

Über das 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthion bzw. -on und die entsprechenden Tautomeren

Über Heterocyclen, 60. Mitteilung

Gustav Zigeuner*, Klaus Schweiger und Alfred Fuchsgruber

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 28. Februar 1980. Angenommen 13. Juni 1980)

4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinethione and -one and the Corresponding Tautomers

The tautomers, 4-hydroxy-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridine-thione (**1**) and 6,6-dimethyl-2-thioxo-4-piperidone (**2**) resp., and 4-hydroxy-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridone (**9**) and 6,6-dimethyl-2,4-piperidinedione (**10**) resp. were synthesized by hydrolysis of 4-amino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinethiones (**4, 5**) and -ones (**11, 12**). **1, 2** and **9, 10** undergo an aminolysis in amines to the corresponding 4-aminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones **4, 5** and -ones **11, 12** resp.

(*Keywords:* 6,6-Dimethyl-2,4-piperidindione; 6,6-Dimethyl-2-thioxo-4-piperidone; 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridone, and -pyridine-thione; Keto-enol-tautomerism)

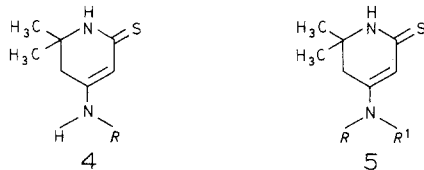
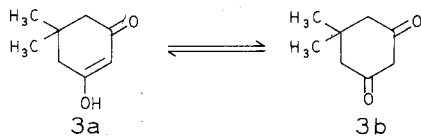
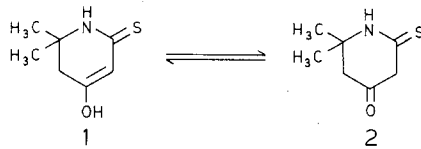
Einleitung

Im Rahmen unserer Untersuchungen über 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **4, 5** bzw. -one **11, 12** wurden Gemische der Tautomeren 4-Hydroxydihydropyridinthion (**1**) und 2-Thioxo-4-piperidinon (**2**) bzw. 4-Hydroxydihydropyridinon (**9**) und 2,4-Piperidindion (**10**) durch Verseifung von **4, 5** bzw. **11, 12** dargestellt. Von diesen sind **9, 10** als N-Analoga des Dimethyldihydroresorcins (Dimedons) (**3 a, b**) von Interesse; außerdem sind aus der Reihe der 2,4-Piperidindione lediglich in Stellung **3** disubstituierte Verbindungen, wie z. B. Dihyprylon bzw. Methyprylon, bekannt.

Ergebnisse und Diskussion

4-Hydroxydihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (1) bzw. 6,6-Dimethyl-2-thioxo-4-piperidon (2)

Ein Gemisch von viel 4-Hydroxy-2(1H)-pyridinthion (1) mit wenig 2-Thioxo-4-piperidon (2) (Gemisch A) entsteht in guter Ausbeute bei Einwirkung von 5%iger wäßriger Kalilauge auf die 4-Dialkylamino-2(1H)-pyridinthione 5 a, c in der Hitze.



a $R = -H$

b $R = -CH_3$

c $R = -C_6H_5$

d $R = -CH_2-C_6H_5$

e $R = -CH_2-CH(CH_3)_2$

f $R = -(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$

g $R = -(CH_2)_2-N(CH_3)_2$

h $R = -CH_2-CH_2-OH$

i $R = -CH_2-CH_2-NH_2$

j $R = -NH_2$

k $R = -NH-CH_3$

l $R = -NH-C_6H_5$

a' $R = R' = -CH_3$

b' $R = R' = -C_2H_5$

c' $R + R' = -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$

d' $R + R' = -(CH_2)_5-$

e' $R + R' = -CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$

f' $R + R' = -(CH_2)_2-N(CH_2-CH_2-OH)-(CH_2)_2-$

g' $R + R' = -(CH_2)_2-N(CH_2-CH_2-CH_2-OH)-(CH_2)_2-$

Der Verlauf der Verseifung des 4-Aminodihydropyridinthions (4 a) bzw. seiner Monosubstitutionsprodukte 4 b—f hängt von der Natur des am Stickstoff befindlichen Restes ab. Mit steigendem +I- bzw. +M-Effekt desselben bzw. Abnehmen der Wasserlöslichkeit der Verbindungen nimmt auch die Verseifbarkeit stark ab. So reagieren das 4-

Aminodihydropyridinthion (**4a**) mit 5%iger wäßriger KOH in der Hitze nach 16 Stunden, das 4-Methylamino- und das Diethylaminopropylaminodihydropyridinthion (**4b, f**) nach 48 Stunden in hohen Ausbeuten, das 4-Isobutylaminodihydropyridinthion (**4e**) und das Benzylaminodihydropyridinthion (**4d**) auch nach drei Tagen nur in untergeordnetem Ausmaß zum Gemisch **A**; das 4-Phenylaminopyridinthion (**4c**) wird hier nicht verändert.

Versuche, durch Zugabe von Alkohol zur wäßrigen KOH eine bessere Lösung von **4c, d** und damit eine Steigerung der Verseifungsrate zu erreichen, blieben erfolglos.

Im sauren Medium werden 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **4, 5** in Abhängigkeit von der Konzentration der Säure sowie der Reaktionstemperatur entweder nicht angegriffen oder vollständig abgebaut. Als Zwischenprodukte des Abbaues konnten **1** bzw. **2** chromatographisch nachgewiesen werden.

Durch Umkristallisation von Gemischen aus **1, 2** aus geeigneten Lösungsmitteln lassen sich **1, 2** weitgehend ineinander überführen; so fällt bei kurzem Erhitzen von **A** in Benzol zunächst ein Gemisch von viel Piperidinon (**2**) mit wenig Hydroxypyridinthion (**1**) (Gemisch **B**) an; öfteres Umkristallisieren von **B** aus Benzol führt jedoch zu einer Anreicherung der Enolform **1**; derselbe Vorgang tritt beim Aufbewahren von **B** bei Raumtemperatur ein (etwa 30% **1** nach 14 Tagen). Einstündiges Erwärmen von **B** für sich oder im KBr-Preßling bei 80° gibt **A**. **A** verändert sich auch bei längerem Aufbewahren nicht. Umkristallisieren von **B** aus Wasser führt wiederum zu **A***.

Im Fus-O-mat gibt das Tautomerengemisch **A** einen scharfen Schmelzpunkt bei 138,0—138,4°C, beim Gemisch **B** hingegen ist neben der ersten Schmelze zwischen 120,2—124,0°C stets eine zweite bei 138,0—138,4°C zu beobachten.

Das IR-Spektrum von **A** weist intensive Banden bei 3220 bzw. 2450—2800 cm⁻¹ auf, die der NH- bzw. OH-Gruppe der Enolform **1** zuzuordnen sind, ferner drei charakteristische Banden bei 1610, 1590 bzw. 1510 cm⁻¹. Eine schwache Bande bei 1715 cm⁻¹ weist auf das Vorhandensein von wenig Ketoform **2** hin. Umgekehrt finden sich im IR-Spektrum von **B** starke Banden der NH-Gruppe bzw. des Carbonyls von **2** bei 3250 bzw. 1715 cm⁻¹ sowie eine schwache Bande bei 1610 bzw. Schulter bei 1590 cm⁻¹, die auf die Beimengung von wenig **1** hindeuten.

Interessante Lösungsmittelleffekte zeigen sich bei Kernresonanzmessungen an **1, 2**. So liegt nach Lösen von **A** oder **B** in DCl₃ nur die Ketoform **2** vor, die Signale für die beiden Methylengruppen in **3** bzw. **5** erscheinen bei $\delta = 2,60$ ppm bzw. $\delta = 3,78$ ppm.

* Ob ähnliche Erscheinungen wie an **1, 2** auch am 3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-thion bzw. dem tautomeren 3-Thioxo-5,5-dimethyl-1-cyclohexanon auftreten, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

In Dimethylsulfoxid- d_6 , welches Trimethylsilyl-propionsäure- d_4 -Na-Salz als inneren Standard enthält, läßt sich in jedem Fall nur die Enolform **1** nachweisen. Hier findet sich das olefinische Proton als breites Signal bei $\delta = 5,50$ ppm, die Methylengruppe **5** liegt bei $\delta = 2,40$ ppm. In *DMSO*- d_6 ohne inneren Standard liegt jedoch ein Gemisch von 90% Enol- **1** bzw. 10% Ketoform **2** vor. Zugabe von Trimethylsilyl-propionsäure- d_4 -Na-Salz führt wieder zur quantitativen Umwandlung in die Enolform **1**.

Versetzt man die Lösung von **2** in $CDCl_3$ mit äquivalenten Anteilen an Dimethylsulfoxid, so entsteht ein Gemisch aus 90% **1** und 10% **2**. Hingegen gelingt es nicht, die in *DMSO* vorliegende Enolform **1** durch Verdünnen mit einer äquivalenten Menge Deuteriochloroform in **2** überzuführen.

Abgesehen davon, daß primäre bzw. sekundäre Amine mit **1**, **2** glatt zu den bereits auf anderem Wege erhaltenen 4-Aminopyridinthionen **4 b—g** bzw. **5 a—d** reagieren, können auf diese Weise 4-Amino- bzw. 4-Hydrazinodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **4** erhalten werden, die auf den bisher beschriebenen Synthesewegen z. T. nicht darstellbar sind. So entstehen mit wäßrigem Ammoniak im Autoklaven sowie mit Aminoethanol bzw. Ethylendiamin **4 a, h, i**; Hydroxyethylpiperazin bzw. Hydroxypropylpiperazin geben entsprechende Piperazinverbindungen **5 f** bzw. **g**. Hydrazinhydrat, Methylhydrazin und Phenylhydrazin reagieren mit **1**, **2** zum 4-Hydrazino- bzw. 4-Methylhydrazino- bzw. 4-Phenylhydrazinodihydropyridinthion **4 j—l**.

Die Gemische **A** und **B** werden bei Behandlung mit Methyljodid in Chloroform in das Hydrojodid des 4-Hydroxy-2-methylthiodihydro-pyridins **6** umgewandelt. Das Auftreten der entsprechenden Tautomeren **7**, **8** ist nicht nachweisbar.

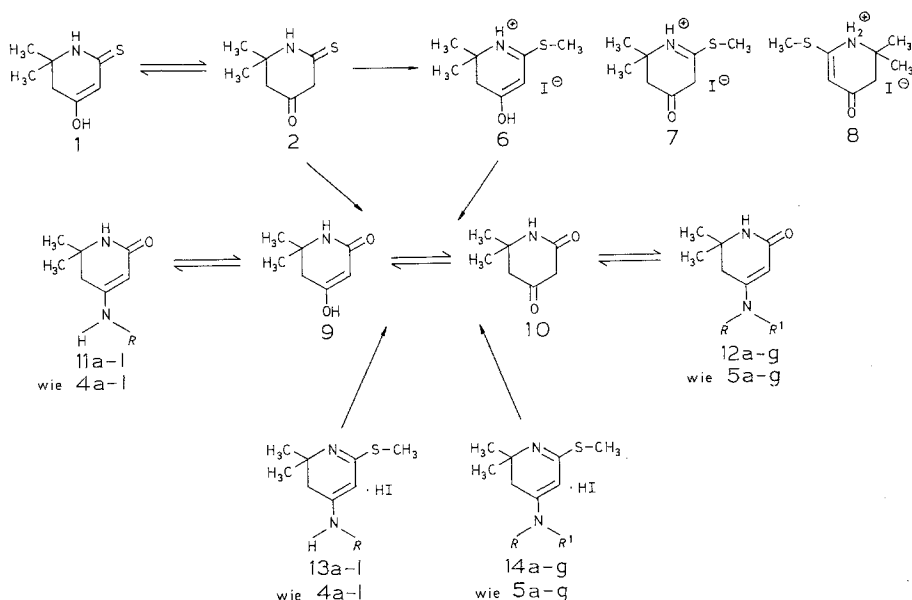
4-Hydroxydihydrodimethyl-2(1H)-pyridon 9 bzw. *Dimethyl-2,4-piperidindion 10*

Bei Behandlung der 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridone **11**, **12** mit 5%iger wäßriger Kalilauge in der Hitze zeigen diese ein den 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen **4**, **5** analoges Verhalten. Die Dialkylaminopyridone **12 a, c** bzw. das Methylaminopyridon **11 b** werden in guten Ausbeuten in **9**, **10** übergeführt*, das Benzylaminodihydro-2(1*H*)-pyridon (**11 d**) gibt auch nach längerer Reaktionszeit nur Spuren von **9** und **10**.

Die Einwirkung von 10%iger wäßriger KOH in der Hitze auf 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino-2-methylthio-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyridine **13**, **14** (\cdot HI) bringt gute Ausbeuten an 4-Hydroxypyri-

* Über die analoge Verseifung von 3-Amino-2-cyclohexen-1-onen berichtet erstmals *Haas*¹.

don (**9**) bzw. 2,4-Piperidindion (**10**). Als Hauptschritt dieser Reaktion muß, wie aus den guten Ausbeuten an **9, 10** bei Verseifung von **13 d** hervorgeht, primär der Ersatz der 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino-gruppe von **13, 14** durch die Hydroxylgruppe und als Sekundärschritt die Hydrolyse der Methylthiogruppe angesehen werden; daneben tritt — wenn auch in untergeordnetem Ausmaß — primär Verseifung der Methylthiogruppe ein; dies kann aus der Bildung von wenig 4-Benzylaminopyridon (**11 d**) bei der oben genannten Umsetzung geschlossen werden.



Weitere Möglichkeiten zur Darstellung von **9, 10** bestehen in der Einwirkung von wäßriger Lauge auf das 4-Hydroxy-2-methylthio-5,6-dihydro-6,6-dimethylpyridin · HI (**6**) bzw. von H₂O₂ im alkalischen Medium auf das 4-Hydroxydihydro-2(1*H*)-pyridinthion (**1**) bzw. sein Tautomeres **2**.

Nach den IR-Spektren (siehe auch Lit.^{2,3,11}) entsteht bei den verschiedenen Synthesen ein Gemisch von viel **9** mit wenig **10** (Gemisch **C**). Analog den Thioverbindungen **1, 2** lassen **9** bzw. **10** durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln ineinander überführen. So fällt beim Umkristallisieren von **C** aus Essigsäureisoamylester ein Gemisch von viel Piperidindion **10** und wenig **9** (**D**) an. Umgekehrt entsteht beim Umkristallisieren von **D** aus polar protischen Lösungsmitteln, wie 1-Butanol bzw. Wasser, wieder das Gemisch **C**.

Beim Aufbewahren von **D** bei Raumtemperatur ist der Übergang der Ketoform **10** in die Enolform **9** zu beobachten; nach 6 Wochen ist **D** in **C** umgewandelt. Der gleiche Vorgang tritt beim Erhitzen von **D** auf 100 °C innerhalb von 24 Stunden ein. Im Fus-O-mat wurde für **C** bzw. **D** der gleiche Schmelzpunkt (von 182,8—183 °C) beobachtet.

Im Infrarotspektrum von **D** finden sich für die Ketoform **10** charakteristische Banden, wie z. B. die der Carbonylgruppe 4 bei 1720 cm⁻¹, der CO-Gruppe 2 bei 1685 bzw. 1670 cm⁻¹ sowie ein Signal bei 1640 cm⁻¹, welches möglicherweise einer gekoppelten NH—CO-Schwingung zuzuordnen ist. Zwei schwache Schultern bei 1610 und 1580 cm⁻¹ deuten auf das Vorhandensein von sehr wenig **9** im Gemisch **D** hin. Das IR-Spektrum der Ketoform **10** ähnelt demjenigen des Methylpyrylons (3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion), welches u. a. Absorptionen bei 1700, 1670, 1660 und 1625 cm⁻¹ enthält.

Das IR-Spektrum von **C** beinhaltet zwei Banden bei 1580 cm⁻¹ und 1610 cm⁻¹, die zur Feststellung der Enolform **9** wertvoll sind, ferner die Bande der CO-Gruppe 2 von **9** bei 1670 cm⁻¹ sowie der assoziierten OH-Gruppe bei 2500—2800 cm⁻¹. Eine ausgeprägte Schulter bei 1720 cm⁻¹ beweist das Vorliegen von wenig **10** im Gemisch **C**. Im Gegensatz zu **9, 10**, welche im Festzustand in unterschiedlich zusammengesetzten Gemischen vorliegen können, ist am Beispiel des Dimethyldihydroresorcins das Vorhandensein lediglich eines Festkörpergemisches aus viel Enol- (**3a**) und wenig Ketoform (**3b**) feststellbar.

Nach den NMR-Spektren verhalten sich **9, 10** analog **1, 2**. In Dimethylsulfoxid-*d*₆ ohne inneren Standard (Trimethylsilyl-propionsäure-*d*₄-Na-Salz) liegen zu etwa 90% die Ketoform **10** bzw. zu 10% die Enolform **9** vor. Die entsprechenden Signale der Methylengruppen 3 bzw. 5 des Piperidindions **10** finden sich bei $\delta = 3,45$ ppm bzw. $\delta = 2,80$ ppm. Die Enolform **9** läßt sich quantitativ durch die integrale Absorption des Vinylprotons bei $\delta = 5,15$ ppm auswerten. In CDCl₃ ist nur die Ketoform **10** vorhanden.

In Analogie zum 4-Hydroxydimethylpyridinthion **1** bzw. seinem Tautomeren **2** unterliegen auch **9, 10** bei Einwirkung von Aminen leicht der Umwandlung in entsprechende 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminoverbindungen **11** bzw. **12** (vgl. Lit.^{1, 4-6}). Sieden von **9** bzw. **10** mit Diethylaminopropylamin bzw. mit *N*-Methylpiperazin sowie Morpholin gibt das 4-(3-Diethylaminopropylamino)- bzw. 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)- bzw. 4-(4-Morpholinyl)-dihydropyridon (**11 f**, **12 e**, **12 c**) in Ausbeuten über 70%. Bei Behandlung mit äquimolaren Mengen Phenylhydrazin in Benzol werden **9** bzw. **10** in guten Ausbeuten in das 4-(2-Phenylhydrazino)-dimethylpyridon (**11 i**) umgewandelt.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunktsbestimmungen erfolgten im Schmelzpunktsapparat nach *Tottoli* bzw. mit dem Fus-O-mat von Heraeus. Die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme erfolgte auf Fertigplatten Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey Nagel & Co. Als Fließmittel dienen

Gemische von Chloroform-Benzol-Ethanol 45:15:3 und Chloroform-Benzol-Ethanol 40:40:20. Zur Vermessung der NMR-Spektren diente das Kernresonanzspektrometer Perkin-Elmer Modell R 32 (90 MHz); die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben und beziehen sich auf 3-Trimethylsilylpropionsäure- d_4 -Na-Salz (*DMSO*) bzw. Trimethylsilan (CDCl_3) als innerer Standard. Die IR-Spektren wurden mit dem Gitter-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 225 aufgenommen. Die Zuordnung der Absorptionsbanden ist in cm^{-1} angegeben.

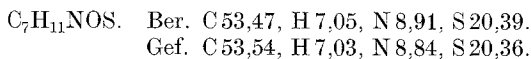
1. *5,6-Dihydro-4-hydroxy-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (1) bzw. 6,6-Dimethyl-2-thioxo-4-piperidon (2)*

Man suspendiert das entsprechende 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminopyridinthion **4** bzw. **5** in 60 ml 1N-KOH und erhitzt die angegebene Zeit unter Rückfluß. Nach dem Erkalten filtriert man das nicht umgesetzte Pyridinthion ab, säuert das Filtrat mit konz. HCl auf *pH* 4 an, saugt das 4-Hydroxypyridinthion **1** bzw. Thioxopiperidon **2** ab und kristallisiert aus Wasser um.

- a) 3,1 g **4a**; 16 h, Ausb. 2,2 g **1, 2**.
- b) 3,4 g **4b**; 48 h, Ausb. 2,6 g **1, 2**.
- c) 4,6 g **4c**; 48 h, Ausb. 4,5 g **4c**.
- d) 4,9 g **4d**; 3 d, Ausb. 3,9 g **4d**; 0,3 g **1, 2**.
- e) 4,2 g **4e**; 3 d, Ausb. 3,8 g **4e**; 0,12 g **1, 2**.
- f) 4,5 g **4f**; 48 h, Ausb. 2,4 g **1, 2**.
- g) 3,6 g **5a**; 16 h, Ausb. 2,7 g **1, 2**.
- h) 4,5 g **5c**; 16 h, Ausb. 2,4 g **1, 2**.

Das so erhaltene Gemisch **A** besteht laut IR-Spektrum aus viel **1** und wenig **2**. Kristalldrusen, Schmp. 138,0—138,4 °C.

Kristallisiert man **A** aus Benzol um, so erhält man Gemisch **B**, viel **2** und wenig **1**, Nadeln, Schmp. 120,2—124,0 °C.



2. *Umsetzung des 4-Hydroxypyridinthions 1 bzw. 2-Thioxopiperidons 2 und des 4-Hydroxypyridons 9 bzw. 2,4-Piperidindions 10 mit primären bzw. sekundären Aminen*

Methode A

Man erhitzt **1, 2** bzw. **9, 10** 3 h in 20 g des angegebenen Amins unter Rückfluß, entfernt das überschüssige Amin im Vakuum und reibt den Rückstand mit dem entsprechenden Lösungsmittel an, wobei die Pyridinthione **4** bzw. **5** bzw. die Pyridone **11** bzw. **12** kristallin anfallen.

- a) 1,57 g **1, 2**; Anilin; 2-Propanol; Ausb. 1,8 g **4c**.
- b) 1,57 g **1, 2**; Benzylamin; Ethanol; Ausb. 2,4 g **4d**.
- c) 1,57 g **1, 2**; 3-Diethylaminopropylamin; 2-Propanol; Ausb. 2,6 g **4f**.
- d) 1,57 g **1, 2**; 2-Dimethylaminoethylamin; 2-Propanol; Ausb. 2,4 g **4g**.
- e) 1,57 g **1, 2**; Ethanolamin; 2-Propanol; Ausb. 2,0 g **4h**.
- f) 1,57 g **1, 2**; Ethylendiamin; 2-Propanol; Ausb. 1,5 g **4i**.
- g) 1,57 g **1, 2**; Diethylamin; 2-Propanol; Ausb. 1,6 g **5b**.
- h) 1,57 g **1, 2**; Morpholin; 2-Propanol; Ausb. 1,7 g **5c**.
- i) 1,57 g **1, 2**; Piperidin; 2-Propanol; Ausb. 1,6 g **5d**.

- j) 1,57 g **1, 2**; *N*-Hydroxyethylpiperazin; 2-Propanol/Essigester; Ausb. 1,2 g **5 f**.
 k) 1,57 g **1, 2**; *N*-Hydroxypropylpiperazin; 2-Propanol; Ausb. 2,0 g **5 g**.
 l) 1,57 g **1, 2**; *N*-Methylpiperazin; 2-Propanol; Ausb. 2,0 g **5 e**.
 m) 1,41 g **9, 10**; 3-Diethylaminopropylamin; Chlorbenzol; Ausb. 2,4 g **11 f**.
 n) 1,41 g **9, 10**; Morpholin; Essigester; Ausb. 1,6 g **12 c**.
 o) 1,41 g **9, 10**; *N*-Methylpiperazin; Essigester; Ausb. 1,4 g **12 e**.

Methode B

1, 2 wird in 180 ml 35%iger wäßriger Lösung des angegebenen Amins 16 h im Autoklaven auf 140 °C erhitzt. Nach dem Erkalten entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und bringt den Rückstand durch Behandlung mit 2-Propanol zur Kristallisation.

- a) 1,57 g **1, 2**; Ammoniak; Ausb. 1,20 g **4 a**.
 b) 1,57 g **1, 2**; Methylamin; Ausb. 0,9 g **4 b**.
 c) 1,57 g **1, 2**; Dimethylamin; Ausb. 0,6 g **5 a**.

Methode C

1, 2 bzw. **9, 10** werden mit der äquimolaren Menge Amin 6 h in Benzol am Wasserabscheider erhitzt und das ausgefallene Pyridinthion **4** bzw. Pyridon **11** abfiltriert.

4-Amino- bzw. 4-Hydrazino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinthione 5 bzw. -one 4

Verb.	UM	KR	Fp.	SM
4 a	H ₂ O	Stäbchen	208°	C ₇ H ₁₂ N ₂ S
4 f	Iso	Nadeln	183°	C ₁₄ H ₂₇ N ₃ S
4 g	Eth	Nadeln	195,8°	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ S
4 h	But	Prismen	180°	C ₈ H ₁₆ N ₂ OS
4 i	Pyr/EE	Stäbchen	207°	C ₉ H ₁₇ N ₃ S
4 j	Iso	Nadeln	195°	C ₇ H ₁₃ N ₃ S
4 k	Iso	Prismen	209°	C ₈ H ₁₅ N ₃ S
4 l	Iso	Nadeln	200,1°	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S
5 f	Iso	Prismen	220°	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ SO
5 g	Iso	Nadeln	225°	C ₁₄ H ₂₅ N ₃ SO
11 f	Chb	Nadeln	160°	C ₁₄ H ₂₇ N ₃ O
11 l	Iso	Nadeln	175°	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O
12 c	EE	Nadeln	214°	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂
12 e	EE	Nadeln	185°	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O

UM: Umkristallisiert aus: 2-Propanol (Iso); Ethanol (Eth); Butanon (But); Pyridin (Pyr); Essigester (EE); Chlorbenzol (Chb); Chloroform (Chl); Aceton (Ac).

KR: Kristallform.

SM: Die für diese Summenformel (SM) berechneten Werte für CHNSI stimmen mit den experimentell gefundenen Daten gut überein.

- a) 1,57 g **1, 2**; 0,4 g Hydrazinhydrat 80%; Ausb. 1,4 g **4j**.
 b) 1,57 g **1, 2**; 0,46 g Methylhydrazin; Ausb. 1,7 g **4k**.
 c) 1,57 g **1, 2**; 1,08 g Phenylhydrazin; Ausb. 2,3 g **4l**.
 d) 1,41 g **9, 10**; 1,08 g Phenylhydrazin; Ausb. 1,6 g **11l**.

Die 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione **4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e** sind nach IR- und NMR-Spektren identisch mit schon vorher nach *G. Zigeuner et al.*⁷⁻¹⁰ dargestellten **4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e**.

3. 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino- bzw. 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydropyridinhydrojodide **13, 14, 6**

Man fügt 0,02 mol Methyljodid unter Rühren zu einer Lösung bzw. Suspension von 0,01 mol **4b, 4d, 5a, 5c, 5d** und **1** bzw. **2** in Chloroform und beläßt 16 h unter Rühren. Sodann werden das Lösungsmittel und überschüssiges Methyljodid im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Essigester durchgerieben und umkristallisiert.

Verb.	UM	KR	Fp.	SM
13b	Chl/EE	Stäbchen	157,7°	C ₉ H ₁₇ N ₂ SI
13d	Chl/EE	Stäbchen	141,9°	C ₁₅ H ₂₁ N ₂ SI
14a	Chl/EE	Nadeln	170°	C ₁₀ H ₁₉ N ₂ SI
14c	Chl/EE	Prismen	180,4°	C ₁₂ H ₂₁ N ₂ IOS
14d	Chl/EE	Prismen	188,4°	C ₁₃ H ₂₃ N ₂ IS
6	Ac/EE	Rhomboeder	147,5°	C ₈ H ₁₄ N ₂ IOS

4. 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridon (**9**) bzw. 6,6-Dimethyl-2,4-piperidindion (**10**)

A: Man suspendiert das entsprechende 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminopyridon **11, 12** in 60 ml 1*N*-KOH und erhitzt die angegebene Zeit unter Rückfluß. Nach dem Erkalten filtriert man das nicht umgesetzte Pyridon **11** ab, neutralisiert mit HCl, dampft zur Trockne ein und extrahiert **9, 10** mit 100 ml CHCl₃/absol. Ethanol (1:1). Nach dem Eindampfen im Vakuum reibt man mit Essigester durch und kristallisiert **9, 10** aus 1-Butanol um.

- a) 3,0 g **11b**; 48 h; Ausb. 1,65 g **9, 10**.
 b) 4,6 g **11d**; 7 d; Ausb. 4,4 g **11d**.
 c) 3,4 g **12a**; 16 h; Ausb. 1,2 g **9, 10**.
 d) 4,2 g **12c**; 16 h; Ausb. 1,8 g **9, 10**.

B: 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino- bzw. 4-Hydroxydimethylmethylthiopyridinhydrojodide **13, 14, 6** werden in 50 ml 2*N*-KOH 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man eventuell ausgefallenes Pyridon **11** ab, bringt mit konz. HCl das Filtrat auf *pH* 4, saugt das ausgefallene 4-Hydroxypyridon (**9**) bzw. Piperidindion (**10**) ab und kristallisiert aus 1-Butanol um.

- a) 6,24 g **13b**; Ausb. 1,9 g **9, 10**.
 b) 7,76 g **13d**; Ausb. 0,7 g **11d**, 1,8 g **9, 10**.
 c) 6,52 g **14a**; Ausb. 2,0 g **9, 10**.

d) 7,36 g **14 c**; Ausb. 1,85 g **9, 10**.

e) 7,32 g **14 d**; Ausb. 1,7 g **9, 10**.

f) 5,98 g **6**; Ausb. 1,8 g **9, 10**.

C: 4 g KOH und 1,57 g **1, 2** werden in 200 ml Wasser gelöst und unter Rühren innerhalb von 30 min 10 ml 30%iges H_2O_2 zugefügt, wobei die Temperatur nicht über 35° steigen soll. Nach 16 h wird im Vakuum auf 50 ml eingengt und unter Eiskühlung mit konz. HCl auf *pH* 4 gebracht, wobei **9, 10** kristallin anfallen.

Das aus Butanol umkristallisierte Gemisch **C** besteht laut IR-Spektrum aus viel **9** und wenig **10**. Nadeln, Schmp. $182,8$ — $183,0^\circ C$. Kristallisiert man **C** aus Essigsäureisoamylester um, so erhält man Gemisch **D** (viel **10** und wenig **9**). Stäbchen, Schmp. $182,8$ — $183,0^\circ C$.

$C_7H_{11}NO_2$. Ber. C 59,56, H 7,85, N 9,92.
Gef. C 59,47, H 7,67, N 9,83.

5. 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridone

In einer Lösung von 4 g KOH in 200 ml 50%igem Ethanol werden 0,02 mol Pyridinthion **4, 5** suspendiert, während 30 min 10 ml 30%iges H_2O_2 beigelegt und 16 h unter Rühren belassen. Hierauf zerstört man das überschüssige Peroxyd mit einer 10%igen Na_2SO_3 -Lösung, neutralisiert mit HCl und dampft zur Trockne ein. Den Rückstand extrahiert man mit 100 ml eines Chloroform/absol. Ethanol-Gemisches (1:1), trocknet dieses über Na_2SO_4 , verdampft die organische Phase im Vakuum und reibt den Rückstand mit dem angegebenen Lösungsmittel durch.

a) 3,4 g **4 b**; Essigester; Ausb. 2,8 g **11 b**.

b) 3,6 g **5 a**; Benzol; Ausb. 2,6 g **12 a**.

6,6-Dimethyl-4-methylamino-5,6-dihydro-2(1H)-pyridon (**11 b**)

Schmp. $236^\circ C$; Nadeln aus Wasser.

$C_8H_{14}N_2O$. Ber. C 62,31, H 9,15, N 18,17.
Gef. C 62,28, H 9,23, N 18,10.

4-Dimethylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridon (**12 a**)

Schmp. $162^\circ C$; Prismen aus Benzol.

$C_9H_{16}N_2O$. Ber. C 64,27, H 9,58, N 16,65.
Gef. C 64,22, H 9,67, N 16,81.

NMR-Spektren [δ -Werte in ppm, bezogen auf 3-Trimethylsilylpropion-säure- d_4 -Na-Salz (*DMSO*) bzw. *TMS* ($CDCl_3$) als innerer Standard. Für die Messungen ohne inneren Standard wurde das Signal des *DMSO* als Referenz herangezogen.]

Die von sämtlichen synthetisierten Verbindungen angefertigten NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen gut vereinbar. Hier werden nur die Daten von je einer Verbindung der behandelten Substanzklassen angeführt.

1 $(CH_3)_2$ 1,25 (s); CH_2 2,30 (s); $=C-H$ 5,50 (s, b); NH 8,88 (breit).

2 $(CH_3)_2$ 1,42 (s); CH_2 2,60 (s); $CO-CH_2-CO$ 3,78 (s); NH 9,30 (breit).

4 a $(CH_3)_2$ 1,10 (s); CH_2 2,13 (s); $=C-H$ 5,33 (s); NH_2 6,27 (s, b); NH 7,70 (s, b).

- 4 f $(\text{CH}_3)_2$ 0,90 (t); $(\text{CH}_3)_2$ 1,18 (s); $-\text{CH}_2-$ 1,60 (m); CH_2 2,13 (s); $\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ 2,28–2,50 (m); $\text{HN}-\text{CH}_2$ 3,10 (q); $=\text{C}-\text{H}$ 5,20 (s); NH 6,90 (s, b); $=\text{C}-\text{NH}$ 7,10 (breit).
- 4 l $(\text{CH}_3)_2$ 1,35 (s); CH_2 2,45 (s); $=\text{C}-\text{H}$ 5,50 (s); 3 *Ar*-H 6,80 (m); 2 *Ar*-H 7,25 (m); NH 8,00 (s, b); $=\text{C}-\text{NH}$ 9,45 (s, b); *Ar*-NH 8,72 (s, b).
- 5 g $(\text{CH}_3)_2$ 1,30 (s); CH_2 2,35 (s); $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ 2,55 (m); $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 3,30 (t); $\text{O}-\text{CH}_2$ 2,60 (t); OH 4,10 (breit); $=\text{C}-\text{H}$ 5,50 (s); NH 8,20 (s, b).
- 6 $(\text{CH}_3)_2$ 1,35 (s); CH_2 2,62 (s); $\text{S}-\text{CH}_3$ 2,65 (s); $=\text{C}-\text{H}$ 5,53 (s); NH 9,75 (breit); OH 11,90 (breit).
- 9 $(\text{CH}_3)_2$ 1,20 (s); CH_2 2,45 (s); OH 3,50 (breit); $=\text{C}-\text{H}$ 5,15 (breit); NH 7,80 (breit).
- 10 $(\text{CH}_3)_2$ 1,35 (s); CH_2 2,58 (s); $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}$ 3,23 (s); NH 7,00 (breit).
- 11 b $(\text{CH}_3)_2$ 1,20 (s); CH_2 2,22 (s); $\text{HN}-\text{CH}_3$ 2,62 (d); $=\text{C}-\text{H}$ 4,32 (s); NH 6,30 (s, b); NH 6,45 (d).
- 12 a $(\text{CH}_3)_2$ 1,30 (s); CH_2 2,38 (s); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2,90 (s); $=\text{C}-\text{H}$ 4,68 (s); NH 5,90 (breit).
- 13 b $(\text{CH}_3)_2$ 1,50 (s); $\text{S}-\text{CH}_3$ 2,67 (s); CH_2 2,85 (s); $\text{N}-\text{CH}_3$ 3,00 (d); $=\text{C}-\text{H}$ 5,05 (s); 2 NH 8,09 (s, b), 8,70 (breit).
- 14 a $(\text{CH}_3)_2$ 1,60 (s); $\text{S}-\text{CH}_3$ 2,75 (s); CH_2 2,85 (s); 2 $\text{N}-\text{CH}_3$ 3,30 (s), 3,40 (s); $=\text{C}-\text{H}$ 5,18 (s); NH 8,45 (breit).

Literatur

- 1 Haas, P., J. Chem. Soc. **89**, 187 (1906).
- 2 Rasmussen, R. S., Tunnicliff, D. D., Brattain, R. R., J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1069 (1949).
- 3 Eisterl, B., Reiss, W., Ber. dtsh. Chem. Ges. **87**, 92 (1954).
- 4 Schwarzenbach, G., Lutz, K., Helv. Chim. Acta **23**, II, 1139 (1940).
- 5 Vorländer, D., Erig, J., Liebig Ann. **294**, 302 (1897).
- 6 Jrkowsky, I., Canad. J. Chem. **52**, 55 (1974).
- 7 Zigeuner, G., Lintschinger, W.-B., Fuchsgruber, A., Kollmann, K., Mh. Chem. **107**, 155 (1976).
- 8 Zigeuner, G., Kollmann, K., Lintschinger, W.-B., Fuchsgruber, A., Mh. Chem. **107**, 183 (1976).
- 9 Zigeuner, G., Schweiger, K., Mh. Chem. **107**, 1361 (1976).
- 10 Schweiger, K., Fuchsgruber, A., Zigeuner, G., Mh. Chem. **108**, 243 (1977).
- 11 Kotera, K., C. A. **55**, 2278d (1961).