-Hydroxypyridin (**4**) und 0,01 Mol des entsprechenden Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylesters (**1**)¹ wird 25–30 Min. auf 240–250° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion unterwirft man das Reaktionsgut zur Entfernung des Trichlorphenols der Wasserdampf-

destillation. Der dunkelbraune Rückstand wird bei 30—40° mit 100 ml 1*n*-NaOH digeriert, die Lösung filtriert, und daraus die Verbindungen **5** mit Essigsäure gefällt.

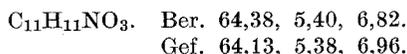
5 a, farbl. Nadeln, Schmp. (aus Benzol) 197—198 °C, Ausb. 50%.



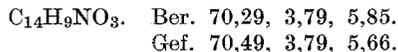
5 b, farbl. Plättchen, Schmp. (Benzol) 165—166 °C, Ausb. 51%.



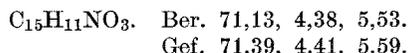
5 c, farbl. Plättchen, Schmp. (Toluol) 143—144 °C, Ausb. 60%.



5 d, gelbe Prismen, Schmp. (Xylol) 251—255 °C, Ausb. 57%.



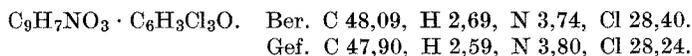
5 e, gelbe Nadeln, Schmp. (Benzol) 174—175 °C, Ausb. 50%.



3. *4-Hydroxy-3-methyl-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-2-on* · 2,4,6-Trichlorphenol

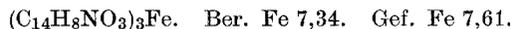
1 g **4** und 4,7 g Methylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester werden 25 Min. auf 240° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze mit Cyclohexan angerieben und aus NaOH/AcOH umgefällt. Aus wenig Benzol 1,3 g (34% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 153—154°.

NMR (in DMSO): 2,05 s (CH₃); 7,5 s (2 H, C₆H₂Cl₃OH); 7,4—8,0 m (2 H in 7- und 8-Stellung von **5 a**); 8,7 q (H in 6-Stellung); 9,6 b (OH).



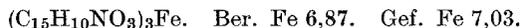
4. *Fe-Komplex 6 d*

Man löst 240 mg **5 d** in 5 ml Dioxan, fügt 4,5 ml einer wäßr. FeCl₃-Lösung (4,25 mg Fe⁺⁺⁺/ml) hinzu und schüttelt mit 15 ml CHCl₃ durch, worauf die CHCl₃-Phase 3mal mit je 20 ml H₂O gewaschen wird. Nach Entfernen des CHCl₃ im Vak. verbleiben 240 mg (93% d. Th.) des Komplexes **6 d**. Aus DMF/Äthanol dunkle Prismen, Schmp. 255—257°.



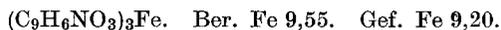
Fe-Komplex 6 e

Analog aus 250 mg **5 e** und 4,5 ml FeCl₃-Lösung. Ausb. 250 mg (94% d. Th.). Aus 1-Butanol tief dunkelviolette Prismen, Schmp. 277—279°.

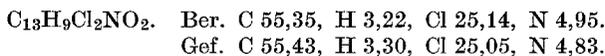


Fe-Komplex **6 a**

Analog aus 180 mg **5 a** und 4,5 ml FeCl₃-Lösung. Ausb. 180 mg (93% d. Th.). Aus DMF/Äthanol tiefdunkle Prismen, Schmp. 320—324°.

5. α, α -Dichlorbenzyl-2-(3-hydroxypyridyl)-keton (**8 d**)

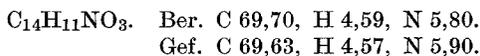
Zu einer Aufschlammung von 1 g **5 d** in 15 ml Eisessig (1% H₂O-Gehalt) fügt man 1 ml SO₂Cl₂, wobei sich **5 d** unter Erwärmen löst. Dann wird 5 Min. zum Sieden erhitzt, im Vak. eingedampft und durch Digerieren mit Eiswasser zur Kristallisation gebracht. Ausb. 750 mg (70% d. Th.); aus Methanol farbl. Nadeln, Schmp. 95—96°.

6. Abbau von **8 d** zur 3-Hydroxy-picolinsäure (**9**) und Benzaldehyd

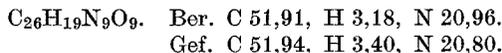
Man erwärmt 300 mg **8 d** in einer Mischung aus 10 ml Methanol, 15 ml 15proz. KOH und 5 Tropfen 30proz. H₂O₂. Der entstehende Benzaldehyd wird mit Äther extrahiert und als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert. Die wäßr. Phase schiebt man durch einen stark basischen Anionenaustauscher (Kapazität: 3 mval), spült mit Methanol—Wasser bis zur Neutralisation und eluiert sodann **9** mit verd. HCOOH. Nach Einengen des Eluats kristallisiert der Rückstand aus Wasser. Schmp. und Mischschmp. 216—220° (Zers.). Identisches IR-Spektrum mit einer authent. Probe*.

7. 2-(3-Hydroxypyridyl)-benzyl-diketon (**10 e**)

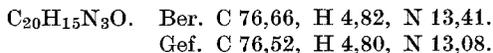
2 g **5 e** werden in 15 ml Eisessig, wie unter Versuch 5 beschrieben, chloriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand (**8 e**) ohne vorherige Reinigung aus NaOH/AcOH umgefällt. Ausb. 1,3 g (70% d. Th.) **10 e**; aus Methanol rote Nadeln, Schmp. 125—126°.



Mit phosphorsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung entsteht das Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon von **10**; aus Butanol rote Nadeln, Schmp. 230°.

8. 2-Benzyl-3-(3'-hydroxy-2'-pyridyl)-chinoxalin (**11**)

Zu 250 mg **10 e** in 10 ml Methanol werden 100 mg o-Phenylendiamin (in wenig Wasser durch Zugabe von HCl bis auf pH 1—2 gelöst) gefügt. Man erhitzt 10 Min. unter Rückfluß, entfernt das Lösungsmittel und digeriert den Rückstand mit Eiswasser bis zur Kristallisation. Ausb. 300 mg (95% d. Th.); aus 1-Butanol farblose Nadeln, Schmp. 180—181°.



* Wir danken der Ciba-Geigy AG, Basel, für die Überlassung der Vergleichssubstanz.

9. *Benzylmalonsäure-bis-4-pyridylamid (14)*

Ein Gemisch von 1,9 g 4-Aminopyridin (**12**) und 5,5 g Benzylmalonsäure-bis-trichlorphenylester wird 15 Min. auf 220° erhitzt und die Schmelze mit Äthanol angerieben. Aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 249—250°; Ausb. 1,4 g (40% d. Th.).

IR (KBr): 3320/cm (NH); 1680/cm (C=O); 1590/cm (Aromat).

$C_{20}H_{18}N_4O_2$. Ber. C 69,34, H 5,24, N 16,17.
Gef. C 69,15, H 5,36, N 16,02.

10. *2,9-Dihydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (16f)*

a) 1,1 g 2-Amino-4-hydroxy-pyridin (**15**) und 4,6 g Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester werden in 15 ml Brombenzol 15 Min. zum Sieden erhitzt. Zur Reinigung wird das Reaktionsprodukt mit Äthanol angerieben und aus 1*n*-NaOH/AcOH umgefällt. Ausb. 1,5 g (90% d. Th.); aus Wasser farbl. Prismen, Schmp. 310° (Zers.).

b) Das Gemisch von 1,1 g **15** und 1,6 g Malonsäure-diäthylester wird ohne Lösungsmittel 20 Min. auf 200—210° erhitzt und nach Abdestillieren des gebildeten Äthanols der Rückstand wie voranstehend beschrieben gereinigt. Ausb. 1,3 g (80% d. Th.).

$C_8H_6N_2O_3$. Ber. C 53,73, H 3,39, N 15,53.
Gef. C 53,51, H 3,43, N 15,33.

Mit Ac_2O erhitzt, gibt **16 a** ein *Diacetylderivat*; aus Methanol Nadeln, Schmp. 296° (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_2O_5$. Ber. C 54,96, H 3,84, N 10,68.
Gef. C 55,02, H 3,90, N 10,77.

11. *2,9-Dihydroxy-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (16 d)*

a) Man erhitzt 1,1 g **15** mit 5,4 g Phenylmalonsäure-bis-trichlorphenylester 20 Min. auf 205—210° und reibt das Rohprodukt mit Petroläther—Äther an. Ausb. 2,4 g (94% d. Th.); aus Äthanol schwachgelbe Nadeln, Schmp. 288—289° (Zers.).

b) Auch die Umsetzung von **15** mit Phenylmalonsäure-diäthylester gibt **16 d** (80% d. Th.).

$C_{14}H_{10}N_2O_3$. Ber. C 66,14, H 3,96, N 11,02.
Gef. C 66,12, H 3,89, N 11,17.

Das *Diacetylderivat* von **16 d** kristallisiert aus Methanol in Nadeln, Schmp. 138—139°.

$C_{18}H_{14}N_2O_5$. Ber. C 63,90, H 4,17, N 8,28.
Gef. C 64,06, H 4,35, N 8,38.

12. *3-Benzyl-2,9-dihydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (16e)*

a) 1,1 g **15** werden mit 5,5 g Benzylmalonsäure-bis-trichlorphenylester 20 Min. auf 210° erhitzt. Das Reaktionsgut wird mit Petroläther—Benzol digeriert und aus 1-Butanol kristallisiert. Ausb. 2,4 g (90% d. Th.); schwachgelbe Nadeln, Schmp. 270—272° (Zers.).

b) Bei der Reaktion von **15** mit Benzylmalonsäure-diäthylester bildet sich **16 e** in 80proz. Ausb.

$C_{15}H_{12}N_2O_3$. Ber. C 67,06, H 4,51, N 10,44.
Gef. C 66,85, H 4,44, N 10,17.

Literatur

- ¹ *Th. Kappe*, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).
- ² *Th. Kappe, M. A. A. Chirazi, H. P. Stelzel* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **103**, 586 (1972) und dort zit. Literatur.
- ³ *E. Ziegler*, Chimia **24**, 62 (1970).
- ⁴ *E. Ziegler* und *H. Sterk*, Mh. Chem. **98**, 1104 (1967).
- ⁵ *F. Arndt* und *A. Kalischek*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 585 (1930).
- ⁶ *F. Arndt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 92 (1932).
- ⁷ *B. S. Thyagarajan, K. K. Balasubramanian* und *R. B. Rao*, Chem. Ber. **99**, 368 (1966).
- ⁸ *A. Albert*, in: Physical Methods in Heterocyclic Chem. **I**, 38, 79 (*A. R. Katritzky*, ed.). New York-London: Academic Press. 1963.
- ⁹ *K. Fucik* und *St. Koristek*, Schwz. Pat. 304 384 (1955); Chem. Abstr. **50**, 9450 c (1956).
- ¹⁰ *Th. Kappe*, Diss. Univ. Graz **1961**, S. 11, 49ff.
- ¹¹ *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1168 (1924).
- ¹² Zur Struktur des „Malonyl- α -aminopyridins“ als mesomeres Betain, vgl. *A. R. Katritzky* und *A. J. Waring*, J. Chem. Soc. (London) **1962**, 1544.
- ¹³ *E. A. Ingalls* und *F. D. Popp*, J. Heterocyc. Chem. **4**, 523 (1967).
- ¹⁴ *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **92**, 1184 (1961).
- ¹⁵ Siehe Zitat¹³, dort Fußnote 7.