

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91738

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 29/42

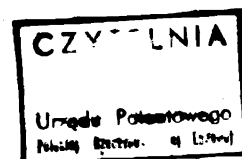
Zgłoszono: 24.03.73 (P. 161446)

Pierwszeństwo: 25.03.72 Republika Federalna
Niemiec

Int. Cl.² C07D 211/86

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Farbwerke Hoechst AG vormals Meister Lucius und Brüning,
Frankfurt n/Menem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania 1-hydroksy-2-pirydonów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-hydroksy-2-pirydonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza ewentualnie rozgałęzioną resztę alkilową o 1–17 atomach węgla, resztę alkenylową o 2–17 atomach węgla, resztę cykloalkilową o 3–8 atomach węgla, resztę cykloheksyloalkilową, resztę fenylową, fenyloalkilową, fenyloalkenylową, benzhydrylową, fenoksymetylową, fenylomerkaptometylową, fenylosulfonylometylową podstawione ewentualnie w pierścieniu aromatycznym jedną lub kilkoma grupami alkilowymi, alkoksylowymi, aminowymi, nitrowymi, alkoksykarbonylowymi, cyjanowymi lub atomami chlorowców, oznacza też resztę furylową lub furyloalkenylową.

R_2 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową, alkenylową lub alkinylową lub resztę benzylową, przy czym również R_2 razem z R_1 lub R_3 może tworzyć karbocykliczny pierścień pięcio lub sześciocłonowy, R_3 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową lub resztę fenylową, R_4 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową lub alkenylową, resztę metoksymetylową, benzylową, atom chloru lub bromu – przez reakcję 2-pironów o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 mają znaczenie jak we wzorze 1, z hydroksyloaminą lub jej solami w obecności amin, charakteryzującej się tym, że jako aminę stosuje się ewentualnie podstawioną aminopirydynę lub imidazole.

Wśród wymienionych powyżej reszt alkilowych dla R_2 – R_4 korzystne są na ogół niższe reszty alkilowe o 1–4 atomach węgla, w szczególności o 1–4 atomach węgla, wśród reszt alkenylowych zaś reszty o 2, 3 lub 4 atomach węgla. Wśród reszt, które zawierają pierścień fenyłowy, korzystne są takie, w których pierścień fenyłowy jest niepodstawiony lub tylko jednopodstawiony lub dwupodstawiony, wśród reszt fenyloalkilowych uprzywilejowana jest reszta benzyłowa. Znana jest ich dobra aktywność bakteriobójcza i grzybobójcza przedstawicieli tego ogólnego typu związków z amerykańskiego opisu patentowego nr 2540218, 3269904, belgijskiego opisu patentowego nr 738288.

W kilku przypadkach opisano przekształcenie 2-pironów w 1-hydroksy-2-pirydony przez działanie chlorowodorkiem hydroksyloaminy w pirydynie (J. Am. Chem. Soc. 78 2393 /1956/, J. Chem. Soc. /London 1961, 4490). Sposób ten ogranicza się jednakże do określonych podstawników w pierścieniu α -pironowym i nie można go uogólnić. Jeśli się spróbuje mianowicie wykonać to z α -pironem podstawionym w inny sposób, stwierdza się w ten sposób, że wydajności hydroksypirydonów są małe, a wytwarzania ich tą drogą nie da się praktycznie przeprowadzić.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że 2-pirony zgodnie ze sposobem według wynalazku można przekształcić w 1-hydroksy-2-pirydony o dużej czystości z dobrymi wydajnościami i w warunkach łagodnych, jeśli się je podda reakcji z hydroksyloaminą lub jej solami w obecności, 2-, 3- lub 4-aminopirydyny lub imidazolu, lub z aminopirydyną podstawioną w pierścieniu lub w grupie aminowej niższymi resztami alkilowymi lub imidazolem. I tak otrzymuje się np. z 4-metylo-6-cykloheksylo-2-pironu w ciągu 8-godzinnego ogrzewania z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w pirydynie w temperaturze 80°C odpowiedni 1-hydroksypirydon z wydajnością teoretyczną równą 2,6%. W α -pikolinie zamiast pirydyny wydajność wynosi 3,0%. Jeśli jednak zastąpi się pirydynę aminami stosowanymi w sposóbie według wynalazku, zachowując poza tym te same warunki reakcji, to wydajność żadanego produktu reakcji wyniosą około dwadzieścia razy więcej, np. w 2-aminopirydynie 49%, w 2-amino-6-metylopirydynie 47%, w 2-amino-4-metylopirydynie 53%, w imidazolu 47% wydajności teoretycznej. Ponadto produkt otrzymany sposobem według wynalazku wyróżnia się szczególnie wysokim stopniem czystości. Podobnie ma się rzecz także z innymi α -pironami.

Jako aminy w ramach wynalazku można wymienić: 2-aminopirydynę, 3-aminopirydynę, 4-aminopirydynę, 2-metyloaminopirydynę, 2-etyloaminopirydynę, 2-amino-4-metylo-pirydynę, 2-amino-6-metylopirydynę, 2-amino-4-etylo-pirydynę, 2-amino-4,6-dwumetylopirydynę, 3-amino-6-metylopirydynę, imidazol, 1-metyloimidazol, 2-metyloimidazol, 4-metyloimidazol, 2-etyloimidazol. Uprzywilejowane są na ogół substancje zasadnicze lub przedstawiciele tych obydwu heterocykly podstawione grupą metylową, szczególnie z powodu ich łatwej technicznej dostępności, niewielkiego ciężaru cząsteczkowego i wysokiej zdolności rozpuszczania substratów reakcji, a mianowicie nie tylko składników organicznych, lecz także soli hydroksyloaminy. Ponieważ większość z tych związków występuje w postaci stałej w temperaturze pokojowej, może okazać się korzystne, przeprowadzenie reakcji w niskich temperaturach, np. w temperaturze 20°C.

Reakcję przeprowadzić można w szerokim zakresie temperatur, np. między temperaturą pokojową i temperaturą 150°C lub jeszcze wyżej. W większości wypadków osiąga się zadawalające szybkości reakcji w temperaturze około 50° do 120°C, jest to tym samym korzystny zakres temperaturowy.

Dodatek obojętnych rozpuszczalników ewentualnie rozcieńczalników w warunkach reakcji jest możliwy, ale niekonieczny. W szczególnych przypadkach dodatek ten może być pożyteczny. Tego rodzaju rozpuszczalniki lub rozcieńczalniki mogą być polarne lub niepolarne, z wodą mogą się mieszać lub nie mieszać. Np. w tym znaczeniu można zastosować następujące substancje: wodę, niższe alkohole jak metanol, etanol, izopropanol, glikol etylenowy, eter monometylowy glikolu etylenowego, glikol propylenowy, aminy jak trójetylaminę, morfolinę, piriolidynę, pirydynę, pikolinę, amidy kwasowe jak formamid, dwumetyloformamid, dwuetyloformamid, monometyloacetamid, N-metylopirolidynę, sześciometylotrójamid kwasu fosforowego, estry jak octan etylu, propionian metylu, węglan etylenowy, eter jak eter dwuetylowy, eter dwuizopropylowy, dioksan, tetrahydrofuran, węglowodory jak chlorek metylenu, chlorobenzen, nitrozwiązki jak nitrometan, 2-nitropropan, nitrobenzen, nityle jak acetonitryl, propionitryl, benzonitryl, dalej związki takie jak dwumetylosuffotlenek, czterometylenosulfon i inne.

Aminę użytą według wynalazku stosuje się celowo w ilości co najmniej równomolowej, liczonej na sól hydroksyloaminy. Można wprawdzie część jej zastąpić przez inne akceptory kwasowe o charakterze organicznym lub nieorganicznym, prowadzi to niekiedy do znacznego zwolnienia reakcji, można również przez takie dodatki utrudnić odzyskanie aminy, które na ogół łatwo osiągnąć np. przez destylację lub ekstrakcję. Z drugiej strony użycie dużego nadmiaru aminopirydyny lub imidazolu, np. 20-krotnej ilości molowej, liczonej na sól hydroksyloaminy nie ma żadnego wpływu niekorzystnego na przebieg reakcji.

Hydroksyloaminę, ewentualnie jej sole należy stosować w ilościach równomolowych, liczonych na ulegający reakcji 2-piron, celem zaś przyspieszenia reakcji i podwyższenia wydajności, można stosować ją w nadmiarze, np. do 5 lub 10 moli liczonych na mol pironu. Może okazać się celowe dodawanie soli hydroksyloaminy większymi porcjami w trakcie reakcji.

Następujące związki można otrzymać sposobem według wynalazku:

- 1-hydroksy-6-metylo-2-pirydon
- 1-hydroksy-4,6-dwumetylo-1-pirydon
- 1-hydroksy-3,4,6-trójmetylo-2-pirydon
- 1-hydroksy-4,5,6-trójmetylo-2-pirydon

1-hydroksy-4-metylo-6-etylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-izopropyl-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-heptylo-2-pirydon
1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6-izooktylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-undecylo-2-pirydon
1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6-heptadecylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-etylo-5,6-dwumetylo-2-pirydon
1-hydroksy-4,5-trójmetyleno-6-metylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylometylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksyloetylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-izobutenylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-izobutenylo-2-pirydon
1-hydroksy-4,6-dwumetylo-5-benzylo-2-pirydon
1-hydroksy-3-benzylo-4,6-dwumetylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-benzylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-chlorobenzylo)-2-pirydon
1-hydroksy-6-fenylsulfonilometylo-2-pirydon
1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6(4-chlorofenylsulfonilometylo)-2-pirydon
1-hydroksy-3-bromo-4,6-dwumetylo-2-pirydon
1-hydroksy-3-chloro-4-metylo-6(4-bromobenzylo)-2-pirydon
1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6(2,4-dwumetylobenzylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-benzhydrolo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-chlorofenoksymetylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(2,4,6-tróchlorofenoksymetylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(3-nitrofenoksymetylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(fenylmerkaptometylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-fenyl-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-tolilo)-2-pirydon
1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6(4-tolilo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(2,4-dwumetylofenylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-chlorofenylo)-2-pirydon
1-hydroksy-3,5,6-trójmetylo-4-etylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-metylocykloheksylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-bi-cykloheptylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-5-etylo-6(4-tolilo)-2-pirydon
1-hydroksy-4,6-dwufenylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-fenyl-6-metylo-2-pirydon
1-hydroksy-3-etylo-4-metylo-6(4-tolilo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-nitrofenylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-metoksyfenylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-fenyl-5,2-(2-metylo-etyleno)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-cyjanofenoksymetylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(2-metoksykarbonylofenylometylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-furylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(2-furylo-winylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6-styrylo-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-dwumetyloaminostrylo)-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-6(4-fenyl-butadienylo)-2-pirydon
1-hydroksy-3-metoksymetylo-4-metylo-6(4-tolilo)-2-pirydon
1-hydroksy-3-allilo-4-metylo-6-fenyl-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-5-allilo-6-fenyl-2-pirydon
1-hydroksy-4-metylo-5-propargilo-6-fenyl-2-pirydon
1-hydroksy-4,6-dwufenylo-2-pirydon.

Powyższe wyliczenie związków możliwych do wytworzenia sposobem według wynalazku przedstawia wielką rozpiętość hydroksypirydonów, które nie ogranicza się do przytoczonych przykładów.

Stosowane α -pirony jako produkty wyjściowe są łatwo uzyskiwane według różnych metod (np. R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, wydanie 2, tom I, str. 354 ff., J. Wiley and Sons, Inc., New York 1959; *Chemische Berichte* **100**, 658 /1967/).

Przykład I. 2 g 4-metylo-6-cykloheksylo-2-pironu ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 80°C z 1 g chlorowodorku hydroksyloaminy i 5 g 2-aminopirydyny. Rozpuszcza się następnie całość w chlorku metylenu, usuwa aminę przez wytrząsanie z rozcieńczonym kwasem solnym, produkt reakcji ekstrahuje się rozcieńczonym ługiem sodowym z fazy organicznej i zakwasza alkaliczny roztwór kwasem octowym do pH = 6. 1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylo-2-pirydon wytrąca się jako osad krystaliczny. Odsącza się go, przemywa wodą i suszy.

Wydajność wynosi 1,05 g, czyli 49% wydajności teoretycznej; punkt topnienia wynosi 143°C (obliczono: 6,8% N, oznaczono: 6,8% N).

W takich samych warunkach reakcji otrzymuje się przy użyciu 2-amino-4-metylopirydyny 1,15 g produktu, co stanowi 53% wydajności; przy użyciu 2-amino-6-metylopirydyny – 1,01 g, co stanowi 47% wydajności; przy użyciu 3-aminopirydyny – 0,52 g, czyli 24% wydajności; przy użyciu imidazolu – 1,01 g, czyli 47% wydajności; natomiast przy użyciu pirydyny – 0,056 g, czyli 2,6% wydajności, a przy użyciu α -pikoliny – 0,065 g, 3,0% wydajności hydroksypirydonu.

Przykład II. 2 g 3-benzyl-4,6-dwumetylo-2-pironu, 6 g 2-aminopirydyny i 1 g chlorowodorku hydroksyloaminy ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 70°C. Po obróbce, opisanej w przykładzie I otrzymuje się 0,65 g, co stanowi 30% wydajności, 1-hydroksy-3-benzyl-4,6-dwumetylo-2-pirydonu o punkcie topnienia 148°C (obliczono: 6,1% N, oznaczono: 6,1% N).

Jeśli zastosuje się w takich samych warunkach pirydynę zamiast aminopirydyny, nie otrzymuje się w ten sposób żadnego hydroksypirydonu.

Przykład III. 2 g 4-metylo-6-benzyl-2-pironu, 6 g 2-aminopirydyny i 1 g chlorowodorku hydroksyloaminy ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C. Po zwykłej obróbce wyodrębnia się 1,41 g, czyli 66% wydajności, 1-hydroksy-4-metylo-6-benzyl-2-pirydonu o punkcie topnienia 135°C (obliczono: 6,5% N, oznaczono: 6,6% N).

Jeśli w takich samych warunkach zastąpi się aminopirydynę przez imidazol, otrzymuje się w ten sposób wydajność 1,33 g, czyli 62% wydajności; przy użyciu porydyny natomiast tylko 0,26 g, czyli 12% wydajności. Produkty otrzymane przy użyciu aminopirydyny i imidazolu są czysto białe, podczas gdy przy użyciu pirydyny otrzymany preparat jest zabarwiony na żółtawo.

Przykład IV.

a) 2 g 4,6-dwumetylo-5-benzyl-2-pironu, 4 g 2-aminopirydyny i 0,9 g chlorowodorku hydroksyloaminy ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C. Po zwykłej obróbce otrzymuje się 0,89 g, z wydajnością 42%, 1-hydroksy-4,6-dwumetylo-5-benzyl-2-pirydonu o punkcie topnienia 165°C; obliczono: 6,1% N, oznaczono: 6,1% N.

W podobnych warunkach otrzymuje się:

b) z 4-metylo-6-fenylosulfonylometylo-2-pironu uzyskuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-fenylosulfonylometylo-2-pirydon o punkcie topnienia około 260°C, z wydajnością 36%; obliczono 5,0% N, oznaczono: 5,1% N;

c) z 4-etylo-5,6-dwumetylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-etylo-5,6-dwumetylo-2-pirydon o punkcie topnienia 139°C, z wydajnością 33%; obliczono: 8,4% N, oznaczono: 8,2% N;

d) z 3-bromo-4,6-dwumetylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-3-bromo-4,6-dwumetylo-2-pirydon o punkcie topnienia 220°C, z wydajnością 37%; obliczono: 6,4% N, oznaczono: 6,3% N;

e) z 4-metylo-6-izobutenylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-izobutenylo-2-pirydon o punkcie topnienia 116°C; z wydajnością 24%; obliczono 7,8% N, oznaczono 7,7% N;

f) z 3,4-dwumetylo-6-(4-tolilo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6-(4-tolilo)-2-pirydon o punkcie topnienia 125°C, z wydajnością 41%; obliczono: 6,1% N, oznaczono: 5,8% N;

g) z 4-metylo-5-etylo-6-(4-tolilo)-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4-metylo-5-etylo-6-(4-tolilo)-2-pirydon o punkcie topnienia 180°C, z wydajnością 49%; obliczono: 5,8% N, oznaczono: 5,8% N;

h) z 4-metylo-6-(4-chlorofenoksymetylo)-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-chlorofenoksymetylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 161°C, z wydajnością 37%; obliczono: 5,3% N, oznaczono: 5,6% N;

i) z 4-metylo-6-fenylmerkaptometylo-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4-metylo-6-fenylmerkaptometylo-2-pirydon o punkcie topnienia 126°C, z wydajnością 43%; obliczono: 5,7% N, oznaczono: 5,8% N;

k) z 4,6-dwumetylo-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4,6-dwumetylo-2-pirydon o punkcie topnienia 135°C, z wydajnością 46%; obliczono: 10,0% N, oznaczono: 10,1% N;

l) z 3,4,6-trójmetylo-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-3,4,6-trójmetylo-2-pirydon o punkcie topnienia 130°C; z wydajnością 41%; obliczono: 9,2% N, oznaczono: 9,4% N;

m) z 6-metylo-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-6-metylo-2-pirydon o punkcie topnienia 141°C, z wydajnością 43%; obliczono: 11,2% N, oznaczono: 11,0% N;

n) z 4-metylo-6-heptylo-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4-metylo-6-heptylo-2-pirydon o punkcie topnienia 48°C, z wydajnością 38%; obliczono 6,3% N, oznaczono: 6,0% N;

o) z 4-metylo-6-undecylo-2-pironu otrzymano 1(hydroksy-4-metylo-6-undecylo-2-pirydon o punkcie topnienia 63°C, z wydajnością 33%; obliczono: 5,0% N, oznaczono 5,4% N;

p) z 4,5-trójmetyleno-6-metylo-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4,5-trójmetyleno-6-metylo-2-pirydon o punkcie topnienia 177°C, z wydajnością 44%; 8,5% N, oznaczono: 8,4% N;

q) z 4-metylo-6-(4-chlorofenylo)-2-pironu otrzymano 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-chlorofenylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 123°C, z wydajnością 26%; obliczono: 6,0% N, oznaczono: 6,1% N;

r) z 4,6-dwufenylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4,6-dwufenylo-2-pirydon o punkcie topnienia 160°C, z wydajnością 91%; obliczono: 5,3% N, oznaczono: 5,3% N;

s) z 4-metylo-6-(α -furylo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-(α -furylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 147°C, z wydajnością 26%; obliczono: 7,3% N, oznaczono: 7,6% N;

t) z 4-metylo-6-[2-(α -furylo)-winylo]-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-[2-(α -furylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 166°C, z wydajnością 28% obliczono: 6,5% N, oznaczono: 6,4% N;

u) z 4-fenylo-6-metylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-fenylo-6-metylo-2-pirydon o punkcie topnienia 185°C, z wydajnością 62%; obliczono: 7,0% N, oznaczono: 6,7% N;

v) z 4-metylo-6-styrylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-styrylo-2-pirydon o punkcie topnienia 176°C, z wydajnością 34%; obliczono: 6,2% N, oznaczono: 6,0% N;

w) z 4-metylo-6-(4-fenylo-butadienylo-1)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-fenylo-butadienylo-1)-2-pirydon o punkcie topnienia 220°C, z wydajnością 49%; obliczono: 5,5% N, oznaczono: 5,5% N;

x) z 4-metylo-6-(4-nitrofenylo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-nitrofenylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 190°C, z wydajnością 18%; obliczono 11,4% N, oznaczono 10,9% N.

Przykład V. 1 g 4-metylo-6-(4-tolilo)-2-pironu, chlorowodoru hydroksyloaminy i 4 g 2-aminopirydyny ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 80°C. Po zwykłej obróbce wyodrębnia się 0,173 g 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-tolilo)-2-pirydon o punkcie topnienia 125°C z wydajnością 16,1%; obliczono: 6,5% N, oznaczono: 6,6% N. Jeśli się użyje, zachowując poza tym te same warunki, pirydynę zamiast aminopirydyny, wydajność wynosi tym samym tylko 0,012 g, 1,1% wydajności teoretycznej.

W tych samych warunkach z 4-metylo-6-fenylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-2-pirydon o punkcie topnienia 135°C; obliczono: 7,0% N, oznaczono: 7,0% N – przy użyciu aminopirydyny z wydajnością 17,2% przy użyciu pirydyny natomiast otrzymuje się produkt z wydajnością 1,3%.

Przykład VI. 1 g 4-metylo-6-(4-dwumetyloaminostyrylo)-3-pironu, 3 g aminopirydyny i 0,4 g chlorowodoru hydroksyloaminy ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze 70°C i następnie wydziela się produkt reakcji przez dodatek wody. Punkt topnienia produktu wynosi około 250°C, wydajność wynosi 0,91 g, co stanowi 86% wydajności teoretycznej; obliczono: 10,4 N, oznaczono: 10,0%.

Przykład VII. Postępuje się jak w przykładzie IV, jednakże zamiast 2-aminopirydyny stosuje się 2-amino-6-metylo-pirydynę. Otrzymuje się tym sposobem:

a) z 4-metylo-6-cykloheksylometylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylometylo-2-pirydon o punkcie topnienia 131°C z wydajnością 44%; obliczono: 6,3% N, oznaczono: 6,5% N;

b) z 4-metylo-6-izopropyllo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-izopropyllo-2-pirydon o punkcie topnienia 110°C z wydajnością 47%; obliczono: 8,1% N, oznaczono: 8,2% N;

c) z 4-metylo-6-(4-metoksyfenylo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-metoksyfenylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 174°C z wydajnością 23%; obliczono: 6,1% N, oznaczono: 5,9% N;

d) z 4-metylo-6-fenylo-5,2'-(2-metoetyleno)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-fenylo-5,2'-(2-metyloetyleno)-2-pirydon o punkcie topnienia 174°C, z wydajnością 26%; obliczono: 5,8% N, oznaczono: 5,6% N;

e) z 4-metylo-6-(3-nitrofenoksymetylo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-(3-nitrofenoksymetylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 216°C z wydajnością 34%; obliczono: 10,2% N, oznaczono: 10,0% N;

f) z 4-metylo-6-etylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-etylo-2-pirydon o punkcie topnienia 110°C z wydajnością 41%; obliczono: 9,2% N, oznaczono: 9,4% N;

g) z 3-etylo-4-metylo-6-(4-tolilo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-3-etylo-4-metylo-6-(4-tolilo)-2-pirydon o punkcie topnienia 100°C z wydajnością 29%; obliczono: 5,8% N, oznaczono: 5,5% N;

h) z 3-metoksymetylo-4-metylo-6-(4-tolilo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-3-metoksymetylo-4-metylo-6-(4-tolilo)-2-pirydon o punkcie topnienia 130°C z wydajnością 51%; obliczono: 5,4% N, oznaczono: 5,4% N;

i) z 4-metylo-6-(β -cykloheksyloetylo)-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-(β -cykloheksyloetylo)-2-pirydon o punkcie topnienia 90°C z wydajnością 41%; obliczono: 6,0% N, oznaczono: 5,8% N;

k) z 4-metylo-6-benzhydrylo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-6-benzhydrylo-2-pirydon o punkcie topnienia 191°C z wydajnością 33%; obliczono: 4,7% N, oznaczono: 4,7% N.

Przykład VIII.

a) 1 g 4-metylo-5-propargilo-6-fenilo-2-pironu, 1,5 g chlorowodorku hydroksyloaminy i 3 g 2-amino-4-metylo-pirydyny ogrzewa się w ciągu 9 godzin w temperaturze 80°C . Po zwykłej obróbce otrzymuje się 0,82 g 1-hydroksy-4-metylo-5-propargilo-6-fenilo-2-pirydonu z wydajnością 77% o punkcie topnienia 200°C ; obliczono: 5,9% N, oznaczono: 5,8% N.

W tych samych warunkach otrzymuje się:

b) z 3-allilo-4-metylo-6-fenilo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-3-allilo-4-metylo-6-fenilo-2-pirydon o punkcie topnienia 115°C z wydajnością 60%; obliczono: 5,8% N, oznaczono: 5,7% N;

c) z 4-metylo-5-allilo-6-fenilo-2-pironu otrzymuje się 1-hydroksy-4-metylo-5-allilo-6-fenilo-2-pirydon o punkcie topnienia 176°C z wydajnością 56%; obliczono: 5,8% N, oznaczono: 5,5% N.

Przykład IX. 5 g 4-metylo-6-(4-chlorobenzilo)-2-pironu, 2,5 g chlorowodorku hydroksyloaminy i 10 g 2-aminopirydyny ogrzewa się w ciągu 16 godzin w temperaturze 60°C . Po zwykłej obróbce otrzymuje się 3,3 g 1-hydroksy-4-metylo-6-(4-chlorobenzilo)-2-pirydonu o punkcie topnienia 142°C , z wydajnością 62%; obliczono: 5,6% N, oznaczono: 5,9% N.

Przykład X. 10 g 4-metylo-6-(2,4,4-trójmetylopentylo)-2-pironu, 5 g chlorowodorku hydroksyloaminy i 20 g 2-aminopirydyny ogrzewa się w ciągu 26 godzin w temperaturze 70°C , przy czym po upływie 17 godzin dodaje się dalsze 2 g hydroksyloaminy. Obrabia się zwykłym sposobem i otrzymuje 7,1 g 1-hydroksy-4-metylo-6-(2,4,4-trójmetylopentylo)-2-pirydonu o punkcie topnienia 108°C z wydajnością 67%; obliczono: 5,9% N, oznaczono: 5,9% N.

Przykład XI. 2 g 4-metylo-6-cykloheksylo-2-pironu i 1 g hydroksyloaminy rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 1,5 g 2-aminopirydyny i 4,5 g 2-amino-6-metylopirydyny i odstawia w temperaturze pokojowej na przeciąg 9 dni. Po zwykłej obróbce otrzymuje się 0,79 g 1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylo-2-pirydonu o punkcie topnienia 143°C z wydajnością 37%.

Przykład XII. 1 g 3,4-dwumetylo-6-(2,4-dwumetylobenzilo)-2-pironu, 0,5 g chlorowodorku hydroksyloaminy i 3 g imidazolu ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 75°C i potem obrabia się zwykłym sposobem. Otrzymuje się 0,63 g 1-hydroksy-3,4-dwumetylo-6-(2,4-dwumetylobenzilo)-2-pirydonu o punkcie topnienia 141°C z wydajnością 59%; obliczono: 5,4% N, oznaczono: 5,6% N. Jeśli się zastosuje pirydynę zamiast imidazolu zachowując pozostałe warunki takie same, to wydajność wyniesie 0,003 g, 0,3% wydajności teoretycznej.

Przykład XIII. 20 g 4-metylo-6-cykloheksylo-2-pironu, 8 g siarczanu hydroksyloaminy i 50 g imidazolu ogrzewa się w temperaturze 90°C . Po upływie 3 godzin dodaje się porcjami dalsze 10 g siarczanu hydroksyloaminy. Po ogólnym czasie trwania reakcji równym 5 godzin produkt reakcji obrabia się. Otrzymuje się 11,8 g 1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylo-2-pirydonu o punkcie topnienia 143°C .

Przykład XIV. 2 g 4-metylo-6-cykloheksylo-2-pironu, 1,2 g siarczanu hydroksyloaminy i 5 g imidazolu ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 110°C . Wydajność 1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylo-2-pirydonu topiącego się do temperatury 143°C wynosi 1,01 g.

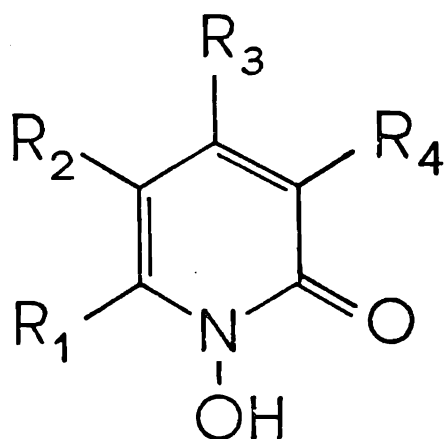
Jeśli reakcję prowadzi się w ciągu 15 minutowego ogrzewania w temperaturze 150°C , to wydajność wyniesie 0,94 g.

Przykład XV. 1 g 4-metylo-6-cykloheksylo-2-pironu, 0,5 g chlorowodorku hydroksyloaminy, 2 g aminopirydyny i 1 g toluenu ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C . Po upływie około 1 godziny, układ początkowo dwufazowy staje się jednorodny. Wydajność hydroksypirydonu wynosi 0,44 g. Jeśli zamiast toluenu doda się 1 g eteru monometylowego glikolu etylowego, to wydajność wyniesie 0,47 g.

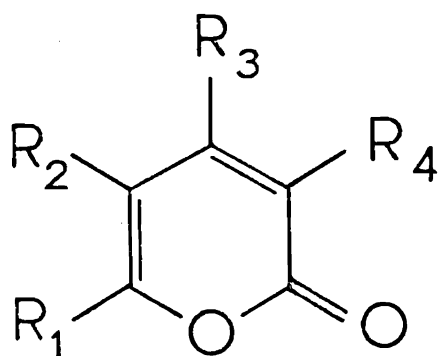
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-hydroksy-2-pirydonów o wzorze ogólnym I, w którym R_1 oznacza ewentualnie rozgałęzioną resztę alkilową o 1–17 atomach węgla, resztę alkenylową o 2–17 atomach węgla, resztę cykloalkilową o 3–8 atomach węgla, resztę cykloheksyloalkilową, resztę fenylową, fenyloalkilową, fenyloalkenylową, benzhydrylową, fenoksymetylową, fenylomerkaptometylową, fenylosulfonilometylową ewentualnie podstawione w pierścieniu aromatycznym jedną lub kilkoma grupami alkilowymi, alkoksylowymi, aminowymi, nitrowymi, alkoksykarbonyłowymi, cyjanowymi lub atomami chlorowców, oznacza też resztę furylową, furyloalkenylową R_2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinylową lub resztę benzylową, przy czym także R_2 razem z R_1 lub R_3 tworzyć może karbocykliczny pierścień pięcio- lub sześcioczłonowy R_3 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową lub resztę fenylową R_4 oznacza atom wodoru, niższą resztę alkilową lub

alkenylową, resztę metoksymetylową, resztę benzylową, atom chloru lub atom bromu, przez reakcję 2-pironów o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , mają znaczenie jak we wzorze 1 z hydroksyloaminą lub jej solami w obecności amin, z n a m i e n n y t y m, że jako aminy stosuje się ewentualnie podstawione aminopiry-dyny lub imidazole.



WZÓR 1



WZÓR 2