

Synthese von 1-substituierten 4-Amino-2(1*H*)-pyridinethionen durch *Dimroth*-Umlagerung aus 2,4-Diaminothiopyranyliumhalogeniden*

Über Heterocyclus, 72. Mitteilung

Klaus Schweiger

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

(Eingegangen 15. November 1982. Angenommen 6. Dezember 1982)

Syntheses of 1-Substituted 4-Amino-2(1H)-pyridinethione by Dimroth-Reaction of 2,4-Diaminothiopyranylium Halogenides

4-Amino-2-alkylimino-2*H*-thiopyranes (**5**) and 4-amino-2-alkylaminothiopyranylium halogenides (**4**) resp. on heating in refluxing *DMFA* are rearranged in the presence of Na-ethylate to 1-alkyl-4-aminodihydro-2(1*H*)-pyridinethiones (**2**). Also 2-methylthiothiopyranylidenammonium iodides (**6**) and 2-methylthio-4*H*-thiopyrane-4-one (**7**) can be transformed into 1-substituted 2(1*H*)-pyridinethiones (**2**) by heating in prim. amines. On treatment with alkali, 4-dimethylaminothiopyranylium iodide (**4a**) is transformed into its base **5a** and hydrolyzed to **8**. **5a** and **8** are rearranged to the pyridinethiones **2a** and the tautomers **9A, B**. The structure of the rearranged pyridinethiones **2** was proved by the 1-phenyl-derivate **2a**. Thus 4-methyl-3-penten-2-on reacts with phenylthiourea via the phenylimino-1,3-thiazine (**14**) to give 3-phenyl-2(1*H*)pyridinethione (**15**). **15** is transformed by the *methylpyrimidine-pyridine-rearrangement* to the 1-phenylpyridinethione **2a**. The mechanism of the *Dimroth*-reaction of 2-alkylimino-2*H*-thiopyranes (**5**) and the stereochemistry of the 1-benzyl-6-phenyl-2(1*H*)-pyridinethiones **2** are discussed.

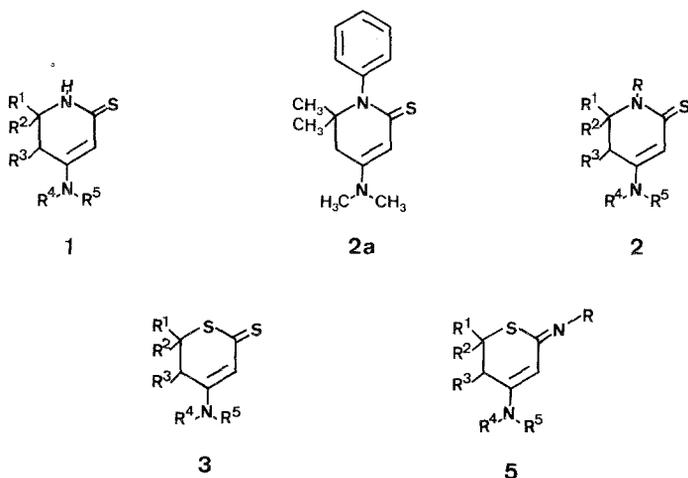
(*Keywords: Conformational analysis of benzyl phenyl 2(1H)pyridinethiones; Dimroth-reaction; Keto-enol-tautomerism of 1-substituted 4-hydroxy-2(1H)-pyridinethiones; 2-Methylthiothiopyranylidenammonium iodides and 2-methylthio-4H-thiopyrane-4-one, reaction with primary amines*)

* Herrn Prof. Dr. Robert Ott zum 60. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

Aus der Reihe der 4-Amino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione sind bisher nur die am N-1 unsubstituierten Derivate **1** bzw. lediglich die 1-Phenylverbindung **2a** synthetisiert worden, während entsprechende 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydropyridinthione **2** noch unbekannt sind.

Für 4-Aminopyridinthione **1** gibt es mehrere Synthesemöglichkeiten: die *Methylpyrimidin-Pyridin-Umlagerung* von 1-substituierten 6-Methyl-2(1*H*)-pyrimidinthionen¹⁻³, die *Methylpyrimidin-Pyridin-Umlagerung* von 1-unsubstituierten-2(1*H*)-pyrimidinthionen⁴, die direkte Synthese aus α,β -ungesättigten Methylketonen⁵, die *Methylthiazin-Pyridin-Umlagerung* von 6-Methyl-2*H*-1,3-thiazin-2-thionen⁶, die Synthese aus 6-Hydroxy-6-methyl-2*H*-1,3-thiazin-2-thionen mit sek. Aminen⁶ und die Umlagerung von 6-Alkylamino-6-methyl-2*H*-1,3-thiazin-2-thionen durch Dicyclohexylcarbodiimid⁷.



4-Amino-5,6-dihydro-2(1*H*)pyridinthione **1** sind einerseits wertvolle Synthesebausteine in der Heterocyclenchemie, andererseits sind sie Ausgangsstoffe für die Synthese von 2,4-Piperidindionen⁸, aus deren Reihe *Dihyprylon*^(R) bzw. *Methyprylon*^(R) therapeutisch verwendet werden.

In Fortführung der Untersuchungen über die Reaktivität der 4-Dialkylamino-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran-2-thione **3**⁹⁻¹¹ wurde eine Darstellungsmethode entwickelt, die es gestattet, 1-substituierte 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **2*** in guten Ausbeuten zu erhalten.

* 1-Substituierte 4-Amino-2(1*H*)-pyridinthione **2** können nicht durch N-Alkylierung aus entsprechend unsubstituierten Verbindungen **1** erhalten werden, da **1** mit elektrophilen Reagentien bevorzugt an der Thioxogruppe^{1,8} bzw. in Kernstelle 3¹²⁻¹⁴ reagieren.

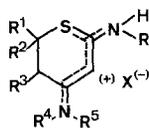
Sie besteht in der *Dimroth*-Umlagerung* von 2-Alkylimino-4-aminothiopyranen **5**, die über die entsprechenden S-Methylverbindungen **6** aus den 4-Aminothiopyranthionen **3** zugänglich¹¹ sind.

Mit der Synthese von 1-substituierten 2(1*H*)-Pyridinthionen **2** sowie deren Strukturbeweis befaßt sich die vorliegende Arbeit.

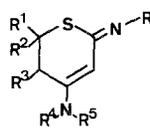
Ergebnisse und Diskussion

Erhitzt man 2-Alkylimino-2*H*-thiopyrane **5d**, **e**, **l** in Dimethylformamid (*DMFA*) unter Rückfluß, so können nach 16 Stdn. die entsprechenden 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-2(1*H*)-pyridinthione **2d**, **e**, **l** in über 70% Ausbeute erhalten werden. Entsprechend entstehen aus den 2,4-Diaminothiopyranylumhalogeniden **4a—m** (zur Synthese von **4 s**. Lit.¹¹) beim Sieden in *DMFA* in Gegenwart von mindestens äquimolaren Mengen Na-ethylats über die 2-Iminoverbindungen **5a—m** die Dihydro-2(1*H*)pyridinthione **2a—m**.

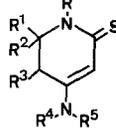
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von **2** besteht im Erhitzen der 2-Methylthiothiopyranylumjodide **6** in hochsiedenden Aminen. So liefern **6a**, **b** in siedendem Anilin das Phenylpyridinthion **2e** und daneben 2-Phenyliminothiopyran **5e**. Analog reagiert **6c** in Benzylamin zu einem Gemisch von **2f** mit **5f**. Bei dieser Reaktion der Methylthiothiopyranylumjodide **6a—c** ist der *Dimroth*-Umlagerung — wie die Isolierung der Iminothiopyrane **5** beweist — eine doppelte Aminolyse¹¹ durch das betreffende Amin vorgelagert.



4a—m



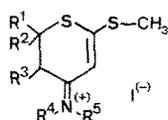
5a—m



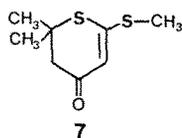
2a—m

- a $R = -C_6H_5$, $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = -CH_3$, $R^3 = H$; $X = I$
 b $R = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = R^2 = -CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 = R^5 = -C_2H_5$; $X = I$
 c $R = -C_6H_5$, $R^1 = R^2 = -CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 + R^5 = -(CH_2)_4$; $X = I$
 d $R = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = R^2 = -CH_3$, $R^3 = H$, $R^4 + R^5 = -(CH_2)_4$; $X = I$
 e $R = R^5 = C_6H_5$, $R^1 = R^2 = -CH_3$, $R^3 = R^4 = H$; $X = Cl$
 f $R = R^5 = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = R^2 = -CH_3$, $R^3 = R^4 = H$; $X = Cl$
 g $R = R^1 = -C_6H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = R^5 = -C_2H_5$; $X = I$
 h $R = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = R^5 = -C_2H_5$; $X = I$
 i $R = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = -C_6H_5$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 + R^5 = -(CH_2)_4$; $X = I$
 k $R = R^5 = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = -C_6H_5$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = I$
 l $R = R^1 = -C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 = -CH_3$, $R^4 + R^5 = -(CH_2)_4$; $X = I$
 m $R = -CH_2-C_6H_5$, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 = -CH_3$, $R^4 + R^5 = -(CH_2)_4$; $X =$

* Für einen zusammenfassenden Überblick über *Dimroth*-Umlagerungen s. Lit.¹⁵.



6a-c

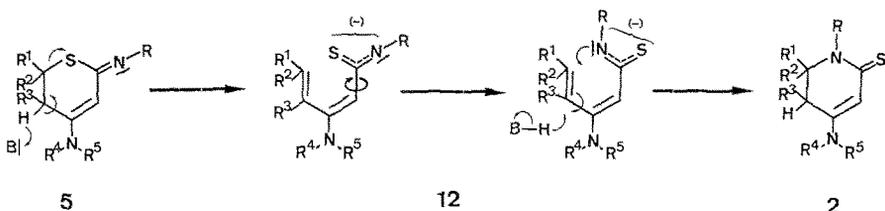


7

- a $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = -\text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$
 b $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 + R^5 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
 c $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = R^5 = -\text{C}_2\text{H}_5$

Wie weitere Versuche ergaben, reagiert auch 2-Methylthio-6,6-dimethyl-4*H*-thiopyran-4-on (7) in Anilin bzw. Benzylamin unter zweifacher Aminolyse über die 4-Amino-2-iminothiopyrane 5 e, f und anschließender *Dimroth*-Umlagerung zu den 2(1*H*)-Pyridinthionen 2 e, f.

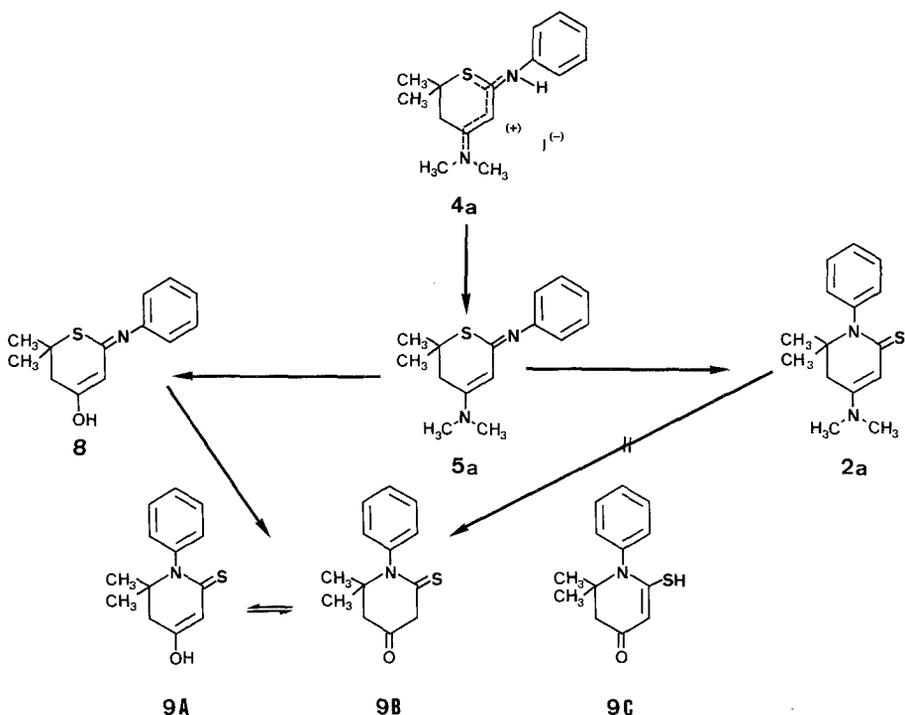
Primärschritt der Umlagerung von 2-Alkyl- bzw. 2-Arylimino-2*H*-thiopyranen 5 zu den Pyridinthionen 2 ist die Ablösung eines Protons in Kernstelle 5 von 5 sowie gleichzeitige Heterolyse der Bindung S-1/C-6. Im entstehenden $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Anion 12 findet Rotation um C-2 und schließlich Ringschluß durch den Amidstickstoff zum Pyridinthion 2 statt. Im Falle der 2,4-Diaminothiopyranylumhalogenide 4 ist der *Dimroth*-Umlagerung die Bildung der freien Basen 5 durch Na-ethylat vorgelagert.



Für diesen Mechanismus spricht folgendes: Während sich 4 a beim Sieden in Ethanol ebenso wie seine Base 5 a selbst nicht verändert, findet bei Zugabe von fester NaOH zur Reaktionslösung z. T. bereits Umlagerung zum 1-Phenyl-4-dimethylaminopyridinthion 2 a statt. Ferner werden aus der Reaktionslösung neben nicht umgelagerten Iminothiopyran 5 a noch die beiden Tautomeren 9 A, B, die durch Hydrolyse von 5 a zu 8* und anschließender *Dimroth*-Umlagerung von 8 entstehen, isoliert. Für die Bildung des Tautomerengemisches 9 A, B durch Umlagerung von 8 — und nicht durch Verseifung von 2 a — spricht der Befund, daß 2 a durch siedende NaOH nicht verändert wird**.

* Eine primäre Hydrolyse von 4 a zu 8 kann ausgeschlossen werden, da 4 a mit NaOH bereits bei Raumtemperatur zu 5 a reagiert¹¹.

** Über die Chemie der 1-substituierten 4-Amino-2(1*H*)-pyridinthione 2 wird in Kürze berichtet werden¹⁶.



Die Zuordnung einer 1-Phenylpyridinthionstruktur **9** und nicht einer — prinzipiell möglichen — Thiopyranstruktur **8** für das isolierte Tautomerengemisch **9A, B** konnte durch die Aminolyse von **9A, B** sichergestellt werden. **9A, B** reagiert mit Pyrrolidin in benzolischer Lösung zum 4-Pyrrolidino-1-phenyl-2(1*H*)-pyridinthion **2c**, welches mit dem durch Umlagerung von **5c** erhaltenen Produkt identisch ist.

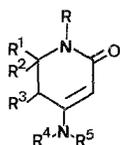
Das Vorliegen der beiden tautomeren Formen **9A** bzw. **9B** ist durch spektroskopische Befunde gesichert. Hingegen konnte das Auftreten einer Mercaptoform **9C** — wie dies bei 4-Hydroxythiopyranen der Fall ist¹⁰ — nicht beobachtet werden.

In den NMR-Spektren von **9A, B** erscheinen für die Ketoform **9B** (die in $CDCl_3$ beobachtet wird) die Protonen der geminalen CH_3 -Gruppen (Pos. 6) bei $\delta = 1,20$ ppm, die Methylenprotonen in Stelle 5 bzw. 3 bei 2,90 bzw. 4,10 ppm jeweils als Singulett. Die aromatischen Protonen absorbieren bei 7,10—7,70 ppm. In Dimethylsulfoxyd läßt sich nur die Enolform **9A** nachweisen. Hier erscheinen die Methylenprotonen (Pos. 5) bei 2,60 und das Vinylproton bei 5,90 ppm als Singulett.

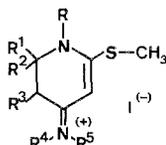
Da durch diese NMR-Spektren die Struktur einer Mercaptoverbindung **9C** anstelle der tautomeren Form **9A** nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, wurde von der *DMSO*-Lösung von **9A** ein IR-Spektrum aufgenommen.

Es zeigt die charakteristischen Absorptionsschwingungen für die OH-Gruppe bei $2500\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ sowie eine scharfe Bande bei 1145 cm^{-1} , die der C=S-Gruppe zugeordnet werden kann. Die konjugierte C=C-Bindung absorbiert bei 1615 cm^{-1} . Dagegen findet sich kein Signal für die S—H-Gruppe.

Die Strukturen sämtlicher durch Umlagerung aus 2-Iminothio-pyranen **5** 1-substituierter-2(1*H*)-pyridinthione **2** werden durch experimentelle Befunde gesichert. Sie zeigen die für den Thioxoschwefel charakteristischen Reaktionen. Bei Behandlung mit Wasserstoffperoxyd im alkalischen Medium entstehen entsprechende 4-Amino-2(1*H*)-pyridone **10**; Methyljodid reagiert mit **2** zu den 6-Methylthiotetrahydropyridinylidenammoniumjodiden **11**.



10 a—m
wie **2a—m**



11 a—m
wie **2a—m**

Als weiterer Strukturbeweis für die 1-substituierten Pyridinthione **2** kann die Synthese von **2a** auf den beiden folgenden Wegen angesehen werden:

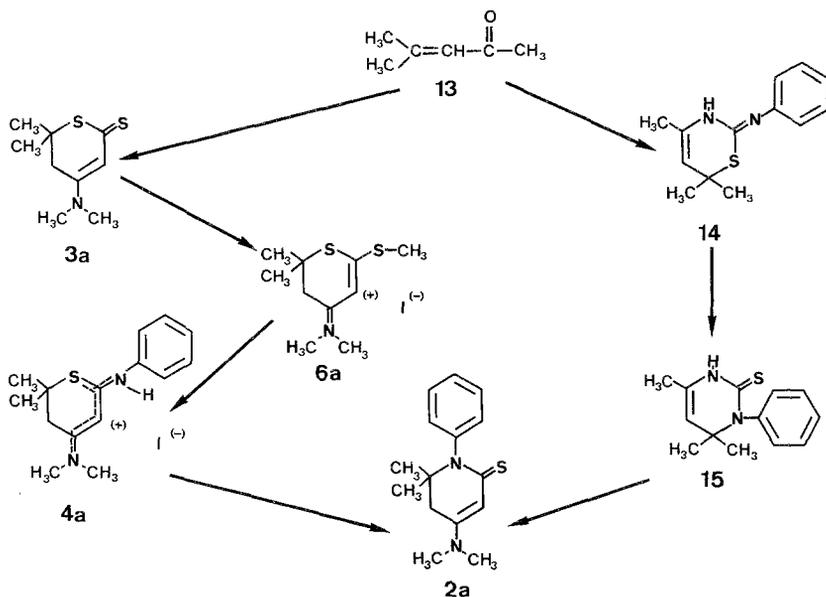
1) 4-Methyl-3-penten-2-on **13** reagiert mit Phenylthioharnstoff im sauren Medium zu 4,6,6-Trimethyl-2-phenylimino-3,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin **14**¹⁷, das in siedendem *DMFA* in 4,4,6-Trimethyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthion **15** übergeführt wird¹⁸. **15** unterliegt beim Erhitzen in *DMFA* im Autoklaven der *Methylpyrimidin-Pyridin-Umlagerung*⁴ zum gewünschten **2a**.

2) Aus Dimethylammonium-dimethyldithiocarbamat und 4-Methyl-3-penten-2-on (**13**) entsteht 4-Dimethylamino-2*H*-thiopyran-2-thion **3a**⁹, das durch Methyljodid zum 2-Methylthiothiopyranylidenammoniumjodid **6a** alkyliert wird. Anilin führt **6a** in **4a** über¹¹, das sich — wie oben beschrieben — zu **2a** umlagern läßt.

Die auf beiden Wegen erhaltenen Pyridinthione **2a** sind nach spektroskopischen Befunden sowie Mischschmelzpunkt identisch.

Konformation der 1-Benzyl-6-phenyl-2(1H)-pyridinthione 2h, k, m

Ein interessanter Effekt ist in den NMR-Spektren der 1-Benzyl-2(1*H*)-pyridinthione **2b, d, f, h, k, m** zu beobachten.

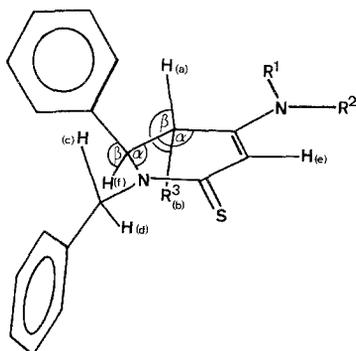


Während man für die beiden Protonen *c* und *d* der Benzylgruppe in Stelle 1 in den Spektren der 6,6-Dimethylverbindungen **2b**, **d**, **f** erwartungsgemäß ein Singulett im Bereich von 5,35–5,45 ppm findet, erscheinen in der 6-Phenylreihe **2h**, **k**, **m** für diese Benzylprotonen zwei Dubletts ($J = 15$ Hz) im Bereich von 3,70–3,84 ppm bzw. 6,67–6,84 ppm (s. Tab. 1). Das Signal für Proton *c* wird also um ca. 1,65 ppm zu höherem Feld verschoben, das Signal des geminalen Protons *d* um ca. 1,35 ppm zu tieferem Feld.

Tabelle 1. NMR-Signale der Protonen $H_{(a)}$ – $H_{(f)}$ von **2h**, **k**, **m** S

Verb.	$H_{(a)}$	$R^3 = H_{(b)}$	Proton(en)				
			$R^3 = CH_3$	$H_{(c)}$	$H_{(d)}$	$H_{(e)}$	$H_{(f)}$
2h	2,55 d; 2,72 d	2,78 d; 2,90 d		3,84 d	6,75 d	5,88 s	4,63 d; 4,72 d
2k	2,32 d	2,99 d; 3,17 d		3,78 d	6,67 d	5,83 s	4,66 d
2m	2,71 q		1,03 d	3,70 d	6,84 d	5,71 s	4,34 s

Um dieses Phänomen zu verstehen, wurden an *Dreidung*modellen der Verbindungen **2h**, **k**, **m** die sterischen Verhältnisse untersucht. Diesen wie den Stereoformeln **2h**, **k**, **m**, **S** (vgl. Abb. 1) liegt die Annahme zugrunde, daß der Tetrahydropyridinring wegen der Konjugation von Thiocarbonamid und Enamingruppierung annähernd eben gebaut ist.



2 h, k, m S

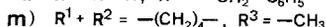
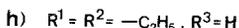


Abb. 1. Sterische Darstellung von **2 h, k, m S**

Für diese Annahme spricht zunächst das NMR-Spektrum von **2 k**. In diesem findet man (vgl. Stereoformel **2 k S**) für die Methylenprotonen a, b und das Proton f, die ein ABX-System mit $J_{ab} = 16$ Hz, $J_{af} = 0$ Hz und $J_{bf} = 8$ Hz bilden, ein Dublett bei 2,32 ppm (Proton a), ein dublettiertes Dublett (dd) bei 3,09 ppm (b) und ein Dublett bei 4,66 ppm (f). Das Fehlen einer Kopplung zwischen den Protonen a und f spricht für einen Diederwinkel von ca. 90° zwischen diesen Protonen, während die Kopplungskonstante von $J_{bf} = 8$ Hz für einen Bindungswinkel von ca. 0° zwischen den Protonen b und f spricht. Beide Befunde weisen auf das Vorliegen eines annähernd ebenen Ringsystemes hin.

Der Befund, daß der Diederwinkel zwischen Proton a und f bei diesem Ringsystem nur ca. 90° und nicht 109° beträgt, ist (vgl. Stereoformel **2 S**) auf die Aufweitung der Bindungswinkel α im Ring auf etwa 120° zurückzuführen, die eine Verringerung des Bindungswinkel β zwischen den Substituenten am C-5 und C-6 zur Folge hat.

Ähnlich sind die Verhältnisse bei der 5-Methylverbindung **2 m S**. Proton a (Quartett bei 2,71 ppm; $J = 7$ Hz) koppelt nur mit der Methylgruppe, nicht aber mit Proton f. Für f erscheint dementsprechend ein Singulett (4,34 ppm). Dies zeigt, daß der Diederwinkel zwischen Proton a und f auch bei **2 m** ungefähr 90° beträgt.

Beim Diethylaminokörper **2 h S** erscheint für das Proton a ein dd mit $J_{ab} = 16$ Hz und $J_{af} = 3$ Hz, für Proton f ein dd mit $J_{af} = 3$ Hz und $J_{bf} = 6$ Hz. Bei diesem Molekül dürfte auf Grund der Kopplung des Protons a mit f die Einebnung des Pyridinringes nicht so vollständig wie bei **2 k, m S** sein.

Studien an *Dreidings*modellen von **2 h, k, m S** zeigen weiters, daß der Phenylrest in Pos. 6 und der Benzylrest in Stelle 1 einander in ihrer

Drehbarkeit behindern. Daher sind jene Konformationen wahrscheinlich, bei denen der Phenylrest in Pos. 6 und der Benzolring des Benzylrestes (Pos. 1) auf gegenüberliegenden Seiten des Pyridinringes liegen und so ausreichend Platz finden. Durch die Annahme derartiger Konformationen (**2h**, **k**, **mS**) läßt sich auch die auffallende Nicht-äquivalenz der Benzylprotonen *c* und *d* zufriedenstellend erklären: Die Phenylreste in Pos. 6 sind dann jeweils durch Proton *c* konformativ eingengt, die Ebene dieser Phenylreste liegt daher annähernd senkrecht zur Linie Proton *a*—C¹ (des Phenylrestes in Pos. 6). Proton *c* wird daher durch den Phenylrest in Pos. 6 verstärkt abgeschirmt, was die Hochfeldverschiebung von Proton *c* erklärt. Proton *d* liegt in einer Ebene mit der Thiocarbonylgruppierung und zugleich in einer Ebene mit dem Benzolkern des Benzylrestes in 1-Stellung und wird daher entschirmt; sein Signal erscheint daher bei sehr tiefem Feld.

Experimenteller Teil

Allgemeines zur Dünnschichtchromatographie, Fließmittel, NMR- und IR-Spektren sowie Säulenchromatographie: vgl. 68. Mitt. dieser Reihe, exp. Teil¹². Bei den von sämtlichen hier beschriebenen Substanzen angefertigten Analysen stimmten die berechneten mit den experimentell gefundenen Werten gut überein.

1) Umlagerung der 2,4-Diamino-5,6-dihydro-thiopyranyliumhalogenide **4** bzw. 2-Iminodihydro-2*H*-thiopyrane **5**

0,01 Mol 2,4-Diaminothiopyranyliumhalogenid **4** und 0,012 mol Na-ethylat oder 0,01 mol 2-Iminodihydro-2*H*-thiopyran **5** werden in 30 ml *DMFA* 16 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten dampft man im Vakuum zur Trockne ein und reibt den Rückstand mit 2-Propanol bzw. Ethanol/Wasser durch, wobei die 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione **2** kristallin anfallen.

- 1) 3,88 g **4a** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 1,9 g **2a**.
- 2) 4,30 g **4b** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 1,7 g **2b**.
- 3) 4,14 g **4c** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,2 g **2c**.
- 4) 3,0 g **5d**; Ausb.: 2,8 g **2d**.
- 5) 4,28 g **4d** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,0 g **2d**.
- 6) 3,08 g **5e**; Ausb.: 2,2 g **2e**.
- 7) 3,43 g **4e** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,6 g **2e**.
- 8) 3,71 g **4f** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,8 g **2f**.
- 9) 4,64 g **4g** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,4 g **2g**.
- 10) 4,78 g **4h** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 3,0 g **2h**.
- 11) 4,76 g **4i** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,6 g **2i**.
- 12) 5,12 g **4k** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 3,3 g **2k**.
- 13) 3,48 g **5l**; Ausb.: 3,0 g **2l**.
- 14) 4,76 g **4l** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,8 g **2l**.
- 15) 4,9 g **4m** + 0,81 g NaOEt; Ausb.: 2,4 g **2m**.

II) Umlagerung der 2-Methylthiothiopyranylidenammoniumjodide **6** bzw. des 2-Methylthio-4H-thiopyran-4-ons **7**

0,01 Mol 2-Methylthiothiopyranylidenammoniumjodid **6** bzw. 2-Methylthio-4H-thiopyran-4-on **7** werden in 30 ml des angegebenen Amins 4 h zum Sieden erhitzt. Hierauf wird das überschüssige Amin im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mit dem betreffenden Lösungsmittel durchgerieben, wobei die Iminothiopyrane **5** kristallin anfallen. Aus dem Filtrat nach **5** kann das Pyridinthion **2** durch Eindampfen sowie erneutes Anreiben isoliert werden.

- 1) 3,43 g **6 a** + 30 ml Anilin; Heptan; Ausb.: 0,3 g **5 e**; Filtrat: Essigester; Ausb.: 1,7 g **2 e**.
- 2) 3,85 g **6 b** + 30 ml Anilin; Cyclohexan; Ausb.: 1,0 g **5 e**; Filtrat: 2-Propanol; Ausb.: 1,0 g **2 e**.
- 3) 3,71 g **6 c** + 30 ml Benzylamin; Hexan; Ausb.: 0,9 g **5 f**; Filtrat: 2-Propanol; Ausb.: 1,3 g **2 f**.
- 4) 1,88 g **7** + 30 ml Anilin; 2-Propanol; Ausb.: 2,2 g **2 e**.
- 5) 1,88 g **7** + 30 ml Benzylamin; 2-Propanol; Ausb.: 2,4 g **2 f**.

1-Alkyl bzw. 1-Aryl 5,6-Dihydro-2(1H)-pyridinthione 2

Verb.	Umkrist. aus	Schmp.	Summenformel
2 a	2-Propanol	267°	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ S
2 b	Heptan	102°	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ S
2 c	2-Propanol	234°	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ S
2 d	Ethanol	212°	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ S
2 e	2-Propanol	214°	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ S
2 f	Ethanol/Wasser	137°	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ S
2 g	Ethanol/Wasser	188°	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ S
2 h	Ethanol	166°	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ S
2 i	Ethanol	181°	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ S
2 k	2-Propanol	112°	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ S
2 l	2-Propanol	224°	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ S
2 m	Ethanol/Wasser	172°	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ S

III) Reaktion des 4-Dimethylamino-6,6-dimethyl-2-phenylamino-5,6-dihydrothiopyranylijodids (**4 a**) mit wäßriger NaOH

Zu einer Lösung von 4 g NaOH in 36 ml 50%igem Ethanol werden 3,88 g Thiopyranylijodid **4 a** beigelegt und die Reaktionslösung 16 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0,60 g **2 a** kristallin an. Das Filtrat nach **2 a** wird auf 10 ml eingengt und sodann mit 30 ml Wasser verdünnt, wobei 1,5 g Iminothiopyran **5 a** kristallisieren. Nach dem Abfiltrieren von **5 a** werden aus dem Filtrat durch Ansäuern mit konz. HCl unter Eiskühlung 0,2 g **9 A, B** ausgefällt.

4-Hydroxy-6,6-dimethyl-1-phenyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinthion (9 A) bzw. 6,6-Dimethyl-1-phenyl-2-thioxopiperidin-4-on (9 B)

C₁₃H₁₅NOS. Prismen aus Wasser, Schmp.: 154°.

IV) Aminolyse des 4-Hydroxy-1-phenylpyridinthions **9A** bzw. 1-Phenyl-2-thioxopiperidin-4-ons **9B**

2,33 g **9A, B** und 1,99 g Pyrrolidin·HI werden in 100 ml Benzol 6 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 2-Propanol durchgerieben, wobei 2,2 g **2e** kristallin anfallen.

V) Methylierung der 1-substituierten-2(1H)-pyridinthione **2**

Zu einer Lösung von 0,01 mol 4-Amino-2(1H)-pyridinthion **2** in 30 ml Chloroform werden 3 g Methyljodid beigefügt und die Lösung noch 16 h unter Rühren bei Raumtemperatur belassen. Nach Entfernen des Lösungsmittel wird der Rückstand mit Essigester durchgerieben, wobei die entsprechenden 2-Methylthiopyridinylidenammoniumjodide **11** kristallisieren.

1) 2,60 g **2a**; Ausb.: 3,8 g **11a**.

2) 3,00 g **2d**; Ausb.: 4,1 g **11d**.

6-Methylthio-1,2,3,4-tetrahydropyridin-4-ylidenammoniumjodide **11**

Verb.	Umkrist. aus	Schmp.	Summenformel
11a	Chloroform/Essigester	241°	C ₁₆ H ₂₃ N ₂ SI
11d	Chloroform/Essigester	226°	C ₁₉ H ₂₇ N ₂ SI

VI) 1-Benzyl-4-(1-pyrrolidinyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridon (**10d**)

In einer Lösung von 4 g KOH in 200 ml 50%igem Ethanol werden 0,02 mol Pyridinthion **2d** suspendiert, während 30 min 10 ml 30% H₂O₂ beigefügt und die Reaktionslösung 16 h unter Rühren belassen. Hierauf zerstört man das überschüssige Peroxyd mit 10% Na₂SO₃-Lösung, dampft im Vakuum zur Trockne ein und digeriert den Rückstand mit 50 ml Wasser, wobei 2,6 g Pyridon **10d** kristallin zurückbleiben.

C₁₈H₂₄N₂O. Nadeln aus *n*-Hexan, Schmp. 110°.

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

IR-Spektren

2a 1560 s; 1490 s; 1445 m; 1420 w.

2g 1545 s; 1490 s; 1480 w; 1450 m; 1420 s.

2m 1555 s; 1490 m; 1440 s; 1420 m.

9A, B 2300—2800 m; 1730 w; 1615 w; 1600 s; 1490 m; 1460 w; 1410 m; 1145 s.

9A (in DMSO-Lösung) 2300—2800 m; 1615 s; 1490 m; 1450 w; 1145 s.

10d 1600 s; 1490 m; 1435 s; 1425 s.

11a 1580 s; 1490 s; 1450 w; 1430 m.

NMR-Spektren

- 2 a** $(\text{CH}_3)_2$ 1,25 s; CH_2 2,65 s; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3,00 s; $=\text{C}-\text{H}$ 5,85 s;
5 *Ar* H 7,10—7,45 m.
- 2 g** $2 \times \text{CH}_3$ 1,00 t; $\text{CH}_2 + \text{N}(\text{CH}_2)_2$ 2,70—3,40 m; *Ar*-C—H 5,10 q; $=\text{C}-\text{H}$
6,00 s; 10 *Ar* H 7,15—7,40 m.
- 2 m** CH_3 1,03 d; (CH_2) 1,80 m; $\text{CH}_3-\text{C}-\text{H}$ 2,71 q; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 3,20 m; *Ar*-
 CH_2-N 3,70 d + 6,84 d; *Ar*-C—H 4,34 s; $=\text{C}-\text{H}$ 5,71 s; 10 *Ar* H
7,10—7,50 m.
- 9 A** $(\text{CH}_3)_2$ 1,20 s; CH_2 2,60 s; $=\text{C}-\text{H}$ 5,90 s; 5 *Ar* H 7,10—7,70 m.
- 9 B** $(\text{CH}_3)_2$ 1,35 s; CH_2 2,90 s; CH_2 4,10 s; 5 *Ar* H 7,10—7,70 m.
- 10 d** $(\text{CH}_3)_2$ 1,25 s; $(\text{CH}_2)_2$ 1,90 m; CH_2 2,40 s; $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 3,20 m; $\text{N}-\text{CH}_2$ 4,60 s;
 $=\text{C}-\text{H}$ 4,70 s; 5 *Ar* H 7,15—7,40 m.
- 11 a** $(\text{CH}_3)_2$ 1,40 s; $\text{S}-\text{CH}_3$ 2,50 s; CH_2 3,25 s; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 3,40 s + 3,50 s; $=\text{C}-\text{H}$
5,30 s; 5 *Ar* H 7,10—7,60 m.

Literatur

- 1 Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Kollmann Kr., Monatsh. Chem. **107**, 155 (1976).
- 2 Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Kollmann Kr., Monatsh. Chem. **107**, 171 (1976).
- 3 Zigeuner G., Kollmann Kr., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Monatsh. Chem. **107**, 183 (1976).
- 4 Schweiger K., Zigeuner G., Monatsh. Chem. **109**, 543 (1978).
- 5 Zigeuner G., Schweiger K., Monatsh. Chem. **107**, 1361 (1976).
- 6 Schweiger K., Fuchsgruber A., Zigeuner G., Monatsh. Chem. **108**, 243 (1977).
- 7 Schweiger K., Fuchsgruber A., Zigeuner G., Monatsh. Chem. **108**, 257 (1977).
- 8 Zigeuner G., Schweiger K., Fuchsgruber A., Monatsh. Chem. **112**, 187 (1981).
- 9 Schweiger K., Monatsh. Chem. **111**, 1175 (1980).
- 10 Schweiger K., Monatsh. Chem. **113**, 1283 (1982).
- 11 Schweiger K., Monatsh. Chem. **114**, 317 (1983).
- 12 Zigeuner G., Schweiger K., Habernig D., Monatsh. Chem. **113**, 573 (1982).
- 13 Schweiger K., Habernig D., Schramm H.-W., Zigeuner G., Monatsh. Chem. **114**, 79 (1983).
- 14 Grabner W., Diplomarbeit 1980, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz.
- 15 Wahren M., Z. Chem. **9**, 241 (1969).
- 16 Schweiger K., in Vorbereitung.
- 17 Pandeya S. N., Nair G. V., Indian J. Chem. **3**, 165 (1965).
- 18 Zigeuner G., Strallhofer T., Wede F., Lintschinger W.-B., Monatsh. Chem. **106**, 1469 (1975).