

2,4-Diaminodihydropyridine

Über Heterocyclen, 67. Mitteilung

Klaus Schweiger und Gustav Zigeuner*

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

(Eingegangen 10. Juli 1980. Angenommen 26. August 1980)

2,4-Diaminodihydropyridines (Heterocyclic Compounds, 67. Comm.)

Aminolysis of 4-alkylamino- and 4-dialkylamino-2-methylthiodihydropyridines (\cdot HI) **1**, **2** resp. under various reaction-condition leads to assymmetrically or symmetrically substituted 2,4-bisalkylamino- or 2,4-bisdialkylamino- and 2-alkylamino-4-dialkylamino- or 2-dialkylamino-4-alkylaminodihydropyridines **3**, **4**, **5**, **6** resp. On treatment with alkali only the aminogroup in pos. 4 of the pyridines **3**, **4**, **5**, **6** is hydrolyzed and 4-hydroxy-2-aminopyridines **9** are formed. Different substituted 2,4-diaminodihydropyridines **3**, **4**, **5**, **6** can also be synthesized by reaction of 4-hydroxy-2-aminopyridines (\cdot HCl) **9** with amines. Also the aminolysis of 4-alkylamino- and 4-dialkylaminodihydropyridinthiones **7**, **8** resp. is described.

(*Keywords: 2-Alkylamino-4-dialkylamino-5,6-dihydropyridines, synthesis; Alkyl- and arylaminopyridine derivatives, reaction with prim. and sec. amines; Aminolysis of alkyl-, and arylaminopyridine derivatives; 2,4-Bisalkylamino-5,6-dihydropyridines, synthesis; 2,4-Bisdialkylamino-5,6-dihydropyridines, synthesis; 2-Dialkylamino-4-alkylamino-5,6-pyridines, synthesis*)

Im Zuge der Untersuchungen über die Reaktivität des 4-Dimethylamino-2-methylthiodihydropyridins \cdot HI **2a** wurden auch einige Experimente über das Verhalten von **2a** (\cdot HI) gegenüber Morpholin bzw. Anilin bzw. Benzylamin durchgeführt¹; im ersten Fall tritt nur Austausch der Methylthiogruppe unter Bildung der 4-Dimethylamino-2-morpholinoverbindung **6a**, im zweiten aber Austausch sowohl der Methylthiogruppe als auch der Dimethylaminogruppe durch Anilin bzw. Benzylamin zu den Diaminoverbindungen **3a**, **b** ein. Ebenfalls einem doppelten Abtausch, der von zusätzlicher Cyclisierung begleitet ist, unterliegt das 2-Methylthio-4-dimethylaminopyridin **2a** bei Ein-

wirkung von Anthranilsäure; hier entsteht das Trisazapentaphen **10**². Wir haben — um u. a. auch die Grundlagen zur Synthese neuer potentieller Wirkstoffe aus der Gruppe der Diaminopyridine zu erarbeiten — das Verhalten von 4-Alkylamino- bzw. Dialkylamino-2-methylthiodihydropyridinen **1**, **2** sowie der entsprechenden Pyridinthione **7**, **8** gegenüber Aminien eingehend studiert.

Im Rahmen dieser Arbeiten ist es gelungen, brauchbare Synthesen von symmetrisch und asymmetrisch substituierten 2,4-Bis(alkylamino)- bzw. Bis(dialkylamino)dihydropyridinen **3** bzw. **6**, von 4-Alkylamino-2-dialkylaminodihydropyridinen **4** und 2-Alkylamino-4-dialkylaminodihydropyridinen **5** sowie von 2-Alkyl- bzw. Dialkylamino-4-aryl- bzw. 2,4-Bisarylamino-dihydropyridinen **3** bzw. **4** zu entwickeln*.

Eine weitere Methode zur Herstellung von in Stellung 2 und 4 unterschiedlich substituierten Alkyl- bzw. Dialkylaminodihydropyridinen **3**, **4**, **5**, **6** besteht in der primären Verseifung von leicht erhältlichen symmetrischen Bis(alkylamino)- bzw. (dialkylamino)dihydropyridinen **3** bzw. **6** und Aminolyse der hier erhaltenen 2-Amino-4-hydroxydihydropyridine **9**.

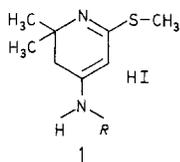
Von Interesse für die Aminolyse von 4-Alkylamino- bzw. Dialkylamino-2-methylthiodihydropyridinen **1**, **2** ist der Umstand, daß die freien Verbindungen nur in sehr untergeordnetem Ausmaß mit dem Amin reagieren, während die Umsetzung der Hydrojodide von **1**, **2** im allgemeinen glatt erfolgt. Die Protonierung der 4-Aminogruppe von **1**, **2** erleichtert erwartungsgemäß sowohl die Ablösung des Methylthio- als auch des Alkyl- bzw. Dialkylaminorestes.

Der Verlauf der Einwirkung von Aminien auf die Hydrojodide der 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminodihydro-2-methylthiopyridine **1**, **2** ist ferner von der Basizität bzw. Nukleophilie des angreifendenamins abhängig.

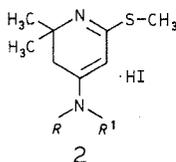
Zur Durchführung der Aminolyse von **1**, **2** (·HI) wurden zwei Arten der Umsetzung gewählt, das Erhitzen mit Amin allein bzw. in alkoholischer Lösung, ein Vorgehen, welches in vielen Fällen zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führte.

Beim Erhitzen der Hydrojodide des 4-Dimethylamino-2-methylthiodihydropyridins **2a** mit Morpholin, Piperidin bzw. Pyrrolidin im Verhältnis 1:10 tritt primär Austausch der Methylthiogruppe zu den

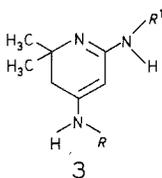
* Nicht möglich ist die Darstellung von 2,4-Diaminohydropyridinen aus dem entsprechenden Dimethyl-2,4-piperidindion bzw. 4-Hydroxydihydrodimethylpyridin; das C-Analoga Dimedon kann jedoch unter bestimmten Bedingungen zu entsprechenden 3-Amino-2-cyclohexen-1-iminen³ umgesetzt werden.



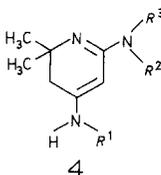
- a** $R = -\text{CH}_3$
b $R = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
c $R = -\text{C}_6\text{H}_5$



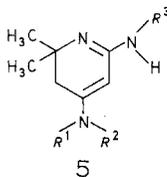
- a** $R = R^1 = -\text{CH}_3$
b $R + R^1 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
c $R + R^1 = -(\text{CH}_2)_5-$



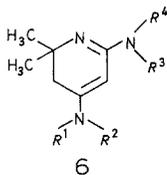
- a** $R = R^1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
b $R = R^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$
c $R = R^1 = -\text{C}_6\text{H}_{11}$
d $R = -\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
 $R^1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
e $R = -\text{C}_6\text{H}_5$
 $R^1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$



- a** $R^1 = -\text{CH}_3, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
b $R^1 = -\text{CH}_3, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_5-$
c $R^1 = -\text{CH}_3, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$
d $R^1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
e $R^1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_5-$
f $R^1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$
g $R^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
h $R^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_5-$
i $R^1 = -\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_4-$
j $R^1 = -\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5, R^2 + R^3 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$



- a** $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3, R^3 = -\text{C}_6\text{H}_{11}$
b $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-, R^3 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
c $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_5-, R^3 = -\text{C}_6\text{H}_{11}$
d $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_5-, R^3 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$



- a** $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3, R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
b $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3, R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_5-$
c $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3, R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_4-$
d $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
e $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_5-$
f $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_4-$
g $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-, R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_5-$
h $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-, R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_4-$
i $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_5-, R^3 + R^4 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$

2-Morpholino- bzw. 2-Piperidino- bzw. 2-Pyrrolidino-4-dimethylamino-dihydropyridinen **6a—c** ein. Ein Teil von **6a—c** reagiert mit weiterem Amin unter Abtausch der Dimethylaminogruppe 4 zum 2,4-Bis(morpholino)-, 2,4-Bis(piperidino)- sowie zum 2,4-Bis(pyrrolidino)dihydropyridin **6d, e, f** weiter. Wie die Ausbeuten an Bisdialkylaminodihydropyridin **6d, e, f** zeigen, wird ein Großteil des 4-Dimethylamino-2-morpholino- bzw. 2-pyrrolidinodihydropyridins **6a, c** mit Morpholin- bzw. Pyrrolidin zu **6d, f** umgesetzt; ein analoger Austausch der Dimethylaminogruppe von **6b** durch Piperidin erfolgt nur in geringem Umfang. Reines Dihydro-4-dimethylamino-2-morpholino- bzw. 2-piperidino- bzw. 2-pyrrolidinopyridin **6a, b, c** kann durch Einwirkung der entsprechenden Basen auf das Hydrojodid von **2a** in siedendem Alkohol leicht erhalten werden.

Primäre Amine, wie Benzylamin bzw. Cyclohexylamin, reagieren mit 4-Dialkylaminodihydro-2-methylthiopyridin·HI **2a—c** in der Siedehitze unter Austausch der Methylthiogruppe sowie des Dialkylaminorestes zum 2,4-Bis(benzylamino)- bzw. 2,4-Bis(cyclohexylamino)dihydropyridin **3a, c**.

In alkoholischer Lösung ist ein unterschiedliches Verhalten von **2a—c** (·HI) gegenüber den genannten Aminen zu beobachten; **2a** (·HI) gibt mit Benzylamin die Bisbenzylaminoverbindung **3a**, durch Cyclohexylamin wird lediglich die Methylthiogruppe von **2a** unter Bildung von **5a** ersetzt. Mit Benzylamin und Cyclohexylamin reagiert das HI·**2c** zu einem Gemisch der 2-Benzylamino- bzw. 2-Cyclohexylamino-4-piperidinopyridine **5c, d** mit dem 2,4-Bis-benzylamino- bzw. dem Bis-cyclohexylaminodihydropyridin **3a** bzw. **3c**. Das entsprechende Morpholinderivat (·HI) **2b** wird mit Benzylamin zum 2-Benzylamino-4-morpholinodihydropyridin **5b** umgesetzt.

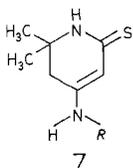
Dihydro-4-dialkylamino-2-methylthiopyridine (·HI) **2a—c** reagieren auch mit Anilin bei direktem Erhitzen unter zweifachem Austausch von Methylthio- und Dialkylaminogruppe zum 2,4-Bis-anilino-dihydropyridin **3b**. Wegen seiner zu geringen Nukleophilie setzt sich Anilin in alkoholischer Lösung kaum mit den Methylthioverbindungen **2a—c** (·HI) um.

Versuche über die Einwirkung von sekundären Aminen auf die Dihydro-4-alkylamino-2-methylthiopyridine (·HI) **1a, b** zeigen, daß hier je nach Reaktionsbedingungen einfacher oder zweifacher Abtausch stattfinden kann, wobei jedoch die Methylaminogruppe wesentlich leichter ersetzt wird als die Benzylaminogruppe. Erhitzen von HI·**1a** mit Morpholin und Pyrrolidin gibt das Dihydro-bis-morpholino- bzw. bis-pyrrolidinopyridin **6d** bzw. **f**. Piperidin reagiert hier nur zum Teil zur Bispiperidinoverbindung **6e** neben 4-Methylamino-2-piperidino-dihydropyridin **4b**.

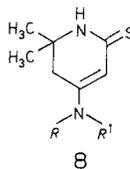
Das Benzylaminomethylthiopyridin (\cdot HI) **1b** setzt sich mit Morpholin und Piperidin lediglich unter Austausch der Methylthiogruppe zum 4-Benzylamino-2-morpholino- bzw. 2-piperidinodihydropyridin **4d** bzw. **4e** um; Pyrrolidin jedoch gibt die Bispyrrolidinoverbindung **6f**.

In alkoholischer Lösung reagieren die Alkylaminomethylthiodihydropyridine **1a, b** mit sekundären Aminen in der Regel nur unter Austausch der Methylthiogruppe zu entsprechenden 4-Alkylamino-2-morpholino- bzw. 2-piperidino- bzw. 2-pyrrolidinoverbindungen **4a—f**; lediglich Pyrrolidin setzt **1a** zum 2,4-Bis-pyrrolidinodihydropyridin **6f** um.

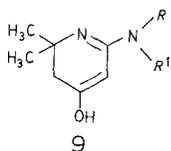
Benzylamin bzw. Cyclohexylamin führen die 4-Alkylamino-2-methylthiodihydropyridine (\cdot HI) **1a, b** sowohl bei direktem Erhitzen



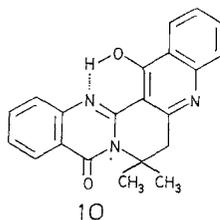
- a $R = -H$
 b $R = -CH_3$
 c $R = -CH_2-C_6H_5$
 d $R = -C_6H_5$



- a $R = R^1 = -CH_3$
 b $R + R^1 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$



- a $R = H, R^1 = -CH_2-C_6H_5$
 b $R + R^1 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$



als auch in alkoholischer Lösung in das Bisbenzylamino- bzw. Biscyclohexylaminodihydropyridin **3a, c** über. Anilin gibt mit **1a, b** (\cdot HI) das 2,4-Bisanilinodihydropyridin **3b**; in alkoholischer Lösung tritt keine Reaktion ein.

Untersuchungen über die Einwirkung von primären bzw. sekundären Aminen auf das 4-Anilinodihydro-2-methylthiopyridin (\cdot HI) **1c** sollten die Möglichkeit der Synthese von 4-Arylamino-2-alkylamino- bzw. 2-dialkylaminodihydropyridinen abklären. Während hier Morpholin erwartungsgemäß zur Bis-morpholinoverbindung **6d** reagiert, entsteht in

alkoholischer Lösung ein Gemisch von 4-Anilino-2-morpholinodihydropyridin **4g** mit dem 2,4-Bismorpholinodihydropyridin **6d**. Hingegen gibt **1c** (·HI) mit Piperidin bzw. Pyrrolidin in Ethanol in guten Ausbeuten das gewünschte 2-Piperidino- bzw. 2-Pyrrolidino-4-anilinodihydropyridin **4h, i**.

Primäre Amine, wie Benzylamin bzw. Cyclohexylamin, reagieren mit **1c** (·HI) in alkoholischer Lösung zu entsprechenden 2,4-Bisalkylaminodihydropyridinen **3a, c**.

Studien über den Austausch der 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylaminogruppe von Dihydropyridinthionen **7, 8** durch primäre und sekundäre Amine brachten folgendes:

Das Dihydrodimethylaminopyridinthion **8a** reagiert mit Ammoniak bzw. Methylamin im Autoklaven bzw. mit Benzylamin oder Anilin in hohen Ausbeuten zu entsprechenden Amino- bzw. Alkylaminoverbindungen **7a—d**; Morpholin allerdings reagiert mit **8a** nur teilweise zum entsprechenden 4-Morpholinodihydropyridinthion **8b**. Benzylamin bzw. Anilin wandeln das Dihydro-4-methylaminopyridinthion **7b** glatt in das entsprechende 4-Benzylaminodihydropyridinthion **7c** bzw. 4-Phenylaminopyridinthion **7d** um; mit Morpholin reagiert **7b** auch nach drei Tagen nicht. Das Dihydrophenylaminopyridinthion **7d** wird durch Benzylamin in der Siedehitze in das 4-Benzylaminodihydropyridinthion **7c** übergeführt.

Hydrolyse von 2,4-Diaminodihydropyridinen

Bei Behandlung von 2,4-Diaminodihydropyridinthionen **3, 4, 5, 6** mit wäßrig alkoholischer bzw. wäßriger NaOH in der Wärme wird stets nur die in Position 4 befindliche Alkylamino- bzw. Dialkylaminogruppe ausgetauscht. So geben das 2,4-Bisbenzylaminodihydropyridin **3a** bzw. 4-Dimethylamino-2-morpholinodihydropyridin **6a** in hohen Ausbeuten das 2-Benzylaminodihydro-4-pyridinol **9a** bzw. das Dihydro-2-morpholinopyridin-4-ol **9b**.

Die Aminolyse von Dihydro-4-pyridinolen **9** ist zur Synthese von in Stellung 2 und 4 unterschiedlich substituierten Dihydrodiaminopyridinen bestens geeignet. Allerdings reagieren **9a, b** nur bei Anwesenheit der äquimolaren Menge HCl mit Aminen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß **9a, b** in Lösung als innere Salze vorliegen, die gegenüber der Einwirkung der Amine resistent sind. Eine Ablösung der 4OH-Gruppe ist erst nach Bildung des Hydrochlorides von **9a, b** möglich. Aus dem HCl-Salz von **9a** erhält man mit Benzylamin, Anilin bzw. Phenylhydrazin das entsprechende 4-Benzylamino-, 4-Anilino- bzw. 4-Phenylhydrazino-2-benzylaminodihydropyridin **3a, e, d**; aus **9b** werden mit Anilin bzw. Phenylhydrazin analoge Verbindungen **4g, 4j** erhalten.

Experimenteller Teil

Allgemeines zur Dünnschichtchromatographie, Fließmittel, NMR- und IR-Spektren: Vgl. 60. Mitt. dieser Reihe, exper. Teil⁴.

Umsetzung der 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino-6,6-dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydropyridin Hydrojodide 1 a—c · HI bzw. 2 a—c · HI mit primären und sekundären Aminen

Man erhitzt die Hydrojodide von **1 a**, **b**, **c** bzw. **2 a**, **b**, **c** in der angegebenen Menge des Amins (Morpholin = *Mo*, Pyrrolidin = *Pyr*, Piperidin = *Pip*, Benzylamin = *Bzy*, Anilin = *Anl*, Cyclohexylamin = *Cyc*) bzw. dessen alkoholische Lösung (2-Propanol = *Iso*, 1-Butanol = *But*) 4 h unter Rückfluß zum Sieden, dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockne ein und reibt den Rückstand mit dem entsprechenden Lösungsmittel (Essigester = *EE*, Methanol = *Met*, Diethylether = *E*, Petrolether = *Pet*) durch, wobei die Hydrojodide der Dihydropyridine **3**, **4**, **5**, **6** kristallin anfallen. In Klammer sind die durch NMR-Spektren ermittelten Mol% angegeben.

1. 3,12 g **1 a** · HI; 30 g *Mo*; *EE/Iso*; Ausb. 2,6 g **6 d** · HI.
2. 3,12 g **1 a** · HI; 30 g *Pyr*; *EE/Iso*; Ausb. 3,0 g **6 f** · HI.
3. 3,12 g **1 a** · HI; 30 g *Pip*; *EE/Iso*; Ausb. 3,5 g **6 e** · HI (40%) + **4 b** · HI (60%).
4. 3,12 g **1 a** · HI; 20 g *Mo* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 1,8 g **4 a** · HI.
5. 3,12 g **1 a** · HI; 20 g *Pip* + 80 g *Iso*; *EE/Iso*; Ausb. 1,6 g **4 b** · HI.
6. 3,12 g **1 a** · HI; 20 g *Pyr* + 80 g *Iso*; *EE/Iso*; Ausb. 3,4 g **4 c** · HI (70%) + **6 f** · HI (30%).
7. 3,12 g **1 a** · HI; 30 g *Bzy*; *EE/Iso*; Ausb. 3,6 g **3 a** · HI.
8. 3,12 g **1 a** · HI; 20 g *Bzy* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 2,1 g **3 a** · HI.
9. 3,12 g **1 a** · HI; 30 g *Anl*; *EE/Iso*; Ausb. 2,4 g **3 b** · HI.
10. 3,12 g **1 a** · HI; 30 g *Cyc*; *EE/Met*; Ausb. 2,0 g **3 c** · HI.
11. 3,88 g **1 b** · HI; 30 g *Mo*; *E/Iso*; Ausb. 1,8 g **4 d** · HI.
12. 3,88 g **1 b** · HI; 30 g *Pip*; *EE* (−30°C); Ausb. 3,9 g **4 e** · HI.
13. 3,88 g **1 b** · HI; 30 g *Pyr*; *EE/Iso*; Ausb. 3,3 g **6 f** · HI.
14. 3,88 g **1 b** · HI; 20 g *Pyr* + 80 g *Iso*; *EE*; Ausb. 2,0 g **4 f** · HI.
15. 3,88 g **1 b** · HI; 30 g *Cyc*; *Pet*; Ausb. 3,9 g **3 c** · HI.
16. 3,88 g **1 b** · HI; 20 g *Cyc* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 1,2 g **3 c** · HI.
17. 3,88 g **1 b** · HI; 30 g *Anl*; *EE/Iso*; Ausb. 3,0 g **3 b** · HI.
18. 3,74 g **1 c** · HI; 30 g *Mo*; *EE/Iso*; Ausb. 3,1 g **6 d** · HI.
19. 3,74 g **1 c** · HI; 20 g *Mo* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 3,1 g **4 g** · HI (60%) + **6 d** · HI (40%).
20. 3,74 g **1 c** · HI; 20 g *Pip*, 80 g *Iso*; *EE/Iso*; Ausb. 2,9 g **4 h** · HI.
21. 3,74 g **1 c** · HI; 20 g *Pyr* + 80 g *Iso*; *EE/Iso*; Ausb. 3,6 g **4 i** · HI.
22. 3,74 g **1 c** · HI; 20 g *Cyc* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 2,7 g **3 c** · HI.
23. 3,74 g **1 c** · HI; 20 g *Bzy* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 2,0 g **3 a** · HI.
24. 3,26 g **2 a** · HI; 30 g *Bzy*; *EE/Iso*; Ausb. 3,9 g **3 a** · HI.
25. 3,26 g **2 a** · HI; 30 g *Anl*; *EE*; Ausb. 2,9 g **3 b** · HI.
26. 3,26 g **2 a** · HI; 20 g *Cyc* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 2,7 g **5 a** · HI.
27. 3,26 g **2 a** · HI; 20 g *Bzy* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 2,2 g **3 a** · HI.
28. 3,26 g **2 a** · HI; 30 g *Mo*; *EE/Iso*; Ausb. 2,9 g **6 a** · HI (10%) + **6 d** · HI (90%).
29. 3,26 g **2 a** · HI; 30 g *Pip*; *EE/Iso*; Ausb. 3,1 g **6 b** · HI (90%) + **6 e** · HI (10%).
30. 3,26 g **2 a** · HI; 30 g *Pyr*; *EE*; Ausb. 3,4 g **6 c** · HI (5%) + **6 f** · HI (95%).
31. 3,26 g **2 a** · HI; 20 g *Mo* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 3,1 g **6 a** · HI.

32. 3,26 g **2a** · HI; 20 g *Pip* + 80 g *Iso*; *EE/Iso*; Ausb. 3,1 g **6b** · HI.
 33. 3,26 g **2a** · HI; 20 g *Pyr* + 80 g *Iso*; *EE/Iso*; Ausb. 3,2 g **6d** · HI.
 34. 3,68 g **2b** · HI; 20 g *Pyr* + 80 g *Iso*; *EE*; Ausb. 3,8 g **6h** · HI.
 35. 3,68 g **2b** · HI; 20 g *Bzy* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 4,2 g **5b** · HI.
 36. 3,66 g **2c** · HI; 20 g *Mo* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 2,4 g **6i** · HI.
 37. 3,66 g **2c** · HI; 20 g *Cyc* + 80 g *But*; *Pet*; Ausb. 3,8 g **5c** · HI
 (40%) + **6f** · HI (60%).
 38. 3,66 g **2c** · HI; 20 g *Bzy* + 80 g *But*; *EE/Iso*; Ausb. 3,9 g **5d** · HI
 (30%) + **3a** · HI (70%).

Aminolyse der 4-Alkylamino- bzw. 4-Dialkylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinthione 7 bzw. 8

A. Die entsprechenden Pyridinthione **7**, **8** werden in 30 g des angegebenenamins 24 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das überschüssige Amin im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 2-Propanol durchgerieben, wobei die Pyridinthione kristallin anfallen.

- 1,7 g **7b**; *Bzy*; Ausb. 2,0 g **7c**.
- 1,7 g **7b**; *Anl*; Ausb. 1,5 g **7d**.
- 2,32 g **7d**; *Bzy*; Ausb. 2,1 g **7c**.
- 1,84 g **8a**; *Bzy*; Ausb. 2,1 g **7c**.
- 1,84 g **8a**; *Anl*; Ausb. 1,2 g **7d**.
- 1,84 g **8a**; *Mo*; Ausb. 1,5 g **8a** (60%) + **8b** (40%).

B. Die Pyridinthione **8a** bzw. **8b** werden in 60 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.

- 1,84 g **8a**; Ammoniak; Ausb. 1,2 g **7a**.
- 1,84 g **8a**; Methylamin; Ausb. 1,3 g **7b**.
- 2,26 g **8b**; Ammoniak; Ausb. 1,2 g **7a**.

Aminolyse des 2-Benzylamino- bzw. 2-(4-Morpholinyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4-pyridinols 9a bzw. 9b

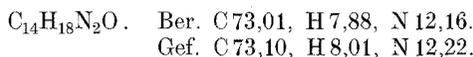
Das 4-Pyridinol **9a**, **b** wird mit dem angegebenen Amin-Hydrochlorid 16 h in 20 ml 1-Butanol unter Rückfluß erhitzt. Fällt nach dem Abkühlen das 2,4-Diaminopyridin · HCl **3**, **4** nicht kristallin an, so dampft man den Ansatz im Vakuum ein und behandelt mit dem angeführten Lösungsmittel (Aceton = *Ac*), wobei die Hydrochloride von **3**, **4** auskristallisieren. Läßt sich das Hydrochlorid nicht kristallin erhalten, löst man den Rückstand in Wasser und fällt die Base durch Zugabe von NaOH aus.

- 1,15 g **9a**; 0,71 g *Bzy* · HCl; *Iso/EE*; Ausb. 1,7 g **3a** · HCl.
- 1,15 g **9a**; 0,72 g Phenylhydrazin · HCl; *Ac*; Ausb. 1,4 g **3d** · HCl.
- 1,15 g **9a**; 0,65 g *Anl* · HCl; *Ac*; Ausb. 1,6 g **3e** · HCl.
- 1,05 g **9b**; 0,65 g *Anl* · HCl; Ausb. 0,6 g **4g**.
- 1,05 g **9b**; 0,72 g Phenylhydrazin · HCl; Ausb. 1,65 g **4j** · HCl.

2-Benzylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-4-pyridinol 9a

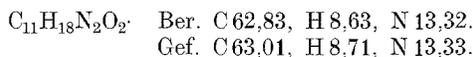
4,47 g 2,4-Dibenzylaminopyridin · HI werden in 60 ml einer 50%igen ethanolischen 1 N-NaOH 60 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt; nach Einengen des Lösungsmittels auf 10 ml wird der Ansatz mit 40 ml Wasser verdünnt und

das auskristallisierte Hydroxypyridin **9a** abgesaugt. Ausb. 2,1 g **9a**. Schmp. 187,5 °C; Nadeln aus 2-Propanol/Petrolether.



6,6-Dimethyl-2-(4-morpholinyl)-5,6-dihydro-4-pyridinol 9b

6,11 g HI·**6a** werden in 60 ml 50%igem Ethanol gelöst und mit 20 ml einer wäßrigen Lösung von 2,84 g AgNO₃ versetzt. Nach Abfiltrieren des AgI werden 3,34 g NaOH zugefügt und der Ansatz 16 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Chloroform extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Produkt wird mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2,3 g **9b**. Schmp. 241,4 °C; Nadeln aus 2-Propanol/Petrolether.



2,4-Diamino-6,6-dimethyl-5,6-dihdropyridine 3, 4, 5, 6

Verb.	UM	KR	Fp.	SM
3a ·HI	<i>Iso</i>	Stb	167,0°	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ I
3b ·HI	<i>Et/E</i>	Ndl	282,0°	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ I
3c ·HI	<i>Met/EE</i>	Stb	216,1°	C ₁₉ H ₃₄ N ₃ I
3d ·HCl	<i>Et/A</i>	Ndl	201,5°	C ₂₀ H ₂₅ N ₄ Cl
3e	<i>Et/H₂O</i>	Stb	176,7°	C ₂₀ H ₂₃ N ₃
4a ·HI	<i>Chl/EE</i>	Kdr	214,4°	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ OI
4b ·Pic	<i>Chl/Pet</i>	Prs	130,5°	C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₇
4d ·HI	<i>Chl/EE</i>	Stb	170,9°	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ OI
4e ·HI	<i>Chl/EE</i>	Prs	162,1°	C ₁₉ H ₂₈ N ₃ I
4f ·HI	<i>Chl/EE</i>	Prs	205,4°	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ I
4g	<i>Et/H₂O</i>	Ndl	175,1°	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O
4h	<i>EE</i>	Stb	163,7°	C ₁₈ H ₂₅ N ₃
4i ·HI	<i>Chl/EE</i>	Kdr	220,2°	C ₁₇ H ₂₄ N ₃ I
4j ·HCl	<i>Et/E</i>	Kdr	287,2°	C ₁₇ H ₂₅ N ₄ ClO
5a ·Pic	<i>Et</i>	Prs	175,8°	C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₇
5b ·HI	<i>Chl/EE</i>	Kdr	231,8°	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ OI
6a ·HI	<i>Et/Ac</i>	Ndl	205,0°	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ OI
6b ·HI	<i>Chl/EE</i>	Kdr	203,2°	C ₁₄ H ₂₆ N ₃ I
6c ·HI	<i>Chl/EE</i>	Prs	199,1°	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ I
6d ·HI	<i>Ac/A</i>	Kdr	235,6°	C ₁₅ H ₂₆ N ₃ O ₂ I
6f ·HI	<i>Chl/EE</i>	Prs	204,4°	C ₁₅ H ₂₆ N ₃ I
6h ·HI	<i>Chl/EE</i>	Prs	214,4°	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ OI
6i ·HI	<i>Chl/EE</i>	Stb	167,5°	C ₁₆ H ₂₈ N ₃ OI

UM: Umkristallisiert aus: Ethanol = *Et*; Chloroform = *Chl*.

KR: Kristallform: Stb = Stäbchen, Ndl = Nadeln, Kdr = Kristalldrüsen, Prs = Prismen.

SM: Die für diese Summenformel berechneten Werte für C H N S I Cl stimmen mit den experimentell gefundenen Daten überein.

Pic: Pikrat.

NMR-Spektren [δ -Werte in ppm bezogen auf 3-Trimethylsilylpropionsäure-d₄-Na-Salz (*DMSO*) bzw. *TMS* (CDCl₃) als innerer Standard].

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 2,4-Diaminodihydropyridine **3**, **4**, **5**, **6** bzw. 4-Hydroxy-2-aminodihydropyridine **9** angeführt.

3 b · HI (CH₃)₂ 1,40 (s); CH₂ 2,85 (s); =C—H 5,45 (s); 10 *Ar* H 7,25—7,60 (m); 3 NH 9,10 (breit).

4 g · HI (CH₃)₂ 1,45 (s); CH₂ 2,70 (s); N(CH₂)₂ + O(CH₂)₂ 3,40—3,60 (m); N—CH₂—*Ar* 4,45 (d); =C—H 4,65 (s); NH 6,80 (s, b); 5 *Ar* H 7,30 (m); NH 8,00 (breit).

5 b · HI (CH₃)₂ 1,32 (s); CH₂ 2,65 (s); N(CH₂)₂ 3,40 (m); O(CH₂)₂ 3,65 (m); NH—CH₂ 4,55 (s, b); =C—H 5,15 (s); 5 *Ar* H 7,35 (m); 2 NH 9,00 (breit).

6 c · HI (CH₃)₂ 1,55 (s); (CH₂)₂ 2,00 (m); CH₂ 2,55 (s); N(CH₃)₂ 3,15 (s); N(CH₂)₂ 3,60 (m, breit); =C—H 4,60 (s); NH 6,50 (s, b).

9 b (CH₃)₂ 1,30 (s); CH₂ 2,30 (s); N(CH₂)₂ 3,30 (m); O(CH₂)₂ 3,75 (m); =C—H 4,65 (s); OH 5,15 (s, b).

Literatur

- ¹ Zigeuner, G., Lintschinger, W.-B., Fuchsgruber, A., Kollmann, Kr., Mh. Chem. **107**, 155 (1976); vgl. Dissertation Kr. Kollmann, Graz, 1974.
- ² Zigeuner, G., Schweiger, K., Baier, M., Über Heterocyclen, 66. Mitt., Mh. Chem., im Druck.
- ³ Haas, P., J. Chem. Soc. **89**, 187 (1906); vgl. Schwarzenbach, G., Lutz, K., Helv. chim. Acta **23**, II, 1139 (1940).
- ⁴ Zigeuner, G., Schweiger, K., Fuchsgruber, A., Über Heterocyclen, 60. Mitt., Mh. Chem., im Druck.