

## 61. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

30. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Die Reaktion von Kojisäure mit Hydrazin

2. Teil<sup>2)</sup>

#### Umsetzung von Kojisäureäthern mit Hydrazin

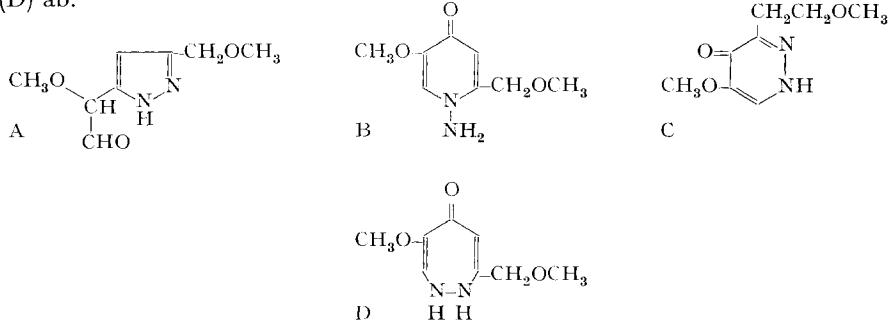
von A. F. Thomas<sup>3)</sup> und A. Marxer

(13. 11. 59)

In einer vorangehenden Publikation wurde berichtet, dass Kojisäure mit Hydrazin unter Bildung von Pyridazin- und Pyrazol-Derivaten reagiert<sup>2)</sup>. Wie wir dort schon erwähnt haben, war unser Ziel N-Amino-pyridone herzustellen. Es galt daher zu untersuchen, ob durch Verätherung der in Stellung 5 befindlichen Enolgruppierung der Kojisäure ein Pyridon-Ringschluss zu erreichen war. Die erhaltenen Resultate sind im folgenden zusammengefasst.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen, die wir bei der Kojisäure anwandten, haben wir aus Kojisäure-dimethyläther (I) mit Hydrazin eine kristallisierte Substanz in mässiger Ausbeute isolieren und als Verbindung der Bruttoformel C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> charakterisieren können. Sie lieferte neben einem Pikrat ein Monoacetat mit je einer Carbonylabsorption im IR. bei 5,84 und bei 6,14  $\mu$  (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung).

Entsprechend dem im 1. Teil diskutierten Reaktionsmechanismus leiten sich die denkbaren Strukturen vom Pyrazol (2 Möglichkeiten des Ringschlusses, eine davon ist mit Struktur A wiedergegeben), Aminopyridin (B), Pyridazin (C) oder Diazepin (D) ab.



Es ist schwer, eine von Pyrazol hergeleitete Struktur (z. B. A) mit einer gegenüber Hydrazin reaktionsträgen Carbonylgruppe zu verstehen, reagiert doch das erhaltene Produkt nicht weiter mit Hydrazin bzw. Phenylhydrazin. Das Pyrazolyacetalddehyd-hydrazone IV wurde zudem in der Mutterlauge identifiziert. Im allgemeinen besitzen

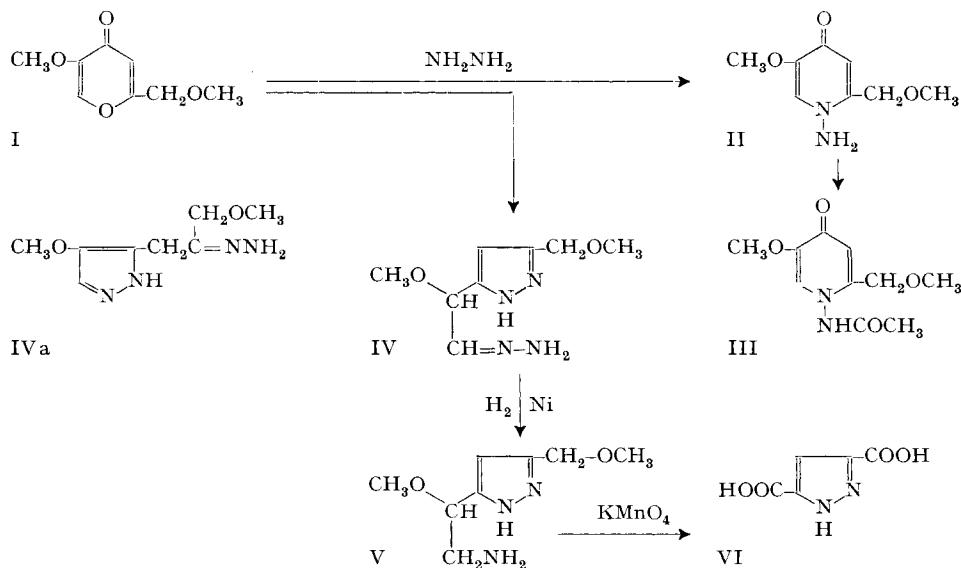
<sup>1)</sup> 29. Mitt.: K. SCHENKER & J. DRUEY, Helv. 42, 2571 (1959).

<sup>2)</sup> 1. Teil: A. F. THOMAS & A. MARXER, Helv. 41, 1898 (1958).

<sup>3)</sup> Derzeitige Adresse: Org. Chem. Dept., The University of Leeds.

Pyrazole im Gegensatz zur neuen Verbindung (vgl. weiter unten) weder in Alkohol noch in 2 N Salzsäure eine UV.-Absorption bei Wellenlängen über  $220 \text{ m}\mu^4$ ). Mit Kaliumpermanganat wurde zudem keine Säure isoliert, im Gegensatz zum Verhalten der C-substituierten Pyrazole vom Typ A<sup>2)</sup><sup>5)</sup>. Diese vier Befunde schliessen eine Pyrazolstruktur aus.

Zur Diskussion standen nun für unsere Verbindung  $C_8H_{12}O_3N_2$  ein Aminopyridon nach B, eine durch Umlagerung erhaltene Pyridazonstruktur nach C oder ein Diazepinon nach D. 1-Aminopyridone wie B sollten mit Acetanhydrid N-Acetyl derivate und mit Benzaldehyd Benzylidenderivate geben<sup>6)</sup><sup>7)</sup><sup>8)</sup><sup>9)</sup>. Unser Produkt lieferte zwar ein Acetat, reagierte jedoch weder mit Benzaldehyd noch mit Aceton. Das Acetat wies keine OH- und keine definierte NH-Bande im IR. auf. Zunächst widersprachen diese Ergebnisse der als Arbeitshypothese aufgestellten Formulierung als 1-Amino-



2-methoxymethyl-5-methoxy-4-pyridon (II), deren Acetat die Formel III zu kommen müsste.

Da der Dimethyläther II nicht für Umwandlungsreaktionen geeignet war, haben wir uns dem entsprechenden Monobenzyläther zugewandt, den wir aus dem leicht zugänglichen Kojisäure-monobenzyläther (VII) ebenfalls durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat erhalten haben. Die Verbindung, der als Aminopyridon die Formel IX zuzuschreiben wäre, lieferte ein Dipropionyl-Derivat, dessen eine Carbonylgruppe bei  $5,73 \mu$  und dessen andere bei  $5,84 \mu$  (IR. in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) absorbierte, was mit einer

<sup>4)</sup> A. MANGINI & D. DAL MONTE CASONI, Atti Accad. nazl. Lincei, Rend., Classe Sci. fis. mat. e nat. 13, 46 (1952); Chem. Abstr. 47, 6765 h (1953).

<sup>5)</sup> C. AINSWORTH & R. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. 76, 3172 (1954).

<sup>6)</sup> K. HOEGERLE & H. ERLENMEYER, Helv. 39, 1203 (1956).

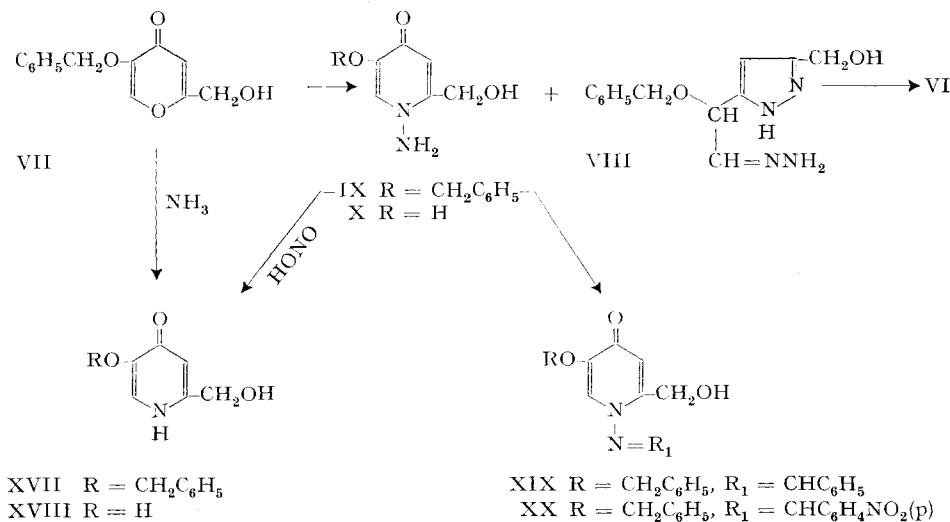
<sup>7)</sup> W. RIED & A. MEYER, Chem. Ber. 90, 2841 (1957).

<sup>8)</sup> K. HOEGERLE, Helv. 41, 539 (1958).

<sup>9)</sup> I. EL-S. EL-KHOLY, F. K. RAFLA & G. SOLIMAN, J. chem. Soc. 1959, 2588.

Propionylierung in der aliphatischen Seitenkette und am Stickstoff im Einklang stehen würde<sup>10)</sup>. Eine Probe von 1-Acetylarnino-2-pyridon<sup>6)</sup><sup>8)</sup>, die wir Herrn Prof. ERLENMEYER verdanken, zeigte eine Carbonylabsorption bei  $5,84 \mu$ . Unser Dipropionat wies ebenfalls keine OH- oder NH-Bande auf (Nujol).

Katalytische Reduktion von IX lieferte nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff eine Verbindung, die mit dem früher beschriebenen Isomeren 3,6-Dihydroxymethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin<sup>2)</sup> nicht identisch war und in der Pyridon-Formulierung als 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-hydroxy-4-pyridon (X) bezeichnet werden müsste. Da X mit  $\text{FeCl}_3$  in verdünnter alkoholischer Lösung eine violette Farbe entwickelte, IX jedoch nicht, musste letzteres ein Phenol- oder Enoläther sein. Chlorierung von IX mit Thionylchlorid lieferte eine Verbindung mit zwei Chloratomen, offenbar ein in Wasser ziemlich schwerlösliches Hydrochlorid. Zugabe von 2 N Sodalösung zur

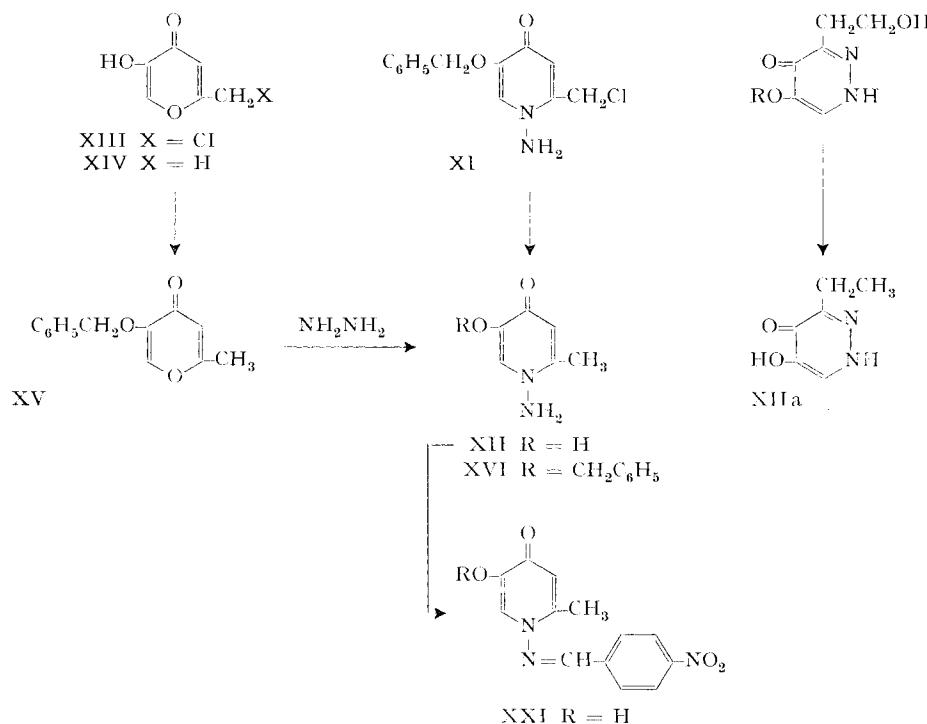


stark sauren Lösung desselben rief eine milchige Trübung hervor, die wieder in Lösung ging, worauf dann langsam schöne Nadeln der freien Base ausfielen, die als Chlor-derivat der Formel XI interpretiert werden muss. Katalytische Reduktion dieser Verbindung lieferte ein Methylhydroxypyridon XII, das sich in Wasser mässig, in einigen Tropfen 2 N Lauge sofort löste. Es besass die gleiche UV.-Absorption wie X (vgl. unten), zeigte ebenfalls eine violette  $\text{FeCl}_3$ -Färbung in Alkohol und wies nach den Resultaten der Chromsäureoxydation eine C-Methylgruppe auf.

Um uns zu vergewissern, dass tatsächlich die ursprünglich in der Seitenkette befindliche Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt worden war, haben wir Chlor-kojisäure (XIII) über XIV in Allomaltol-benzyläther (XV) übergeführt und diesen mit Hydrazin behandelt. Reduktion des erhaltenen ersten Kristallisates, dem die Formel eines 1-Amino-2-methyl-5-benzoyloxy-4-pyridons (XVI) zuzuschreiben ist, ergab 1-Amino-2-methyl-5-hydroxy-4-pyridon (XII), das mit dem aus Kojisäure-benzyläther gewonnenen Produkt identisch war.

<sup>10)</sup> Vgl. z. B. J. DERKOSCH & E. RIEGER, Monatsh. 90, 389 (1959).

Mit Verbindung XII liess sich die eingangs erwähnte Pyridazinstruktur C, die im vorliegenden Falle als XIIa zu formulieren wäre, ausschliessen. XII besitzt nämlich in der Seitenkette eine Methyl- XIIa eine Äthyl-Gruppe. Ein Kernresonanz-Spektrum sollte daher die Unterscheidung zwischen XII und XIIa möglich machen.



Wir verdanken dieses den Herren Dres. R. E. RICHARDS und E. O. BISHOP (Universität Oxford). Das Spektrum, aufgenommen in verdünnter Natronlauge, zeigte im Bereich  $\delta_{\text{H}_2\text{O}} = 1,5 - 3,0 \cdot 10^{-6}$  nur eine Bande bei  $2,67 \cdot 10^{-6}$ , die einer Methylgruppe zugeschrieben wurde. Die für eine Äthylgruppe typischen Banden fehlten, ein Befund, der die Pyridazonstruktur XIIa ausschloss.

Die Entscheidung zwischen den noch übrigbleibenden 2 Formulierungen, dem Diazepinon (Typ D) und dem Aminopyridon (Typ B) wurde auf folgendem Weg getroffen. N-Aminopyridone reagieren mit salpetriger Säure<sup>7)</sup><sup>8)</sup> wie N-Amino-heterocyclen<sup>11)</sup> und Dialkylhydrazine<sup>12)</sup> und liefern unter Desaminierung Pyridone. Wurde nun unsere Verbindung IX dieser Reaktion unterworfen, so wurde eine um ein Stickstoffatom ärmerre Verbindung isoliert, bei der es sich nur um das  $\gamma$ -Pyridon XVII handeln konnte. Da sich diese Substanz auch auf anderem Wege, nämlich aus Benzylkojisäure VII und Ammoniak, gewinnen liess, *dürfte der Strukturbeweis für die neuen Verbindungen II und IX eindeutig erbracht sein*. Leicht liessen sich die beiden

<sup>11)</sup> Siehe z. B. C. BÜLOW & F. KLEINMAN, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 4749 (1907).

<sup>12)</sup> Sidgwick's Organic Chemistry of Nitrogen, T. W. J. TAYLOR & WILSON BAKER, Oxford 1937, S. 380; C. G. OVERBERGER & B. S. MARKS, J. Amer. chem. Soc. 77, 4097 (1955).

identischen 2-Hydroxymethyl-5-benzyloxy-4-pyridone (XVII) zum 2-Hydroxymethyl-5-hydroxy-4-pyridon (XVIII) entbenzylieren.

Wir hatten eingangs erwähnt, dass das Aminopyridon II weder mit Benzaldehyd noch mit Aceton reagierte. Diese Tests waren nun unter drastischeren Bedingungen zu wiederholen. Nach der Methode von OVERBERGER<sup>13)</sup> gelang tatsächlich die Umsetzung von IX mit Benzaldehyd zu XIX, und mit p-Nitrobenzaldehyd konnten IX und XII zur Reaktion gebracht werden (Verbindungen XX und XXI).

*UV.-Absorptionsspektren von  $\gamma$ -Pyridonen und 1-Amino- $\gamma$ -pyridonen*

	Substanz	Formel	UV.-Absorption in		
			Äthanol		verdünnter Salzsäure
			m $\mu$	$\epsilon$	m $\mu$
1.	4-Pyridon <sup>14)</sup> . . . . .		261	13200	247 9400
2.	5-Methoxy-4-pyridon <sup>15)</sup> . . . . .		277	12800	242 4100
3.	5-Hydroxy-4-pyridon <sup>16)</sup> . . . . .		272	10700	238 3200
4.	2-Hydroxymethyl-5-benzyloxy-4-pyridon . . . . .	XVII	272	12600	242 6500
5.	2-Hydroxymethyl-5-hydroxy-4-pyridon . . . . .	XVIII	277	11800	242 5600
6.	1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzyloxy-4-pyridon . . . . .	IX	282	13400	251 6600
7.	1-Amino-2-methoxymethyl-5-methoxy-4-pyridon . . . . .	II	284	14900	255 5900
8.	1-Amino-2-hydroxymethyl-5-hydroxy-4-pyridon . . . . .	X	285	10300	250 5650
9.	1-Amino-2-methyl-5-hydroxy-4-pyridon . . . . .	XII	282	10100	250 7000
					278 5900

Während die freien N-Aminopyridone im IR. (Nujol) NH-Banden zeigen, sind, wie erwähnt, beim Acetat und Propionat keine NH-Schwingungen zu erkennen ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Die Breite der CH-Absorption spricht jedoch für eine (möglicherweise intermolekulare) Brückenbildung des Protons der -NH-COR-Gruppe.

Durch die Hydrazonbildung, wie auch durch die Überführung von IX und XII in  $\gamma$ -Pyridone, dürfte die angegebene Struktur als N-Amino- $\gamma$ -pyridon für II und VII gesichert sein.

Zum Vergleich von  $\gamma$ -Pyridonen und 1-Amino- $\gamma$ -pyridonen stellen wir in einer Tabelle die Maxima der UV.-Absorptionsspektren zusammen. Beide Typen weisen die gleiche charakteristische Aufspaltung der Bande 270–285 m $\mu$  (Alkohol) in 2 Banden bei Anwesenheit von verdünnter Salzsäure auf. Die Intensität der neuen Banden entspricht ungefähr der Hälfte der in Alkohol beobachteten Absorption, während die Wellenlängen der neuen Maxima bei allen Derivaten gleichsinnig verändert werden.

<sup>13)</sup> C. G. OVERBERGER, G. KESSLIN & PAO-TUNG HUANG, J. Amer. chem. Soc. 81, 3779 (1959).

<sup>14)</sup> H. SPECKER & H. GAWROSCHE, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 1338 (1942).

<sup>15)</sup> Hergestellt nach A. F. BICKEL, J. Amer. chem. Soc. 69, 1801 (1947).

<sup>16)</sup> H. J. DEN HERTOG, J. P. WIBAUT, F. R. SCHAPMAN & A. A. VAN DER WAL, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 69, 700 (1950).

DEN HERTOG *et al.*<sup>16)</sup> haben mehrere dioxygenierte Pyridine untersucht. Von ihren publizierten Absorptionskurven zeigt nur das 5-Hydroxy-4-pyridon eine ähnliche Aufspaltung in verdünnter Säure, so dass letztere für 3,4-dioxygenierte Pyridine charakteristisch zu sein scheint.

Ein weiteres aus der Reaktion von Kojisäure-dimethyläther mit Hydrazin gewonnenes Produkt war das erwartete Pyrazol IV, das aber nicht rein isoliert, sondern gleich zum entsprechenden Amin V reduziert wurde. Destillation des Reduktionsproduktes gab ein dickflüssiges Öl, das als freie Base wie als Dioxalat charakterisiert wurde. Dass es sich tatsächlich um ein Pyrazol handelte, wurde durch Oxydation von V mit Permanganat zur Pyrazol-3,5-dicarbonsäure (VI) bestätigt. VI schliesst eine andere Art des Ringschlusses, z. B. nach IVa, aus.

Aus der Mutterlauge der Reaktion von Benzylkojisäure (VII) und Hydrazin kristallisierte eine weitere Substanz. Auf Grund der Oxydation zu Benzoësäure und Pyrazol-3,5-dicarbonsäure (VI) liess sich ihr in Analogie zu IV die Struktur eines Pyrazolbenzyloxyacetaldehyd-hydrazons VIII zuschreiben.

Schliesslich wurde auch versucht, ein 1-Aminopyridon aus Dibenzoylkojisäure zu gewinnen. Es wurde jedoch nur das von BEÉLIK und PURVES<sup>17)</sup> beschriebene 2-Benzoyloxy-methyl-5-hydroxy-4-pyron isoliert.

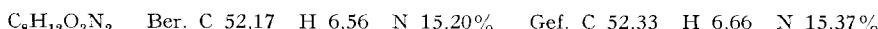
Die oft sichtbare Bande bei ca. 210–220 m $\mu$  mit  $\epsilon$  bei 15000–20000 wurde nicht angeführt.

Wir möchten an dieser Stelle den Herren PD. Dr. A. ESCHENMOSER, ETH Zürich (Siebenring-Probleme), Dr. R. F. ZÜRCHER, CIBA AG., Basel (IR.), und Dr. E. O. BISHOP (Kernresonanz) für wertvolle Hilfe und Diskussionen herzlich danken.

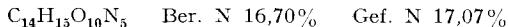
### Experimenteller Teil<sup>18)</sup>

**2-Methoxymethyl-5-methoxy-4-pyron (I) (Kojisäure-dimethyläther):** Da die Methoden, welche sich in der Literatur finden<sup>19)</sup>, zu niedrigen Ausbeuten führen, wurde ein Verfahren entwickelt, welches dem von K. N. CAMPBELL und Mitarb.<sup>20)</sup> für den Monoäther verwendeten entspricht. Zu 142 g Kojisäure in 620 ml 10-proz. Kalilauge wurden 126 g Dimethylsulfat unter Röhren und zeitweiser Kühlung eingetropft, so dass die Temperatur immer unterhalb 25° blieb. Eine Stunde nach der Zugabe, die ihrerseits 1 Std. benötigte, wurden weitere 620 ml 10-proz. Kalilauge zugefügt, dann 126 g Dimethylsulfat bei Zimmertemperatur eingetropft. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 50° erwärmt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt gelassen. Schliesslich wurden 310 ml 10-proz. Kalilauge, dann 63 g Dimethylsulfat zugefügt, das Gemisch auf 50° erhitzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde dann mit festem Kaliumhydroxyd stark basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der Eindampfrückstand lieferte 94 g (55%) Kojisäure-dimethyläther, der einmal aus Toluol umkristallisiert wurde. Smp. 90–91°.

**1-Amino-2-methoxymethyl-5-methoxy-4-pyridon (II):** 34 g (0,2 Mol) Kojisäure-dimethyläther, 24 ml (0,44 Mol) Hydrazinhydrat und 100 ml Methanol wurden 30 Min. unter Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel etwas abgedampft und das Gemisch zur Kristallisation mit Äther verdünnt. Das rohe Produkt wurde aus Alkohol unter Zusatz von wenig Äther umkristallisiert. Smp. 183–185°; Ausbeute 4,5 g (12,3%).



Das Pikrat wurde in Alkohol hergestellt und aus wässrigerem Alkohol umkristallisiert. Smp. 164–166°.



**3-Methoxymethyl-5-( $\alpha$ -methoxy- $\beta$ -amino-äthyl)-pyrazol (V):** Die zur Trockne verdampfte Mutterlauge aus der oben beschriebenen Reaktion (28 g) wurde in 300 ml Methanol gelöst,

<sup>17)</sup> A. BEÉLIK & C. B. PURVES, Canad. J. Chem. 33, 1361 (1955).

<sup>18)</sup> Die Smp. sind korrigiert.

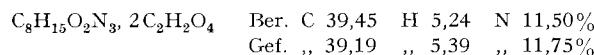
<sup>19)</sup> K. HEYNS & G. VOGELSONG, Chem. Ber. 87, 1377 (1954).

<sup>20)</sup> K. N. CAMPBELL, J. F. ACKERMANN & B. K. CAMPBELL, J. org. Chemistry 15, 221 (1950).

während 2–3 Min. Ammoniak-Gas eingeblasen und das Gemisch mit ca. 3–4 g RANEY-Nickel bei 70 Atü und 90° hydriert ( $H_2$ -Aufnahme 4700 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das Produkt war ein dickflüssiges Öl, Sdp. 170°/0,3 Torr. Ausbeute 15 g (24,7%).

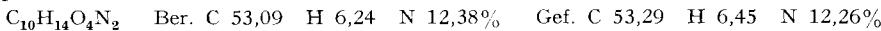


Das *Dioxalat* wurde in Alkohol hergestellt und aus Alkohol-Essigester umkristallisiert. Smp. 94–96°.

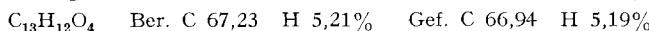


*Pyrazol-3,5-dicarbonsäure (VI, aus V):* 1,5 g 3-Methoxymethyl-5-( $\alpha$ -methoxy- $\beta$ -amino-äthyl)-pyrazol und 18 g Kaliumpermanganat in 75 ml Wasser wurden 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Braunstein wurde abfiltriert, das Filtrat etwas eingeengt und mit konz. Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert. Smp. 295–297° (Zers.). Sein IR-Spektrum (Nujol) war identisch mit dem der früher erhaltenen Dicarbonsäure<sup>2)</sup>, mit der auch die Analyse übereinstimmte.

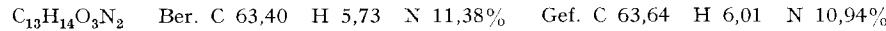
*1-Acetylamino-2-methoxymethyl-5-methoxy-4-pyridon (III):* 1,6 g 1-Amino-2-methoxymethyl-5-methoxy-4-pyridon wurden in 10 ml Pyridin mit 1 ml Acetanhydrid versetzt. Die Suspension wurde bis zur völligen Lösung erhitzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen kristallisierte das Produkt aus. Es wurde aus Aceton umkristallisiert. Smp. 207°.



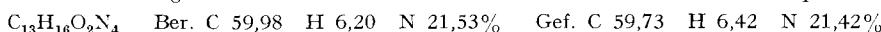
*2-Hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyron (VII):* Zu einer Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 200 ml Methanol wurden 14,2 g (0,1 Mol) Koisäure und 13 ml (0,115 Mol) Benzylchlorid gegeben; das Gemisch wurde 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, in 1000 ml Wasser gegossen und der erhaltene Niederschlag aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 22 g (95%). Smp. 133°.



*1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (IX):* 35 g (0,16 Mol) 2-Hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyron und 18,3 ml (0,34 Mol) Hydrizinhydrat in 250 ml Methanol wurden 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde etwas eingeengt und Äther bis zur Kristallisation zugegeben. Das Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 6 g (16%); Smp. 174°.

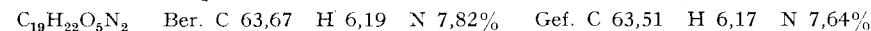


*$\alpha$ -(3-Hydroxymethyl-pyrazolyl-(5))- $\alpha$ -benzylxyloxy-acetaldehyd-hydrazon (VIII):* Die Mutterlaug von IX wurde eingeengt und kristallisierte nach mehreren Wochen. Die Kristalle (12 g, 31%) wurden mit Äthanol gewaschen und zweimal aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 150–152°.

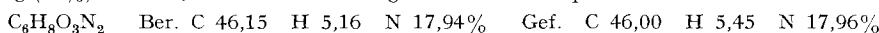


Diese Substanz wurde nach der oben beschriebenen Methode mit wässrigem Kaliumpermanganat zu einem Säuregemisch oxydiert. Die Hälfte davon liess sich bei 110°/15 Torr sublimieren und war mit Benzoësäure (Misch-Smp.) identisch; der Rückstand, aus Wasser umkristallisiert, erwies sich als Pyrazol-3,5-dicarbonsäure (Smp. und Misch-Smp.).

*1-Propionylamino-2-propionyloxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon:* 1,6 g 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (IX) wurden mit 1,8 g Propionsäureanhydrid in Pyridin behandelt. Das Reaktionsprodukt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 154–155°.



*1-Amino-2-hydroxymethyl-5-hydroxy-4-pyridon (X):* 4,6 g 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (IX) wurden mit 2% Pd-Kohle in Alkohol hydriert. Es wurden 415 ml  $H_2$  in 38 Min. aufgenommen (ber. für 1 Mol.: 420 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Alkohol ausgekocht. Beim Kühlern der etwas eingeengten alkoholischen Lösung kristallisierten 2,48 g (85%) Prismen, die aus Alkohol umgelöst wurden. Smp. 239–248°.

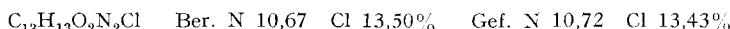


*1-Amino-2-chlormethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (XI):* 3,5 g 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (IX) wurden mit 6 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 2 Std. wurde das unveränderte Thionylchlorid mit Petroläther ausgewaschen und die Kristalle aus Alkohol um-

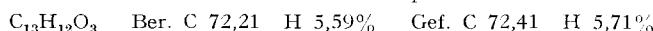
gelöst. Ausbeute an rohem *Hydrochlorid* 4,0 g (90%). Smp. nach zweimaliger Kristallisation aus Alkohol 209°.

$C_{13}H_{14}O_2N_2Cl_2$	Ber. C 51,84	H 4,69	N 9,30	Cl 23,52%
	Gef. „	51,87	„ 4,62	„ 9,38 „ 23,36%

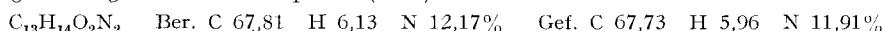
Zu einer Lösung des Hydrochlorids bei 50° wurde 2 n Sodalösung gegeben. Zuerst schieden sich milchige Tröpfchen aus, aus denen die *freie Base* in feinen Nadeln zu kristallisieren begann. Aus Alkohol-Petroläther umkristallisiert, schmolz diese bei 157°.



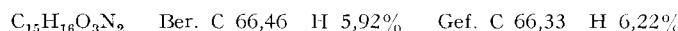
*5-Benzylxyloxy-2-methyl-4-pyron (Allomaltol-benzyläther) (XV)*: 45 g (0,28 Mol) 2-Chlormethyl-5-hydroxy-4-pyron<sup>21)</sup> (XIII) wurden in Methanol mit 40 g Natriumacetat und 5 g Palladium-Kohle hydriert<sup>22)</sup>. Die Hydrierung wurde nach Aufnahme von 6650 ml H<sub>2</sub> (1,05 Äquivalent) unterbrochen und der Katalysator abgenutscht. Eine Lösung von 12,6 g (0,56 Mol) Natrium in 120 ml Methanol und 35 g (32 ml, 0,28 Mol) Benzylchlorid wurden zugefügt und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde wenig eingeengt und 1,5 l Wasser zugegeben. Das Produkt wurde durch Zugabe von Essigester isoliert. Ausbeute (roh) 45 g (74%). Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 89–90°.



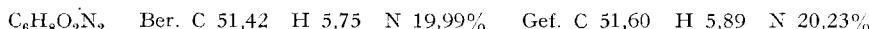
*1-Amino-2-methyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (XVI)*: 10,5 g (0,05 Mol) 5-Benzylxyloxy-2-methyl-4-pyron (XV), 50 ml Methanol und 6 ml (0,11 Mol) Hydrazinhydrat wurden 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Beim Verdünnen mit Essigester kristallisierten 2 g (16,5%) Produkt aus, die aus Alkohol-Essigester umgelöst wurden. Smp. 195° (Zers.).



Das *Acetat* wurde in Pyridin hergestellt und besass, aus Alkohol-Äther umkristallisiert, den Smp. 206°.

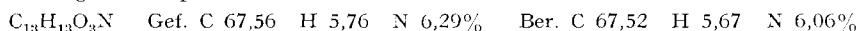


*1-Amino-2-methyl-5-hydroxy-4-pyridon (XII)*: A. 1,1 g 1-Amino-2-chlormethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon hydrochlorid (XI) und 3 g Natriumacetat, gelöst in 30 ml Alkohol und 30 ml Eisessig, wurden in Gegenwart von 0,3 g Palladium-Kohle hydriert (H<sub>2</sub>-Aufnahme 185 ml, ber. 2 Äquivalente 166 ml). Das Gemisch wurde ohne Filtern eingeengt und mit Essigester (SOXHLET) extrahiert. Es kristallisierten 300 mg (78%), die, einmal aus Alkohol-Essigester umkristallisiert, bei 248–250° schmolzen.



B. 340 mg 1-Amino-2-methyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (XVI) wurden mit Palladium-Kohle in Alkohol hydriert. Filtrieren und Eindampfen ergaben ein nach IR.-Spektren, Smp., und Misch-Smp. mit dem nach A erhaltenen identisches Produkt.

*2-Hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (XVII)*: A. Es wurden 2,46 g 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzylxyloxy-4-pyridon (IX) in 50 ml Äthanol und 50 ml 2 n Salzsäure suspendiert. Zu der bei 0° gerührten Suspension (Vibromischer) wurde eine Lösung von 0,75 g Natriumnitrit in ca. 10 ml Wasser getropft. Die Lösung wurde langsam auf Zimmertemperatur gebracht und nach 2 Std. mit Ammoniak neutralisiert. Das Produkt (2,15 g, 93%) wurde abgenutscht und aus Äthanol umgelöst. Smp. 224–226°.



B. Es wurden 10 g 5-Benzylxyloxy-2-hydroxymethyl-4-pyron (VII) (Benzylkojisäure) in 100 ml konz. Ammoniak und 20 ml Äthanol gelöst und 5 Std. unter Rückfluss und zeitweiligem Ersatz des verdunsteten Ammoniaks gekocht. Das auskristallisierte Produkt (9 g, 90%) wurde abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert. Es besass den gleichen Smp., Misch-Smp. und das gleiche IR.-Spektrum wie das nach Methode A erhaltene Präparat.

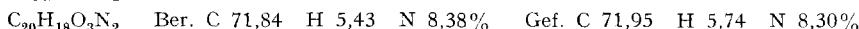
*2-Hydroxymethyl-5-hydroxy-4-pyridon (XVIII)*: Die Benzylverbindung XVII wurde in Äthanol suspendiert und mit Pd-Kohle (10%) unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 15 Min. bei

<sup>21)</sup> T. YABUTA, J. chem. Soc. 1924, 575.

<sup>22)</sup> M. G. BROWN, J. chem. Soc. 1956, 2558; C. D. HURD & S. TROFIMENKO, J. org. Chemistry 23, 1276 (1958).

30° hatten 2 g Substanz 205 ml (0°/760 Torr) H<sub>2</sub> aufgenommen (ber. für 1 Mol., 194 ml). Der Katalysator wurde mehrmals mit Äthanol ausgekocht und die vereinigten Filtrate eingeengt. Der Rückstand (0,98 g, 80%) wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 246° (Zers.). HEYNS und VOGELSANG<sup>19)</sup> geben einen Smp. von 237–238° (Zers.) an. Es bestand kein Unterschied zwischen den aus Material der Versuche A und B (siehe oben) hergestellten Präparaten.

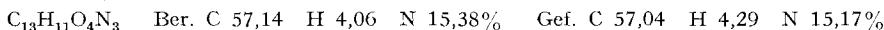
*1-Benzylidenamino-2-hydroxymethyl-5-benzoyloxy-4-pyridon (XIX).* Es wurden 0,5 g 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzoyloxy-4-pyridon (IX) und 0,25 g Benzaldehyd in 20 ml Methanol gelöst. Nach 15 Min. Kochen unter Rückfluss wurde ein Tropfen Acetanhydrid zugegeben und weitere 2 Std. gekocht. Beim Verdünnen mit Wasser fiel ein Öl aus, das erst nach 24 Std. bei Zimmertemperatur kristallisierte (0,3 g). Zweimal aus wässrigem Alkohol umgelöst, besass es den Doppel-Smp. 110° und 171–173°.



*1-(p-Nitrobenzylidenamino)-2-hydroxymethyl-5-benzoyloxy-4-pyridon (XX):* In 10 ml Eisessig wurden 0,5 g 1-Amino-2-hydroxymethyl-5-benzoyloxy-4-pyridon (IX) und 0,32 g p-Nitrobenzaldehyd 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Eingeengt und mit Wasser-Äthanol (50%) verrieben lieferte das Gemisch 0,6 g orange Kristalle, die aus Äthanol und Methanol umgelöst wurden. Smp. 184–185°. Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert und 24 Std. bei 120° und 0,05 Torr getrocknet.



*1-(p-Nitrobenzylidenamino)-2-methyl-5-hydroxy-4-pyridon (XXI):* Es wurden 0,3 g 1-Amino-2-methyl-5-hydroxy-4-pyridon (XII) und 0,32 g p-Nitrobenzaldehyd in 10 ml Eisessig 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Mit einem Glasstab gekratzt, kristallisierten 0,4 g aus. Abgenutscht und aus N-Methylpyrrolidon/Äthanol umgelöst, besass es den Smp. 259° (Zers.).



*2-Benzoyloxymethyl-5-hydroxy-4-pyron<sup>17)</sup>:* 7,0 g Dibenzoyl-kojisäure<sup>23)</sup> und 2,2 ml Hydrazinhydrat wurden 1 Std. in 175 ml Methanol gekocht und eingedampft. Das zweimal aus Alkohol umkristallisierte Produkt besass den Smp. 181–182°.

#### SUMMARY

The reaction of kojic acid 5-mono- and  $\alpha$ ,5-diethers with hydrazine hydrate has been found to give the corresponding 1-amino-4-pyridones, as well as one of the two possible pyrazole derivatives. This result was to be expected since, on etherification, the formation of the previously<sup>2)</sup> described pyridazones was prevented.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

---

<sup>23)</sup> T. YABUTA, J. chem. Soc. Japan 37, 1185, 1234 (1916).