

HELMUT RÖHNERT

## ÜBER DIE DARSTELLUNG VON 2,4-DIOXO-3,3-DIALKYL-6-METHYL-TETRAHYDRO-PYRIDINEN

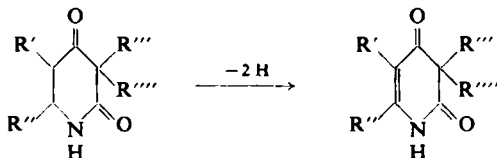
Aus dem Forschungslaboratorium des VEB Chemische Fabrik von Heyden,  
Radebeul b. Dresden

(Eingegangen am 25. September 1957)

Die Darstellung von 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridinen über die entsprechenden  $\gamma$ -Acetyl- $\alpha,\alpha$ -dialkyl-acetessigester und  $\beta$ -Amino-crotonoyl-dialkyl-essigester wird beschrieben. 2,4-Dioxo-3,3-dicrotyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin wird durch Crotylierung von 2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyridin dargestellt.

Es ist bekannt, daß substituierte 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyridine sedative und hypnotische Eigenschaften besitzen und im tierischen Organismus leicht aus den entsprechend alkylierten 2,4-Dioxo-piperidinen entstehen. KRAUTWALD und Mitarbb.<sup>1)</sup> stellten im Tierversuch fest, daß die Diäthylverbindung I dehydriert und im Harn als II ausgeschieden wird. BERNHARD und Mitarbb.<sup>2)</sup> fanden bei gleichen Versuchen mit dem 3,3-Diäthyl-5-methyl-Derivat III ebenfalls eine Dehydrierung zur Tetrahydroverbindung IV. Hydrierungs- und Dehydrierungsvorgänge am Pyridinring sind auch bei den Pyridinproteiden<sup>3)</sup> bekannt.

Nach diesen Ergebnissen ist anzunehmen, daß auch in 6-Stellung substituierte Piperidinderivate (V) mit den entsprechenden Tetrahydropyridinen VI im Stoffwechsel zueinander in gleicher Beziehung stehen.



I: R' = R'' = H,  
R''' = R'''' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

III: R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H,  
R''' = R'''' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

V: R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>,  
R''' = R'''' = Alkyl

II: R' = R'' = H,  
R''' = R'''' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

IV: R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H,  
R''' = R'''' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

VI: R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>,  
R''' = R'''' = Alkyl

O. SCHNIDER<sup>4)</sup> konnte durch Alkylierung von 2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyridin nur die 3,3-Diallyl-Verbindung herstellen, da sich andere Alkylhalogenide nicht ausrei-

<sup>1)</sup> A. KRAUTWALD, G. KUSCHINSKY und H. RIEDEL, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **193**, 219 [1939].

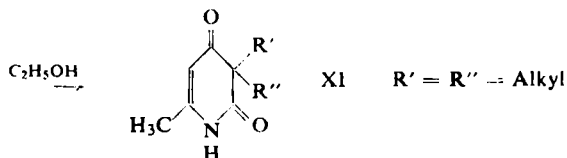
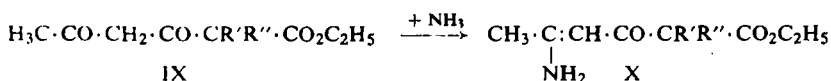
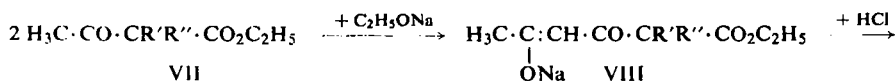
<sup>2)</sup> K. BERNHARD, M. JUST, A. H. LUTZ und J. P. VUILLEUMIER, Helv. chim. Acta **40**, 436 [1957].

<sup>3)</sup> O. WARBURG, Wasserstoffübertragende Fermente, S. 159, Verlag Dr. Werner Saenger G.m.b.H., Berlin 1948; O. WARBURG und W. CHRISTIAN, Biochem. Z. **287**, 291 [1936].

<sup>4)</sup> Festschrift EMIL BARELL, S. 195, Basel 1936.

chend reaktionsfähig zeigen. Nur das von uns eingesetzte Crotylbromid ermöglicht noch eine analoge Darstellung der entsprechenden 3.3-Dicrotyl-Verbindung.

Nachdem 2.4-Dioxo-3.3-dialkyl-6-methyl-piperidine durch die Arbeit von A. H. LUTZ und O. SCHNIDER<sup>5)</sup> zugänglich sind, suchten wir eine allgemein anwendbare Darstellungsmethode für die analogen Tetrahydropyridine und gingen dabei von den  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl-acetessigestern aus. Bereits W. DIECKMANN<sup>6)</sup> stellte durch Einwirkung von alkoholfreiem Natriumäthylat auf  $\alpha,\alpha$ -Diäthyl-acetessigester in einem organischen Lösungsmittel über die Produkte der eintretenden Alkoholyse hinweg das Natriumsalz des  $\beta$ -Hydroxycrotonoyl-diäthyl-essigesters dar. Wir fanden, daß diese Reaktion unter den angegebenen Bedingungen bei  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl-acetessigestern (VII) allgemein abläuft. Durch Ansäuern von VIII werden die  $\gamma$ -Acetyl- $\alpha,\alpha$ -dialkyl-acetessigester (IX) erhalten. Analog zu der Darstellung des  $\beta$ -Amino-crotonsäureesters aus Acetessigester können auch die Ester IX mit Ammoniak zu den  $\beta$ -Aminocrotonoyl-dialkyl-essigestern (X) umgesetzt werden. Mit Hilfe von Natriumalkoholat erhält man aus X durch Ringschluß die entsprechenden 2.4-Dioxo-3.3-dialkyl-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridine (XI).



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

$\beta$ -Aminocrotonoyl-diäthyl-essigsäure-äthylester (entspr. X): Die Lösung von 45 g  $\gamma$ -Acetyl- $\alpha,\alpha$ -diäthyl-acetessigsäure-äthylester<sup>6)</sup> in 200 ccm Methanol wird unter Kühlen mit Ammoniak-Gas gesättigt und 24 Stdn. stehengelassen. Das Methanol wird i. Vak. weitgehend abdestilliert, der Rückstand gekühlt, die auskristallisierende Substanz abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Der Ester kann mit Methanol/Wasser umgefällt werden, wobei er sich oftmals zuerst ölig abscheidet und erst verzögert kristallisiert. In allen gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Petroläther ist er leicht, in Wasser schwer löslich und kristallisiert in farblosen Stäbchen vom Schmp. 63°. Ausb. 30 g (66 % d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$  (227.3) Ber. C 63.41 H 9.31 Gef. C 63.43, 63.49 H 9.27, 9.57

2.4-Dioxo-3.3-diäthyl-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridin (entspr. XI): 30 g des obigen Esters werden mit einer Lösung von 5 g Natrium in 200 ccm absol. Äthanol  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß erhitzt, anschließend wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und angesäuert. Das ausfallende Produkt wird abgesaugt, in Essigester auf-

<sup>5)</sup> Helv. chim. Acta **39**, 81 [1956].

<sup>6)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2683 [1900].

genommen, mit Kohle entfärbt, eingeengt, die Fällung abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Die Verbindung ist in Alkohol, Methanol, Aceton, Natronlauge leicht, in Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff und Toluol schwer löslich. Sie bildet farblose Prismen vom Schmp. 134–135°. Ausb. 22 g (92 % d. Th.).

$C_{10}H_{15}O_2N$  (181.2) Ber. C 66.28 H 8.34 N 7.73  
Gef. C 66.37, 66.21 H 8.15, 8.34 N 7.87, 8.01

*$\alpha,\alpha$ -Dipropyl-acetessigester (entspr. VII):* Zu dem Gemisch von 226 g *Acetessigester* und 570 g *Propylbromid* läßt man anfangs bei 50°, später bei 80° Badtemperatur unter Rückfluß und Rühren eine Lösung von 80 g Natrium in 1600 ccm absol. Äthanol innerhalb von 10 Stdn. langsam zutropfen, rührt noch  $4\frac{1}{2}$  Stdn., destilliert den Alkohol ab, gibt Wasser zu und fraktioniert den Ester i. Vak.; Sdp.<sub>13</sub> 118–120°.

*$\gamma$ -Acetyl- $\alpha,\alpha$ -dipropyl-acetessigester (entspr. IX):* 14.4 g Natrium werden fein verteilt in 600 ccm absol. Äther und 28.8 g absol. Äthanol 24 Stdn. stehengelassen, dann 5 Stdn. bis zum leichten Sieden erhitzt, 194 g  *$\alpha,\alpha$ -Dipropyl-acetessigester* zugegeben und unter Rühren und Rückfluß 7 Stdn. mäßig erwärmt. Nach 12stdg. Aufbewahren bei 20° wird das Reaktionsgemisch mit Wasser ausgerührt und die wäßr. Lösung mit halbkonz. Schwefelsäure angesäuert. Die sich abscheidende Ölschicht wird abgetrennt und die wäßr. Schicht mit Äther ausgeschüttelt. Der gewonnene Ester wird fraktioniert destilliert. Sdp.<sub>12</sub> 165–170°. Ausb. 39 g (34 % d. Th.).

*$\beta$ -Aminocrotonoyl-dipropyl-essigsäure-äthylester (entspr. X):* In 39 g  *$\gamma$ -Acetyl- $\alpha,\alpha$ -dipropyl-acetessigester*, gelöst in 200 ccm Methanol, wird *Ammoniak*-Gas unter Kühlen bis zur Sättigung eingeletet. Nach 48stdg. Aufbewahren wird nochmals mit *Ammoniak* gesättigt und nach weiteren 24 Stdn. i. Vak. zur Trockne eingeengt, abgesaugt und mit Petroläther nachgewaschen. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther leicht, in Wasser schwer löslich. Sie kann aus Benzin oder Petroläther umkristallisiert werden und bildet farblose Stäbchen vom Schmp. 100°. Ausb. 23 g (59 % d. Th.).

$C_{14}H_{25}O_3N$  (255.4) Ber. C 65.84 H 9.87 Gef. C 65.50, 65.50 H 9.85, 9.60

*2.4-Dioxo-3.3-dipropyl-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridin (entspr. XI):* 15 g des obigen Esters werden mit 2.6 g Natrium in 80 ccm absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß bei einer Badtemperatur von 100–120° erhitzt. Der Alkohol wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert, die obere Schicht abgetrennt und mit Äther aufgenommen. Der Äther wird abdestilliert und der feste Rückstand aus Benzin oder Petroläther umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung ist in den meisten organischen Lösungsmitteln und Natronlauge leicht, in Wasser, Benzin und Petroläther schwer löslich. Sie bildet farblose Prismen vom Schmp. 100–101°. Ausb. 9 g (73 % d. Th.).

$C_{12}H_{19}O_2N$  (209.3) Ber. C 68.86 H 9.15 Gef. C 68.92, 69.01 H 8.93, 9.04

*2.4-Dioxo-3.3-dicrotyl-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyridin:* 32 g *2.4-Dihydroxy-6-methylpyridin* werden in 300 ccm 3.5-proz. Natronlauge gelöst, 0.18 g Kupferacetat gelöst zugegeben und das Gemisch auf dem Wasserbad unter Rühren und Rückfluß auf 55° Badtemperatur gebracht. Dann gibt man 38 g *Crotylbromid* innerhalb von 25 Min. unter Rühren tropfenweise zu. Nach Zugabe von 30 g 35-proz. Natronlauge läßt man weitere 38 g *Crotylbromid* eintropfen, so daß sich nach 1 Stde. alles *Crotylbromid* im Reaktionsgefäß befindet. Die Temperatur wird dann auf 60° gesteigert und weitere 25 ccm 35-proz. Natronlauge zugegeben. Anschließend erhitzt man weitere 15 Min. auf 65° Badtemperatur (58° Innentemperatur). Nach insgesamt 90 Min. Reaktionszeit hat sich das Reaktionsprodukt als obere ölige Schicht abgeschieden. Es wird abgekühlt, ausgeäthert und die äther. Auszüge mit sehr verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser geschüttelt. Die

äther. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, der Äther entfernt und fraktioniert destilliert. Die Verbindung geht als schwach gelbes Öl bei Sdp.<sub>2</sub> 200–210° über und kristallisiert verzögert aus, wenn sie nicht angeimpft wird. Man kristallisiert aus Dibutyläther um und wäscht mit Petroläther nach. In Wasser und Petroläther ist die Verbindung schwer, in Alkohol, Äther und Benzol gut löslich. Sie bildet Prismen vom Schmp. 119–120°. Ausb. 16 g (27 % d. Th.).

$C_{14}H_{19}O_2N$  (233.3) Ber. C 72.07 H 8.21 N 6.00  
Gef. C 72.05, 72.32 H 8.16, 8.23 N 6.24, 6.36

HELMUT ZINNER, OTTO SCHMITT, WOLFGANG SCHRITT  
und GERHARD REMBARZ

Benzazole, VII<sup>1)</sup>

# MANNICH-BASEN DES BENZIMIDAZOLTHIONS

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock  
(Eingegangen am 26. September 1957)

Das tautomeriefähige Benzimidazolthion reagiert bei Alkylierungen hauptsächlich in der Mercapto-, bei der Mannich-Reaktion aber ausschließlich in der Thion-Form unter Bildung von 1.3-Bis-dialkylaminomethyl-benzimidazolthionen, deren Strukturen durch Überführen in das 1.3-Bis-chlormethyl-benzimidazolthion und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum 1.3-Dimethyl-benzimidazolthion bewiesen werden.

Nachdem kürzlich mitgeteilt wurde<sup>1)</sup>, daß sich das Benzoxazolthion bei Alkylierungen hauptsächlich in der Mercapto-, in der Mannich-Reaktion aber ausschließlich in der Thion-Form umsetzt, soll hier am Beispiel des Benzimidazolthions gezeigt werden, daß auch andere tautomeriefähige Benzazole in den beiden genannten Reaktionen unterschiedlich reagieren.

Um zu sehen, in welcher Form das Benzimidazolthion (I) bei Alkylierungen reagiert, wurde die Methylierung näher untersucht. Die vier theoretisch möglichen Methylderivate sind bereits bekannt: 1-Methyl-benzimidazolthion<sup>2)</sup> wurde durch Zusammenschmelzen von *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin mit Thioharnstoff, das *S*-Methyl-benzimidazolthion<sup>3)</sup> aus I durch Methylieren mit Methyljodid in Alkohol, das 1.*S*-Dimethyl-benzimidazolthion<sup>3)</sup> durch weiteres Methylieren der 1-Methyl-Verbindung mit Dimethylsulfat und das 1.3-Dimethyl-benzimidazolthion<sup>3)</sup> aus *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylendiamin durch Ringschluß mit Schwefelkohlenstoff dargestellt.

Wir führten zunächst die Methylierung von I mit überschüssigem Diazomethan in Äther durch. Da I mit Diazomethan nur sehr langsam reagiert, wurde zur Be-

<sup>1)</sup> VI. Mitteil.: H. ZINNER, H. HÜBSCH und D. BURMEISTER, Chem. Ber. **90**, 2246 [1957].

<sup>2)</sup> W. G. BYWATER, D. A. MCGINTY und N. D. JENSEL, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **85**, 15 [1945].

<sup>3)</sup> K. FUTAKI, J. pharmac. Soc. Japan **74**, 1365 [1954]; zit. nach C. A. **49**, 15876 [1955].