

## Zur Reaktion von 4-Alkylaminodihydro-2(1*H*)- pyridinthionen bzw. -onen mit Ethylmalonsäure-bis- trichlorphenylester

Über Heterocyclen, 68. Mitteilung

Gustav Zigeuner\*, Klaus Schweiger und Dietmar Habernig

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

(Eingegangen 4. August 1981. Angenommen 21. Oktober 1981)

*Reaction of 4-Alkylaminodihydro-2(1H)-pyridinthions and -ones resp. with Bis-trichlorophenyl-ethylmalonate*

4-Alkylamino-2(1*H*)-pyridinthiones (**1**) react with bis-trichlorophenyl-ethylmalonate (**3**) to give four isomeric products: 5-thioxo-1,6-naphthyridine-2(1*H*)-ones (**4**), 7,7-dimethyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-4-ones (**6**), 2,2-dimethyl-2*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-5,7-dioles (**7**) and 2,2-dimethyl-2*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-5(3*H*)-ones (**8**). On treatment with alkali the thioxogroup of **4** is hydrolyzed and 1,6-naphthyridinediones (**5**) are formed. Compound **5** can also be synthesized by heating the alkylaminopyridones (**2**) together with **3**. **6** can be hydrolyzed to 2-thioxo-3-pyridylpropylketones (**12**). On treatment with diluted alkali or conc. acid the aminogroup of **7** and **8** is hydrolyzed and **10** is formed. By heating in 20% NaOH **10** is transformed to the dihydroxymercapto-3-pyridylmethylketone (**11**).

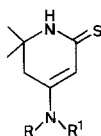
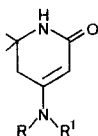
(*Keywords: 4-Alkylaminodihydro-2(1H)pyridinthiones and -ones; Bis-trichlorophenylmalonate; 2H-Thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-5,7-dioles; 4H-Thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-4-ones; 2H-Thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-5-ones; 5-Thioxo-1,6-naphthyridine-2(1H)-ones*)

### Einleitung

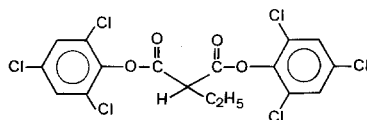
Wie andere 1,3-dinucleophile Verbindungen<sup>1</sup> sind auch 4-Alkylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione (**1**) Ringschlußreaktionen mit Malonsäure-bis-trichlorphenylester zugänglich. Den hier erhaltenen

\* Herrn Prof. Dr. *Erich Ziegler* mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

Verbindungen wurde zunächst allgemein die Struktur von 1,6-Naphthyridinthionen (**4**) zugeordnet<sup>2</sup>. Eingehende Untersuchungen haben nun gezeigt, daß bei Umsetzung von 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen (**1**) mit Malonsäure-bis-trichlorphenylester (**3**) mehrere Reak-

**1****2 a-i** wie  
**1 a-i**

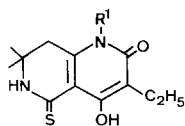
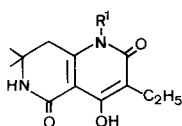
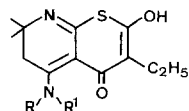
- a R = R' = H
- b R = H, R' = CH<sub>3</sub>
- c R = H, R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- d R = H, R' = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>
- e R = H, R' = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- f R = H, R' = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>
- g R = H, R' = CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- h R = H, R' = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- i R = H, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- k R = R' = CH<sub>3</sub>

**3**

tionen ablaufen, die zu den Cyclisierungsprodukten **4**, **6**, **7**, **8** führen. Die allgemeine Darstellung des Reaktionsverlaufs sowie die Chemie der Thioxo-1,6-naphthyridinone (**4**) sind Gegenstand dieser Arbeit.

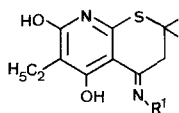
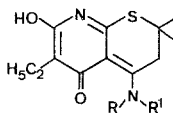
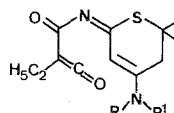
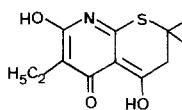
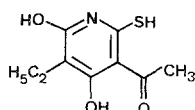
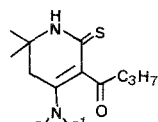
### Ergebnisse und Diskussion

Beim Verschmelzen des Dihydro-4-isopropylamino-2(1*H*)-pyridinthions **1 e** mit **3** bei 170° fällt ein Gemisch von **4**, **6**, **7** und **8** an, aus welchem das 3-Ethyl-4-hydroxy-1-isopropyl-7,7-dimethyl-5-thioxo-

**4 a-i** wie  
**1 a-i****5 a-i** wie  
**1 a-i****6 a-i** wie  
**1 a-i**

5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1*H*)-on (**4 e**), das 3-Ethyl-2-hydroxy-5-isopropylamino-7,7-dimethyl-6,7-dihydro-4*H*-thiopyrano-[2,3—b]-pyridin-4-on (**6 e**), das 6-Ethyl-4-isopropylimino-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-thiopyrano[2,3—b]pyridin-5,7-diol (**7 e**) und das 6-Ethyl-7-

hydroxy-4-isopropylamino-2,2-dimethyl-2*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-5(3*H*)-on (**8e**)\* mittels Säulenchromatographie in Ausbeuten von 19%, 20%, 5% bzw. 23% isoliert werden können. Ein ähnlicher Reaktionsablauf wurde auch bei Schmelze des Isobutylamino-, Benzylamino- bzw. Phenylaminodihydropyridinthions **1g**, **h**, **i** mit **3** beobachtet.

**7a-i** wie**1a-i****8a-k** wie**1a-k****9a-k** wie**1a-k****10****11****12 a-i** wie**1a-i**

Hingegen reagieren das 4-Aminodihydropyridinthion **1a** sowie die Homologen **1b**, **c**, **d**, **f** vorwiegend zu den Thioxonaphthyridinonen **4a**, **b**, **c**, **d**, **f**. Die Isomeren **6a**, **b**, **c**, **d**, **f**, **7a**, **b**, **c**, **d**, **f** und **8a**, **b**, **c**, **d**, **f** bilden sich hier nur in geringerem Ausmaß. Zur Identifizierung von **4**, **6**, **7**, **8** sind die IR-Spektren auf Grund charakteristischer Banden, insbesondere im Doppelbindungsgebiet, bestens geeignet.

Über den Verlauf der Reaktion von **1** mit **3** ist folgendes zu sagen: Bei fehlender bzw. geringer sterischer Hinderung des Substituenten an der NH-Gruppe **4** (**1a**, **b**, **c**, **d**, **f**) greift der Malonester **3** primär bevorzugt an der NH-Gruppe **4** an; sekundär erfolgt dann Ringschluß an der Position **3** zu den Thioxo-1,6-naphthyridinonen **4a**, **b**, **c**, **d**, **f**. Mit steigender sterischer Behinderung der NH-Gruppe **4** (**1e**, **g**) findet neben Acylierung im eben genannten Sinn auch Primärreaktion des Thioxoschwefels mit dem Malonester **3** unter sekundärem Ringschluß mit der Kernstelle **3** und Bildung von **6e**, **g** statt.

\* **7e** und **8e** verhalten sich wie Isomere. **7e** kann durch Erhitzen in Brombenzol zum Teil in **8e** umgewandelt werden, dieses ist jedoch nicht in **7e** überführbar. Die Einstellung eines Tautomerie-Gleichgewichtes in Lösungen von **7e**, **8e** konnte trotz umfassender Variation der Lösungsmittel nicht beobachtet werden.

Ferner greift der Malonester in erhöhtem Ausmaß an der NH-Gruppe 1 an, wobei dann unter Ablösung des Stickstoffes 1 von der Position 6 und Umlagerung unter Ringschluß von C-6 mit dem Schwefel der Thioxogruppe Bildung eines 4-Aminothiopyransystems **9\*** und schließlich Ringschluß an der Position 3 dieses Thiopyransystems **9** zu den Thiopyrano[2,3—b]pyridinen **7** bzw. **8** erfolgt. Bei Umsetzung des 4-Dimethylaminodihydropyridinthions **1k** mit dem Malonester **3** tritt diese Reaktion in den Vordergrund; über die Dimethylaminoverbindung **9k** bildet sich das 6-Ethyl-4,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2*H*-thiopyrano[2,3—b]pyridin-5(3*H*)-on (**10**). **10** kann auch durch Einwirken von 10%iger NaOH bzw. 20%iger HCl auf **7**, **8** erhalten werden. Stärkere NaOH baut **10** zum 5-Ethyl-4,6-dihydroxy-2-mercapto-3-pyridylmethylketon **11** ab. Darüber soll in einer weiteren Arbeit ausführlich berichtet werden.

Für die Struktur der 5-Alkylamino-7,7-dimethyldihydro-4*H*-thiopyrano[2,3—b]pyridin-4-one (**6**) spricht u. a. der Abbau derselben durch verdünnte wäßrige Natronlauge zu 4-Alkylamino-6,6-dimethyl-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridylpropylketonen (**12**). Hiermit soll sich eine spätere Publikation befassen. Im Gegensatz zu den Thiopyranopyridinen **6**, **7**, **8** ist das 1,6-Naphthyridinsystem von **4** gegenüber wäßrigem Alkali in der Wärme stabil; es entstehen lediglich unter Abtausch der Thioxogruppe entsprechende 3-Ethyl-7,7-dimethyl-4-hydroxy-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-2,5(1*H*,6*H*)dione (**5**), deren Struktur aus der Bildung aus 4-Alkylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridonen **2** und Ethylmalonsäure-bis-trichlorphenylester **3** hervorgeht. Die Thioxogruppe von **4** kann auch durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> im alkalischen Medium in eine Oxogruppe umgewandelt werden.

In den IR-Spektren von **4** finden sich für das 1,6-Naphthyridinonsystem charakteristische Banden, wie diejenige der NH-Valenzschwingung (N-6) bei 3200 cm<sup>-1</sup> sowie die Thiuroniumbande für die gekoppelte NH—C=S Schwingung bei 1530 cm<sup>-1</sup>. Die OH-Gruppe in Position 4 erscheint als breite Absorptionsbande zwischen 2700 und 2450 cm<sup>-1</sup>, was auf eine starke Assoziation schließen läßt.

Die NMR-Spektren von **4** sind mit der angegebenen Struktur gut vereinbar. Hier finden sich die Signale für die Ethylgruppe in Position 3 bei  $\delta = 1,10$  ppm bzw. bei  $\delta = 2,60$  ppm als Triplett bzw. als Quartett, jene der geminalen Methylene sowie für die CH<sub>2</sub>-Gruppe in Position 8 bei  $\delta = 1,40$  ppm bzw.  $\delta = 2,80$  ppm.

In den IR-Spektren der 4*H*-Thiopyranopyridin-4-one **6** findet sich die NH-Gruppe (Position 5) bei 3160 cm<sup>-1</sup>, die OH-Gruppe bei 2700—2400 cm<sup>-1</sup>. Im

---

\* Das Auftreten von **9** als Zwischenprodukt wird durch die Arbeiten *E. Ziegler's*<sup>1</sup> erhärtet, der die Bildung solcher Ketene allgemein bei Reaktion von Alkylmalonsäureestern mit 1,2- bzw. 1,3-dielektrophilen Verbindungen nachweisen konnte.

Doppelbindungsbereich erscheinen drei charakteristische Banden bei 1600, 1565 und 1535  $\text{cm}^{-1}$ , die den Ringdoppelbindungen bzw. der Carbonylgruppe zugeordnet werden können. Das Vorliegen einer exocyclischen  $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung (Position 4) in den Thiopyranopyridindiolen **7** wird durch die IR-Spektren, in welchen keine Absorptionsbande für die NH-Gruppe zu finden ist, bestätigt. Die OH-Gruppen geben Anlaß zu einer breiten Absorption im Bereich von 2800—2400  $\text{cm}^{-1}$ . Im Doppelbindungsbereich erscheinen lediglich eine scharfe Bande bei 1635  $\text{cm}^{-1}$  sowie eine etwas verbreiterte bei 1585  $\text{cm}^{-1}$ . In den IR-Spektren der 2*H*-Thiopyranopyridin-5(3*H*)-one **8** liegt die NH-Valenzschwingung (Position 4) bei 3140  $\text{cm}^{-1}$ , die der OH-Gruppe bei 2800—2400  $\text{cm}^{-1}$ . Im Doppelbindungsbereich finden sich vier charakteristische Absorptionsbanden bei 1630, 1600, 1580 und 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

### Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte im Schmelzpunktsapparat nach Dr. *Tottoli* oder im Fus-O-Mat (Fa. Heraeus). Zur Herstellung der Dünnschichtchromatogramme dienten Fertig-DC-Platten Polygram<sup>R</sup> Sil G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey Nagel & Co. Die Entwicklung der Dünnschichtchromatogramme erfolgte unter Verwendung folgender Lösungsmittelgemische: Benzol: $\text{CHCl}_3$ :EtOH = 50:30:7 bzw.  $\text{CHCl}_3$ :Butanon:Benzol = 40:15:10.

Die Vermessung der Infrarot-Spektren (IR) erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 225. Die Zuordnung der Absorptionsbanden in den IR-Spektren ist in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer 90 MHz Kernresonanzspektrometer R 32; die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben und beziehen sich auf 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure- $d_4$ -Natriumsalz als innerem Standard. Als Lösungsmittel wurde, wenn nicht anders angegeben, *DMSO-d* oder  $\text{CDCl}_3$  verwendet. Für die säulenchromatographische Trennung wurde das Kieselgel 100 (35—70 mesh ASTM für die Säulenchromatographie) der Firma Merck verwendet.

#### I. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung der 4-Alkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **1** mit Ethylmalonsäure-bis-(2,4,6-trichlorphenylester)

Das entsprechende 4-Alkylamino-2(1*H*)-pyridinthion (**1**) wird mit der äquimolaren Menge Ethylmalonester **3** durch direkte Schmelze bei einer Ölbadtemperatur von 167° zur Reaktion gebracht, wobei das Reaktionsgefäß über ein aufgesetztes Calciumchloridrohr mit einer Wasserstrahlpumpe evakuiert wird, so daß das entstehende 2,4,6-Trichlorphenol laufend abdestilliert. Die Reaktionszeit beträgt zwischen 10 und 35 min bei 14 Torr. Die erkaltete Schmelze wird — wie bei den einzelnen Ansätzen beschrieben — verschieden aufgearbeitet.

##### 1. Reaktion von **1e** mit **3**

7,93 g **1e**, 19,63 g **3**, 35 min. Das Rohprodukt, das nach dünn-schichtchromatographischer Untersuchung aus dem Naphthyridinthion **4e** sowie den Thiopyran[2,3—b]pyridinen **6e**, **7e** und **8e** besteht, kann nach zwei Varianten aufgetrennt werden.

Variante A: Durch Umkristallisation des Rohproduktes aus Ethanol wird ein Gemisch aus **6e** und **8e** erhalten. Nach Aufbringen dieses Gemisches auf eine Kieselgelsäule wird mit Chloroform zunächst **6e** und sodann **8e** eluiert. Das Filtrat nach **6e**, **8e** wird unter Rühren tropfenweise mit Wasser versetzt, wobei **4e** kristallin anfällt. Das Filtrat nach **4e** wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und **7e** mit Aceton eluiert. Ausbeute: 2,23 g **4e**; 2,20 g **6e**; 2,52 g **8e**; 0,58 g **7e**.

Variante B: Das Rohprodukt wird auf eine Kieselgelsäule aufgebracht, und unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel wird ein Gemisch von **4e** mit **8e** isoliert. Bei anschließender Elution der Säule mit Aceton erhält man zunächst **6e** und hierauf **7e**. Beim Umkristallisieren des Gemisches von **4e** mit **8e** aus Ethanol fällt nur **8e** kristallin an. Aus dem Filtrat wird durch Zugabe von Wasser **4e** erhalten. Ausbeute: 1,90 g **4e**; 2,42 g **6e**; 0,38 g **7e**; 2,70 g **8e**.

*3-Ethyl-4-hydroxy-1-isopropyl-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin 2(1H)-on (4e)*

Schmp. 204°. Farblose Prismen aus 2-Propanol. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

*3-Ethyl-2-hydroxy-5-isopropylamino-7,7-dimethyl-6,7-dihydro-4H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-on (6e)*

Schmp. 263—264°. Gelbe Prismen aus Aceton/Ethanol. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

*6-Ethyl-4-isopropylimino-5-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-b]-pyridin-5,7-diol (7e)*

Schmp. 204—207°. Gelbe Nadeln aus Aceton. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

*6-Ethyl-7-hydroxy-4-isopropylamino-2,2-dimethyl-2H-thiopyrano-[2,3-b]-pyridin-5(3H)-on (8e)*

Schmp. 221°. Gelbe Stäbchen aus Aceton/Ethanol. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

## 2. Reaktion von **1g** mit **3**

8,49 g **1g**, 19,63 g **3**, 20 min. Das Rohprodukt wird mit Ether durchgerieben, wobei ein Gemisch von **4g**, **6g**, **7g** kristallin anfällt. Aus der etherischen Lösung läßt sich bei —40°C **8g** kristallin erhalten. Nach Aufbringen des Gemisches von **4g**, **6g**, **7g** auf eine Kieselgelsäule werden mit Chloroform zunächst **4g** und anschließend **7g** eluiert. Schließlich wird mit Aceton **6g** ausgewaschen. Ausbeute 5,98 g **4g**; 0,37 g **6g**; 0,51 g **7g**; 0,34 g **8g**.

*3-Ethyl-4-hydroxy-1-isobutyl-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (4g)*

Schmp. 222°. Farblose Nadeln aus Essigester. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

*3-Ethyl-2-hydroxy-5-isobutylamino-7,7-dimethyl-6,7-dihydro-4H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4-on (6g)*

Schmp. 256,5—258,5°. Gelbe Prismen aus Aceton/Chloroform/Ether. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

6-Ethyl-4-isobutylimino-5-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2 H-thiopyrano-[2,3-b]-pyridin-5,7-diol (**7 g**)

Schmp. 235°. Gelbe Prismen aus Aceton. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

6-Ethyl-7-hydroxy-4-isobutylamino-2,2-dimethyl-2 H-thiopyrano-[2,3-b]-pyridin-5(3H)-on (**8 g**)\*

Schmp. 194°. Gelbe Stäbchen aus Ethanol. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

### 3. Reaktion von **1 h** mit **3**

4,92 g **1 h**; 8,82 g **3**; 15 min. Das Rohprodukt wird mit Ethanol durchgerieben, wobei ein Gemisch von **4 h** mit **8 h** kristallin anfällt. Beim Umkristallisieren des Gemisches aus Ethanol läßt sich **8 h** kristallin erhalten. Aus dem Filtrat wird durch Zugabe von Wasser **4 h** ausgefällt. Im Filtrat nach **4 h**, **8 h** ist dünnschichtchromatographisch **6 h**, **7 h** nachweisbar. Ausbeute 2,60 g **4 h**; 1,85 g **8 h**.

3-Ethyl-1-benzyl-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (**4 h**)

Schmp. 214—215°. Farblose Nadeln aus Ethanol/Wasser. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

6-Ethyl-4-benzylamino-7-hydroxy-2,2-dimethyl-2 H-thiopyrano[2,3-b]-pyridin-5(3H)-on (**8 h**)\*

Schmp. 230—231°. Gelbe Stäbchen aus Ethanol. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

### 4. Reaktion von **1 a, b, c, d, f** mit **3**

1,56 g **1 a**, 4,91 g **3**, 10 min; Ausb. 2,5 g **4 a**. 2,61 g **1 b**, 7,36 g **3**, 10 min; Ausb. 3,4 g **4 b**. 2,77 g **1 c**, 7,36 g **3**, 10 min; Ausb. 3,0 g **4 c**. 1,98 g **1 d**, 4,91 g **3**, 20 min; Ausb. 1,6 g **4 d**. 4,28 g **1 f**, 9,82 g **3**, 10 min; Ausb. 3,2 g **4 f**. Die erkalteten Schmelzen werden mit Ethanol durchgerieben, wobei die einzelnen Naphthyridinone **4 a, b, c, d, f** kristallin anfallen. Die entsprechenden Thiopyrano[2,3-b]pyridine **6 a, b, c, d, f, 7 a, b, c, d, f** und **8 a, b, c, d, e, f** können im Filtrat chromatographisch nachgewiesen werden.

3-Ethyl-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (**4 a**)

Schmp. 310° Z. Farblose Stäbchen aus Dimethylsulfoxyd; (DMSO)/Wasser. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

3-Ethyl-4-hydroxy-1,7,7-trimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (**4 b**)

Schmp. 275—277°. Farblose Nadeln. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

\* In der 45. Mitt. dieser Reihe wurden **8 h** bzw. **8 g** sowie die entsprechende 4-Aminoverbindung **8 a** fälschlich als Naphthyridine **4 h**, **4 g** und **4 a** bezeichnet.

*1,3-Diethyl-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (4c)*

Schmp. 248°. Farblose Stäbchen.  $C_{14}H_{20}N_2O_2S$ .

*3-Ethyl-4-hydroxy-7,7-dimethyl-1-propyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (4d)*

Schmp. 226—228°. Farblose Rhomboeder.  $C_{15}H_{22}N_2O_2S$ .

*3-Ethyl-1-butyl-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-on (4f)*

Schmp. 199°. Farblose Stäbchen.  $C_{16}H_{24}N_2O_2S$ .

## II. Darstellung der 1,6-Naphthyridin-2,5(1H,6H)-dione 5

### A: Aus 4-Alkylamino-2(1H)-pyridonen 2

Das entsprechende **2** wird mit der äquimolaren Menge Malonester **3**, wie unter der in I. beschriebenen Methode, zur Reaktion gebracht. Nach dem Erkalten der Schmelze wird mit dem angegebenen Lösungsmittel durchgerieben, wobei die Naphthyridindione **5** kristallin anfallen.

a) 1,4 g **2e**, 3,78 g **3**, 30 min, Ethanol/Wasser, Ausb. 2,4 g **5e**.

b) 2,4 g **2h**, 4,91 g **3**, 30 min, Methanol/Wasser, Ausb. 2,0 g **5h**.

### B: Aus 5-Thioxo-1,6-naphthyridin-2(1H)-onen 4

1. In einer Lösung von 4 g KOH in 200 ml 50%igem Ethanol werden 0,01 Mol Naphthyridinon **4** gelöst, während 30 min 10 ml 30%iges  $H_2O_2$  beigefügt und 16 h unter Rühren belassen. Hierauf zerstört man das überschüssige Peroxyd mit einer 10%igen Natriumsulfitlösung, neutralisiert mit HCl und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser durchgerieben und die zurückbleibenden Naphthyridindione **5** abfiltriert. 3,42 g **4h**, Ausb. 2,1 g **5h**.

2. Die Thioxonaphthyridin-2(1H)-one **4** werden 16 h in 20 ml 6%iger wäßriger Natronlauge zum Sieden erhitzt; dann wird unter Eiskühlung mit konz. HCl neutralisiert, die Naphthyridindione **5** abgenutscht, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

a) 2,78 g **4e**, Ausb. 2,3 g **5e**.

b) 3,42 g **4h**, Ausb. 2,5 g **5h**.

*3-Ethyl-4-hydroxy-1-isopropyl-7,7-dimethyl-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-2,5(1H,6H)-dion (5e)*

Schmp. 190—192°. Farblose Nadeln aus Ethanol/Wasser.  $C_{15}H_{22}N_2O_3$ .

*3-Ethyl-1-benzyl-4-hydroxy-7,7-dimethyl-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-2,5(1H,6H)-dion (5h)*

Schmp. 214—217°. Farblose Nadeln aus Methanol.  $C_{19}H_{22}N_2O_3$ .



III. 4-Isopropylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridon (**2e**)

Das 2(1H)-Pyridon **2e** wird nach der wie in II., B, 1. beschriebenen Methode aus dem entsprechenden 4-Isopropylamino-2(1H)-pyridinthion **1e** synthetisiert. 1,98 g **1e**; Ausb. 1,6 g **2e**.

Schmp. 266°. Farblose Prismen aus 50%igem Ethanol.  $C_{10}H_{18}N_2O$ .

Die Analysenwerte — C, H, N, bzw. C, H, N, S — für **4a—h**, **5e—8e**, **5g—8g**, **2e** und **8h** wurden bestimmt; die Übereinstimmung mit den aus den angegebenen Summenformeln errechneten Werten war in allen Fällen ausgezeichnet.

Die von sämtlichen synthetisierten Verbindungen angefertigten IR- und NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen gut vereinbar. Hier werden nur die Daten von je einer Verbindung der 1,6-Naphthyridinone 4,5 bzw. der Thiopyranopyridine 6,7,8 angeführt.

## IR-Spektren

Die Abkürzungen hinter den Wellenzahlen (in  $cm^{-1}$ ) bedeuten wie üblich: s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv.

**4e**: 3 230 (s); 2 800—2 300 (s); 1 630 (s); 1 615 (s); 1 530 (s).

**5e**: 3 210 (m); 2 800—2 300 (m); 1 675 (s); 1 640 (s); 1 600 (s); 1 560 (m).

**6e**: 3 160 (s); 2 700—2 400 (w); 1 600 (m); 1 565 (s); 1 535 (s).

**7e**: 2 800—2 400 (m); 1 635 (s); 1 585 (s).

**8e**: 3 140 (w); 2 800—2 400 (w); 1 630 (s); 1 600 (m); 1 580 (s); 1 515 (s).

## NMR-Spektren

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qu = Quartett, m = Multiplett, b = breit,  $J$  = Kopplungskonstante in Hertz.

**4e**:  $CH_3$  1,15 (t),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2$  1,45 (s);  $(CH_3)_2-CH$  1,60 (d),  $J = 7$ ;  $CH_2$  2,60 (qu),  $J = 7$ ;  $CH_2$  3,05 (s);  $CH$  4,80—5,40 (b);  $NH$  8,16 (s, b);  $OH$  12,75 (s).

**5e**:  $CH_3$  1,10 (t),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2$  1,40 (s);  $(CH_3)_2-CH$  1,60 (d),  $J = 7$ ;  $CH_2$  2,60 (qu),  $J = 7$ ;  $CH_2$  3,00 (s);  $CH$  4,60—5,50 (b);  $NH$  7,25 (b);  $OH$  12,70 (s).

**6e**:  $CH_3$  0,90 (t),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2$  1,25 (s);  $(CH_3)_2-CH$  1,28 (d);  $CH_2$  2,30 (qu);  $CH_2$  2,95 (s);  $CH$  4,10 (m);  $OH$  8,95 (s, b);  $NH$  16,15 (d),  $J = 7$ .

**7e**:  $CH_3$  1,10 (t),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2-CH$  1,35 (d),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2$  1,50 (s);  $CH_2$  2,55 (qu),  $J = 7$ ;  $CH_2$  2,80 (s);  $CH$  3,90 (m);  $OH$  11,60 (b);  $OH$  17,85 (s, b).

**8e**:  $CH_3$  1,10 (t),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2-CH$  1,45 (d),  $J = 7$ ;  $(CH_3)_2$  1,50 (s);  $CH_2$  2,45 (qu),  $J = 7$ ;  $CH_2$  3,25 (s);  $CH$  4,30 (m);  $OH$  11,25 (s);  $NH$  14,35 (d),  $J = 7$ .

## Literatur

<sup>1</sup> Ziegler E., *Chimia* **24**, 63 (1970).

<sup>2</sup> Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Kollmann K., *Mh. Chem.* **107**, 155 (1976).