

Chemie des 5,7-Dihydroxy-2*H*-thiopyrano[2,3—b]pyridin-4(3*H*)-ons

Über Heterocyclen, 73. Mitteilung

Gustav Zigeuner*, Klaus Schweiger
und Hans-Wolfgang Schramm

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

(Eingegangen 13. Dezember 1982. Angenommen 22. Februar 1983)

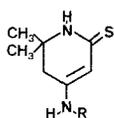
Chemistry of 5,7-Dihydroxy-2H-thiopyrano[2,3—b]pyridine-4(3H)-one

Hydrolysis of the 4-alkyliminothiopyrano[2,3—b]pyridinedioles (**5**) and 4-alkylaminothiopyrano[2,3—b]pyridones (**6**) resp. with 10% NaOH gives 5,7-dihydroxy-2*H*-thiopyrano[2,3—b]pyridine-4(3*H*)-one (**7**). **7** can be obtained in better yield by reaction of 4-dimethylamino-2(1*H*)-pyridinethione (**8**) with bis-trichlorphenylethylmalonate (**2**). Aminolysis of **7** affords the two isomeric products **5** and **6**. On treatment with hydrazines, **7** reacts only to 4-hydrazone-derivatives **5**. By heating in bromobenzene **5d** is cyclized to 1*H*-5,1,2,6-thiatriaza-acenaphthylen-7-ol (**11**). On methylation with methyljodide **5**, **6** and **7** furnish the 7-methoxyproducts **13**, **14** and **12**. By heating in 20% NaOH **7** is transformed into the 2-thioxo-3-pyridylmethylketone **16A** and its tautomer, 2-mercapto-3-pyridylmethylketone **16B**. The structures of **5**, **6** and **7** are discussed.

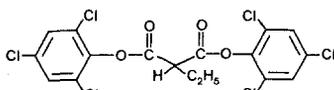
(*Keywords: 4-Alkyliminothiopyrano[2,3—b]pyridones; 4-Alkyliminothiopyrano[2,3—b]pyridindioles; 5,7-Dihydroxy-2H-thiopyrano[2,3—b]pyridine-4(3H)-one; 2-Mercapto-3-pyridylmethylketone; 1H-5,1,2,6-Thiatriaza-acenaphthylene; 2-Thioxo-3-pyridylmethylketone*)

Einleitung

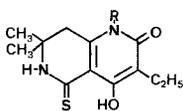
In vorhergehenden Arbeiten^{1,2} wurde berichtet, daß 4-Alkylamino-dihydro-2(1*H*)pyridinthione **1** mit Ethylmalonsäurebistrichlorphenylester (**2**) zu vier isomeren Verbindungen, nämlich **3—6** reagieren.



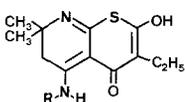
1



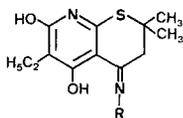
2



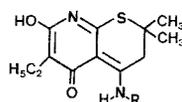
3



4



5



6

In der vorliegenden Arbeit wird nun auf den Strukturbeweis des aus den 2*H*-Thiopyranopyridindiolen **5** und der 2*H*-Thiopyranopyridinonen **6** durch alkalische Hydrolyse erhaltenen Dihydroxythiopyranopyridons **7** eingegangen. Ferner wird über eine verbesserte Synthese von **7** und somit auch von **5** und **6** berichtet.

Ergebnisse und Diskussion

Synthese von 4-Iminothiopyranopyridindiolen 5, 4-Aminothiopyranopyridinonen 6 bzw. des Dihydroxythiopyranopyridons 7

Im Gegensatz zu den 7,7-Dimethylthiopyranopyridin-4-onen **4** wird das Ringsystem von **5** bzw. **6** bei Behandlung von **5** oder **6** mit 10%iger wäßriger Natronlauge nicht verändert. Hier erfolgt lediglich Hydrolyse der Alkylimino- bzw. Alkylaminogruppe unter Bildung von 2,2-Dimethyl-5,7-dihydroxythiopyrano[2,3-*b*]pyridinons (**7**). Letzteres kann noch auf einem anderen Weg, und zwar in guten Ausbeuten erhalten werden. Setzt man das 4-Dimethylamino-2(1*H*)pyridinethion **8** mit **2** um, so entsteht nicht das zunächst erwartete Dimethylaminothiopyranopyridinon **9**, sondern offenbar unter Verseifung der intermediär entstehenden Dimethylaminoverbindung (**9**) das gewünschte **7**.

Für die 5,7-Dihydroxy-4-oxoform **7** — und gegen eine 4,5-Dihydroxy-7-oxoform bzw. 4,7-Dihydroxy-5-oxoform — sprechen vor allem die UV-Spektren von **7**. So haben 7-Methoxy-5-hydroxythiopyranopyridin-4-on (**12**) und das 4-Dimethylhydrazono-5,7-dihydroxyderivat (**5f**) die gleichen Absorptionsmaxima (250 nm und 303 nm für **12** bzw. 262 nm und 306 nm für (**6f**) wie die postulierte 5,7-Dihydroxyform **7** (247 nm und 300 nm).

Im IR-Spektrum von **7** erscheinen die OH-Gruppen in Pos. 5 und 7 als breite Absorptionsbanden zwischen 2700 und 2450 cm⁻¹, was auf eine starke

1585 cm^{-1} . Das Vorliegen einer exocyclischen C=N-Doppelbindung wird durch das Fehlen einer NH-Valenzschwingung bestätigt. Die OH-Gruppen geben Anlaß zu einer breiten Absorption im Bereich von 2400—2800 cm^{-1} .

Hingegen weisen die IR-Spektren der 2*H*-Thiopyranopyridin-5(3*H*)one **6** im Doppelbindungsbereich vier charakteristische Absorptionsbanden bei 1630, 1600, 1580 und 1515 cm^{-1} auf. Das NH-Signal liegt bei 3140 cm^{-1} , dasjenige der OH-Gruppe bei 2400—2800 cm^{-1} .

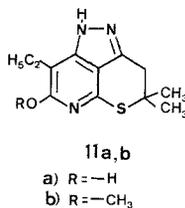
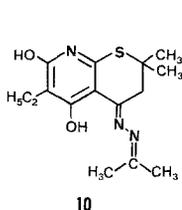
In den NMR-Spektren von **5** bzw. **6** finden sich stets die Signale des Dimethylthiopyranopyridinsystems: die der geminalen Methylene bei 1,45 ppm und die der CH_2 -Gruppe (Pos. 3) bei 3,00 ppm als Singulett. Die Ethylgruppe absorbiert bei 1,00 ppm (Triplet) und 2,40 ppm (Quartett); die OH-Gruppen von **5** sind als breite Signale bei 11,50 und 17,40 ppm, die OH- bzw. NH-Gruppe von **6** bei 14,80 ppm bzw. 9,50 ppm vorhanden. Während jedoch im NMR-Spektrum von **6c** die CH_2 -Gruppe des Benzylrestes auf Grund der Kopplung mit dem benachbarten NH-Proton bei 4,75 ppm als Duplett erscheint, findet sich dieselbe im Spektrum von **5c** lediglich als Singulett, ein Umstand, der zwingend auf das Vorhandensein einer exocyclischen Iminogruppe in **5c** hinweist. Als wichtiger Beweis für die 7-Hydroxy-5-on-Struktur von **6** muß die Analogie der UV-Spektren von **6** mit **14** angesehen werden. So liegt das Absorptionsmaximum für **6a** bei 272 nm, dasjenige für **14a** bei 274 nm.

Die Iminothiopyranopyridindiole **5** und Aminothiopyranopyridone **6** verhalten sich wie Isomere. **5a** kann durch Erhitzen in Brombenzol zum Teil in **6a** umgewandelt werden, dieses ist jedoch nicht in **5a** überführbar.

Im Gegensatz zur Aminolyse reagiert **7** mit Hydrazin, Methylhydrazin bzw. *N,N*-Dimethylhydrazin lediglich zu Abkömmlingen des Thiopyranopyridindiole **5**; hier konnten das 4-Hydrazono-, 4-Methylhydrazono- bzw. 4-Dimethylhydrazonoderivat **5d**, **e**, **f** in guten Ausbeuten erhalten werden. Das Entstehen von Aminothiopyranopyridinonen **6** war nicht nachzuweisen.

Analog **7** setzt sich auch das 4-Isobutylaminderivat **6a** mit Hydrazin bzw. Dimethylhydrazin zu den Hydrozonoprodukten **5d**, **f** um.

Die Hydrozonostruktur der bei der Hydrazinolyse von **7** erhaltenen Verbindungen **5d—f** wird durch die IR-Spektren gesichert. So fehlt in dem IR-Spektrum des 4-Dimethylhydrazonoderivates **5f** bzw. der aus **5d** mit Aceton erhaltenen *Schiff'schen* Base **10** das NH-Signal.

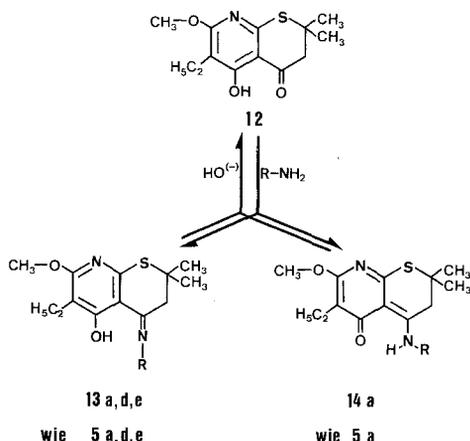


5d kann durch Erhitzen in Brombenzol am Wasserabscheider zu **11a** cyclisiert werden.

Methylierung von 4-Iminothiopyranopyridindiolen 5, 4-Aminothiopyranopyridinonen 6 bzw. des Dihydroxythiopyranopyridons 7

Bei der Methylierung von **5** oder **6** mit Dimethylsulfat im alkalischen Medium konnte lediglich das 7-Methoxythiopyranopyridon **12** isoliert werden, da unter diesen Reaktionsbedingungen gleichzeitige Hydrolyse des Aminorestes in Stelle 4 von **5** bzw. **6** erfolgt. Läßt man Methyljodid in absol. Ethanol auf die Na-Salze des Thiopyranopyridindiols **5 a** bzw. Thiopyranopyridons **6 a** einwirken, so bilden sich das 4-Imino-7-methoxyderivat **13 a** bzw. die 4-Amino-7-methoxyverbindung **14 a**. Beide Verbindungen (**13 a**, **14 a**) gehen in 10%igem wäßrigen Alkali sehr leicht in das schon vorhin beschriebene **12** über, welches auch aus **7** mit Dimethylsulfat bzw. durch Umsetzen mit Methyljodid erhalten werden kann. Durch Sieden in 48%iger HI läßt sich das Methoxyprodukt **12** zur Ausgangsverbindung **7** entmethylieren.

Die Position der Methoxygruppe in **12** geht aus dem Verhalten gegenüber Hydrazin hervor. Hier entsteht in der Siedehitze in Ethanol unter Erhalt der Methoxygruppe neben der erwarteten Hydrazonverbindung **13 d** zum Teil schon sein Cyclisierungsprodukt, 8-Ethyl-7-methoxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1*H*-5,1,2,6-thiatriazaacenaphthylen (**11 b**). **11 b** kann — analog **11 a** — auch durch Erhitzen des Hydrazonoderivates **13 d** in Brombenzol am Wasserabscheider dargestellt werden. Ferner bildet sich **11 b** noch bei der Methylierung des Hydroxyacenaphthylens **11 a** mit Methyljodid in ethanolischer Lösung.



Wie auch **7** wird das Methoxyderivat **12** durch Isobutylamin in ein Gemisch von **13 a** und **14 a** umgewandelt. Desgleichen entstehen bei der Hydrazinolyse von **12** mit Hydrazinhydrat bzw. Methylhydrazin lediglich die 4-Hydrazonverbindungen **13 d** bzw. **13 e**.

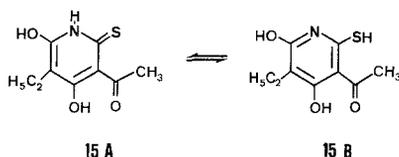
Abbau des Dihydroxythiopyranopyridons 7

Während das bei der Verseifung der Thiopyranopyridindiole **5** bzw. Aminothiopyranopyridinone **6** in 10%iger Lauge entstehende **7** unter diesen Reaktionsbedingungen stabil ist, findet bei Behandlung von **5**, **6** oder **7** in 20%iger wäßriger Lauge in der Siedehitze Spaltung des Thiopyranringes statt. Durch Hydrolyse der Bindung zwischen S-1 und C-2 sowie Realdolreaktion zwischen C-2 und C-3 entsteht das Methyl-dihydroxypyridylketon **15**, von dem beide tautomeren Formen — die Thioform **15 A** bzw. die Mercaptoform **15 B** — in kristalliner Form* erhalten werden können.

Für die Spaltung des Thiopyranringes sprechen spektroskopische Befunde. So sind im NMR-Spektrum von **15 A, B** neben den Absorptionsbanden für die OH-, SH- bzw. NH-Gruppen nur noch die Signale der Protonen der Ethylgruppe bei 1,03 ppm (Triplett) und 2,42 ppm (Quartett) sowie die der Acetylgruppe bei 2,95 ppm (Singulett) vorhanden. Die charakteristischen Signale des Dimethylthiopyranringes von **7** fehlen.

Wie das IR-Spektrum zeigt, besteht das bei der alkalischen Spaltung von **7** aus der wäßrigen Lösung anfallende Produkt ausschließlich aus der Thioform **15 A**.

Kristallisiert man **15 A** aus aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Benzol um, so erhält man die Mercaptoverbindung **15 B** in kristalliner Form. Andererseits ist das Mercaptoderivat **15 B** durch Umkristallisieren aus polar protischen Lösungsmitteln (Wasser) wieder in die Thioform **15 A** rücküberführbar.



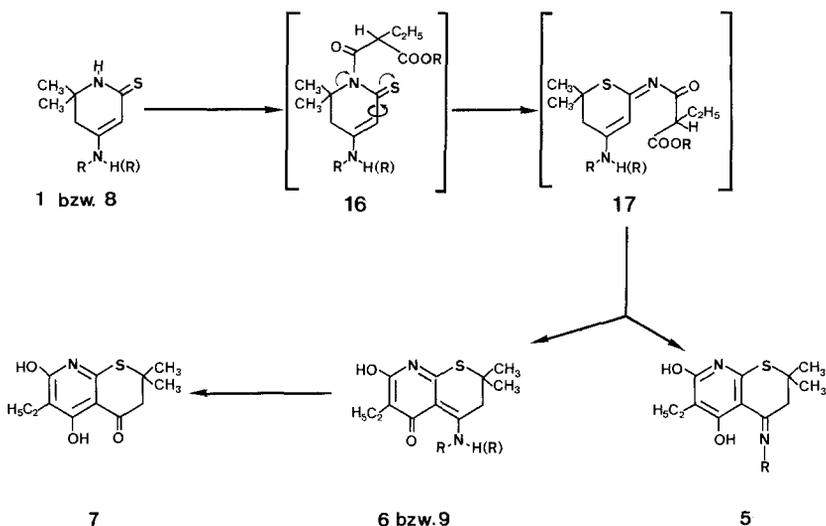
Das IR-Spektrum von **15 A** weist intensive Banden bei 3240 bzw. 2300—2700 cm^{-1} auf, die den NH- bzw. OH-Gruppen von **15 A** zuzuordnen sind. Im Doppelbindungsbereich sind 3 Banden (1620, 1590 und 1570 cm^{-1}) vorhanden. Umgekehrt finden sich im IR-Spektrum von **15 B** eine für die SH-Gruppe charakteristische Bande bei 2520 cm^{-1} sowie noch vier weitere bei 1655, 1610, 1570 und 1545 cm^{-1} . Hingegen ist eine NH-Valenzschwingung nicht zu beobachten.

* Vgl. die Keto—Enol-Tautomerie des 6,6-Dimethyl-4-hydroxy-2(1H)-pyridinthions bzw. -ons³.

Diskussion der Bildung von **5**, **6** und **7**

Von der *Dimroth*-Reaktion⁴ ist bekannt, daß das stärker basische exocyclische Heteroatom das als Ringglied fungierende schwächer basische Heteroatom verdrängt.

Unter dieser Voraussetzung muß für die Bildung von **5** und **6** aus 4-Alkylamino-2(1*H*)pyridinthionen **1** ein Mechanismus diskutiert werden, in welchem N-1 als schwächer basische Ringkomponente fungiert. Dies ist dann der Fall, wenn der Malonester **2** primär am N-1 der Pyridinthione **1** unter Acylierung angreift. Im Produkt **16** erfolgt dann Spaltung der Bindung zwischen N-1 und C-6 sowie Eintritt des Thioxoschwefels unter Angriff am C-6 in den Ring. Das nunmehr entstehende Imid **17** reagiert unter Acylierung der Kernstelle 3 des Thioxopyranringes zu **5** bzw. **6**.



Bei der Umsetzung von **8** mit **2** ist der analoge Vorgang anzunehmen, wobei sich über das Primärprodukt **16** und nachfolgende *Dimroth*sche Umlagerung von **16** zu **17** sowie anschließenden Ringschluß das Dimethylaminohydroxythiopyranopyridinon **9** bildet. Dieses ist offenbar unter den eingehaltenen Bedingungen nicht stabil und wird beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches durch das im Reaktionsmedium vorhandene Wasser sofort zum Dihydroxythiopyranopyridon **7** verseift. Versuche, **9** zu isolieren, sind bisher gescheitert.

Experimenteller Teil

Allgemeines zur Dünnschichtchromatographie, Fließmittel, NMR-, UV- und IR-Spektren sowie Säulenchromatographie: Vgl. 69. Mitt. dieser Reihe⁵. Überall, wo Summenformeln angegeben sind, wurde die Elementarzusammensetzung durch Analyse (C,H,N,S) bestätigt.

6-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyran[2,3-b]pyridin-4(3H)-on
(7)

A) 0,01 mol des betreffenden 4-Alkyliminothiopyranopyridindiols **5** bzw. 4-Alkylaminothiopyranopyridons **6** werden mit 60 ml 10%iger NaOH entweder 6 h bei Raumtemperatur (RT) unter Rühren belassen oder 20 min unter Rückfluß (RF) zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert und mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert, wobei **7** kristallin anfällt.

1. 3,08 g **5 a**; RF; Ausb. 2,2 g **7**.
2. 3,51 g **5 b**; RT; Ausb. 1,5 g **7**.
3. 3,42 g **5 c**; RF; Ausb. 2,3 g **7**.
4. 3,08 g **6 a**; RT; Ausb. 1,4 g **7**.
5. 3,51 g **6 b**; RF; Ausb. 2,1 g **7**.
6. 3,42 g **6 c**; RF; Ausb. 2,2 g **7**.

B) 3,68 g 4-Dimethylamino-2(1*H*)-pyridinthion **8** und 9,8 g **2** werden in 30 ml Brombenzol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 90%igem Ethanol durchgerieben, wobei 3,9 g **7** kristallisieren.

$C_{12}H_{15}NO_3S$. Nadeln (aus Butanol), Fp. 278°.

IR: 2700—2450 s; 1635 s; 1590 s.

NMR: (in *DMSO-d*₆, ohne Standard) CH_3 1,00 t, $J = 7$; $(CH_3)_2$ 1,45 s; CH_2 2,35 q, $J = 7$; CH_2 2,75 s; OH 12,30 s, b; OH 12,85 s.

Aminolyse von 7

A) 2,53 g (0,01 mol) **7** werden in 30 ml Isobutylamin 16 h bei 60°C am Ölbad gerührt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wird das ausgefallene 4-Isobutyliminoprodukt **5 a** (1,6 g) abfiltriert, das Filtrat im Vakuum am Rotavapor eingedampft und der Rückstand mit Ethanol verrieben, wobei 1,1 g eines Gemisches von **5 a** und **6 a** erhalten werden. Das Gemisch wird mit 30 ml einer 1 *N* 20%ig ethanolischer NaOH digeriert, wobei **5 a** in Lösung geht, während 0,8 g **6 a** ungelöst zurückbleiben.

4-Isobutylimino-2H-thiopyran[2,3-b]pyridin-5,7-diol 5 a

Prismen (aus Aceton), Fp. 235°; $C_{16}H_{24}N_2O_2S$.

IR: 2350—2750 m, 1630 s, 1585 s.

4-Isobutylamino-2H-thiopyran[2,3-b]pyridin-5(3H)-on 6 a

Nadeln (aus Ethanol), Fp. 194°; $C_{16}H_{24}N_2O_2S$.

IR: 3160 w, 2400—2800 m; 1620 m, 1595 m, 1757 s, 1515 s.

B) 2,53 g (0,01 mol) **7** werden in 40 ml Diethylaminoethylamin 16 h am Ölbad bei 60°C unter Rühren belassen. Anschließend wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Ethanol behandelt, wobei 2,4 g eines Gemisches von **5 b** und **6 b** kristallin anfallen. Man bringt dieses Gemisch auf eine Kieselgelsäule auf, eluiert zunächst **6 b** mit Chloroform und sodann **5 b** mit Aceton. Ausb. 1,5 g **6 b** und 1,4 g **5 b**.

4-(2-Diethylaminoethylimino)-2H-thiopyran[2,3-b]pyridin-5,7-diol 5 b

Stäbchen (aus Ethanol), Fp. 224°; $C_{18}H_{29}N_3O_2S$.

IR: 2800—2400 m, 1620 s, 1590 s.

*4-(2-Diethylaminoethylamino)-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-5(3H)on 6b*Nadeln (aus Ethanol), Fp. 163°; C₁₈H₂₉N₃O₂S.

IR: 3 140 m, 2 800—2 400 m, 1 620 m, 1 595 m, 1 575 s, 1 505 s.

C) 2,53 g (0,01 mol) **7** und 0,6 g Eisessig werden in 60 ml Benzylamin 16 h auf dem Ölbad auf 60°C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Benzylamin am Rotavapor im Hochvakuum verdampft und der Rückstand mit Ethanol verrieben, wobei 2,9 g eines Gemisches von **5c** und **6c** kristallisieren. Durch Umkristallisieren dieses Gemisches aus Ethanol werden zunächst 1,4 g **5c** und aus dem Filtrat nach **5c** durch Zugabe von Wasser 1,1 g **6c** erhalten.

*4-Benzylimino-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-5,7-diol 5c*Nadeln (aus Ethanol), Fp. 257°; C₁₉H₂₂N₂O₂S.

IR: 2 800—2 400 m, 1 625 s, 1 585 s.

NMR: CH₃ 1,00 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,45 s; CH₂ 2,40 q, *J* = 7; CH₂ 3,00 s; N—CH₂ 4,70 s; 5 *Ar* H 7,40 m; OH 11,50 b; OH 17,40 b.*4-Benzylamino-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-5(3H)-on 6c*Nadeln (aus Ethanol/Wasser), Fp. 231°; C₁₉H₂₂N₂O₂S.

IR: 3 160 w, 2 800—2 400 w, 1 625 s, 1 600 m, 1 570 s, 1 510 s.

NMR: CH₃ 1,00 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,40 s; CH₂ 2,65 q, *J* = 7; CH₂ 2,75 s; N—CH₂ 4,75 d, *J* = 6; 5 *Ar* H 7,35 m; NH 9,50 t; OH 14,80 s, b.*Isomerisierung von 4-Isobutylimino-2H-thiopyranopyridin-5,7-diol 5a*

350 mg **5a** werden in 30 ml Brombenzol 4 Tage unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren aus der Reaktionslösung 200 mg *4-Isobutylaminothiopyranopyridon 6a*. Im Filtrat nach **6a** sind dünnschichtchromatographisch noch **5a** und **6a** nachweisbar.

Hydrazinolyse von 7 bzw. 6a

0,01 mol **7** bzw. **6a** werden mit 15 ml des angegebenen Hydrazins und 20 ml Ethanol 6 h erhitzt. Beim Abkühlen fallen die Hydrazoneverbindungen **5** kristallin an, ansonsten wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit dem betreffenden Lösungsmittel durchgerieben.

1. 2,53 g **7** + Hydrazinhydrat 80%; Wasser; Ausb. 1,7 g **5d**.2. 3,08 g **6a** + Hydrazinhydrat 80%; Wasser; Ausb. 1,4 g **5d**.3. 2,53 g **7** + Methylhydrazin; Ausb. 2,7 g **5e**.4. 2,53 g **7** + *N,N*-Dimethylhydrazin; Ausb. 2,5 g **5f**.5. 3,08 g **6a** + *N,N*-Dimethylhydrazin; Ausb. 2,4 g **5f**.*6-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4(3H)-on-hydraton (5d)*Nadeln (aus 2-Propanol), Fp. über 320°; C₁₂H₁₇N₃O₂S.

IR: 3 380 s, 3 300 m, 2 800—2 400 m, 1 625 s, 1 555 m.

NMR: CH₃ 1,00 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,45 s; CH₂ 2,45 q, *J* = 7; CH₂ 2,80 s; NH₂ 6,12 s, b; OH 11,30 b; OH 14,30 s, b.

*6-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyranof[2,3-b]pyridin-4(3H)-on-methylhydrazon (5e)*Nadeln (aus 2-Propanol), Fp. 235°; C₁₃H₁₉N₃O₂S.

IR: 3 260 w, 2 800—2 400 m, 1 620 s, 1 580 s.

NMR: CH₃ 1,05 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,45 s; CH₂ 2,50 q, *J* = 7; CH₂ 2,77 s; N—CH₃ 2,95 s; NH 5,90 b; OH 14,20 s, b.*6-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyranof[2,3-b]pyridin-4(3H)-on-dimethylhydrazon (5f)*Stäbchen (aus 2-Propanol), Fp. 264°; C₁₄H₂₁N₃O₂S.

IR: 2 800—2 400 m, 1 630 s, 1 580 s.

NMR: CH₃ 1,15 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,48 s; CH₂ + N(CH₃)₂ 2,50—2,70; CH₂ 3,05 s; OH 14,75 s.*6-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyranof[2,3-b]pyridin-4(3H)-on-isopropylidenhydrazon (10)*Man beläßt 2,67 g (0,01 mol) **5d** in 50 ml Aceton 6 h bei Raumtemperatur unter Rühren und filtriert anschließend das ausgefallene **10** ab.Nadeln (aus Ethanol), Fp. 272,5°; C₁₅H₂₁N₃O₂S.

IR: 2 800—2 400 m; 1 630 s, 1 615 s, 1 570 s.

NMR: CH₃ 1,12 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,47 s; (CH₃)₂ 2,05 s + 2,12 s; CH₂ 2,58 q, *J* = 7; CH₂ 3,03 s; OH 14,60 s, b.*8-Ethyl-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-5,1,2,6-thiatriaza-acenaphthylen-7-ol (11a)*2,67 g (0,01 mol) **5d** werden in 100 ml Brombenzol am Wasserabscheider 24 h zum Sieden erhitzt. Der beim Erkalten der Reaktionslösung anfallende Niederschlag wird in 100 ml eines Chloroform/Ethanol-Gemisches (1:1) 10 min erwärmt und hierauf filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels fallen 1,4 g **11a** kristallin an.Stäbchen (aus 2-Propanol), Fp. 276° Z.; C₁₂H₁₅N₃OS.

IR: 3 090 m, 2 800—2 450 w, 1 635 s, 1 605 s, 1 575 s, 1 525 m.

NMR: CH₃ 1,20 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,50 s; CH₂ 2,60 q, *J* = 7; CH₂ 3,05 s; NH + OH 10,00—12,80.*8-Ethyl-7-methoxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-5,1,2,6-thiatriazaacenaphthylen (11b)*A) 1 g **13d** wird in 30 ml Brombenzol 24 h am Wasserabscheider erhitzt. Beim Abkühlen fallen 0,7 g **11b** kristallin an.B) 1,25 g **11a** werden zu einer Na-ethylatlösung (0,23 g Na und 100 ml absol. Ethanol) beigelegt, hierauf mit 3 g Methyljodid versetzt und die Reaktionslösung 6 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 2-Propanol durchgerieben, wobei 0,75 g **11b** kristallin anfallen.C) Bei der Hydrazinolyse von **12** mit 80%iger Hydrazinhydratlösung wird ebenfalls **11b** erhalten. Arbeitsvorschrift siehe bei **13d**.Nadeln (aus Essigsäureisoamylester), Fp. 265°; C₁₃H₁₇N₃OS.

IR: 3 120 m, 1 645 s, 1 610 m, 1 560 s.

NMR: CH₃ 1,21 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,57 s; CH₂ 2,75 q, *J* = 7; CH₂ 3,02 s; O—CH₃ 3,62 s; NH 11,57 s, b.

6-Ethyl-5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4(3H)-on (12)

A) Zu einer Lösung von 2,6 g NaOH in 30 ml Wasser werden zunächst 2,53 g (0,01 mol) **7** beigelegt, hierauf 5,1 g Dimethylsulfat zugetropft und der Ansatz 16 h bei Raumtemperatur unter Rühren belassen. Anschließend wird noch 2 h auf 70 °C erwärmt, nach dem Abkühlen mit konz. HCl auf pH 3 gebracht und das ausgefallte **12** abfiltriert. Ausb. 1,9 g **12**.

B) 2,53 g (0,01 mol) **7** werden in einer Na-ethylatlösung — hergestellt aus 0,28 g Na und 50 ml absol. Ethanol — gelöst, die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 40 ml absol. Aceton aufgenommen. Nach Zutropfen von 7 g Methyljodid wird der Ansatz 6 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren 1,8 g **12**.

C) 0,01 mol **13a** bzw. **14a** werden mit 50 ml 10%iger NaOH 2 h digeriert, wobei völlige Lösung eintritt. Hierauf wird mit konz. Salzsäure **12** ausgefällt.

1. 3,22 g **13a**; Ausb. 2,5 g **12**.

2. 3,22 g **14a**; Ausb. 2,4 g **12**.

Prismen (aus Aceton), Fp. 190°; C₁₃H₁₇NO₃S.

IR: 2800—2450 w; 1630 s, 1580 s.

NMR: CH₃ 1,08 t, *J* = 7; (CH₃)₂ 1,55 s; CH₂ 2,53 q, *J* = 7; CH₂ 2,84 s; O—CH₃ 3,59 s; OH 12,80 s.

Etherspaltung von 12

1 g **12** wird mit einer 48%igen Jodwasserstoffsäure 24 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung durch Zugabe von Na₂SO₃ entfärbt und mit konz. HCl auf pH 6 angesäuert. Der anfallende Niederschlag wird getrocknet und sodann mit 30 ml Chloroform digeriert, wobei 0,35 g **7** kristallin zurückbleiben.

*Darstellung von 13a und 14a**A) Durch Methylierung von 5a bzw. 6a*

In einer Na-ethylatlösung — hergestellt aus 0,26 g Na und 100 ml absol. Ethanol — werden 0,01 mol des betreffenden Thiopyranopyridins **5a** bzw. **6a** gelöst, hierauf mit 5 g Methyljodid versetzt und das Reaktionsgemisch 6 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und vom ungelösten NaI abfiltriert. Die Chloroformlösung wird auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und **13a** bzw. **14a** mit Chloroform eluiert.

1. 3,08 g **5a**; Ausb. 2,8 g **13a**.

2. 3,08 g **6a**; Ausb. 2,7 g **14a**.

B) Durch Aminolyse von 12

2,67 g (0,01 mol) **12** werden in 40 ml Isobutylamin 16 h auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird zur Trockne am Rotavapor eingedampft und mit 2-Propanol durchgerieben, wobei 3,1 g eines Gemisches von **13a** und **14a** kristallin anfallen. Das Gemisch wird in Chloroform gelöst und auf eine Kieselgelsäule aufgebracht; zunächst werden mit Chloroform 2,3 g **14a** und sodann mit Aceton 0,7 g **13a** eluiert.

6-Ethyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-4-(2-methylpropylimino)-3,4-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-5-ol (13a)

Prismen (aus Benzol/Petrolether), Fp. 158°; C₁₇H₂₆N₂O₂S.

IR: 2800—2450 w, 1625 s, 1585 s.

NMR: CH₃ + (CH₃)₂ 0,95—1,20 m; (CH₃)₂ 1,49 s; CH 2,00 m; CH₂ 2,58 q, J = 7; CH₂ 2,78 s; N—CH₂ 3,28 d, J = 7; OCH₃ 3,57 s; OH 17,78 s, b.

6-Ethyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-4-(2-methylpropylamino)-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-5(3H)-on (14a)

Stäbchen (aus Benzol/Petrolether), Fp. 126°; C₁₇H₂₆N₂O₂S.

IR: 3040 m, 1630 s, 1600 m, 1575 s, 1505 s.

NMR: CH₃ + (CH₃)₂ 0,95—1,20 m; (CH₃)₂ 1,42 s; CH 2,00 m; CH₂ 2,52 q, J = 7; CH₂ 2,77 s; N—CH₂ 3,33 t, J = 6; O—CH₃ 3,83 s; NH 15,30 b.

6-Ethyl-5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4(3H)-on-hydrazon (13d)

2,67 g (0,01 mol) **12** werden 3 h mit 15 ml 80%iger Hydrazinhydratlösung und 25 ml Ethanol bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Nach dem Abrotavapieren wird der Rückstand mit Ethanol/Wasser durchgerieben, wobei ein Gemisch von **13d** und **15** anfällt. Das Gemisch wird auf eine Kieselsäule aufgebracht und mit Chloroform/Benzol (3:1) werden zunächst 1,5 g **13d** und anschließend mit Chloroform/Ethanol (9:1) 0,6 g **11b** eluiert.

Stäbchen (aus Essigester), Fp. 233°; C₁₈H₁₉N₃O₂S.

IR: 3200 s, 2400—2800 m, 1645 w, 1600 s, 1520 s.

NMR: CH₃ 1,05 t, J = 7; (CH₃)₂ 1,45 s; CH₂ 2,55 q, J = 7; CH₂ 2,78 s; O—CH₃ 3,55 s; NH₂ 5,63 s, b; OH 14,20 s.

6-Ethyl-5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-thiopyrano[2,3-b]pyridin-4(3H)-on-methylhydrazon (13e)

2,67 g (0,01 mol) **12** und 10 g Methylhydrazin werden in 10 ml Ethanol 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich aus der Reaktionslösung 2,4 g **13e** kristallin ab.

Prismen (aus Ethanol/Wasser), Fp. 198°; C₁₄H₂₁N₃O₂S.

IR: 3280 s; 2800—2400 m, 1610 s, 1575 m, 1515 s.

NMR: CH₃ 1,10 t, J = 7; (CH₃)₂ 1,47 s; CH₂ 2,65 q, J = 7; CH₂ 2,75 s; N—CH₃ 3,03 d, J = 6; NH 4,80 m; OH 14,20 s.

1-(5-Ethyl-4,6-dihydroxy-2-thioxo-1,2-dihydro-3-pyridyl)-1-ethanon (15A) bzw. 1-(5-Ethyl-4,6-dihydroxy-2-mercapto-3-pyridyl)-1-ethanon (15B)

5,06 g (0,02 mol) **7** werden in 100 ml 20%iger KOH in N₂-Atmosphäre 6 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Ungelosten abfiltriert und die Lösung mit 6 N · HCl unter Eiskühlung angesäuert. Der anfallende Niederschlag wird in 150 ml Benzol aufgenommen und die Benzollösung mit 80 ml 2 N wäßriger NaOH durchgeschüttelt. Aus der alkalischen Lösung wird durch Zugabe von verdünnter Salzsäure das Tautomerengemisch **15A**, **15B** ausgefällt. Ausb. 2,6 g **15A**, **15B**.

Nadeln (aus Wasser bzw. aus Benzol), Fp. 165°; C₉H₁₁NO₂S.

IR (**15A**): 3240 s, 2700—2300 m, 1620 m, 1590 s, 1570 m.

IR (**15B**): 2700—2300 m, 2520 s, 1655 s, 1610 s, 1570 m, 1545 s.

NMR: CH₃ 1,03 t, J = 7; CH₂ 2,42 q, J = 7; CO—CH₃ 2,95 s; 2 × OH 9,50—10,40; SH 15,80 b.

Literatur

- ¹ *Zigeuner G., Schweiger K., Habernig D.*, Monatsh. Chem. **113**, 573 (1982).
- ² *Schweiger K., Habernig D., Schramm H.-W., Zigeuner G.*, Monatsh. Chem. **114**, 79 (1983).
- ³ *Zigeuner G., Schweiger K., Fuchsgruber A.*, Monatsh. Chem. **112**, 187 (1981).
- ⁴ *Wahren M.*, Z. Chem. **9**, 241 (1969).
- ⁵ *Schweiger K.*, Monatsh. Chem. **113**, 1283 (1982).