

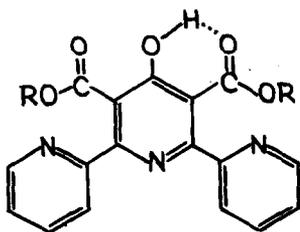
ZUR STRUKTUR 2,6-DISUBSTITUIERTER PYRIDON-(4)-  
DICARBONSÄUREESTER

R. Haller

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.

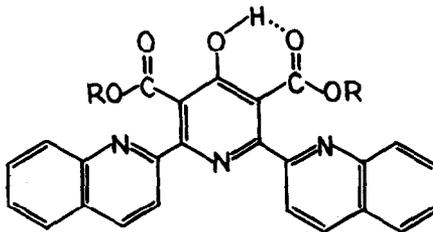
(Received 17 July 1965)

Zahlreiche Arbeiten über die Lage des Tautomeriegleichgewichts bei Pyridonen haben ergeben (1-3), daß allgemein die Amidstruktur deutlich überwiegt. Eine Ausnahme hiervon bilden die 2,6-Bis-[pyridyl-(2)]-pyridon-(4)-dicarbonsäureester-(3,5) (I, II) und die entsprechenden Verbindungen mit Chinoly substituenten in 2,6-Stellung (III, IV), die durch Dehydrierung von Piperidondicarbonsäureestern dargestellt wurden (4).



R = -CH<sub>3</sub> : I

R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : II



R = -CH<sub>3</sub> : III

R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : IV

Diese vier Verbindungen liegen sowohl in kristalliner Form wie in Lösung in der 4-Hydroxy-pyridinform vor. Die phenolische Hydroxylgruppe bildet dabei

mit einer der Estercarbonylgruppen ein konjugiertes Chelat; darauf dürfte die Stabilisierung dieser Struktur zurückzuführen sein.

Ein Hinweis auf das Vorliegen phenolischer Hydroxylgruppen ergibt sich aus dem chemischen Verhalten. In alkoholischer Lösung geben III und IV eine rote, I und II (auch in Dioxan und Chloroform) eine tief rotviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die bei Zugabe stärkerer Mineralsäuren zurückgedrängt wird. Die Methylierung mit Methyljodid in Gegenwart alkoholischer Kalilauge, die bei Pyridonen normalerweise zur N-Methylierung führt (2), ergibt bei diesen Verbindungen hingegen die O-Methyl-Derivate (aus I : V, Fp. 153°, aus II : VI, Fp. 132°). Ein Vergleich der UV-Spektren von I und II mit denen der O-Methyl-Verbindung VI zeigt weitgehende Übereinstimmung: sie weisen jeweils zwei etwa gleich starke Maxima im Bereich von 245 m $\mu$  und 280 m $\mu$  auf, im Gegensatz zum Spektrum des VI entsprechenden, durch Dehydrierung des N-Methyl-Piperidons dargestellten N-Methyl-Pyridons VII (4); s. Tab. 1.

TABELLE 1

	$\lambda_{\max 1} (\epsilon \cdot 10^{-3})$ (in m $\mu$ )	$\lambda_{\max 2} (\epsilon \cdot 10^{-3})$ (in m $\mu$ )
I	a) 246 (30, 8)	277 (33, 0)
	b) 247 (21, 8)	281 (24, 4)
II	b) 246 (18, 4)	281 (20, 5)
VI	a) 244 (24, 7)	278 (25, 9)
	b) 245 (25, 7)	280 (26, 9)
VII	a) 228 (23, 9)	268 (41, 9)

a) in Äthanol

b) in Chloroform

Aus den Infrarotspektren der Verbindungen I - IV geht eindeutig hervor, daß die o-Hydroxyester-Gruppierung als konjugiertes Chelat vorliegt. Die verbreiterte, in den längerwelligen Bereich verschobene O-H-Absorption tritt (in  $\text{CCl}_4$ , wie in KBr) um  $\sim 3050 - 3300 \text{ cm}^{-1}$  auf. Neben der der freien Estercarbonylgruppe zuzuordnenden Bande um  $1735 \text{ cm}^{-1}$  tritt eine zweite, starke Bande der im Chelat gebundenen Estercarbonylgruppe um  $1675 \text{ cm}^{-1}$  auf. Tab. 2 gibt eine Übersicht (Tetrachlorkohlenstoff-Lösung;  $\text{cm}^{-1}$ ).

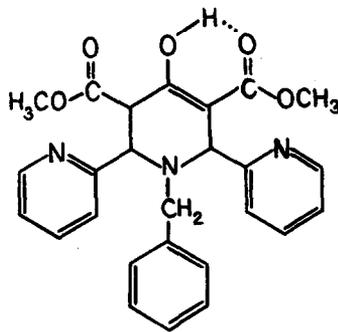
TABELLE 2

	C=O (Ester, frei)	C=O (Ester, Chelat)
I	1736	1678
II	1733	1675
III	1733	1672
IV	1736	1678

Aus dem Grad der Verschiebung dieser Bande nach niedrigeren Frequenzen geht hervor, daß die Chelatbindung bei I - IV weniger stark ist als bei den von nicht-aromatischen Verbindungen abgeleiteten Chelaten. Hunsberger (5 - 7) hat die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung in konjugierten Chelaten in Beziehung gesetzt zum Doppelbindungscharakter der zwischen den beiden C-Atomen, die die chelatbildenden Substituenten tragen, bestehenden Bindung. Zunehmender Doppelbindungscharakter läßt sich durch Zunahme der Verschiebung der C=O-Frequenz erkennen. Die 4-Methoxy-Verbindung VI weist die den Estercarbonylgruppen zuzuordnende Bande bei  $1727 \text{ cm}^{-1}$  auf; in Bezug darauf ergibt sich für II ein  $\Delta\nu(\text{C=O})$ -Wert von  $52 \text{ cm}^{-1}$  der in dem Bereich liegt, der für Chelate zu erwarten ist, bei denen die C=C-Bindung einem heteroaromatischen Ring angehört und der den für vergleichbare aromatische

Verbindungen (5 - 7) mitgeteilten Werten recht nahekommt.

In den von nichtaromatischen Verbindungen gebildeten konjugierten Chelaten sind die Carbonylbanden entsprechend dem größeren Doppelbindungscharakter wesentlich weiter nach niedrigeren Frequenzen verschoben (8 - 10). Ein Beispiel dafür ist die Enolform des 1-Benzyl-2,6-bis-[pyridyl-(2)]-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-dimethylesters (VIII; Fp. 162°).



VIII

Bei dieser Verbindung tritt die Bande der im Chelat gebundenen Estercarbonylgruppe bei  $1656\text{ cm}^{-1}$  die der freien bei  $1742\text{ cm}^{-1}$  auf. Auch ist  $\nu(\text{O-H})$  stärker als bei I - IV, und zwar bis in den Bereich der  $\text{C-H}$ -Absorption, verschoben und damit nicht mehr als gesonderte Bande erkennbar.

Hunsberger und Mitarbeiter (11) sowie Hay und Williams (12) haben weiterhin die paramagnetische Verschiebung des O-H-Signals in den Kernresonanzspektren konjugierter Chelate mit dem Doppelbindungscharakter sowie den  $\Delta\nu(\text{C=O})$ -Werten der IR-Spektren verglichen und eine annähernd lineare Beziehung festge-

stellt. Im NMR-Spektrum von II (in  $CDCl_3$ ) tritt das O-H-Signal bei  $\sim 1,1 \tau$  auf; dieser Wert stimmt mit den bei aromatischen o-Hydroxyestern erhaltenen Ergebnissen (12) gut überein.

Herrn Prof. Dr. R. Mecke, Direktor des Instituts für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft in Freiburg i. Br., danke ich für die Erlaubnis zur Aufnahme, Herrn Dr. H. Friebolin für Aufnahme und Diskussion des Kernresonanzspektrums. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft wird für die Unterstützung dieser Arbeit verbindlichst gedankt.

#### LITERATUR

- 1) A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, in A. R. Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. I, S. 347 ff. Academic Press, New York und London (1963)
- 2) H. Meislich, in E. Klingsberg, Pyridine and its Derivatives, Part III, S. 619 ff., Interscience Publ., Inc., New York (1962)
- 3) S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1957, 4874; 1959, 1253
- 4) K. W. Merz und R. Haller, Arch. Pharmaz. 296, 134 (1963)
- 5) I. M. Hunsberger, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5626 (1950)
- 6) I. M. Hunsberger, R. Ketcham und H. S. Gutowsky, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4839 (1952)
- 7) I. M. Hunsberger, H. S. Gutowsky, W. Powell, L. Morin und V. Bandurco, J. Amer. Chem. Soc. 80, 3294 (1958)
- 8) L. J. Bellamy und L. Beecher, J. Chem. Soc. 1954, 4487
- 9) N. J. Leonard, H. S. Gutowsky, W. J. Middleton und E. M. Petersen, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4070 (1957)
- 10) K. W. Merz, E. Müller und R. Haller, Chem. Ber., im Druck (1965)
- 11) A. L. Porte, H. S. Gutowsky und I. M. Hunsberger, J. Amer. Chem. Soc. 82, 5057 (1960)
- 12) R. W. Hay und P. P. Williams, J. Chem. Soc. 1964, 2270