

Über 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione

Über Heterocyclen, 45. Mitt.

Von

Gustav Zigeuner, W.-Bernd Lintschinger, Alfred Fuchsgruber
und Krystyna Kollmann

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 4. Juli 1975)

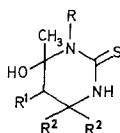
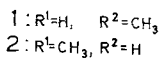
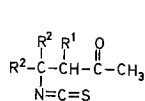
4-Alkylamino- and 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridine- thiones

Heating 1-alkyl- or 1-aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinethiones **5, 6** in an inert medium causes rearrangement to 4-alkylamino- (4-arylamino-) 5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinethiones **11, 12**, probably via the methylene form **29**, by thermal heterolysis of the N₁/C₂ bond and exchange of the alkylamino (aryl-amino) group 1 through the carbon atom of the methylene group 6. The aminodihydropyridinethiones **11**, which can be regarded as cyclic derivatives of 3-aminothiocrotonamide, react with bistrichlorophenylmalonate under diacylation, and with formaldehyde and primary amines to yield aminodialkyl products of the enamine system, tetrahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxopyrido[4,3-*b*]pyridine-2(1*H*)-ones **13, 14** and hexahydro-7,7-dimethylpyrido[4,3-*d*]pyrimidine-5(6*H*)-thiones **18, 19, 21** respectively. H₂O₂ converts **11** to the corresponding 4-aminodihydro-2(1*H*)-pyridones **22**, which can be reconverted into **11** with P₄S₁₀. **11** reacts with alkyl halides to 2-alkylthiodihydropyridines **23, 24, 25**. The mechanism of the methylpyrimidine—pyridine rearrangement is discussed.

1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-6-methyldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione (**5, 6**) unterliegen im sauren Medium der Umlagerung zu 2-Alkylamino- bzw. 2-Arylamino-4*H*-1,3-thiazinen **10**¹, wobei die Umwandlung unter Hydratisierung von **5, 6** zu den 6-Hydroxytetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen **3, 4**, Ringöffnung zu den Thioureidoketonen **7, 8** sowie Ringschluß zu den 2-Alkylamino- bzw. 2-Arylamindihydro-6-hydroxy-4*H*-1,3-thiazinen **9** und Dehydratisierung von **9** zu **10** erfolgt¹. Gänzlich anders verhalten sich 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidin-

thione **5**, **6** beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln; hier tritt Umlagerung zu 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthionen **11**, **12** ein².

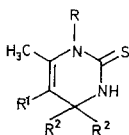
Im Rahmen von Untersuchungen über Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **5**, **6** konnte gezeigt werden³, daß sich beim Erhitzen von Isothiocyanatoketonen (**1**, **2**) mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen in inerten Lösungsmitteln 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **5**, **6** bilden.



3,4

3 a-p wie 11 a-p

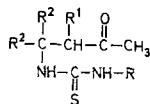
4 q-t wie 12 q-t



5,6

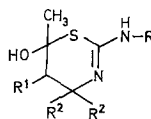
5 a-p wie 11 a-p

6 q-t wie 12 q-t

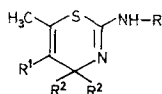


7: R¹=H, R²=CH₃

8: R¹=CH₃, R²=H



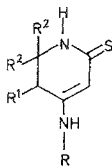
9



10

Überraschender Weise konnte jedoch bei einem derartigen Versuch, bei welchem Diäthylaminoäthylamin und **1** 7 Tage in siedendem Xylol zur Reaktion gebracht wurden, nicht das Pyrimidin **5 g**, sondern ein Isomeres isoliert werden, das sich als das 4-(2'-Diäthylaminoäthyl)-amino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthion **11 g** erwies. Weitere diesbezügliche Untersuchungen zeigten folgendes Bild. Allgemein entstehen 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12** bei Umsetzung primärer aliphatischer bzw. aromatischer Amine mit β-Isothiocyanatoketonen (**1**, **2**) in inerten Lösungsmitteln bei höheren Temperaturen bzw. längeren Reaktionszeiten, als sie zur Synthese von **5**, **6** notwendig sind, wobei die primär entstehenden Tetrahydro-6-hydroxy-2(1*H*)-pyrimidinthione **3**, **4** zu Dihydroverbindungen **5**, **6** dehydratisiert³ und diese dann zu 4-Aminodihydropyridinthionen **11**, **12** umgelagert werden.

Dementsprechend bilden sich 4-Aminopyridinthione **11**, **12** auch beim Erhitzen der jeweiligen Tetrahydro-6-hydroxy-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **3**, **4** sowie der Dihydro-6-methyl-2(1*H*)-pyrimidinthione **5**, **6** im inerten Medium; so konnten u. a. **3 a**, **b—d**, **4 q—t** bzw. **5 a—d**,



11,12

11 a—p: $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ **12 q—t**: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$

11 a: $R = CH_3$

12 q: $R = CH_3$

b: $R = CH_2CH=CH_2$

r: $R = C_2H_5$

c: $R = n-C_4H_9$

s: $R = n-C_3H_7$

d: $R = i-C_4H_9$

t: $R = n-C_4H_9$

e: $R = n\text{-Hexyl}$

f: $R = CH_2CH_2CN$

g: $R = CH_2CH_2NEt_2$

h: $R = (CH_2)_2C_6H_5$

i: $R = CH_2C_6H_5$

j: $R = C_6H_5$

k: $R = o-C_6H_4CH_3$

l: $R = p-C_6H_4CH_3$

m: $R = o-C_6H_4OCH_3$

n: $R = p-C_6H_4OCH_3$

o: $R = o-C_6H_4Cl$

p: $R = p-C_6H_4Cl$

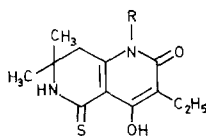
j, **6 q** durch Kochen in Benzol, Toluol, Xylol, Dimethylformamid, Tetramethylharnstoff usw. in die 4-Alkyl- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11 a—d**, **f—j**, **12 q—t** übergeführt werden.

4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12** sind cyclische Derivate des 3-Aminothiocrotonsäureamides mit einem charakteristischen chemischen Verhalten. So sind sie gegenüber der Einwirkung von wäßrigen Säuren bzw. Alkalien unter üblichen Hydrolysebedingungen weitgehend indifferent*. Phenole, wie 2,4- oder 2,6-Xylenol

* Der β -Aminocrotonsäureäthylester, ein den 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthionen **11**, **12** verwandtes lineares Enaminocarbonsäurederivat, wird durch wäßr. NaOH in der Wärme zu NH_3 , CO_2 , Äthanol und Aceton gespalten: *C. Duisberg*, Ann. Chem. **213**, 177 (1882). Analoge Stabilitätsunterschiede bestehen zwischen den linearen und cyclischen β -Ureidocrotonestern; hierüber wird noch ausführlich berichtet werden.

Das β -Aminocrotonsäureäthylesterhydrochlorid wird durch Wasser in Ammonchlorid und Acetessigester zerlegt. *J. N. Collie*, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 445 (1887).

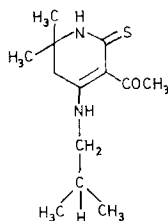
greifen **11 a, b, i, j** — im Gegensatz zu **5 a, j**³ — beim Erhitzen in wäßrig-alkohol. Salzsäure unter analogen Bedingungen nicht an. Mit Äthylmalonsäurebis-(2,4,6-trichlorphenylester) reagieren 4-Aminodihydropyridinthione **11 d, i** unter Angriff an der NH-Gruppe in **4** sowie der nucleophilen Kernstelle **3** zu 1-Alkyl-3-äthyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxopyrido[4,3-*b*]pyridin-2(1*H*)-onen **13, 14***. Bei Einwirkung von Acetylchlorid und Aluminiumchlorid auf **11 d** findet lediglich Acylierung der Kernstelle **3** unter Bildung von **16** statt**.



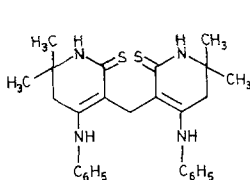
13: R = *i*-C₄H₉

14: R = CH₂C₆H₅

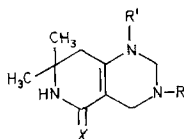
15: R = H



16



17



18: R = CH₃, R' = CH₂C₆H₅, X = S

19: R = R' = CH₂C₆H₅, X = S

20: R = R' = CH₂C₆H₅, X = O

21: R = CH₂C₆H₅, R' = C₆H₅, X = S

Versuche, das 4-Anilinodihydro-2(1*H*)-pyridinthion **11 j** mit Paraformaldehyd und Piperidinhydrochlorid in das entsprechende 3-Dialkylaminomethylderivat überzuführen, sind insofern fehlgeschlagen, als unter den eingehaltenen Reaktionsbedingungen Weiterreaktion zum 4,4'-Dianilino-5,5',6,6'-tetrahydro-6,6',6'-tetramethyl-3,3'-methylendipyridin-2(1*H*),2'(1'*H*)-di-thion **17** eintritt. Mit Methyl- bzw. Benzylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd reagieren die 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **11 i, j** unter Aminoalkylierung der Kernstelle **3** und der NH-Gruppe **4** zu den Hexahydro-7,7-dimethylpyrido[4,3-*d*]pyrimidin-5(1*H*)-

* Zur Reaktion von linearen Enaminocarbonsäureestern bzw. Enaminoketonen mit Kohlensuboxid vgl. *E. Ziegler* und *F. Hradetzky*, *Mh. Chem.* **95**, 1247 (1964); zusammenfassende Darstellung vgl. *E. Ziegler*, *Chimia* **24**, 62 (1970); *Th. Kappe* und *E. Ziegler*, *Angew. Chem.* **86**, 529 (1974).

** **11 d** verhält sich hier analog den cycl. Enaminoketonen. Vgl. *G. H. Alt* und *A. J. Speziale*, *J. Org. Chem.* **29**, 798 (1964).

thionen **18**, **19**, **21***. 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-6-methyldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione (**5 a, j**) werden bei gleicher Behandlung unter Aminoalkylierung der Kernstelle 5 und der Methylgruppe 6 in 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-3,4,4 a,5,6,7-hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-thione übergeführt³.

Ebenso wie bei Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen **5**^{3, 4} wird die Thioxogruppe der 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12** sowie die des Hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-5(6*H*)-thions **19** durch Einwirkung von H₂O₂ im alkalischen Medium gegen Sauerstoff ausgetauscht. So konnten die 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydrodimethyl-2(1*H*)-pyridinone **22/1—22/9** sowie das Hexahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-5(6*H*)-on **20** erhalten werden.

Das 1,3-dinucleophile Enaminsystem der 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridone **22** ist analog **11**, **12** cyclisierenden Substitutionen zugänglich; hierüber wird später berichtet werden⁵.

Die 4-Alkyl- bzw. 4-Arylamino-Gruppe von **22/2**, **22/4** ist ebenso wie diejenige von **11 d, i** gegenüber der Hydrolyse im alkalischen bzw. sauren Medium unter üblichen Bedingungen indifferent. Durch Einwirkung von P₄S₁₀ auf **22/3** kann **11 h** wieder erhalten werden.

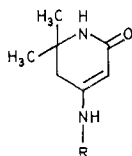
In Analogie zu Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen **5**⁶ tritt bei Einwirkung von Alkylhalogeniden auf **11** S-Alkylierung zu den Salzen der 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydro-2-alkylthio-6,6-dimethylpyridine **23—25** ein; u. a. konnte mit 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid das Hydrochlorid des S-[2-(5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-o-methoxyphenylaminopyridin)]-thioessigsäuredimethylamides **25/10** erhalten werden.

Die Methylthiogruppe von **23—25** kann durch primäre bzw. sekundäre Amine ersetzt werden, wobei N-substituierte 2,4-Diaminodihydropyridine **26**, **27** entstehen; unter bestimmten Bedingungen tritt bei Einwirkung von primären Aminen auf **23** zusätzlich noch Austausch der 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-Gruppe ein (**28**). Schließlich kann auch die Alkylamino- bzw. Arylamino-Gruppe der Dihydropyridinthione **11**, **12**

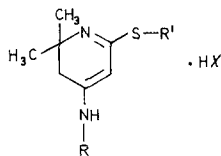
* Analoge Aminodialkylierungen von Enaminoabkömmlingen wurden im hiesigen Arbeitskreis am Beispiel des Tetrahydrospiro-[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-thions bzw. -ons sowie am 3-Benzylhexahydro-2(1*H*)-chinazolinon beobachtet. Vgl. G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich, *Mh. Chem.* **101**, 1686 (1970); G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, l. c. **101**, 1731 (1970); G. Zigeuner, V. Eisenreich und W. Immel, l. c. **101**, 1745 (1970).

Aminomethylierungen von Enaminen cyclischer β-Dicarbonylverbindungen haben H. J. Roth und H.-E. Hagen, *Arch. Pharmaz.* **304**, 331 (1971) beschrieben. Bei Einwirkung von Hydrochloriden sek. Amine und Paraformaldehyd auf die Enamine der Dihydroresoreins bzw. Dimedons erhielten die Autoren entsprechende 2-Dialkylaminomethyl-derivate; mit den Hydrochloriden prim. Amine und Paraformaldehyd entstehen die jeweiligen 5-Hydroxyhexahydrochinazoline.

bei Umsetzung mit Aminen in der Hitze durch andere Aminoreste ersetzt werden. Über die genannten Aminierungsreaktionen wird später noch ausführlich berichtet werden⁷.



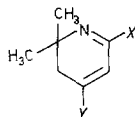
22



23, 24, 25

22/1: R = Allyl	23 : R' = CH ₃ , X = J	24 : R' = Benzyl, X = Br	25 : R = CH ₂ CONMe ₂ , X = Cl
22/2: R = Isobutyl	23/1 : R = Allyl		
22/3: R = Phenäthyl	23/2 : R = Isobutyl	24/2: R = Isobutyl	
22/4: R = Benzyl	23/3 : R = Phenäthyl	24/4: R = Benzyl	
22/5: R = Phenyl	23/5 : R = Phenyl		
22/6: R = o-Tolyl	23/6 : R = o-Tolyl		
22/7: R = p-Tolyl	23/7 : R = p-Tolyl		
22/8: R = o-Chlorphenyl	23/8 : R = o-Chlorphenyl		
22/9: R = p-Chlorphenyl	23/10: R = o-Methoxyphenyl	25/10: R = o-Methoxyphenyl	

Eine weitere interessante Austauschreaktion ist bei Einwirkung von Acetamidin · HCl auf das 3-Äthyl-1-isobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxopyrido[4,3-*b*]pyridin-2(1*H*)-on (13) zu beobachten; unter Ersatz der Isobutylaminogruppe durch eine Aminogruppe entsteht das 3-Äthyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxopyrido[4,3-*b*]pyridin-2(1*H*)-on (15).

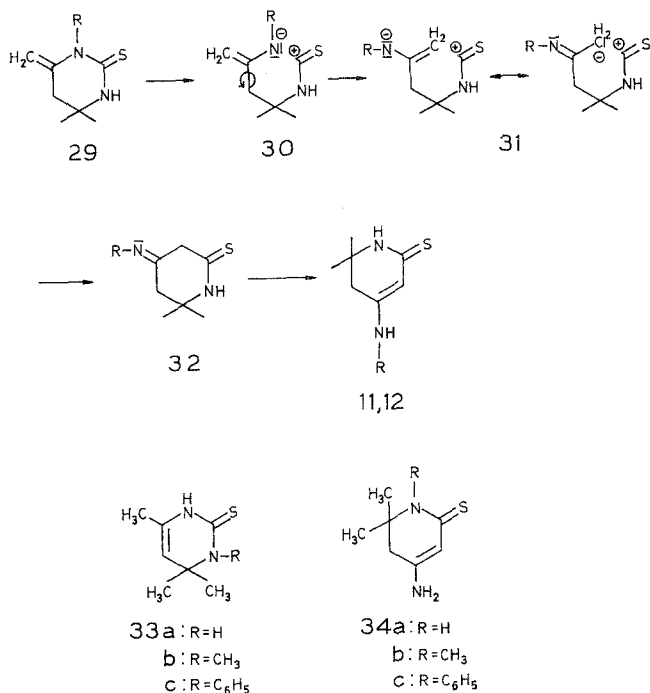


- 26: X = NH-R, Y = NH-R¹
 27: X = NRR, Y = NH-R¹
 28: X = Y = NH-R²

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das chemische Verhalten der 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione 11, 12 mit der angegebenen Struktur gut vereinbar ist.

Als Primärschritt der Umlagerung von 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen 5, 6 in 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione 11, 12 kann nach den bisherigen Ergebnissen die thermische Heterolyse der Bindung zwischen dem Kohlenstoff 2 und

dem Stickstoff 1 der Methylenform **29***,³ angesehen werden. Im entstehenden Zwitterion **30** ist Rotation zum Zwitterion **31** möglich, welches schließlich zum Iminopyridin **32** ringgeschlossen wird; **32** isomerisiert sich dann zu **11**, **12**. Maßgeblich für das Eintreten der Heterolyse scheint neben der Ausbildung der Methylenform **29** auch die Substitution am N-1 zu sein. Alkyl- bzw. Arylreste stabilisieren durch + *I*- bzw. *M*-Effekte das Amidanion **30** und erleichtern so die Ablösung des N-1 vom C-2 in **29****.



Für die gemachten Aussagen zum Verlauf der Umwandlung von **5**, **6** in **11**, **12** spricht folgendes: Während 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-

* Über die Tautomerie von **5** und **29** wurden umfangreiche spektroskopische Untersuchungen durchgeführt; ebenso über Tetrahydro-6-hydroxy- bzw. Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione, ihre 1- bzw. 3-Alkyl- sowie 1- bzw. 3-Arylderivate (**3—6**, **33**); hierüber, wie auch über weitere Spektren der 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12** sowie ihrer Abkömmlinge **13—15**, **18—25** wird in nächster Zeit ausführlich berichtet werden. *G. Zigeuner* und *A. Fuchsgruber*, in Vorbereitung.

** Neueste Ergebnisse deuten darauf hin, daß das Zwitterion **30** in das entsprechende 2-Alkylamino-4-isothiocyanato-1-buten übergeht und dann erst Ringschluß zu **32** erfolgt. Hierüber wird in Kürze berichtet werden; *G. Zigeuner* und *K. Schweiger*, unveröffentlicht.

2(1*H*)-pyrimidinthione **5** stets im Gleichgewicht mit der Methylenform **29** vorliegen^{3,*}, ist diese Erscheinung an den in Kernstelle 1 nicht substituierten Dihydropyrimidinthionen **33 a, b, c** nicht nachweisbar*. **33 a, b, c** gehen nach unseren bisherigen Untersuchungen auch bei höheren Temperaturen, als sie zur Umlagerung der beschriebenen 1-Alkyl- bzw. 1-Arylverbindungen **5, 6** in **11, 12** notwendig sind, nicht in die entsprechenden 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **34 a, b, c** über**.

Saure oder alkalische Hydrolyse kann als Primärschritt der Umlagerung von **5, 6** in **11, 12** ausgeschlossen werden. Einerseits geht die Umlagerung von **5, 6** in **11, 12** sowohl in absol. Toluol bzw. Xylol als auch in absol. Dimethylformamid vor sich, andererseits wird z. B. **5 a** durch wäßriges Alkali unter üblichen Hydrolysebedingungen nicht verändert, während wäßrige Säure **5 a** in der von *Unkovskii* et al.¹ beschriebenen Weise in das entsprechende Thiazin (**10**) überführt; die Bildung von **11 a** konnte hier nicht beobachtet werden⁸.

In der Literatur sind formal analoge Reaktionen zur Umlagerung von **5, 6** in **11, 12** bekannt. 6-Methylpyridine werden nach Teilhydrierung im alkalischen Medium durch Behandlung mit wäßrigen Säuren in 2-Cyclohexen-1-one übergeführt⁹ bzw. geben bei Reduktion mit Ameisensäure als Nebenprodukte 2-Cyclohexen-1-one oder deren Folgeprodukte¹⁰. 2-(2'-Oxoalkyl)-1,3,5-triazine lagern sich im wäßrigen Medium in der Hitze in 4-Acylaminopyrimidine um¹¹. In all diesen Fällen tritt primär hydrolytische Ringspaltung zu Oxoverbindungen ein, die sekundär eine cyclisierende Aldolkondensation eingehen. Der Mechanismus der Umwandlung des 2,4,6-Trimethyl- bzw. 2,4,6-Triäthyl-1,3,5-triazins in die entsprechenden 4-Aminopyrimidine¹², die unter extrem hohem Druck in Methanol mit NH₃ in mäßigen Ausbeuten erfolgt, ist nicht geklärt.

Spektren***,†

In Verbindung mit den chemischen Befunden sprechen vor allem spektroskopische Untersuchungen für die Struktur der 4-Alkylamino-

* Vgl. Fußnote auf S. 161.

** Aus **33 a** und *DMF* bildet sich nach 24stdg. Erhitzen bei 180° im Autoklaven das 5,6-Dihydro-4-dimethylamino-6,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridinthion; hier findet unter Eingreifen des *DMF* in die Reaktion Aminolyse der Bindung zwischen C-6 und N-1 von **33 a** und dann erst Umlagerung zum genannten Dihydropyridinthion statt. Der gleiche Vorgang wurde auch an anderen Dihydropyrimidin-2(1*H*)-thionen **5, 6** beobachtet. *G. Zigeuner, K. Schweiger und Kr. Kollmann* unveröffentlicht; vgl. auch Diss. *Kr. Kollmann*, Univ. Graz 1974.

*** In der vorliegenden Arbeit sind nur spektroskopische Daten angeführt, soweit sie zur Charakterisierung der angegebenen Struktur **11, 12** unbedingt notwendig sind.

† Vgl. Fußnote * auf S. 161.

bzw. 4-Arylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12**. 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **5**, **6** unterliegen nach Untersuchungen im hiesigen Arbeitskreis* der Methyl—Methylen-Tautomerie (**5**, **6** und **29**). Je nach Versuchsbedingungen liegt der Anteil der exocyclischen Doppelbindungsform (**29**) zwischen 10% und 50%. Die Tautomerie äußert sich im Kernresonanzspektrum z. B. im Falle der Verbindung **5 a** in einer charakteristischen Abnahme der integralen Absorption der Signale für das olefinische Proton der Kernstelle 5 ($T = 5,20$ ppm) und der CH_3 -Gruppe in Pos. 6 ($T = 8,05$ ppm) und dem Auftreten neuer Signale bei $T = 5,55$ ppm und $T = 5,75$ ppm für die Methylen-Gruppe in Stellung 6 bzw. bei $T = 7,55$ ppm für die endocyclische CH_2 -Gruppe in Pos. 5. Das NH -Proton der Methylform liegt bei $T = 1,60$ ppm, jenes der Methylenform bei $T = 1,40$ ppm. Die IR-Spektren der 1-Alkyl- bzw. 1-Aryldihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione **5**, **6** weisen im Doppelbindungsbereich zwei Banden um 1690 cm^{-1} bzw. 1640 cm^{-1} auf, die der Ring- bzw. der exocyclischen Doppelbindung zuzuordnen sind. Die variierenden Intensitäten der beiden Banden stehen in direktem Zusammenhang mit der Abnahme der integralen Absorption der Signale im Kernresonanzspektrum für das olefinische Proton in Kernstelle 5 sowie die Methylgruppe in Stellung 6 (**5**, **6**) bzw. deren Zunahme für die Signale der exocyclischen und endocyclischen Methylen-Gruppe in den Positionen 6 und 5 (**29**). Die Lage der Bande für die Ringdoppelbindung im IR-Spektrum (1690 cm^{-1}) bzw. des Signals für das olefinische Proton in Stellung 5 ($T = 5,20$ ppm) ist jeweils sehr stabil, von der Art des Substituenten am N-1 durchwegs unabhängig und von großem diagnostischen Interesse zur Identifizierung 1-substituierter Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione. Die UV-Maxima der Verbindungen **5**, **6** liegen zwischen 270 und 280 nm.

Der Übergang von der Dihydropyrimidin- (**5**, **6**) in die Dihydropyridinstruktur (**11**, **12**) bringt erwartungsgemäß charakteristische Änderungen hinsichtlich des spektroskopischen Verhaltens mit sich. Am Beispiel der Umwandlung der Verbindung **5 a** in **11 a** sind diese folgendermaßen zu beschreiben: Im Kernresonanzspektrum von **11 a** sind ein Signal für ein weiteres NH -Proton bei $T = 3,10$ ppm (Quartett, $J = 7$ Hz), eine NCH_3 -Gruppe bei $T = 7,30$ ppm (Dublett, $J = 7$ Hz; Kopplung verschwindet bei D_2O -Abtausch) sowie ein Signal für ein olefinisches Proton (Pos. 3) bei $T = 4,90$ ppm zu beobachten. Die Signale für die CH_3 -Gruppe in Stellung 6 und des Protons am C-5 in **5 a** fehlen. Das IR-Spektrum erscheint im Bereich zwischen 1600 cm^{-1} und 1700 cm^{-1} ohne Absorption, während zwischen 1500 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} das Auftreten zweier neuer Banden zu beobachten ist, über deren Zuordnung in einer

* Vgl. Fußnote * auf S. 161.

gesonderten Mitteilung diskutiert wird*. Das Absorptionsmaximum im UV-Spektrum liegt bei 333 nm.

Diese Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit der gegebenen Struktur der 4-Aminodihydro-pyridin-2(1*H*)-thione **11**, **12** und werden durch spektroskopische Untersuchungen am Methylketon **16** weiter erhärtet. Im IR-Spektrum von **16** liegt die Absorptionsbande der C=O-Gruppe des Acetylrestes bei 1600 cm⁻¹. Eine solche Frequenzverminderung ist charakteristisch für α,β -ungesättigte β -Aminoketone¹³. Im NMR-Spektrum erfährt das NH-Proton durch die Einführung der Acetylgruppe in Pos. 3 eine Tieffeldverschiebung (nach $T = -2,00$ ppm). Beide Effekte sprechen eindeutig für das Vorliegen einer Enamingruppierung in den Verbindungen **11**, **12** und sind daher als Strukturbeweis für die 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12** anzusehen.

Experimenteller Teil

1. 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione **11**, **12**

a) 0,03 Mol Isothiocyanatopentanon **1**, **2** werden mit 0,03 Mol des jeweiligen primären aliphatischen bzw. aromatischen Amins in 100 ml Lösungsmittel (*LM*) am Wasserabscheider unter Rückfluß bis zur Beendigung der Umlagerung zum Sieden erhitzt; nach dem Abkühlen fallen die Pyridinthione **11**, **12** meist kristallin an. Zur Erhöhung der Ausbeuten wurde die Mutterlauge im Vak. eingeeengt und die gegebenenfalls ölig anfallende Substanz meist mit Alkohol zur Kristallisation gebracht.

b) Man erhitzt 5 g des jeweiligen Dihydropyrimidin-2(1*H*)-thions **5**, **6** in 100 ml Lösungsmittel bis zur Beendigung der Reaktion, zieht das Lösungsmittel im Vak. ab und bringt den oft ölig anfallenden Rückstand durch Anreiben mit Alkohol zur Kristallisation.

c) 2 g Tetrahydro-6-hydroxy-2(1*H*)-pyrimidinthion **3**, **4** werden in 80 ml Dimethylformamid (*DMF*) bis zur Beendigung der Reaktion unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das *DMF* im Vak. entfernt und der ölige Rückstand durch Anreiben mit Äthanol oder Isopropylalkohol zur Kristallisation gebracht (vgl. Tab. 1).

2. 3-Äthyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroxy-7,7-dimethyl-5-thioxopyrido-[4,3-*b*]pyridin-2(1*H*)-one **13**, **14**, **15**²

a) **13**. 2,12 g **11 d** und 4,91 g Äthylmalonsäurebis(2,4,6-trichlorphenylester) werden in 35 ml Brombenzol bei 200° (Badtemp.) 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; nach Abziehen des Brombenzols im Vak. und mehrfachem Auskochen des Rückstandes mit je 100 ml Petroläther (*PÄ*) wird **13** aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 193°, Ausb. an Rohprodukt 40%.

C₁₆H₂₄N₂O₂S. Ber. C 62,30, H 7,84, N 9,08, S 10,40.
Gef. C 62,30, H 7,84, N 9,26, S 10,39.

b) **14**. 2,46 g **11 i**, 4,91 g Äthylmalonsäurebis(2,4,6-trichlorphenylester) und 35 ml Brombenzol werden wie sub a) 2½ Stdn. erhitzt und

* Vgl. Fußnote * auf S. 161.

Tabelle 1. 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyridinthione 11, 12

	Methode	LM	t	Ausb., %	umkrist. aus	Schmp.	Summenformel ^b
11 a	b, c	Xylol	3 Tage	60	<i>EtOH</i>	263°	C ₈ H ₁₄ N ₂ S
11 b	a	n-Hexanol	4 Tage	60	<i>MeOH</i>	230—232°	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ S
	b, c	<i>DMF</i>					
11 c	b	<i>DMF</i>	2 Tage	47	<i>EtOH</i>	244°	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ S
11 d	a	Xylol	3 Tage	17	C ₆ H ₆	259°	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ S
	b	<i>DMF</i>					
11 e	a	Xylol	16 Stdn.	20	<i>EtOH</i>	213°	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ S
11 f	a	^a	6 Tage	40	C ₆ H ₆ / <i>MeOH</i>	246—248°	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ S
	b	Toluol					
11 g	a	Xylol	5 Stdn.	70	C ₆ H ₆	204—206°	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ S
	b	<i>TMH</i> *					
11 h	a	Xylol	4,5 Tage	45	C ₆ H ₆	193—195°	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ S
	b	Xylol					
11 i	a	Xylol	9 Tage	45	<i>MeOH</i>	234°	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ S
	b	Xylol					
11 j	a	Xylol	8 Tage	70	<i>MeOH</i>	234°	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S
	b	Xylol					
11 k	a	Xylol/ <i>DMF</i>	24 Stdn.	44	<i>DMF</i>	280—281°	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ S
11 l	a	Xylol	18 Stdn.	49	<i>EtOH</i>	248—250°	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ S
11 m	a	Xylol/ <i>DMF</i>	24 Stdn.	63	<i>EtOH</i>	187—189°	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS
11 n	a	Xylol	2 Tage	58	<i>EtOH</i>	203—205°	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS
11 o	a	Xylol/ <i>DMF</i>	3 Tage	45	<i>EtOH</i>	284—285°	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ SCI
11 p	a	Xylol	2 Tage	64	<i>EtOH</i>	245—247°	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ SCI
12 q	a	<i>DMF</i>	2 Tage	60	<i>IpOH</i>	198°	C ₇ H ₁₂ N ₂ S
12 r	b, c	<i>DMF</i>	3 Tage	55	<i>EtOH/EE</i> **	228°	C ₈ H ₁₄ N ₂ S
12 s	c	<i>DMF</i>	3 Tage	59	<i>EtOH/EE</i> **	223°	C ₉ H ₁₆ N ₂ S
12 t	c	<i>DMF</i>	3 Tage	46	<i>IpOH/EE</i> **	165°	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ S

^a Xylol/Cyclohexanol 5 : 1.^b Zur Sicherstellung der Summenformel wurden C, H und N, in vielen Fällen auch S bestimmt.* *TMH* = Tetramethylharnstoff.** *EE* = Essigester.

aufgearbeitet. Ausb. 30% (Rohprodukt), gelbe Stäbchen aus Methanol, Schmp. 230—231°.

$C_{19}H_{22}N_2O_2S$. Ber. N 8,25, S 9,46. Gef. N 8,22, S 9,45.

c) **15**. Man erhitzt 1,54 g **13** und 4,7 g Acetamidin · HCl nach gutem Durchmischen 2 Stdn. auf 210°, schüttelt mit warmem Wasser aus und kristallisiert aus Methanol/Aceton um. Gelbe Nadeln, die sich beim Erhitzen über 300° zersetzen, Ausb. (Rohprodukt) 20%.

$C_{12}H_{16}N_2O_2S$. Ber. C 57,12, H 6,39, N 11,10, S 12,71.
Gef. C 57,00, H 6,29, N 10,90, S 12,64.

3. 3-Acetyl-5,6-dihydro-4-isobutylamino-6,6-dimethyl-2(1H)pyridinthion (**16**)

3 g **11 d**, 3,3 g Acetylchlorid, 2,5 g $AlCl_3$ und 30 ml Nitrobenzol werden $3\frac{1}{2}$ Tage gerührt. Nach Entfernung des Nitrobenzols im Vak. wird der Rückstand umkristallisiert. Gelbe Balken, Schmp. 189—191°, Ausb. (Rohprodukt) 35%.

$C_{13}H_{22}N_2OS$. Ber. N 11,01, S 12,60. Gef. N 11,19, S 12,70.

4. 4,4'-Dianilino-5,5',6,6'-tetrahydro-6,6,6',6'-tetramethyl-3,3'-methylen-dipyridin-2(1H)2'(1'H)-dithion (**17**)

Man erhitzt 2,3 g **11 j** mit 0,38 g Paraformaldehyd und 1,22 g Piperidin · HCl in 20 ml *n*-Propanol und 10 ml Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden. Beim Erkalten fällt **17** kristallin an. Stäbchen aus *n*-Butanol, Schmp. 258°.

$C_{27}H_{32}N_4S_2$. Ber. C 68,03, H 6,77. Gef. C 67,91, H 6,78.

5. Hexahydro-7,7-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-thione **18**, **19**, **21**

a) 1-Benzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-3,7,7-trimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-5(1H)-thion-Hydrochlorid (**18**)

Man erhitzt 2,46 g **11 i**, 2,15 g 35proz. Formaldehyd-Lösung, 0,68 g Methylamin · HCl in 50 ml Äthanol 7 Stdn. zum Sieden, filtriert vom ausgefallenen Paraformaldehyd ab, engt im Vak. zur Trockene ein, zieht in der Hitze mit 100 ml Wasser aus und kristallisiert den Rückstand aus Benzol/Methanol um. Stäbchen, Schmp. 231°, Ausb. (Rohprodukt) 15%.

$C_{17}H_{24}ClN_3S$. Ber. N 12,44, S 9,49, Cl 10,49.
Gef. N 12,42, S 9,58, Cl 10,72.

b) 1,3-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-7,7-dimethylpyrido[4,3-d]pyrimidin-5(1H)-thion (**19**)

2,46 g **11 i**, 2,15 g 35proz. Formaldehyd-Lösung, 1,44 g Benzylamin · HCl und 50 ml Äthanol wie sub 5a). Nadeln aus Methanol/Butanol (1 : 1 : 1), Schmp. 218—220°, Ausb. (Rohprodukt) 15%.

$C_{23}H_{27}N_3S$. Ber. C 73,17, H 7,21. Gef. C 73,10, H 7,21.

c) 3-Benzyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-7,7-dimethyl-1-phenylpyrido[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-thion-Hydrochlorid (**21**)

2,3 g **11 j**, 1,44 g Benzylamin · HCl, 2,15 g 35proz. Formaldehyd-Lösung und 50 ml Äthanol werden 5 Stdn. wie sub 5a) behandelt und analog aufge-

arbeitet. Platten aus Benzol/Propanol/Methanol (3 : 1 : 1), Schmp. 198 bis 200°, Ausb. (Rohprodukt) 70%.

$C_{22}H_{26}ClN_3S$. Ber. N 10,51, S 8,02, Cl 8,86.

Gef. N 10,51, S 7,89, Cl 8,75.

6. 1,3-Dibenzyl-2,3,4,6,7,8-tetrahydro-7,7-dimethyl-pyrido[4,3-d]pyrimidin-5(1H)-on (**20**)

3,2 g **19** werden in einer Lösung von 3 g KOH in 25 ml absol. Äthanol suspendiert und unter Rühren tropfenweise mit 20 ml 30proz. H_2O_2 ver-

Tabelle 2. 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridone **22**

	<i>t</i>	Schmp., °C	Ausb., %	Summenformel
22/1	54 Stdn.	200—202 ^a	70	$C_{10}H_{16}N_2O^*$
22/2	65 Stdn.	247 ^b	90	$C_{11}H_{20}N_2O^*$
22/3	20 Stdn.	217—219 ^c	30	$C_{15}H_{20}N_2O^*$
22/4	108 Stdn.	224—226 ^d	45	$C_{14}H_{18}N_2O^*$
22/5	20 Stdn.	256—258 ^c	53	$C_{13}H_{16}N_2O^*$
22/6	10 Stdn.	266—268 ^a	45	$C_{14}H_{18}N_2O^*$
22/7	6 Stdn.	216—217 ^a	46	$C_{14}H_{18}N_2O^*$
22/8	10 Stdn.	257—258 ^a	60	$C_{13}H_{15}N_2OCl^*$
22/9	9 Stdn.	216—217 ^a	57	$C_{13}H_{15}N_2OCl^*$

^a Aus *EtOH*.

^b Aus 80proz. *MeOH*.

^c Aus *EtOH/H_2O*.

^d Aus *MeOH/H_2O*.

* Durch exakt stimmende C, H und N-Werte gesichert.

setzt, wobei die Temp. nicht über 45—50° steigen soll. Nach 12 Stdn. Rühren bei 20° wird das überschüss. H_2O_2 mit $Na_2S_2O_5$ zerstört, das Reaktionsgemisch auf pH 7 gebracht und **20** durch Zugabe von 450 ml Wasser gefällt. Nadeln aus 40proz. Methanol, Schmp. 165—167°, Ausb. 2 g.

$C_{23}H_{27}N_3O$. Ber. C 76,42, H 7,53, N 11,62.

Gef. C 76,37, H 7,57, N 11,64.

7. 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridone **22/1—9**

Man suspendiert **11 b, d, h—l, o, p** in einer Lösung von 2 g KOH in 25 ml Äthanol, versetzt unter Rühren tropfenweise innerhalb von 6 Stdn. mit 30proz. H_2O_2 , wobei die Temp. nicht über 35° steigen soll. Nach längerem Rühren bei 20° wird K_2SO_4 abfiltriert, das Filtrat zur Zerstörung des überschüss. H_2O_2 mit $Na_2S_2O_5$ versetzt und das Reaktionsprodukt mit 250 ml Wasser unter Rühren ausgefällt (vgl. Tab. 2).

Tabelle 3. 4-Alkyl- bzw. 4-Arylamino-2-alkylthio-5,6-dihydro-6,6-dimethylpyridinhydrojodide bzw. -bromide 23, 24

	Methode	RX	Zeit	angerieben mit	umkrist. aus	Schmp., °C	Ausb., %	Summenformel*
23/1	B	CH ₃ J	3 Stdn.		EtOH	125—127 ^a	100	C ₁₁ H ₁₈ N ₃ S · HJ
23/2	A	CH ₃ J	15 Stdn.	Benzol/MeOH 10/1	EtOH	143—145 ^a	38	C ₁₂ H ₂₂ N ₃ S · HJ
23/3	A	CH ₃ J	15 Stdn.		EtOH	143—145 ^a	100	C ₁₆ H ₂₄ N ₃ S · HJ
23/5	A	CH ₃ J	15 Stdn.		MeOH	223—225 ^b	100	C ₁₄ H ₁₈ N ₃ S · HJ
23/6	B	CH ₃ J	3 Stdn.		H ₂ O	205—206 ^c	74	C ₁₃ H ₂₀ N ₃ S · HJ
23/7	B	CH ₃ J	2 Stdn.	Aceton	H ₂ O	178—180 ^c	74	C ₁₅ H ₂₀ N ₃ S · HJ
23/8	A	CH ₃ J	3 Stdn.		H ₂ O	174—177 ^c	64	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ SCl · HJ
23/10	B	CH ₃ J	5 Stdn.	Aceton	H ₂ O	185—187 ^c	62	C ₁₅ H ₂₀ N ₃ OS · HJ
24/2	B	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3 Stdn.	Benzol/MeOH 2/1	EtOH	175—177 ^a	45	C ₂₁ H ₂₄ N ₃ S · HBr
24/4	B	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3 Stdn.	Benzol/MeOH 2/1	EtOH	125—126 ^a	18	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ S · HBr

^a Aus EtOH.^b Aus MeOH.^c Aus H₂O.

* Durch N- und S-Bestimmung gesichert.

8. 4-Alkyl- bzw. 4-Arylamino-2-alkylthio-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-pyridinhydrojodide bzw. -bromide **23**, **24**

a) Man fügt 0,015 Mol Methyljodid bzw. Benzylbromid unter Rühren zu einer Suspension von 0,01 Mol **11 b**, **d**, **h—m**, **o** in 50 ml Aceton, wobei **11 b**, **d**, **h—m**, **o** nach 5—10 Min. in Lösung gehen. Nach längerem Rühren bei 20° werden Aceton und überschüss. Alkylhalogenid im Vak. abgedampft, der Rückstand mit verschiedenen Lösungsmitteln durchgerieben und umkristallisiert (vgl. Tab. 3).

b) Die oben angegebenen Komponenten werden im Lösungsmittel unter Rückfluß erhitzt und wie sub 8a) aufgearbeitet.

9. *S*-[2-(5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-*o*-methoxyphenylaminopyridin)]-thioessigsäuredimethylamid-Hydrochlorid (**25/10**)

2,62 g **11 m** und 2,42 g 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid werden in 50 ml Aceton 48 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand mit Aceton/Äther 1:1 durchgerieben, wobei **25/10** anfällt. Prismen aus Äthanol, Schmp. 162—164°, Ausb. 69%.

$C_{18}H_{26}ClN_3OS$. Ber. C 58,76, H 7,12. Gef. C 58,71, H 7,29.

10. NMR-Spektren: (*T*-Werte in ppm, bez. auf Trimethylsilylpropan-sulfonsäure-Na-Salz als inneren Standard).

11 a: NH-1 1,87^b; NH 3,10^a; =CH-3 4,90^s; CH₂-5 7,70^s; NCH₃ 7,30^d; 2 CH₃ 8,75^s ppm.

11 d: NH-1 2,05^b; NH 3,25^b; =CH-3 4,80^s; NCH₂ 7,10^t; CH₂-5 7,70^s; CH 8,10^m; 2 CH₃-6 8,75^s; 2 CH₃ 9,05^d ppm.

13: OH — 3,75^b; NH — 0,50^b; NCH₂ 6,60^t; CH₂-8 + CH₂CH₃ 7,40 bis 7,80^{b, m}; CH 8,00^m; 2 CH₃-6 8,65^s; 2 CH₃ 8,95^d ppm + CH₂CH₃ (verdeckt).

16: NH — 2,00^{b, t}; NH-1 1,20^b; NCH₂ 6,75^t; CH₃C=O 7,32^s; 2 CH₃-6 8,72^s; 2 CH₃ 9,05^d; CH 8,10^m ppm.

21: NH 1,00^b; 10 arom. H 2,35^m, 2,65^s; NCH₂—Ar 5,10^s; NCH₂N 5,50^s; NCH₂C=C 5,90^s; CH₂-8 7,70^s; 2 CH₃ 8,80^s ppm.

22/2: NH-1 + NH 3,80—4,30 (breit); =CH-3 5,60^s; NCH₂ 7,15^t; CH₂-5 7,70^s; CH 8,10^m; 2 CH₃-6 8,80^s; 2 CH₃ 9,05^d ppm.

IR-Spektrum: 1650 cm⁻¹ C=O; 1620 cm⁻¹ C=C.

23/2: NH 1,50^t; =CH-3 4,98^s; CH₂-5 7,10^s; SCH₃ 7,30^s; CH 7,90^m; 2 CH₃-6 8,50^s; 2 CH₃ 8,95^d ppm.

Literatur

- ¹ B. V. Unkovskii und L. A. Ignatova, Khim. Get. Soed. **1969**, 896.
- ² Vgl. versiegeltes Schreiben, welches am 1. Juni 1973 unter dem Kennwort „Dihydro-2(1*H*)-pyridinthione“ zur Wahrung der Priorität unter der Nr. 1777 bei der Österr. Akademie der Wissenschaften in Wien deponiert wurde.
- ³ G. Zigeuner, W. Galatik, W.-B. Lintschinger und F. Wede, Mh. Chem. **106**, 1219 (1975).
- ⁴ G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).

- ⁵ G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger und A. Fuchsgruber, unveröffentlicht; vgl. auch Dissertation W.-B. Lintschinger, Univ. Graz 1973.
- ⁶ Zur S-Alkylierung der Dihydropyrimidin-2(1H)-thione vgl. z. B. G. Zigeuner, T. Strallhofer, F. Wede und W.-B. Lintschinger, Mh. Chem. **106**, 1469 (1975).
- ⁷ G. Zigeuner und Mitarb., unveröffentlicht; vgl. auch Dissertation Kr. Kollmann, Univ. Graz, 1974.
- ⁸ Vgl. auch Diss. F. Wede, Univ. Graz, 1975.
- ⁹ A. J. Birch, J. chem. Soc. **1937**, 1270.
- ¹⁰ R. Lukeš und J. Jizba, Coll. Czech. Chem. Commun. **19**, 930, 941 (1954).
- ¹¹ D. R. Osborne, W. T. Wieder und R. Levine, J. heterocycl. Chem. **1**, 145 (1964).
- ¹² T. L. Cairns, A. W. Larchar und B. C. McKusick, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5633 (1952).
- ¹³ Vgl. L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. Darmstadt: Steinkopf-Verlag. 1966 bzw. L. J. Bellamy, Advances in Infrared Group Frequencies, Methuen, 1968.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. G. Zigeuner
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich