

## 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)

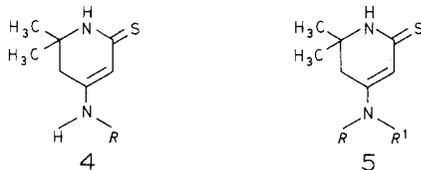
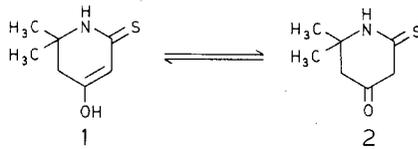
### Einleitung

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-Analoge 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<sup>-1</sup> auf, die der NH- bzw. OH-Gruppe der Enolform **1** zuzuordnen sind, ferner drei charakteristische Banden bei 1610, 1590 bzw. 1510 cm<sup>-1</sup>. Eine schwache Bande bei 1715 cm<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> sowie eine schwache Bande bei 1610 bzw. Schulter bei 1590 cm<sup>-1</sup>, 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 DCl<sub>3</sub> 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-methylthiodihydropyridins **6** umgewandelt. Das Auftreten der entsprechenden Tautomeren **7**, **8** ist nicht nachweisbar.

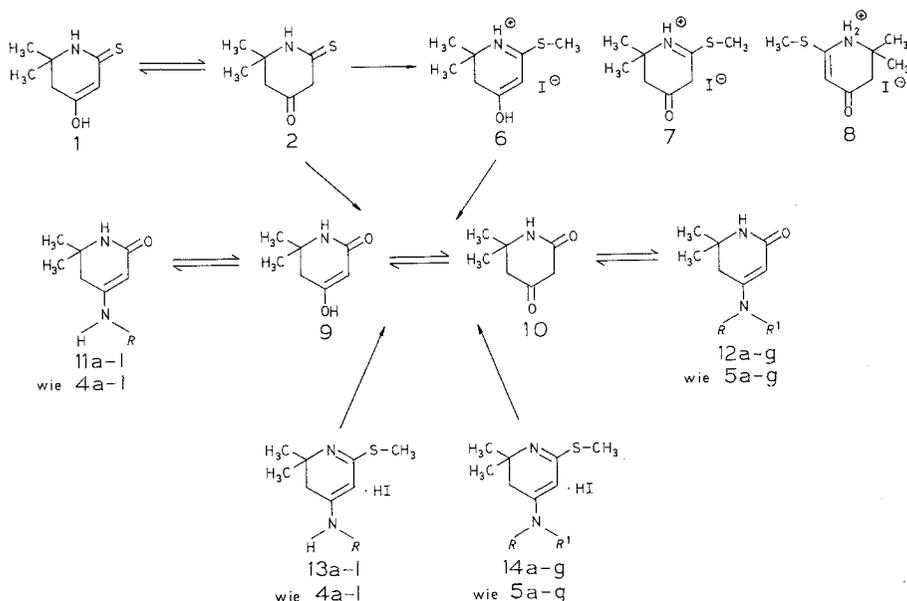
#### *4-Hydroxydihydrodimethyl-2(1H)-pyridon 9* bzw. *Dimethyl-2,4-piperidindion 10*

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** (·HI) bringt gute Ausbeuten an 4-Hydroxypyri-

\* Über die analoge Verseifung von 3-Amino-2-cyclohexen-1-onen berichtet erstmals *Haas*<sup>1</sup>.

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  $\text{H}_2\text{O}_2$  im alkalischen Medium auf das 4-Hydroxydihydro-2(1*H*)-pyridinthion (**1**) bzw. sein Tautomeres **2**.

Nach den IR-Spektren (siehe auch Lit.<sup>2,3,11</sup>) entsteht bei den verschiedenen Synthesen ein Gemisch von viel **9** mit wenig **10** (Gemisch **C**). Analog den Thioxoverbindungen **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<sup>-1</sup>, der CO-Gruppe 2 bei 1685 bzw. 1670 cm<sup>-1</sup> sowie ein Signal bei 1640 cm<sup>-1</sup>, welches möglicherweise einer gekoppelten NH—CO-Schwingung zuzuordnen ist. Zwei schwache Schultern bei 1610 und 1580 cm<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> enthält.

Das IR-Spektrum von **C** beinhaltet zwei Banden bei 1580 cm<sup>-1</sup> und 1610 cm<sup>-1</sup>, die zur Feststellung der Enolform **9** wertvoll sind, ferner die Bande der CO-Gruppe 2 von **9** bei 1670 cm<sup>-1</sup> sowie der assoziierten OH-Gruppe bei 2500—2800 cm<sup>-1</sup>. Eine ausgeprägte Schulter bei 1720 cm<sup>-1</sup> 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*<sub>6</sub> ohne inneren Standard (Trimethylsilyl-propionsäure-*d*<sub>4</sub>-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 CDCl<sub>3</sub> 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.<sup>1,4-6</sup>). 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 (**111**) 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/UV<sub>254</sub> 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  $\delta$ -Werte in ppm angegeben und beziehen sich auf 3-Trimethylsilylpropionsäure- $d_4$ -Na-Salz (*DMSO*) bzw. Trimethylsilan ( $\text{CDCl}_3$ ) als innerer Standard. Die IR-Spektren wurden mit dem Gitter-Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 225 aufgenommen. Die Zuordnung der Absorptionsbanden ist in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

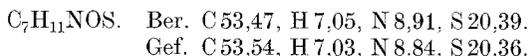
1. *5,6-Dihydro-4-hydroxy-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (1) bzw. 6,6-Dimethyl-2-thioxo-4-piperidon (2)*

Man suspendiert das entsprechende 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminopyridinthion **4** bzw. **5** in 60 ml 1*N*-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 angegebenenamins 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
<b>4 a</b>	H <sub>2</sub> O	Stäbchen	208°	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S
<b>4 f</b>	Iso	Nadeln	183°	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> S
<b>4 g</b>	Eth	Nadeln	195,8°	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S
<b>4 h</b>	But	Prismen	180°	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS
<b>4 i</b>	Pyr/EE	Stäbchen	207°	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S
<b>4 j</b>	Iso	Nadeln	195°	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S
<b>4 k</b>	Iso	Prismen	209°	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S
<b>4 l</b>	Iso	Nadeln	200,1°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S
<b>5 f</b>	Iso	Prismen	220°	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> SO
<b>5 g</b>	Iso	Nadeln	225°	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> SO
<b>11 f</b>	Chb	Nadeln	160°	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O
<b>11 l</b>	Iso	Nadeln	175°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O
<b>12 c</b>	EE	Nadeln	214°	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<b>12 e</b>	EE	Nadeln	185°	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> 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.*<sup>7-10</sup> 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
<b>13b</b>	Chl/EE	Stäbchen	157,7°	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> SI
<b>13d</b>	Chl/EE	Stäbchen	141,9°	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> SI
<b>14a</b>	Chl/EE	Nadeln	170°	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> SI
<b>14c</b>	Chl/EE	Prismen	180,4°	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> IOS
<b>14d</b>	Chl/EE	Prismen	188,4°	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> IS
<b>6</b>	Ac/EE	Rhomboeder	147,5°	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> 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 CHCl<sub>3</sub>/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  $35^\circ$  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 [ $\delta$ -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);  $\text{CH}_2$  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);  $\text{NH}$  6,90 (s, b);  $=\text{C}-\text{NH}$  7,10 (breit).
- 4 l  $(\text{CH}_3)_2$  1,35 (s);  $\text{CH}_2$  2,45 (s);  $=\text{C}-\text{H}$  5,50 (s); 3 *Ar*-H 6,80 (m); 2 *Ar*-H 7,25 (m);  $\text{NH}$  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);  $\text{CH}_2$  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);  $\text{OH}$  4,10 (breit);  $=\text{C}-\text{H}$  5,50 (s);  $\text{NH}$  8,20 (s, b).
- 6  $(\text{CH}_3)_2$  1,35 (s);  $\text{CH}_2$  2,62 (s);  $\text{S}-\text{CH}_3$  2,65 (s);  $=\text{C}-\text{H}$  5,53 (s);  $\text{NH}$  9,75 (breit);  $\text{OH}$  11,90 (breit).
- 9  $(\text{CH}_3)_2$  1,20 (s);  $\text{CH}_2$  2,45 (s);  $\text{OH}$  3,50 (breit);  $=\text{C}-\text{H}$  5,15 (breit);  $\text{NH}$  7,80 (breit).
- 10  $(\text{CH}_3)_2$  1,35 (s);  $\text{CH}_2$  2,58 (s);  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}$  3,23 (s);  $\text{NH}$  7,00 (breit).
- 11 b  $(\text{CH}_3)_2$  1,20 (s);  $\text{CH}_2$  2,22 (s);  $\text{HN}-\text{CH}_3$  2,62 (d);  $=\text{C}-\text{H}$  4,32 (s);  $\text{NH}$  6,30 (s, b);  $\text{NH}$  6,45 (d).
- 12 a  $(\text{CH}_3)_2$  1,30 (s);  $\text{CH}_2$  2,38 (s);  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  2,90 (s);  $=\text{C}-\text{H}$  4,68 (s);  $\text{NH}$  5,90 (breit).
- 13 b  $(\text{CH}_3)_2$  1,50 (s);  $\text{S}-\text{CH}_3$  2,67 (s);  $\text{CH}_2$  2,85 (s);  $\text{N}-\text{CH}_3$  3,00 (d);  $=\text{C}-\text{H}$  5,05 (s); 2  $\text{NH}$  8,09 (s, b), 8,70 (breit).
- 14 a  $(\text{CH}_3)_2$  1,60 (s);  $\text{S}-\text{CH}_3$  2,75 (s);  $\text{CH}_2$  2,85 (s); 2  $\text{N}-\text{CH}_3$  3,30 (s), 3,40 (s);  $=\text{C}-\text{H}$  5,18 (s);  $\text{NH}$  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).