

Synthesen von Heterocyclen, 162. Mitt.:

Zur Synthese von N-Malonylheterocyclen

Von

Th. Kappe, M. Ali A. Chirazi, H. Peter Stelzel und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 19. April 1971)

Syntheses of Heterocycles, CLXII: The Synthesis of N-Malonylheterocycles

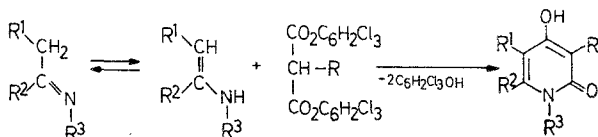
The syntheses of some 4-hydroxy-2-pyridone derivatives by the reaction of enamines, azomethines, and carboximidates with 2,4,6-trichlorophenyl malonates, malonyl chlorides, and carbon suboxide (C_3O_2) is presented.

Es wird über die Synthese einer Reihe von Derivaten des 4-Hydroxy-2-pyridons durch Reaktion von Enaminen, Azomethinen und Imidoestern mit Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern, Malonylchloriden und Kohlensuboxid (C_3O_2) berichtet.

Primäre und sekundäre Enamine reagieren mit monosubstit. Malonylchloriden¹ bzw. Kohlensuboxid² zu Derivaten des 4-Hydroxy-2-pyridons. Aber auch Azomethine, die in α -Stellung zur C=N-Doppelbindung eine Methyl- oder Methylengruppe haben, lassen sich mit Malonsäurechloriden^{3, 4} zu 4-Hydroxy-2-pyridonen kondensieren. Alle diese Reaktionen verlaufen nach *E. Ziegler*⁵ über reaktive Ketencarbonsäure-Derivate.

Aromatische Ester der Malonsäure bzw. solche der monosubstit. Malonsäuren sind ebenfalls befähigt, bei höheren Temperaturen solche Acylketenderivate auszubilden^{5, 6}. Als besonders geeignet zum „Aufpropfen“ des Malonylsystems haben sich die 2,4-Dichlor-⁷ und 2,4,6-Trichlorphenylester⁸ von Malonsäuren erwiesen, welche selbst keine Eigencyclisierung mehr erleiden können. Außerdem sind diese Ester stabiler und einfacher zu handhaben als die entsprechenden Malonylchloride. Im folgenden soll über die Synthese von 4-Hydroxy-2-pyridonen aus Enaminen und Azomethinen mit Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern (**1 a—e**) berichtet werden.

Die Ergebnisse der Reaktion einiger Azomethine und Enamine mit den reaktiven Estern **1** faßt Tab. 1 zusammen. Diese Umsetzungen können ausnahmslos ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Typische



2a: R¹ = H, R² = R³ = C₆H₅

2b: R¹ = H, R² = C₆H₅, R³ = C₆H₄CH₃-p

2c: R¹ = CH₃CO; R² = CH₃; R³ = H

2d: R¹ = CN; R² = CH₃; R³ = H

2e: R¹ = CN; R² = CH₃; R³ = C₆H₅

1a: R = H

1b: R = C₆H₅

1c: R = CH₂C₆H₅

1d: R = CH(CH₃)₂

1e: R = CH₃

3a–3g

(R–Schlüssel s. Tab. 1)

Azomethine, wie die Acetophenonanile **2a** und **b**, erfordern hierbei eine Reaktionstemperatur von 240–250°, während Enamine wie „Acetylaceton-imin“ (4-Amino-3-penten-2-on, **2c**) oder die β-Aminocrotonsäurenitrile **2d** und **2e**, bereits bei 160° reagieren. Die so erreichbaren Ausbeuten sind im allgemeinen wesentlich höher als die früher mit Malonylchloriden oder C₃O₂ erzielten (s. Tab. 1). Die Synthese der Verbindung **3f** ist bereits durch Einwirkung von C₃O₂ auf **2d** versucht worden, doch entsteht hierbei kein cyclisches Additionsprodukt, sondern ein lineares Diamid der Malonsäure².

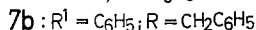
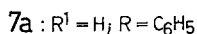
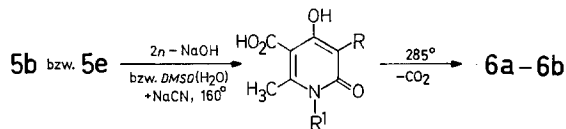
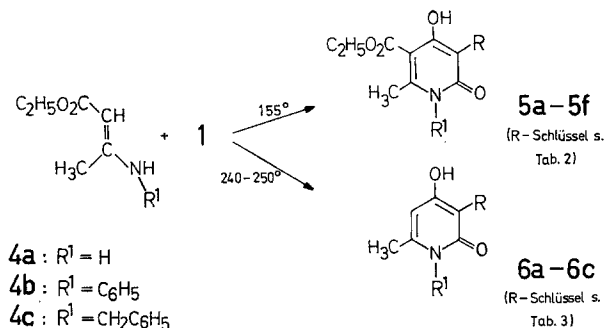
Tabelle 1. 4-Hydroxy-2-pyridone aus Azomethinen bzw. Enaminen und Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern

Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	Schmp. ^a °C.	Ausb., % d. Th. (Lit. Ausb.)	Summen- formel
3a	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	286–287	68 (42) ³	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂
3b	CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	325	65 (56) ³	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂
3c	CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CH ₃ -p	360 u. Z.	83 (66) ³	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂
3d	H	COCH ₃	CH ₃	H	282 u. Z.	60 (30 ² u. 42 ¹)	C ₈ H ₉ NO ₃
3e	CH ₂ C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	H	224–226	76 (54 u. 58) ¹	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃
3f	CH ₂ C ₆ H ₅	CN	CH ₃	H	280–281	96	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂
3g	CH ₂ C ₆ H ₅	CN	CH ₃	C ₆ H ₅	279 u. Z.	74	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂

^a Die Schmp. der bekannten Verbindungen stimmen mit den früheren Angaben überein. Nähere Angaben über die neuen Verb. **3f** und **3g** s. Exper. Teil.

Während die Reaktionstemperatur bei der Umsetzung der Enamine **2c–e** nur einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit zeigt und in weiten Grenzen (etwa 150–250°) variiert werden kann, ergeben β-Enaminoester mit den aktiven Malonestern **1** in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zwei verschiedene Endprodukte. So reagieren die β-Aminocrotonsäureester **4a–c** in siedendem Brombenzol (155°) zu den

4-Hydroxy-6-methyl-2-pyridon-5-carbonsäureestern **5a—f**, von welchen die in 1- und 3-Stellung unsubstit. Verbindung **5a** bereits von *Ziegler* und *Hradetzky*² aus **4a** und C_3O_2 synthetisiert worden ist.



Die Einwirkung von **1** auf β -Aminocrotonsäureester bei $240\text{--}250^\circ$ liefert hingegen als Hauptprodukte die in 5-Stellung unsubstit. 4-Hydroxy-2-pyridone **6a—c**.

Tabelle 2. 5-Äthoxycarbonyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridone **5a—f** aus β -Aminocrotonsäureestern (**4a—c**) und **1** in sied. Brombenzol

Nr.	R^1	R	Schmp. $^\circ\text{C}$	Umkrist. aus	Ausb., % d. Th.	Summen- formel
5a	H	H	228—229 ²	Äthanol	68	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$
5b	H	C_6H_5	270—272	1-Butanol	73	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
5c	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	251—252	Xylol	70	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
5d	H	CH_3	248—249	Xylol	56	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$
5e	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	145	Cyclohexan	63	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
5f	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	C_6H_5	130	Methanol	65	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

Eine ähnliche Beobachtung ist vor kurzem bei der Reaktion von 2-Pyridylessigsäuremethylester mit Malonsäure-trichlorphenylestern gemacht worden⁸. Bei $150\text{--}160^\circ$ erhält man 2-Hydroxy-4-chinolinzone mit der Methoxycarbonylgruppe in 1-Stellung, während bei $200\text{--}240^\circ$ die in 1-Stellung nicht-substit. Verbindungen entstehen.

Tabelle 3. 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyridone **6a—c** aus β -Aminocrotonsäureestern (**4a—c**) und **1b** und **c** durch Erhitzen auf 240—250°

Nr.	R ¹	R	Schmp., °C	Umkrist. aus	Ausb., % d. Th.	Summen- formel
6a	H	C ₆ H ₅	288 u. Z.	1-Butanol	64	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂
6b	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	266 u. Z.	Äthanol	43	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂
6c	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	238	Äthanol	45	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂

Weitere Angaben über die neuen Verbindungen **5b—f** und **6a—c** s. Exper. Teil.

Um die Bildungsweise der in 5-Stellung nichtsubstit. Pyridone **6** aufzuklären, werden die Ester **5b**, **e** und **f** mit einem Überschuß Trichlorphenol auf 250° erhitzt. Bei der *DC*-Analyse der Reaktionsansätze findet man die Ester **5** und die entspr. Pyridone **6** etwa im Verhältnis 1 : 1. Für die Annahme, daß die abgespaltene Estergruppe mit Trichlorphenol zum Trichlorphenyläthylcarbonat reagiert, gibt es keine Anhaltspunkte. Auch gaschromatographisch kann dieser Ester nicht nachgewiesen werden. (Die Vergleichsubstanz kann aus Natrium-2,4,6-trichlorphenolat und Chlorameisensäureäthylester in Toluol in Analogie zu einem von *Claisen*⁹ angegebenen Verfahren hergestellt werden.)

Bei der therm. Zersetzung der Ester **5** bei 250° ohne Lösungsmittel findet man **5** und **6** ebenfalls in etwa gleichen Mengen, während nach Einspritzen von **5f** in den auf 290° erhitzten Einspritzblock eines Gaschromatographen 26% d. Th. CO₂ nachweisbar sind. Es liegt daher der Schluß nahe, daß bei der Umsetzung der β -Aminocrotonsäureester mit **1** bei 240—250° die Pyridone **6** — mindestens zum überwiegenden Teil — aus den primär gebildeten Estern **5** unter Abspaltung von CO₂ und Äthylen entstehen (betr. des Mechanismus dieser Reaktion vgl. *Groke*¹⁰).

Daneben muß es noch eine zweite Möglichkeit geben, bei der die Estergruppe im Zuge der C-Acylierung abgespalten wird. Dies ergibt sich aus der Tatsache, daß der Methylester der 2-Pyridyllessigsäure mit **1** bei 210° bereits zu in **1** nicht substit. 2-Hydroxy-4-chinolinonen reagiert. Eine nachträgliche Eliminierung einer Methoxycarbonylgruppe aus der 1-Stellung des Chinolizinsystems gelingt jedoch weder mit noch ohne Trichlorphenolzusatz; auch nicht bei Temperaturen bis 240°⁸.

In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von *Junek*¹¹ interessant, daß beim Erhitzen des 1,6-Naphthyridin-8-carbonsäureäthylesters in Nitrobenzol die Estergruppe abgespalten wird. *Groke*¹⁰ weist bei der therm. Zersetzung verschiedener C-Acylmalonsäurediäthylester die Bildung der entspr. Acyllessigsäureäthylester (Ausb. 18—26% d. Th.) unter Abspaltung entsprechender Mengen CO₂ und C₂H₄ gaschromatographisch nach.

Krapcho und Mitarb.¹² berichteten über die Möglichkeit, aktivierte Estergruppen, wie sie z. B. in geminalen Estern vorliegen, durch Behandeln mit NaCN in *DMSO* bei 160° zu eliminieren. Bei **5b** bzw. **5e** gelingt dies jedoch nicht, sondern die Ester werden nur zu den Carbonsäuren **7a—b** verseift, was vermutlich auf geringe Mengen Wasser im *DMSO*

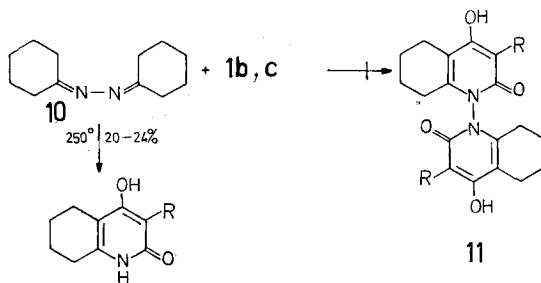
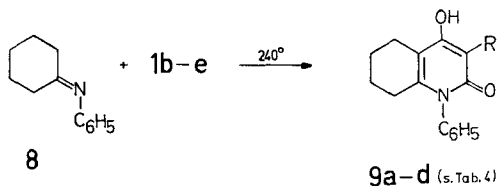
zurückzuführen ist. Beim Erhitzen in *DMSO* ohne NaCN werden die Ester nicht angegriffen. An Stelle von *DMSO* kann auch *DMF* mit gleichem Erfolg verwendet werden.

Eine Verseifung der Ester **5** gelingt auch auf konventionellem Wege durch zweistdg. Erhitzen mit *2n*- NaOH . Oberhalb des Schmelzpunktes spalten die Carbonsäuren 7 CO_2 ab und geben die in **5** nicht substit. Derivate **6**.

Die Reaktion von Cyclanonanilen mit Malonylchloriden ist bereits Gegenstand umfangreicher Untersuchungen gewesen⁴. Bei der Umsetzung des Cyclohexanon-anils **8** mit den Estern **1b—e** zu den Tetrahydrocarbostyrylen **9a—d** zeigt sich die deutliche Überlegenheit der Malonsäuretrichlorphenylester (s. Tab. 4).

Tabelle 4. 4-Hydroxy-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryle (**9a—d**) aus Cyclohexanonanil (**8**) und den Estern **1b—e**

Nr.	R	Ausb., % d. Th. (Lit. Ausb. ⁴)	Schmp., °C (Lit. Schmp. ⁴)
9a	C_6H_5	90 (53)	243—244 (243)
9b	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	84 (54)	258—260 (260)
9c	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	82 (39)	277—279 (280)
9d	CH_3	84 (69)	270—272 (274)



12a: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

12b: $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Durch Erhitzen des Cyclohexanonazins **10** mit **1 b** bzw. **1 c** werden in schlechter Ausbeute (24% bzw. 20% d. Th.) zwei hochschmelzende und schwerlösliche Substanzen erhalten, bei denen es sich aber auf Grund des Massenspektrums nicht um die N,N'-Bis(4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryle), **11**, sondern um die am N nicht substit. 3-Phenyl- (**12 a**) bzw. 3-Benzyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrocarbostyryle (**12 b**) handelt¹³.

Die Bildung von **12 a** und **12 b** erfolgt offenbar auf die übliche Weise durch reduktive Spaltung des Hydrazinsystems, wobei der Cyclohexanteil des Moleküls als Reduktionsmittel fungieren dürfte. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung steht die Tatsache, daß Acetophenonazin mit **1 b** und **1 c** nicht zur Umsetzung gebracht werden kann.

Eine weitere Verbindungsklasse, die in α -Stellung zu einer C=N-Doppelbindung eine aktive Methyl- oder Methylengruppe aufweist, sind die Imidoester. Als Modellsubstanzen haben wir zunächst die leicht zugänglichen Δ^2 -Oxazoline **13 a** und **13 b** untersucht, welche als cyclische Imidoester aufzufassen sind. Die Reaktion mit den aktiven Malonestern **1** bei den üblichen hohen Temperaturen führt jedoch zu Verharzungsprodukten. Daß es aber durchaus möglich ist, den Malonylrest auf Δ^2 -Oxazoline aufzupropfen, zeigt die Umsetzung von **13 a** bzw. **13 b** mit Kohlensuboxid. In absol. Äther oder Tetrahydrofuran erhält man bei 20° gut kristallisierende Additionsprodukte, die aus einem Molekül Oxazolin und zwei Molekülen C₃O₂ aufgebaut sind. Diesen Verbindungen kommt demnach die Struktur von 2,3-Dihydro-5,8-dioxopyrano[2,3-*d*]oxazolo[3,2-*a*]pyridinen (**14 a** bzw. **14 b**) zu.

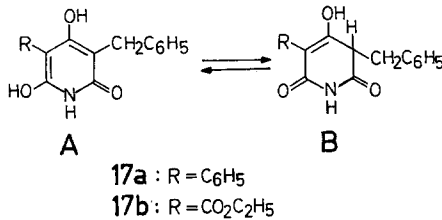
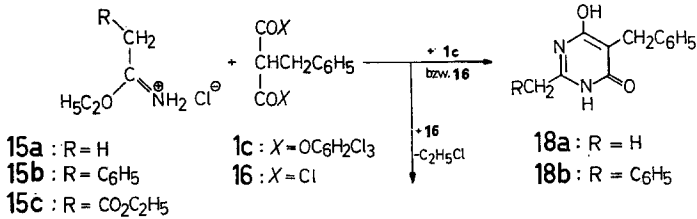
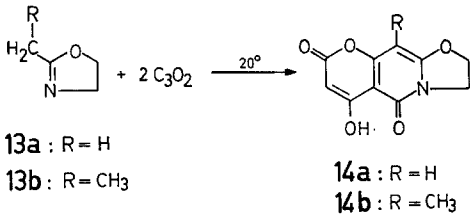
Den Ringschluß zur α -ständigen Methylengruppe beweisen besonders deutlich die NMR-Spektren: Das aus dem 2-Äthyl- Δ^2 -oxazolin (**13 b**) gewonnene **14 b** zeigt nur mehr ein Singulett für die Methylgruppe in 10-Stellung bei $\delta = 2,0$, das olefinische H in 7-Stellung bei 5,25, sowie das AA'BB'-System der Äthylengruppe bei 4,3 und 4,9 ppm.

Als weitere Imidoester sind Acetimidoester (**15 a**) sowie zwei Derivate dieses Esters untersucht worden. Im Phenylacetimidoester (**15 b**) und Malonsäuremonoimidodiäthylester (**15 c**) sollte eine zusätzliche Aktivierung der Methylengruppe die Reaktion im gewünschten Sinne günstig beeinflussen.

Beim Erhitzen der Hydrochloride von **15 a** und **15 b** mit dem Benzylester **1 c** tritt eine unübersichtliche Umsetzung zu den Hydroxypyrimidonen **18 a** und **18 b** ein. Der Mechanismus dieser Reaktion konnte noch nicht geklärt werden.

Eine ähnliche Beobachtung ist aber schon vor einiger Zeit von Ziegler, Nölken und Junek¹⁴ gemacht worden. Diese Autoren erhielten beim Erhitzen

von Benzamid bzw. Acetamid mit Benzylmalonsäure-bis-2,4-dichlorphenylester die gleichen Hydroxypyrimidone wie aus den entsprechenden Amidinen. Das von ihnen aus Acetamid (bzw. Acetamidin) gewonnene Produkt ist mit **18 a** identisch. Die Struktur des 2,5-Dibenzyl-6-hydroxy-4-pyrimidons (**18 b**) wird durch IR- und NMR-Spektren gestützt (s. Exper. Teil).



Da bei Anwendung der aktiven Malonester **1** die erforderliche Reaktionstemperatur offensichtlich für die Bildung der erwarteten Produkte (d. h. **17 a—b**) ungünstig ist, sind die Hydrochloride **15 a—c** auch mit Benzylmalonsäuredichlorid (**16**) in siedendem Toluol umgesetzt worden. Acetimidioester (**15 a**) liefert dabei ausschließlich **18 a**; das Phenylderivat **15 b** gibt das Hydroxypyrimidon **18 b** als Hauptprodukt, daneben lassen sich jedoch noch 13% d. Th. **17 a** aus dem Reaktionsgut gewinnen. Bei der Reaktion des Malonsäuremonoimidoester-Hydrochlorids **15 c** erhält man **17 b** in 20proz. Ausbeute; ein entsprechendes Hydroxypyrimidonderivat konnte nicht isoliert werden. Die Äthylgruppen der Imidoester werden hierbei als Äthylchlorid abgespalten¹⁵, das sich gaschromatographisch nachweisen läßt.

Die Verbindung **17 b** liegt auf Grund der IR-Spektren als 4,6-Dihydroxy-2-pyridon (**A**) vor. Bei **17 a** läßt sich (ebenfalls mittels IR-spektroskopischer Untersuchungen) eine lösungsmittelabhängige Tautomerie zur Imidform (**B**) konstatieren. Rein formal lassen sich diese Verbindungen als substit. Aceton-

dicarbonsäureimide oder „2,4,6-Trihydroxy-pyridine“ auffassen, doch kommt diesen tautomeren Strukturen keine Bedeutung zu¹⁶.

Für die Unterstützung dieser Arbeit durch die Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir.

Experimenteller Teil*

1. Reaktion von Azomethinen mit Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern (1 a—e)

Die Acetophenonanile **2 a** und **2 b** sowie Cyclohexanon-anil (**8**) werden im Molverhältnis 1 : 1 mit den jeweiligen Malonestern 30 Min. auf 240° erhitzt. Das Reaktionsgut wird mit Petroläther (*PÄ*)—Äther angerieben und aus den früher¹⁻⁴ verwendeten Lösungsmitteln umkristallisiert. Ausb. und Schmp. für **3 a—c** s. Tab. 1, für **9 a—d** s. Tab. 4.

2. Reaktion der Enamine **2 c—e** mit den Estern **1**

Äquimolare Mengen 4-Amino-3-penten-2-on (**2 c**) und **1 a** bzw. **1 c** werden ohne Lösungsmittel 30 Min. auf 180° erhitzt. Ausb. und Schmp. der Pyridone **3 d—e** s. Tab. 1.

Neue Verbindungen:

3-Benzyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon-5-carbonitril (**3 f**)

a) 0,92 g (0,01 Mol) β -Aminocrotonsäurenitril (**2 d**) und 6,1 g (0,011 Mol) **1 c** in 6 ml Brombenzol werden 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit wenig Benzol gewaschen. Ausb. 2,33 g (96% d. Th.).

b) 0,92 g **2 d** und 6,1 g **1 c** werden 30 Min. auf 240—250° erhitzt. Man digeriert das Reaktionsgut mit *PÄ* und Benzol. Ausb. 2,22 g (91% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 280—281° (u. Zers.).

IR: 3220 (NH, OH); 3100—2600 (NH, OH assoz.); 2220 (CN); 1630 (C=O); 1610, 1600, 1570/cm (Aromat + C=C).

$C_{14}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 69,99, H 5,04, N 11,66.

Gef. C 69,84, H 5,18, N 11,67.

3-Benzyl-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2-pyridon-5-carbonitril (**3 g**)

Aus β -Phenylaminocrotonsäurenitril (**2 e**) analog voranstehend beschriebenen Versuchen in Brombenzol (74% d. Th.) oder ohne Lösungsmittel (69% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 279° u. Zers.

IR: 3100—2800 (OH assoz.); 2220 (CN); 1615 (C=O); 1590, 1530/cm (Aromat + C=C).

$C_{20}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 75,93, H 5,10, N 8,86.

Gef. C 75,98, H 5,18, N 8,95.

* Die IR-Spektren sind in KBr aufgenommen worden. Bei den NMR-Spektren sind δ -Werte in ppm angegeben.

3. Reaktion der β -Aminocrotonsäureester **4 a—c** mit den Malonestern **1**

A. Bei niedriger Temperatur

Die β -Enaminoester **4 a—c** werden mit äquimol. Mengen der Malonester **1** ohne Lösungsmittel 1 Stde. auf 155—160° erhitzt. Diese Reaktion kann man ebenfalls in sied. (Sdp. 155°) Brombenzol durchführen, wobei für 0,01 Mol-Ansätze etwa 5—6 ml Brombenzol verwendet werden. Zur Erhöhung der Ausb. ist es vorteilhaft, dieses vor dem Aufarbeiten im Vak. abzuziehen.

4-Hydroxy-6-methyl-2-pyridon-5-carbonsäureäthylester (Ausb., Schmp. Summenformel und Umkristallisationsmittel s. Tab. 2):

5 a: Das reine Präparat schmilzt bei 230—232°¹⁷ (Lit.²: 228—229°).

5 b: C₁₆H₁₅NO₄ Ber. C 65,92, H 5,53, N 5,12.
Gef. C 65,88, H 5,66, N 5,27.

Durch Erhitzen in Ac₂O erhält man das *O-Acetylderivat* von **5 b**. Aus Methanol farbl. Nadeln, Schmp. 200—201°.

C₁₇H₁₇NO₅. Ber. C 64,75, H 5,43, N 4,44.
Gef. C 64,63, H 5,53, N 4,26.

5 c: Auch aus 1-Butanol umkristallisierbar.

Ber. C 66,88, H 5,96, N 4,87.
Gef. C 66,79, H 5,82, N 4,79.

5 d: Ber. C 56,86, H 6,20, N 6,63.
Gef. C 56,88, H 6,22, N 6,60.

5 e: IR: 3100—2800 (OH); 1670 (C=O Ester); 1650 (C=O α -Pyridon); 1600/cm (Aromat).

Ber. C 72,71, H 5,82, N 3,86.
Gef. C 72,94, H 5,86, N 3,97.

5 f: Ber. N 3,86. Gef. N 3,79.

B. Bei hoher Temperatur (s. auch Tab. 3)

4-Hydroxy-6-methyl-3-phenyl-2-pyridon (6 a)

1,3 g (0,01 Mol) β -Aminocrotonsäureester (**4 a**) werden mit 5,95 g (0,011 Mol) **1 b** 1 Stde. auf 240—250° erhitzt. Nach dem Erkalten wird nacheinander mit PÄ, Äther und Aceton angerieben. Ausb. 1,28 g. Aus 1-Butanol farbl. Prismen.

C₁₂H₁₁NO₂. Ber. C 71,62, H 5,51, N 6,96.
Gef. C 71,50, H 5,22, N 7,06.

3-Benzyl-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2-pyridon (6 b)

Analog aus β -Phenylaminocrotonsäureester (**4 b**) und **1 c**.

NMR (in DMSO): 1,8 s (CH₃); 3,8 s (CH₂); 6,0 s (H in 5-Stellung); 7,0—7,5 m (Aromaten); 10,4 b (OH).

C₁₉H₁₇NO₂. Ber. C 78,33, H 5,88, N 4,81.
Gef. C 78,38, H 5,55, N 4,81.

1-Benzyl-4-hydroxy-6-methyl-3-phenyl-2-pyridon (6c)

Analog aus β -Benzylaminocrotonsäureester (**4c**) und **1b**.

$C_{19}H_{17}NO_2$. Ber. N 4,81. Gef. N 4,91.

4. Verseifung der 4-Hydroxy-2-pyridon-5-carbonsäureester **5b** bzw. **5e***4-Hydroxy-6-methyl-3-phenyl-2-pyridon-5-carbonsäure (7a)*

a) Mit wäbr. NaOH. 2,5 g **5b** werden in 60 ml 2*n*-NaOH 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen und säuert mit HCl an, wobei **7a** als farbl. Niederschlag anfällt. Ausb. 1,8 g (82% d. Th.). Nadeln aus DMF, Schmp. 277—281° (u. Zers.).

b) Mit NaCN in DMSO. 0,01 Mol **5b** und 1 g (0,02 Mol) NaCN werden in 15 ml DMSO 4 Stdn. auf 145—155° erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser und säuert an. Ausb. 50% d. Th. **7a**.

$C_{13}H_{11}NO_4$. Ber. C 63,67, H 4,42, N 5,71.
Gef. C 63,69, H 4,31, N 5,85.

3-Benzyl-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2-pyridon-5-carbonsäure (7b)

a) 0,2 g **5e** werden durch 2stdg. Erhitzen mit 20 ml 2*n*-NaOH verseift. Ausb. 0,15 g (81% d. Th.).

b) 1,1 g (0,003 Mol) **5e** und 0,3 g (0,006 Mol) NaCN werden in 5 ml DMSO 4 Stdn. auf 145—155° erhitzt. Nach dem Erkalten säuert man mit verd. HCl an. Ausb. 0,44 g (44% d. Th.). Aus Methanol farbl. Prismen, Schmp. 209—210° (u. Zers.).

IR: 3100—2400 (OH, COOH assoz.); 1660 (COOH, C=O); 1600 (COOH assoz.); 1585/cm (Aromat).

NMR (in DMSO): 2,2 s (CH₃); 3,8 s (CH₂); 7,0—7,7 (Aromaten); 10,5 b (OH, COOH).

$C_{20}H_{17}NO_4$. Ber. N 4,17. Gef. N 4,23.

5. Decarboxylierung der 4-Hydroxy-2-pyridon-5-carbonsäuren **7**

Man erhitzt 1,8 g **7a** in Portionen von etwa 100 mg bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung auf 280—285°. Der graue Rückstand wird mit sied. Wasser extrahiert. Nach Einengen und Abkühlen der Lösung kristallisiert **6a** in farbl. Plättchen; Ausb. 1,2 g (54% d. Th.). Identisch mit dem unter 3 B erhaltenen Produkt.

Analog wird **7b** durch Erhitzen über den Zersetzungspunkt in 45proz. Ausbeute zu **6b** decarboxyliert.

6. Reaktion des Cyclohexanonazins (**8**) mit den Malonestern **1b** und **1c***4-Hydroxy-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-carbostyryl (12a)*

2 g **8** und 5,4 g **1b** werden 30 Min. auf 240° erhitzt. Nach dem Erkalten reibt man mit PÄ—Äther an; Ausb. 0,6 g. Farbl. Platten aus DMF, Schmp. 275° (u. Zers.).

Molekulargewicht (massenspektrometrisch): 241.

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241,28). Ber. C 74,67, H 6,27, N 5,81.
Gef. C 74,08, H 6,22, N 5,81.

3-Benzyl-4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-carbostyryl (12b)

Analog aus 2 g **8** und 5,5 g **1 c**; Ausb. 0,5 g. Farbl. Nadeln aus *DMF*, Schmp. 315° (u. Zers.).

$C_{16}H_{17}NO_2$. Ber. C 75,27, H 6,71, N 5,50.
Gef. C 74,82, H 6,15, N 5,98.

7. *Umsetzung der Δ^2 -Oxazoline **13 a** und **13 b** mit C_3O_2* *2,3-Dihydro-5,8-dioxo-pyrano[2,3-d]oxazol[3,2-a]pyridin (14a)*

0,9 g 2-Methyl- Δ^2 -oxazolin (**13 a**) in 20 ml absol. Äther werden mit einer Lösung von etwa 1,5 g C_3O_2 in Äther versetzt und 15 Stdn. bei 20° belassen. Die anfallenden Kristalle (1,5 g, 69% d. Th.) geben aus 1-Butanol gelbe Nadeln, Schmp. 267—268°.

$C_{10}H_7NO_5$. Ber. C 54,31, H 3,19, N 6,33.
Gef. C 54,33, H 3,31, N 6,21.

2,3-Dihydro-10-methyl-5,8-dioxo-pyrano[2,3-d]oxazol[3,2-a]-pyridin (14b)

1 g 2-Äthyl- Δ^2 -oxazolin (**13 b**) wird analog mit einem zweifachen Überschuß an C_3O_2 versetzt. Ausb. 1,6 g (68% d. Th.). Aus 1-Butanol gelbe Nadeln, Schmp. 265—266°.

IR: 1715, 1675/cm (C=O); breite Bande bei 1580—1545 mit Schulter bei 1605/cm.

NMR (in *DMSO*): 2,0 s (CH_3 in 10-Stellung); *AA'BB'*-System mit Zentren bei 4,3 und 4,9 (CH_2-CH_2); 5,25 s (H in 7-Stellung) 12,6 b (OH).

$C_{11}H_9NO_5$. Ber. C 56,18, H 3,86, N 5,96.
Gef. C 56,58, H 4,16, N 6,01.

8. *Reaktionen der Imidoester-hydrochloride **15a—c****A. Mit Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (1c)*

a) Acetimidoeester-hydrochlorid (**15a**). Man erhitzt 1 g **15 a** und 5,5 g **1 c** 20 Min. auf 230° und behandelt die Schmelze mit Methanol. Ausb. 0,5 g *5-Benzyl-6-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydro-4-pyrimidon (18a)*. Aus viel 1-Butanol oder wenig Nitrobenzol farbl. Plättchen, die sich oberhalb 315° zersetzen (Lit. ¹⁴: Schmp. 330° u. Zers.).

$C_{12}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 66,64, H 5,59, N 12,96.
Gef. C 66,59, H 5,36, N 13,02.

b) Phenylacetimidoeester-hydrochlorid (**15b**). Ein Gemisch von 2 g **15 b** und 5,5 g **1 c** erhitzt man 20 Min. auf 240° und reibt das Rohprodukt mit Äther—Methanol an. Aus *DMF* oder Nitrobenzol farbl. Plättchen, Schmp. 312—315° (u. Zers.); Ausb. 0,5 g *2,5-Dibenzyl-6-hydroxy-3,4-dihydro-4-pyrimidon (18b)*

IR: 3000—2400 (OH assoz.); 1630 breit (C=O).

NMR (in *DMSO*): 3,6 s (CH_2 in 5-Stellung); 3,85 s (CH_2 in 2-Stellung); 7,20 s (C_6H_5); 7,35 s (C_6H_5).

$C_{18}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 73,96, H 5,51, N 9,58.
Gef. C 74,04, H 5,29, N 9,81.

B. Mit Benzylmalonylchlorid (**16**)

a) 1 g Acetimidoester-hydrochlorid (**15 a**) wird in 10 ml absol. Toluol mit 2,3 g **16** 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels reibt man den Rückstand mit Methanol an; Ausb. 0,5 g **18 a**.

b) Phenylacetimidoester-hydrochlorid (**15 b**). Man erhitzt 2 g **15 b** in 30 ml Toluol mit 2,3 g **16** 40 Min. unter Rückfluß und trennt vom ausfallenden **18 b** ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit Cyclohexan und Benzol angerieben. Aus Toluol farbl. Nadeln, Schmp. 158—160°. Ausb. 0,4 g (13% d. Th.) 3-Benzyl-4,6-dihydroxy-5-phenyl-2-pyridon (bzw. tautomere Form **B**).

IR: 1730/cm (C=O von **B**, etwa 90%); 1660/cm (C=O von **A**, etwa 10%); 1620/cm (C=O, C=C).

$C_{18}H_{15}NO_3$. Ber. C 73,71, H 5,16, N 4,78.
Gef. C 73,87, H 5,45, N 5,10.

c) Malonsäuremonoimidodiäthylester-hydrochlorid (**15 c**). Zu 1,9 g **15 c** in 20 ml Toluol tropft man 2,3 g **16** und erhitzt sodann 40 Min. unter Rückfluß (HCl-Entwicklung!). Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt und der Rückstand mit Benzol angerieben. Aus Benzol farbl. Nadeln, Schmp. 208 bis 210° (u. Zers.). Ausb. 0,6 g (20% d. Th.) 3-Benzyl-4,6-dihydroxy-2-pyridon-3-carbonsäureäthylester (**17 b**).

IR: 3200, 2900—2500 (NH, OH); 1640 (C=O Ester); 1625 (C=O α -Pyridon); 1560 (NH).

$C_{15}H_{15}NO_5$. Ber. C 62,28, H 5,23, N 4,84.
Gef. C 62,28, H 5,26, N 4,78.

Literatur

- ¹ E. Ziegler, F. Hradetzky und K. Beleggratis, Mh. Chem. **96**, 1347 (1965).
- ² E. Ziegler und F. Hradetzky, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964); E. Ziegler, F. Hradetzky und M. Eder, Mh. Chem. **97**, 1394 (1966).
- ³ E. Ziegler und G. Kleineberg, Mh. Chem. **96**, 1360 (1963).
- ⁴ E. Ziegler, G. Kleineberg und K. Beleggratis **98**, 77 (1967); E. Ziegler und K. Beleggratis, Mh. Chem. **98**, 219 und 221 (1967).
- ⁵ E. Ziegler, Chimia **24**, 62 (1970).
- ⁶ E. Ziegler und H. Sterk, Mh. Chem. **98**, 1104 (1967).
- ⁷ E. Ziegler, H. Junek und E. Nölken Mh. Chem. **89**, 323, 391, 678 (1958); **90**, 68, 206, 594, 762 (1959); **93**, 708 (1962).
- ⁸ Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, 874, 2150 (1967); **100**, 1726 (1969).
- ⁹ L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 3183 (1894).
- ¹⁰ K. Groke, Dissertation Univ. Graz, 1969, S. 18ff.
- ¹¹ H. Junek und A. R. O. Schmidt, Mh. Chem. **100**, 570 (1969).
- ¹² A. Krapcho, G. A. Glynn und B. J. Grenon, Tetrahedron Letters **1967**, 215.
- ¹³ Die Möglichkeit eines nachträglichen, elektronenstoßinduzierten Zerfalls bei der massenspektrometrischen Analyse ist unwahrscheinlich, da der Molekülpeak von **12 a** bei 241 erscheint und nicht beim halben Molekulargewicht von **11 a**, entsprechend einer Massenzahl von 240.
- ¹⁴ E. Ziegler, E. Nölken und H. Junek, Mh. Chem. **93**, 708 (1962).

¹⁵ Für den Mechanismus vgl. *E. Ziegler, G. Kollenz und Th. Kappe, Mh. Chem. 99, 807 (1968).*

¹⁶ Vgl. hierzu auch die Untersuchungen von *H. Sterk und H. Junek, Mh. Chem. 98, 1763 (1967).*

¹⁷ *Th. Kappe, G. Baxevanidis und E. Ziegler, Mh. Chem. 102, 1392 (1971).*