

Zur Chemie der 5-Alkylamino-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-one

Über Heterocyclen, 70. Mitt.

Klaus Schweiger, Dietmar Habernig, Hans-Wolfgang Schramm und
Gustav Zigeuner*

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

(Eingegangen 7. Juni 1982. Angenommen 23. Juni 1982)

*Chemistry of 5-Alkylamino-4-H-thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-4-ones*

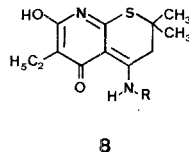
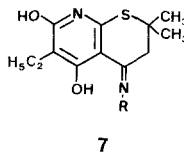
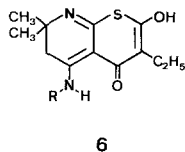
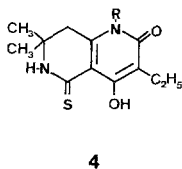
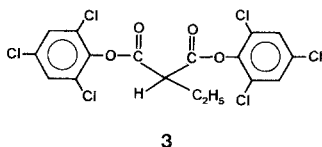
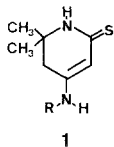
4-Alkylaminopyridinethiones·HCl (**1**·HCl) react with bis-trichlorethylmalonate (**3**) predominantly to 5-alkylamino-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridine-4-ones (**6**). With alcohols in the presence of acids at 25 °C **6** undergoes an alcoholysis to the corresponding alkyl-3-(2-thioxo-3-pyridyl)propionates (**9**). On heating in dilute alkali **6** is hydrolysed via 4-alkylamino-2-thioxopyridylpropylketones (**11**) to the tautomers, 4-hydroxy-2-thioxopyridylpropylketone (**12 A**) and 2-thioxo-3-(1-hydroxybutenyl)-4-piperidon (**12 B**), resp. On refluxing with alkali the ethyl-pyridylpropionate **9 a** is cyclized to the 1-alkyl-1,6-naphthyridine-2(1*H*)-one (**4 a**), but boiling in ethanolic acid hydrolyses **9 a** via the pyridylpropionic acid **10** to 4-alkyl-aminopyridylpropylketone (**11 a**). The latter can be transformed via the tautomers **12 A**, **B** and 2-methylthio-3-pyridylpropylketone (**13**) to the 4-hydroxy-3-butyrylpyridone (**14 A**) and its tautomer, 3-(1-hydroxy-butenyl)-piperidine-2,4-diones (**14 B**) resp. The structure of **14 A**, **B** is established by reaction of 4-isopropylamino-2(1*H*)-pyridone (**2**) with butanoylchloride to the 4-isopropylamino-3-butyrypyridone (**15**) and hydrolysis of **15** to the tautomers **14 A**, **B**.

[*Keywords:* 4-Alkylamino-2(1*H*)pyridinethiones·HCl, reaction with bistrichlorophenyl-ethylmalonate; Alkyl-3(2-thioxo-3-pyridyl)propionates; 4-Hydroxy-3-butyrylpyridone; 4-Hydroxy-2-thioxopyridylpropylketone; Tautomerism]

Einleitung

4-Alkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione (**1**) reagieren mit Ethylmalonsäure-bis(trichlorphenylester **3**¹ zu vier isomeren Verbindungen, nämlich 3-Ethyl-4-hydroxy-1-alkyl-7,7-dimethyl-5-thioxo-5,6,7,8-

tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1*H*)-onen (**4**), 3-Ethyl-2-hydroxy-5-alkylamino-7,7-dimethyl-6,7-dihydro-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-4-onen (**6**), 6-Ethyl-4-alkylimino-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-5,7-diolen (**7**) und 6-Ethyl-7-hydroxy-4-alkylamino-2,2-dimethyl-2*H*-thiopyrano[2,3-*b*]pyridin-5(3*H*)-onen (**8**).



Mit der Darstellung und Chemie der 7,7-Dimethylthiopyranopyridine (**6**) befaßt sich die vorliegende Arbeit.

Ergebnisse und Diskussion

Da die Thiopyranopyridinone **6a**, **b** bei der genannten Umsetzung nur in Ausbeuten um 20% entstehen, wurde nach einer besseren Darstellungsmethode gesucht und eine solche in der Einwirkung von **3** auf die Hydrochloride von **1a**, **b** gefunden.

Läßt man die Komponenten bei 167° im Vakuum reagieren, so entstehen, wie die Chromatogramme zeigen, vorwiegend die Thiopyranpyridinone **6a**, **b** neben wenig Naphthyridinen **4a**, **b**. Dagegen konnte die Bildung der 2,2-Dimethylthiopyranopyridine **7a**, **b** bzw. **8a**, **b** nicht beobachtet werden. Bei Aufarbeitung der Ansätze in inerten Lösungsmitteln werden die Thiopyranopyridinone **6a**, **b** in Ausbeuten von 87% bzw. 41% erhalten.

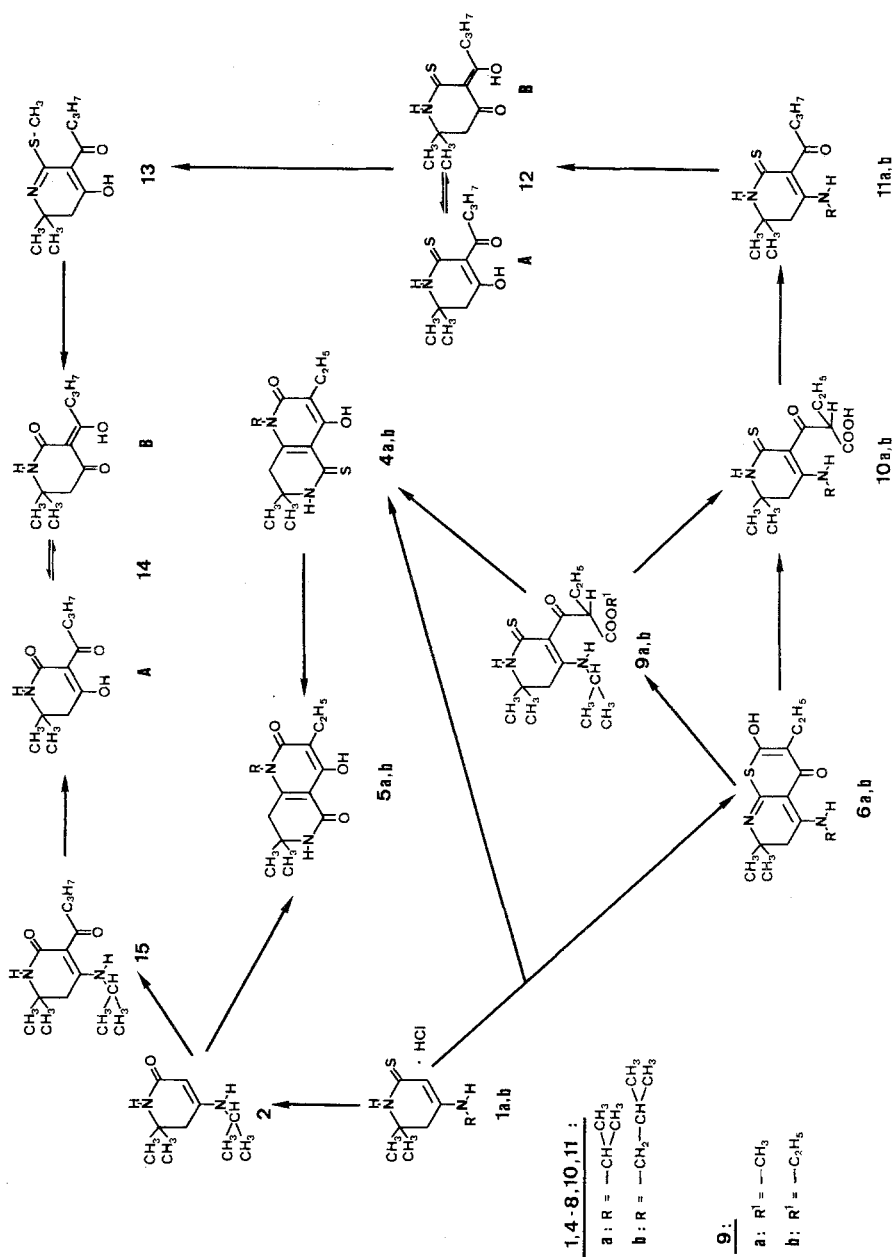
Zur Identifizierung von **4**, **6**, **7**, **8** sind die IR-Spektren auf Grund charakteristischer Banden, insbesondere im Doppelbindungsbereich, bestens geeignet¹. Im IR-Spektrum von **6a** findet man die NH-Gruppe bei 3160 cm⁻¹ die OH-Gruppe als schwache Absorption bei 2700—2400 cm⁻¹. Im Doppel-

bindungsbereich erscheinen drei charakteristische Banden bei 1600, 1565 und 1535 cm^{-1} , die den Ringdoppelbindungen bzw. der Carbonylgruppe zugeordnet werden können. Im Kernresonanzspektrum von **6a** finden sich die Signale für die Ethylgruppe in Pos. 3 als Triplett bei $\delta = 0,90$ ppm bzw. als Quartett bei 2,30. Die geminalen Methyle am C-7 erscheinen als Singulett bei 1,25, jene der Isopropylgruppe als Duplett bei 1,28. Das Resonanzsignal für die CH_2 -Gruppe (Pos. 6) liegt in Form eines Singuletts bei 2,95 vor, das des Methinprotons infolge Kopplung mit den benachbarten Methylen und der NH-Gruppe als Multipllett bei 4,10. Die OH-Gruppe wird als Singulett bei 8,95, die NH-Gruppe als Duplett bei 16,16 beobachtet. Auffallend ist, daß das Resonanzsignal für die OH-Gruppe bei Zugabe von 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure- d_4 -Natriumsalz als innerer Standard nicht mehr zu beobachten ist.

Das Thiopyranopyridinsystem von **6a, b** ist deutlich labiler als das Naphthyridinsystem von **4, 5**. Der Thiopyranring von **6a** unterliegt im sauren Medium der Alkoholyse bzw. im alkalischen Medium der Hydrolyse. Verreibt man die nach Umsetzung des Hydrochlorids **1a** mit Malonester **3** anfallende Schmelze bei Raumtemperatur mit Methanol oder Ethanol, so ist nicht das Thiopyranopyridinon (**6a**), sondern lediglich der 3-(4-Isopropylamino-2-thioxo-3-pyridyl)-2-ethyl-3-oxopropionsäuremethyl- bzw. -ethylester (**9a, b**) neben wenig Naphthyridinon (**4a**) isolierbar. Bei Behandlung von **6a** mit Methanol oder Ethanol und wenig Salzsäure bei Raumtemperatur bilden sich die Ester **9a, b** in hohen Ausbeuten.

Die angegebenen Strukturen der Pyridylpropionsäureester **9a, b** stehen in gutem Einklang mit den spektroskopischen Befunden: im einzelnen weist das IR-Spektrum von **9b** intensive Banden bei 3200 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} auf, die für die NH-Gruppe bzw. Estergruppierung charakteristisch sind. Ferner finden sich noch 4 Banden bei 1645 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} und 1515 cm^{-1} , die der Carbonylgruppe, der C=C-Doppelbindung sowie der Thioamidgruppe zugeordnet werden können. Im NMR-Spektrum von **9b** erscheinen neben allen Signalen, die für den 4-Isopropylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyridinring charakteristisch sind, noch zusätzlich die der Ethylgruppe bei 0,95 ppm und bei 2,00 als Triplett bzw. als Multipllett. Das Methinproton (in α -Stellung zur Carboxylgruppe) absorbiert als Triplett bei 5,75 die Methylprotonen finden sich als Singulett bei 3,70.

In wäßrigem Alkali gehen die Thiopyranopyridinone **6a, b** beim Erhitzen — wohl über die Pyridylpropionsäuren **10a, b** — in die 4-Alkylamino-3-pyridylpropylketone **11a, b** über, die bei längerer Reaktionszeit unter Hydrolyse der Alkylaminogruppe in Kernstelle 4 des Pyridinringes zum 4-Hydroxy-3-pyridylpropylketon **12A** bzw. seinem Tautomeren, dem 2-Thioxo-3-(1-hydroxybutyliden)-4-piperidinon **12B** weiterreagieren; nach 24 h fällt ein Gemisch von **11a, b** mit **12A, B** an; nach 42 h können nur mehr **12A, B** erhalten werden.



Das Vorliegen beider tautomeren Formen **12 A, B** wird durch spektroskopische Befunde gesichert*. Im NMR-Spektrum von **12 A, B** erscheinen die Signale der Protonen für die geminalen Methyle (Pos. 6), der NH- und der endständigen Ethylgruppe nur einmal in ganzer Intensität. Hingegen absorbieren die Methylenprotonen in Kernstelle 5 bzw. diejenigen der Butylseitenkette (in α -Stellung zur C=O von **12 A** bzw. der C=C von **12 B**) jeweils doppelt mit halber Intensität als Singulett bei 2,60 und 2,65 bzw. als Triplett bei 3,00 und 3,45. Als Ursache für die doppelte Absorption dieser Methylenprotonen muß das Vorhandensein beider Formen **A** und **B** nebeneinander angesehen werden. Ebenfalls doppelt mit je halber Intensität ist die Hydroxylgruppe von **12 A, B** vorhanden. Sie erscheint auf Grund der Tieffeldverschiebung durch die benachbarte Carbonylgruppe bei 16,30 und 18,10 als Singulett.

Versuche, die 4-Isopropylaminopropionsäureester **9 a, b** über die β -Ketocarbonsäure **10 a** in das 4-Isopropylaminopyridylpropylketon (**11 a**) überzuführen, sind lediglich im sauren Milieu gelungen. Beim Erhitzen des Propionsäureethylesters **9 b** in wäßrigen Alkalien cyclisiert dieser durch Angriff der Isopropylaminogruppe in Pos. 4 an der Estergruppierung unter Abspaltung von Ethanol zum 3-Ethyl-4-hydroxy-5-thioxo-1,6-naphthyridin-2(1*H*)-on (**4 a**), welches jedoch sofort unter Hydrolyse der Thioxogruppe (vgl.¹) zum 3-Ethyl-4-hydroxy-1,6-naphthyridin-2,5(1*H*,6*H*)-dion (**5 a**) weiterreagiert**.

Zum Beweis der Struktur von **11 a, b** und damit auch der Struktur der 7,7-Dimethylthiopyranpyridinone **6 a, b** wurde das über den Ester **9 b** erhaltene 4-Isopropylamino-3-pyridylpropylketon (**11 a**) der alkalischen Hydrolyse zum 4-Hydroxy-3-pyridylpropylketon (**12 A, B**) unterworfen. **12 A, B** reagiert mit Methyljodid zum 2-Methylthio-3-pyridylpropylketon (**13**), welches beim Erhitzen in wäßrigem Alkali in das 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-3-(1-oxobutyl)-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridon (**14 A**) bzw. sein Tautomeres, das 6,6-Dimethyl-3-(1-hydroxybutenyl)-2,4-piperidindion (**14 B**) übergeht.

In Analogie zu **12 A, B** sind auch im Kernresonanzspektrum des Tautomerengemisches **14 A, B** die Methylenprotonen in Kernstelle 5 sowie die der CH₂-Gruppe 2 der Butylseitenkette (in α -Stellung zur C=O von **14 A** bzw. zur C=C von **14 B**) jeweils doppelt als Singulett bzw. Triplett mit halber Intensität, alle übrigen Signale jedoch nur einmal in voller Intensität vorhanden.

* Vgl. die Keto—Enol-Tautomerie von 4-Hydroxy-2(1*H*)-pyridinthionen- bzw. -onen².

** Bei primärer Verseifung der Estergruppierung von **9 b** müßten die Ketone **11 a** bzw. **12 A, B** entstehen; eine primäre Verseifung der Thioxogruppe von **9 b** ist auszuschließen; 4-Alkylaminopyridinthione **1** bzw. 4-Alkylamino-2-thioxopyridylmethylketone reagieren mit wäßr. Alkali unter Verseifung der Alkylaminogruppe zu entsprechenden 4-Hydroxypyridinthionen^{2,5}. Zur Darstellung von 1,6-Naphthyridindionen **5** aus 4-Alkylaminopyridonen s. Lit.¹.

Die Struktur des Oxobutylpyridons **14 A** bzw. des Hydroxybutenylpiperidindions **14 B** wurde durch folgende Synthese gesichert: Bei Behandlung von 4-Isopropylaminodihydro-2(1*H*)-pyridon (**2**) mit Propionylchlorid in Gegenwart von AlCl_3 entsteht 4-Isopropylamino-3-butyryl-2-(1*H*)-pyridon (**15**)*.

Für die Struktur von **15** und gegen andere — prinzipiell mögliche — Formeln spricht das NMR-Spektrum, in dem die geminalen Methyle (Pos. 6) und die Methylprotonen (Pos. 5) als Singulets bei 1,30 und 2,55 ppm erscheinen. Die Isopropylaminogruppe absorbiert als Duplett bei 1,30 ppm (6*H*) bzw. Multiplett (1*H*) bei 3,80, die beiden NH-Protonen finden sich bei 5,75 und 12,60 ppm. Anstelle des für in Position 3 unsubstituierten Pyridone typischen Vinylprotons sind jedoch die Signale des Oxobutylrestes vorhanden.

Beim Erhitzen in wäßrig ethanolischer Kalilauge wird das Isopropylaminobutyrylpyridon zum 4-Hydroxy-3-oxobutylpyridon (**14 A**) bzw. seinem Tautomeren, dem 3-Hydroxybutenylpiperidindion (**14 B**) verseift. Die auf beiden Wegen erhaltenen Tautomerengemische **14 A, B** sind identisch.

Experimenteller Teil

Allgemeines zur Dünnschichtchromatographie, Fließmittel, NMR- und IR-Spektren: Vgl. 68. Mitt. dieser Reihe, exper. Teil¹. Bei den von sämtlichen hier beschriebenen Substanzen angefertigten Analysen stimmten die berechneten mit den gefundenen Werten gut überein.

I. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung der 4-Alkylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthion Hydrochloride **1** mit Ethylmalonsäure-bis-(trichlorphenylester) **3**

Das entsprechende 4-Alkylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthion (**1**) wird in der äquimolaren Menge 0,6*N* ethanolischer HCl gelöst. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Aceton durchgerieben, das kristallin angefallene Hydrochlorid abfiltriert und im Vakuum bei 40° getrocknet. Das so erhaltene Hydrochlorid wird mit der äquimolaren Menge Ethylmalonester **3** durch direkte Schmelze bei einer Ölbadtemperatur von 167° zur Reaktion gebracht, wobei das Reaktionsgefäß über ein augesetztes CaCl_2 -Rohr 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 Verbindungen beschrieben — verschieden aufgearbeitet.

* 4-Alkylaminodihydro-2(1*H*)-pyridone gehen allgemein bei Behandlung mit Säurechloriden und AlCl_3 in entsprechenden Alkylpyridylketone über. Vgl. 3-5.

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

Ansatz: 4,69 g **1a** · HCl; 9,8 g **3**; 35 min; Ausb.: 5,1 g **6a**.

Das erkaltete Reaktionsprodukt wird 3 mal mit je 100 ml Ether durchgerieben. Der kristalline Rückstand wird in 20 ml Chloroform gelöst und sodann 3 mal mit je 50 ml 2 *N* Natronlauge ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Chloroform durchgeschüttelt und dann unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure neutralisiert, wobei **6a** kristallin anfällt. C₁₅H₂₂N₂O₂S. Gelbe Prismen aus Aceton/Ethanol. Schmp.: 263–264°.

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

Ansatz: 2,48 g **2a** · HCl; 4,9 g **3**; 10 min; Ausb.: 1,2 g **6b**.

Das erkaltete Reaktionsprodukt wird mit Chloroform/Ether angerieben, der kristalline Rückstand in 50 ml 2 *N* NaOH gelöst, die alkalische Lösung mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt und dann unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure neutralisiert. Hierbei fällt **6b** kristallin an. C₁₆H₂₄N₂O₂S. Gelbe Prismen aus Aceton/Chloroform/Ether. Schmp.: 256,5–258,5°.

2-Ethyl-3-(4-isopropylamino-6,6-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-2-thioxo-3-pyridyl)-3-oxo-propionsäuremethylester **9a**

Ansatz: 4,69 g **1a** · HCl; 9,8 g **3**; 35 min; Ausb.: 4,4 g **9a**.

Die erkaltete Reaktionsschmelze wird 12 h mit 30 ml Methanol bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich **9a** kristallin abscheidet. C₁₆H₂₆N₂O₃S. Farblose Nadeln aus 2-Propanol. Schmp.: 187°.

2-Ethyl-3-(4-isopropylamino-6,6-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-2-thioxo-3-pyridyl)-3-oxo-propionsäureethylester **9b**

Ansatz: 4,69 g **1a** · HCl; 9,8 g **3**; 35 min; Ausb.: 4,1 g **9b**.

Nach dem Erkalten wird die Reaktionsschmelze 12 h mit Ethanol durchgerieben, wobei **9b** kristallin anfällt. C₁₇H₂₈N₂O₃S. Farblose Nadeln aus 2-Propanol. Schmp.: 174°.

II. *Hydrolyse bzw. Alkoholyse der 5-Alkylamino-2-hydroxythiopyrano[2,3-b]pyridinone* **6a**, **b**, *der 3-(4-Isopropylamino-3-pyridyl)-3-oxo-propionsäureester* **9a**, **b**, *und des 1-(4-Isopropylamino-3-pyridyl)butan-1-ons* **11**

Das entsprechende Thiopyrano[2,3-b]pyridinon (**6**) wird in 30 ml 2 *N* KOH 42 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen schüttelt man die alkalische Lösung 3 mal mit je 30 ml Chloroform durch und säuert hierauf unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure an, wobei das Pyridylpropylketon **12A** bzw. das Butenylpiperidinon **12B** kristallin anfällt.

a) 2,94 g **6a**; Ausb.: 1,2 g **12A**, **B**.

b) 3,08 g **6b**; Ausb.: 1,1 g **12A**, **B**.

2,94 g 5-Isopropylaminothiopyrano[2,3-b]pyridinon (**6a**) werden in 50 ml des angegebenen Alkohols suspendiert, 1 ml konz. Salzsäure beifügt und die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur unter Rühren belassen. Anschließend wird im Vakuum das Lösungsmittel zur Hälfte entfernt und zurückbleibende Ester **9** abfiltriert.

a) Methanol; Ausb.: 2,9 g **9a**.

b) Ethanol; Ausb.: 3,2 g **9b**.

Der angegebene Pyridylpropionsäureester (**9**) wird in 60 ml Wasser und 15 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 1 ml konz. Salzsäure eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Sodann werden weitere 20 ml Ethanol zur Reaktionslösung beigelegt und noch 2 h bei Siedetemperatur belassen. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fällt das 1-(4-Isopropylamino-3-pyridyl)butan-1-on **11 a** kristallin an.

a) 3,3 g **9 a**; Ausb.: 0,7 g **11 a**.

b) 3,4 g **9 b**; Ausb.: 0,9 g **11 a**.

3,4 g Pyridyloxopropionsäureethylester (**9 b**) werden in 30 ml 5% Kalilauge 15 h erhitzt. Hierauf wird unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure neutralisiert, wobei das 1-Isopropyl-1,6-naphthyridin-2,5(1*H*,6*H*)dion **5 a** kristallin anfällt. Ausb.: 1,7 g **5 a**.

2,68 g 1-(4-Isopropylamino-2-thioxo-3-pyridyl)butan-1-on (**11 a**) werden in 15 ml 8%iger Natronlauge 18 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die alkalische Lösung 3 mal mit je 20 ml Chloroform durchgeschüttelt und sodann unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure das Tautomerengemisch **12 A**, **B** ausgefällt.

1-(4-Isopropylamino-6,6-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-2-thioxo-3-pyridyl)butan-1-on 11 a

$C_{14}H_{24}N_2OS$. Farblose Plättchen aus verd. Ethanol. Schmp.: 157°.

1-(4-Hydroxy-6,6-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-2-thioxo-3-pyridyl)-butan-1-on 12 A bzw. 3-(1-Hydroxybutenyl)-6,6-dimethyl-2-thioxopiperidin-4-on 12 B

$C_{11}H_{17}NO_2S$. Farblose Prismen aus verd. Ethanol. Schmp.: 91-93°.

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

Das so erhaltene Naphthyridindion **5 a** ist mit dem auf anderen Wegen erhaltenen Produkt **5 a**¹ nach IR- und NMR-Spektrum sowie Schmelzpunkt identisch.

III. *1-(4-Hydroxy-6,6-dimethyl-2-methylthio-5,6-dihydro-3-pyridyl)-butan-1-on 13*

1,27 g Pyridon **12 A** bzw. Piperidinon **12 B** werden in 10 ml Chloroform aufgeschlämmt, mit 4 g Methyljodid versetzt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 52 h unter Rühren belassen. Hierauf wird die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der ölig amorphe Rückstand mit Wasser durchgerieben, wodurch Kristallisation eintritt. Ausb.: 0,98 g (73%) **13**. $C_{12}H_{19}NO_2S$. Gelbliche Prismen aus Essigester/Petrolether. Schmp.: 112°.

IV. *3-Butyryl-4-isopropylamino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridon 15*

Zu einer Lösung von 1,6 g $AlCl_3$ in 20 ml Nitrobenzol werden unter Eiskühlung 1,2 g Buttersäurechlorid zugetropft. Danach werden 1,82 g Pyridon **2 a** portionsweise zugegeben und der Ansatz 16 h bei Raumtemperatur unter Rühren belassen. Man verdünnt sodann die Reaktionslösung mit 30 ml Chloroform und wäscht die organische Phase mit Wasser neutral. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Essigester durchgerieben, wobei das 3-Butyrylpyridon **15** kristallin anfällt. Ausb.: 1,7 g **15**. $C_{14}H_{24}N_2O_2$. Gelbliche Nadeln aus Essigester. Schmp.: 156°.

V. 3-Butyryl-4-hydroxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)pyridon **14 A** bzw. 3-(1-Hydroxybutenyl)-6,6-dimethylpiperidin-2,4-dion **14 B**

a) 2,52 g 3-Butyrylpyridon (**15**) und 4 g KOH werden in 20 ml 50%igem Ethanol 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung im Vakuum auf 10 ml wird mit konz. Salzsäure unter Eiskühlung auf *pH* 3 angesäuert und das kristallin anfallende Tautomerengemisch **14 A, B** abgesaugt. Ausb.: 1,4 g **14 A, B**.

b) 4,40 1-(4-Hydroxy-2-methylthio-3-pyridyl)butan-1-on (**13**) werden in 25 ml 8%iger Natronlauge 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert und unter Kühlung mit konz. Salzsäure auf *pH* 3 angesäuert. Das Tautomerengemisch **14 A, B** fällt hierbei kristallin an. Ausb.: 1,6 g **14 A, B**. $C_{11}H_{17}NO_3$. Farblose Nadeln aus Wasser. Schmp.: 95°.

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 verschiedenen Substanzklassen angegeben.

IR-Spektren

Wellenzahlen in cm^{-1} (s = stark; m = mittelstark; w = wenig intensiv).

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

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

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

9 a: 3 200 (s); 1 740 (s); 1 645 (m); 1 620 (w); 1 570 (s); 1 515 (s).

11 a: 3 170 (s); 1 605 (m); 1 565 (s); 1 515 (s).

12 A, B: 3 250 (s); 2 300—2 700 (w); 1 720 (w); 1 665 (m); 1 655 (s); 1 520 (s).

13: 3 320 (s); 1 620 (s); 1 600 (s); 1 520 (s).

14 A, B: 3 180 (s); 1 740 (w); 1 650 (m); 1 630 (s); 1 550 (m).

15: 3 290 (s); 3 260 (m); 1 640 (s); 1 580 (s); 1 560 (m).

NMR-Spektren

δ in ppm (s = Singulett; d = Duplett; t = Triplett; q = Quartett; m = Multiplett; b = breit; *J* = Kopplungskonstante in Hertz).

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

5 a: 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 (q), *J* = 7; CH_2 3,00 (s); CH 4,60—5,50 (m); NH 7,25 (b); OH 12,70 (s).

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

9 a: CH_3 0,95 (t), *J* = 7; $(CH_3)_2-CH$ 1,30 (d), *J* = 7; $(CH_3)_2$ 1,35 (s); CH_2-CH 2,00 (m); CH_2 2,60 (s); O— CH_3 3,70—3,70 (s); CH 3,75 (m); CO— CH 5,75 (t), *J* = 7; NH 7,70 (s, b); NH— CH 11,85 (d).

11 a: CH_3 0,95 (t), *J* = 7; $(CH_3)_2-CH$ 1,30 (d), *J* = 7; $(CH_3)_2$ 1,40 (s); CH_2 1,70 (m); CH_2 2,60 (s); CH_2-CO , 3,40 (t), *J* = 7; $CH-(CH_3)_2$ 3,75 (m); NH 7,85 (s, b); NH— CH 12,95 (d).

12 A, B: CH_3 1,00 (t), *J* = 7; $(CH_3)_2$ 1,35 (s); CH_2 1,70 (m); CH_2 2,60 (s) + 2,65 (s); CH_2-CO 3,00 (t), *J* = 7; $CH_2-C(OH)=C$ 3,45 (t), *J* = 7; NH 7,75 (b); OH 16,30 (s) + 18,10 (s).

13: CH_3 0,95 (t), *J* = 7; $(CH_3)_2$ 1,35 (s); CH_2 1,60 (m); S— CH_3 2,30 (s); CH_2 2,50 (s); CH_2-CO 2,95 (t), *J* = 7; OH 5,45 (s, b).

14 A, B: CH₃ 1,10 (t), $J = 7$; (CH₃)₂ 1,45 (s); CH₂ 1,80 (m); CH₂ 2,65 (s) + 2,70 (s); CH₂—CO 3,10 (t), $J = 7$; CH₂—C(OH)=C 3,50 (t), $J = 7$; NH 7,85 (b); OH 16,55 (s) + 18,30 (s).

15: CH₃ 0,95 (t), $J = 7$; (CH₃)₂—CH 1,30 (d); (CH₃)₂ 1,30 (s); CH₂ 1,65 (m); CH₂ 2,60 (s); CH₂—CO 3,00 (d), $J = 7$; CH 3,80 (m); NH 5,75 (s, b); NH—CH 12,60 (b).

Literatur

- ¹ Zigeuner G., Schweiger K., Habernig D., Monatsh. Chem. **113**, 573 (1982).
- ² Zigeuner G., Schweiger K., Fuchsgruber A., Monatsh. Chem. **112**, 187 (1981).
- ³ Zigeuner G., Schweiger K., Monatsh. Chem., in Vorbereitung.
- ⁴ Lintschinger W.-B., Dissertation 1973, Universität Graz, Institut für Pharmazeutische Chemie.
- ⁵ Grabner W., Diplomarbeit 1980, Universität Graz, Institut für Pharmazeutische Chemie.