

Funktionell substituierte Pyridine durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Brigitte Haag-Zeino, Martin E. Maier und Richard R. Schmidt*

Fakultät Chemie, Universität Konstanz,
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 9. März 1987

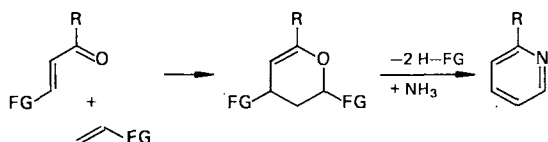
Die inverse Hetero-Diels-Alder-Reaktion zwischen funktionell substituierten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Enolethern lieferte die γ -Acetoxy-substituierten Dihydropyran 2, 5 und 8 als „*exo/endo*“-Gemische. Durch Desacetylierung, Oxidation der Hydroxygruppe, Alkohol-Eliminierung und Behandlung mit Ammoniak wurden daraus die γ -Pyridone 14–16 gewonnen, die durch *O*-Alkylierung in die Pyridine 21, 22 und 25 mit elektronenliefernden Ringsubstituenten übergeführt wurden. Die Strukturen wurden mit Hilfe von ^1H -NMR-Daten und durch Vergleich mit Strukturisomeren zugeordnet.

Functionally Substituted Pyridines by Hetero-Diels-Alder Reaction with Inverse Electron Demand

Inverse type hetero-Diels-Alder reaction of functionally substituted α,β -unsaturated carbonyl compounds with enol ethers afforded „*exo/endo*“ mixtures of the γ -acetoxy-substituted dihydropyrans 2, 5, and 8, respectively. Deacetylation, oxidation of the hydroxy group, alcohol elimination, and ammonia treatment provided the γ -pyridones 14–16, which upon *O*-alkylation were transformed into the pyridines 21, 22, and 25, respectively, possessing electron-donating ring substituents. The structures were assigned by ^1H -NMR data and by comparison with structural isomers.

In der Synthese von Pyridinen wurde aufgrund der großen Bedeutung dieser Verbindungsklasse eine große Zahl von Ringschlußkombinationen und -prinzipien erfolgreich eingesetzt^{1,2)}. Dabei hat die cyclisierende Kondensation von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit CH-aciden Carbonylverbindungen und Analogen unter Zusatz von Ammoniak eine besonders große Rolle gespielt^{3,4)}. Entsprechend kann dieses Prinzip auch auf [2 + 4]-Cycloadditionen dadurch übertragen werden, daß α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (bzw. Imine) mit elektronenreichen Dienophilen in einer Hetero-Diels-Alder Reaktion umgesetzt werden. Die dabei erhaltenen Dihydropyran (bzw. Tetrahydropyridine) werden durch Kondensation und Zusatz von Ammoniak in Pyridine übergeführt^{5–7)}. Bei diesen Kondensationsprozessen werden jedoch insbesondere elektronenliefernde funktionelle Ringsubstituenten eliminiert (Schema 1), so daß Pyridine mit solchen Substituenten von Interesse sind. Die Anstrengungen zur Synthese von Vitamin B₆ und den Vorläufern Pyridoxal, Pyridoxamin und Pyridoxol⁸⁾ und von ATPase-Inhibitoren⁹⁾ belegen dies.

Schema 1

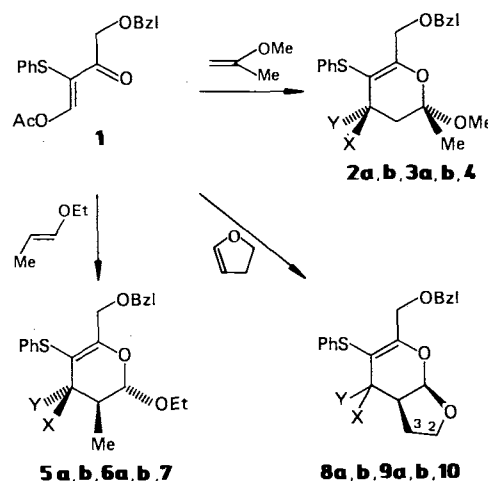


FG = funktionelle Gruppe

Die Umsetzung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung 1¹⁰⁾ als Heterodien mit Isopropenylmethylether lieferte als Cycloaddukt in hoher Gesamtausbeute das „*exo/endo*“-Gemisch 2a,b (Schema 2), wobei das „*endo*“-Isomer

2b erwartungsgemäß deutlich überwog (2a:2b = 1:4.5). Nach Abspaltung der 4-*O*-Acetylgruppe zu Verbindung 3a,b und Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) wurde daraus das Dihydropyran 4 gewonnen. Entsprechend lieferte

Schema 2



	X	Y
2a, 5a, 8a	OAc	H
2b, 5b, 8b	H	OAc
3a, 6a, 9a	OH	H
3b, 6b, 9b	H	OH

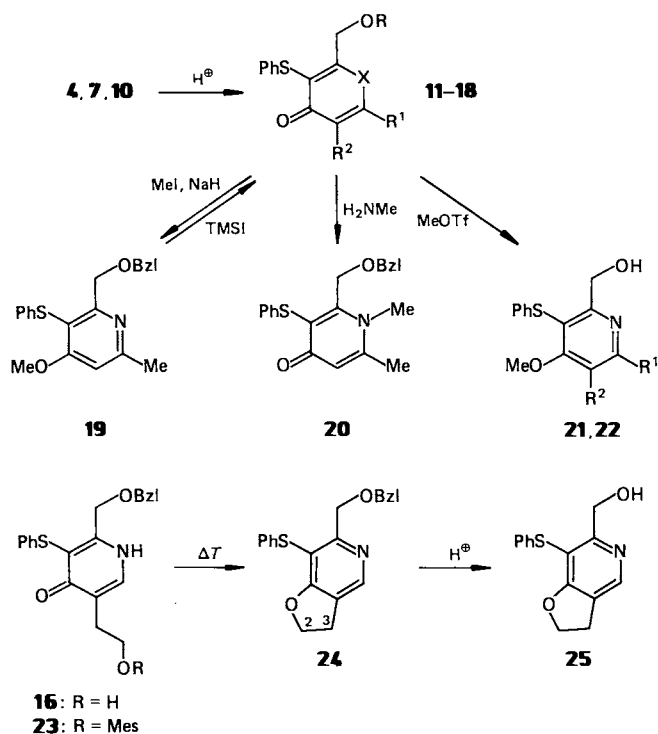
4, 7, 10: X, Y = O

die Umsetzung von Verbindung 1 mit (*E*)-Ethyl-1-propenylether als Cycloaddukt das „*exo/endo*“-Gemisch 5a,b. Allerdings überwog hier bei geringem Überdruck das „*exo*“-Isomer 5a (5a:5b = 1.5:1), während bei einem Druck von

5.2 kbar in besserer Gesamtausbeute das „endo“-Isomer **5b** bevorzugt gebildet wurde (**5a**:**5b** = 1:1.2). *O*-Acetylabbau und PDC-Oxidation führte entsprechend zu den Verbindungen **6a, b** und **7**. Auch die Umsetzung von Verbindung **1** mit 2,3-Dihydrofuran lieferte als Cycloaddukt ein „exo/endo“-Gemisch **8a, b** (Verhältnis 1:4). Während bei **1a, b** und **5a, b** die Struktur der *exo*- und *endo*-Isomeren aus den ¹H-NMR-Daten und durch Vergleich mit denen analoger Verbindungen eindeutig zugeordnet werden konnte¹⁰, gelang dies nicht bei den Verbindungen **8a, b**, da die Signalaufordnung für 4-H und 7a-H nicht eindeutig getroffen werden konnte. Aufgrund der nachfolgenden *O*-Desacetylierung des Gemisches zu **9a, b** und dessen PDC-Oxidation zu Verbindung **10** ist diese Strukturzuordnung hier nicht relevant.

Aus den Verbindungen **4, 7** und **10** wurden in bekannter Weise γ -Pyrone gewonnen (**11–13**) (Schema 3), die mit Ammoniak¹¹ glatt zu den γ -Pyridonen **14–16** umgesetzt werden konnten. Die erwünschte *O*-Methylierung – beispielsweise zum Pyridinderivat **19** wurde ausgehend von γ -Pyridon **14** mit Natriumhydrid/Methyliodid durchgeführt. *N*-Methylierung bei dieser Reaktion konnte durch Umsetzung des γ -Pyrans **11** mit Methylamin ausgeschlossen werden, da hierbei das isomere *N*-Methyl- γ -pyridon **20** mit anderen physikalischen Daten erhalten wurde.

Schema 3



	R ¹	R ²	
11 14 17	Me	H	21
12 15 18	H	Me	22
13 16	H	CH ₂ -CH ₂ OH	
X: O	NH	NH	
R: Bzl	Bzl	H	

Verschiedene Versuche zur Abspaltung der *O*-Benzylgruppe im Pyridinderivat **19**, z. B. mit Trimethylsilyliodid, führten jedoch nicht zur Spaltung der *O*-Benzyl- sondern der *O*-Methylbindung unter Rückbildung des Ausgangsproduktes **14**. D. h., Pyridine der Struktur **19** besitzen aufgrund der Basizität und der hohen Pyridonstabilität ein gutes Alkylierungspotential. Deshalb wurden die *O*-benzylierten γ -Pyridone **14, 15** zunächst mit starker Säure zu den Hydroxymethyl-Derivaten **17** und **18** debenzyliert und dann durch Methylierung mit Trifluorsulfonsäure-methylester (MeOTf) ohne Basenzusatz die Pyridine **21** und **22** erhalten. *O*-Methylierung der CH₂OH-Gruppe und *N*-Methylierung kann aus dem Vergleich der ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **14, 19** und **20** ausgeschlossen werden. Bei der Umsetzung von Verbindung **16** mit Methansulfonsäurechlorid/Pyridin bei Raumtemperatur konnte die erwartete Mesylverbindung **23** nicht isoliert werden. Es erfolgte sofort Ringschluß zum Furanoderivat **24**. Die hohe Bildungstendenz dieser Verbindung ist offensichtlich dafür verantwortlich, daß hier durch Säurebehandlung glatt das *O*-debzenylierte Produkt **25** erhalten werden konnte.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Petrolether wurde mit einem Siedebereich von 35–80°C verwendet. – Versuche unter Hochdruckbedingungen wurden in einem Hochdruckautoklaven der Firma Stansted Fluid Ltd., Stansted, England durchgeführt. – ¹H-NMR-Spektren: Bruker WP 80 CW und WM 250 Cryospec, Tetramethylsilan als innerer Standard. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Merck, Korngröße 0.063–0.2 mm). – Flash-Chromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Merck, Korngröße 0.040–0.063 mm). – Mitteldruckchromatographie: LiChroprep Si 60 (Fa. Merck, Korngröße 15–25 μ m). – Dünnschichtchromatographie: DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck, Schichtdicke 0.2 mm), Fließmittel sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben. – Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt; sie sind unkorrigiert.

(2 α ,4 β)- und (2 α ,4 α)-4-Acetoxy-6-benzoyloxymethyl-3,4-dihydro-2-methoxy-2-methyl-5-phenylthio-2H-pyran (**2a** und **2b**): 4 g (11.7 mmol) **1**¹⁰, 2.56 g (3.4 ml, 35.1 mmol) 2-Methoxypropen (Fluka) und ca. 10 mg Hydrochinon werden in 15 ml Benzol 72 h bei 65°C gerührt. Danach wird i. Vak. eingedunstet und das rote Öl durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Essigester = 4:1) gereinigt; Ausb. 0.80 g (16%) **2a**, gelbes Öl; 3.50 g (72%) **2b**, gelbes Öl.

2a: DC (Petrolether/Essigester = 7:3): R_f = 0.53. – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.20 (m, 10H, 2 C₆H₅), 5.68 (dd, 1H, 4-H; *J* = 9.0, 7.0 Hz), 4.65–4.40 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂OBzl), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 2.52 (dd, 1H, 3-H; *J* = 13.0, 7.0 Hz), 2.0 (m, 1H, 3-H), 1.80 (s, 3H, CH₃CO), 1.55 (s, 3H, 2-CH₃).

2b: DC (Petrolether/Essigester = 7:3): R_f = 0.31. – ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.22 (m, 10H, 2 C₆H₅), 5.40 (dd, 1H, 4-H; *J* = 5.6, 3.0 Hz), 4.63, 4.53 (2 s, 4H, CH₂Ph, CH₂OBzl), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (dd, 1H, 3-H; *J* = 12.0, 3.0 Hz), 2.00 (m, 1H, 3-H), 1.88 (s, 3H, CH₃CO), 1.58 (s, 3H, 2-CH₃).

(2 α ,4 β)- und (2 α ,4 α)-6-Benzoyloxymethyl-3,4-dihydro-2-methoxy-2-methyl-5-phenylthio-2H-pyran-4-ol (**3a** und **3b**): Eine Lösung von 48 g (0.116 mol) **2a, b** in 350 ml absol. Methanol und 200 ml absol. Toluol wird mit 14.5 g (0.105 mol) Kaliumcarbonat 24 h bei Raum-

temp. gerührt. Danach wird mit Wasser (150 ml) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (150 ml) versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein dunkelbraunes Öl, das ohne weitere Reinigung für die folgende Oxidation eingesetzt wird; Ausb. 44 g (100%) **3a, b**. Für analytische Zwecke wurden die reinen Isomeren **2a** und **2b** analog umgesetzt.

3a: DC (Petrolether/Essigester = 3:2): R_f = 0.44. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.20 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.65–4.35 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 3.50 (m, 1H, 4-H), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (m, 2H, 3-H, 4-OH), 1.85 (m, 1H, 3-H), 1.58 (s, 3H, 2- CH_3).

3b: DC (Petrolether/Essigester = 3:2): R_f = 0.44. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.20 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.75–4.55 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 3.95 (m, 1H, 4-H), 3.75 (s, br, 1H, 4-OH), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (dd, 1H, 3-H: J = 14.0, 2.0 Hz), 2.15 (dd, 1H, 3-H: J = 14.0, 5.0 Hz), 1.68 (s, 3H, 2- CH_3).

6-Benzylloxymethyl-2,3-dihydro-2-methoxy-2-methyl-5-phenylthio-4H-pyran-4-on (**4**): 5 g (13.4 mmol) **3a, b** und 15.8 g (42 mmol) Pyridinium-dichromat werden in 70 ml absol. DMF 14 h bei Raumtemp. gerührt. Die Mischung wird auf 70 ml Wasser gegossen und mit Ether (4 \times 80 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie (Petrolether/Essigester = 6:4) erhält man einen leicht gelblichen Feststoff; Ausb. 4 g (81%). — DC (Petrolether/Essigester = 6:4): R_f = 0.43. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.23 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.70–4.60 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 2.91 (s, 2H, 3-H), 1.70 (s, 3H, 2- CH_3).

(*2\alpha,3\beta,4\beta*)- und (*2\alpha,3\beta,4\alpha*)-4-Acetoxy-6-benzylloxymethyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-3-methyl-5-phenylthio-2H-pyran (**5a** und **5b**): a) 1 g (2.92 mmol) **1**¹⁰, 3.88 g (5 ml, 45 mmol) (*E*)-Ethyl-1-propenylether¹² und 10 mg Hydrochinon werden 24 h bei 70°C im Laborautoklaven gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt, und das braune Öl wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Essigester = 95:5) in die Isomeren aufgetrennt; Ausb. 480 mg (38%) **5a**, gelbes Öl; 300 mg (24%) **5b**, gelbes Öl.

b) 1 g (2.92 mmol) **1**, 1.55 g (2 ml, 18 mmol) (*E*)-Ethyl-1-propenylether¹² und 10 mg Hydrochinon werden in einem Polyethylenschlauch unter weitgehender Verdrängung von Luft eingeschweißt und im Hochdruckautoklaven (5.2 kbar) 48 h bei Raumtemp. zur Reaktion gebracht. Ausb. 490 mg (39%) **5a**, 610 mg (49%) **5b**.

5a: DC (Petrolether/Essigester = 4:1): R_f = 0.64. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.5–7.13 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.90 (d, 1H, 4-H; J = 5.0 Hz), 4.91 (d, 1H, 2-H; J = 8.4 Hz), 4.70–4.45 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.30–3.40 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.35–1.95 (m, 1H, 3-H), 1.88 (s, 3H, CH_3CO), 1.30 (t, 3H, OCH_2CH_3 ; J = 7.0 Hz), 0.95 (d, 3H, 3- CH_3 ; J = 7.0 Hz).

5b: DC (Petrolether/Essigester = 4:1): R_f = 0.46. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.15 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.10, 4.99 (2 d, 2H, 2-H, 4-H, J = 3.6 Hz), 4.70–4.45 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.25–3.40 (m, 2H, OCH_2CH_3), 2.48–2.13 (m, 1H, 3-H), 1.80 (s, 3H, CH_3CO), 1.26 (t, 3H, OCH_2CH_3 ; J = 7.0 Hz), 1.05 (d, 3H, 3- CH_3 ; J = 7.0 Hz).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ (428.6) Ber. C 67.27 H 6.59 Gef. C 67.13 H 6.61

6-Benzylloxymethyl-2-ethoxy-3,4-dihydro-3-methyl-5-phenylthio-2H-pyran-4-ol (*Diastereomerengemisch*) (**6a, b**): Eine Lösung von 820 mg (1.91 mmol) **5a, b** in 10 ml absol. Methanol wird mit 250 mg (1.8 mmol) Kaliumcarbonat 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (ca. 15 ml) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (ca. 15 ml) versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die orga-

nische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt; Ausb. 730 mg (99%), gelber Feststoff. — DC (Petrolether/Essigester = 7:3): R_f = 0.62 und 0.55. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.20 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.15 (s, br, 1H, 2-H), 4.63–4.40 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.20–3.31 (m, 4H, OCH_2CH_3 , 4-H, 4-OH), 2.50–1.98 (m, 1H, 3-H), 1.40–0.92 (m, 6H, OCH_2CH_3 , 3- CH_3).

6-Benzylloxymethyl-2-ethoxy-2,3-dihydro-3-methyl-5-phenylthio-4H-pyran-4-on (*Diastereomerengemisch*) (**7**): 29 g (75 mmol) **6a, b** werden wie bei der Darstellung von **4** beschrieben mit 85 g (225 mmol) Pyridinium-dichromat in 400 ml DMF umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 7:3); Ausb. 24 g (85%) **7** als gelbes Öl. — DC (Petrolether/Essigester = 6:4): R_f = 0.56. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.40–7.18 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.50, 5.25 (2 d, 1H, 2-H; J = 3.6, 6.0 Hz), 4.70–4.55 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.24–3.52 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.23–2.60 (m, 1H, 3-H), 1.38–1.30 (m, 6H, OCH_2CH_3 , 3- CH_3).

4-Acetoxy-6-benzylloxymethyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-5-phenylthio-4H-furo[2,3-b]pyran (*Diastereomerengemisch*) (**8a, b**): 18.6 g (54.3 mmol) **1**¹⁰, 32.45 g (35 ml, 463 mmol) 2,3-Dihydrofuran (Aldrich) und ca. 10 mg Hydrochinon werden 72 h bei 70°C im Laborautoklaven gerührt. Das nach dem Einengen i. Vak. verbleibende braune Öl wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Essigester = 4:1) in die Isomeren aufgetrennt; Ausb. 11.2 g (50%) **8a**, gelbes Öl; 2.8 g (12.5%) **8b**, gelber Feststoff mit Schmp. 79°C.

8a: DC (Petrolether/Essigester = 7:3): R_f = 0.44. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.15 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.80, 5.60 (2 d, 2H, 4-H, 7a-H; J = 7.0, J = 4.0 Hz), 4.65–3.8 (m, 6H, CH_2Ph , CH_2OBzl , 2-H), 3.10–2.65 (m, 1H, 3a-H), 2.30–1.65 (m, 2H, 3-H), 1.78 (s, 3H, CH_3CO).

8b: DC (Petrolether/Essigester = 7:3): R_f = 0.31. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.48–7.15 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.27 (d, 1H, 4-H oder 7a-H, J = 3.6 Hz), 5.75 (d, 1H, 4-H oder 7a-H; J = 4.8 Hz), 4.68–4.40 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.35–3.70 (m, 2H, 2-H), 3.15–1.65 (m, 3H, 3a-H, 3-H), 2.08 (s, 3H, CH_3CO).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$ (412.5) Ber. C 66.97 H 5.86 Gef. C 66.99 H 5.91

6-Benzylloxymethyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-5-phenylthio-4H-furo[2,3-b]pyran-4-ol (*Diastereomerengemisch*) (**9a, b**): Eine Lösung von 11.3 g (24.4 mmol) **8a, b** in 150 ml absol. Methanol wird mit 3 g (21.7 mmol) Kaliumcarbonat 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Wasser (100 ml) und gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 ml) wird mit Ether (3 \times 200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das dunkelbraune Öl wird ohne weitere Reinigung für die folgende Oxidation verwendet; Ausb. 10 g (99%). — DC (Petrolether/Essigester = 7:3): R_f = 0.27. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.42–7.25 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.69 (d, 1H, 7a-H; J = 3.8 Hz), 4.70–3.55 (m, 8H, CH_2Ph , CH_2OBzl , 2-H, 4-H, 4-OH), 3.05–2.60 (m, 1H, 3a-H), 2.35–1.75 (m, 2H, 3-H).

6-Benzylloxymethyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-5-phenylthio-4H-furo[2,3-b]pyran-4-on (*Diastereomerengemisch*) (**10**): 10 g (27 mmol) **9a, b** werden wie bei der Darstellung von **4** beschrieben mit 30.5 g (81 mmol) Pyridinium-dichromat in 125 ml absol. DMF umgesetzt und aufgearbeitet; Ausb. 8.0 g (80%), gelber Feststoff. — DC (Petrolether/Essigester = 1:1): R_f = 0.59. — Schmp. 48°C. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.50–7.18 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.96 (d, 1H, 7a-H; J = 4.4 Hz), 4.75–4.55 (m, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.50–3.91 (m, 2H, 2-H), 3.76–2.85 (m, 1H, 3a-H), 2.58–1.75 (m, 2H, 3-H).

2-Benzylloxymethyl-6-methyl-3-phenylthio-4H-pyran-4-on (**11**): Eine Lösung von 1.54 g (4.2 mmol) **4** in 30 ml Toluol wird mit 1

Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 30 min bei 85°C gerührt. Die braune Reaktionslösung wird mit etwas festem Kaliumcarbonat neutralisiert und nach Filtration eingengt. Flash-Chromatographie (Petrolether/Essigester = 1:1) ergibt ein gelbes Öl; Ausb. 1.21 g (86%). — DC (Petrolether/Essigester = 6:4): R_f = 0.10. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.43–7.23 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.25 (s, 1H, 5-H), 4.80, 4.60 (2 s, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 2.33 (s, 3H, 6- CH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (338.4) Ber. C 70.98 H 5.36 Gef. C 70.76 H 5.35

2-Benzylloxymethyl-5-methyl-3-phenylthio-4H-pyran-4-on (12): Eine Lösung von 350 mg (0.91 mmol) **7** in 20 ml absol. Toluol wird mit 1 Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 h bei 85°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit etwas festem Kaliumcarbonat gerührt und nach Filtration eingengt. Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 6:4) liefert ein Öl; Ausb. 300 mg (97%). — DC (Petrolether/Essigester = 6:4): R_f = 0.39. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (s, br, 1H, 6-H), 7.41–7.20 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.78, 4.60 (2 s, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 1.96 (s, br, 3H, 5- CH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (338.4) Ber. C 70.98 H 5.36 Gef. C 70.84 H 5.28

2-Benzylloxymethyl-5-(2-hydroxyethyl)-3-phenylthio-4H-pyran-4-on (13): Eine Lösung von 51 g (138 mmol) **10** in 300 ml absol. Dioxan wird mit 1 Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit wenig festem Kaliumcarbonat 30 min gerührt, filtriert und eingengt. Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester = 4:6) liefert ca. 20 g (39%) nicht umgesetztes **10** und 26 g (51%) **13** als gelbes Öl. — DC (Petrolether/Essigester = 4:6): R_f = 0.18. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (s, br, 1H, 6-H), 7.39–7.11 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.70, 4.53 (2 s, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 3.69 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; J = 5.6 Hz), 2.72 (s, br, 1H, OH), 2.54 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; J = 5.6 Hz).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ (368.5) Ber. C 68.46 H 5.47 Gef. C 68.33 H 5.52

2-Benzylloxymethyl-6-methyl-3-phenylthio-4-pyridon (14): a) *Aus Verbindung 11:* 85 ml absol. Methanol werden mit Ammoniak gesättigt und anschließend zu 4 g (11.8 mmol) **11** hinzugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird vorsichtig i. Vak. eingengt; Ausb. 3.98 g (100%), brauner Feststoff. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.48. — Schmp. 167°C (aus Essigester). — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 9.54 (s, br, 1H, NH), 7.36–7.03 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.28 (s, 1H, 5-H), 4.67, 4.59 (2 s, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 2.22 (s, 3H, 6- CH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (337.4) Ber. C 71.19 H 5.68 N 4.15
Gef. C 70.91 H 5.71 N 4.04

b) *Aus Verbindung 19:* 100 mg (0.28 mmol) **19**, 45 mg (0.3 mmol) Natriumiodid und 35 mg (0.04 ml, 0.32 mmol) Trimethylchlorosilan werden in 10 ml absol. Acetonitril 7 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird auf Wasser (40 ml) gegossen und mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt; Ausb. 93 mg (98%), leicht gelblicher Feststoff.

2-Benzylloxymethyl-5-methyl-3-phenylthio-4-pyridon (15): 10 g (30 mmol) **12** werden in 150 ml Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst, und das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen und Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 95:5) erhält man ein gelbliches Öl, welches kristallisiert; Ausb. 9.9 g (99%). — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.44. — Schmp. 191°C (aus Essigester). — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 9.10 (s, br, 1H, NH), 7.38, 7.19 (2 s, br, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$),

7.33 (s, br, 1H, 6-H), 4.75, 4.65 (2 s, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 2.08 (s, 3H, 5- CH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (337.4) Ber. C 71.19 H 5.68 N 4.15
Gef. C 70.96 H 6.11 N 4.11

2-Benzylloxymethyl-5-(2-hydroxyethyl)-3-phenylthio-4-pyridon (16): 5.5 g (14.9 mmol) **13** werden in 150 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst, und das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird vorsichtig eingengt, und das zurückbleibende braune Öl wird durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 9:1) gereinigt; Ausb. 5.15 g (94%) brauner Feststoff. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.37. — Schmp. 90–95°C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 9.55 (s, br, 1H, NH), 7.42 (s, br, 1H, 6-H), 7.40–7.05 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.73, 4.64 (2 s, 5H, CH_2Ph , CH_2OBzl , OH), 3.80 (s, br, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.75 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; J = 5.5 Hz).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (367.5) Ber. C 68.64 H 5.76 N 3.81
Gef. C 68.37 H 5.69 N 3.81

2-Hydroxymethyl-6-methyl-3-phenylthio-4-pyridon (17): Eine Lösung von 70 mg (0.21 mmol) **14** in 7 ml Eisessig und 3.7 ml konz. Salzsäure wird 4.5 h bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit festem Natriumhydroxid versetzt (pH 14) und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 9:1) liefert einen farblosen Feststoff; Ausb. 50 mg (96%). — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.25. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 11.0 (s, br, 1H, NH), 7.15–6.95 (m, 5H, C_6H_5), 6.05 (s, 1H, 5-H), 5.78 (s, br, 1H, OH), 4.61 (s, br, 2H, CH_2OH), 2.28 (s, 3H, 6- CH_3).

2-Hydroxymethyl-5-methyl-3-phenylthio-4-pyridon (18): Eine Lösung von 100 mg (0.3 mmol) **15** in 7 ml Eisessig und 3.7 ml konz. Salzsäure wird 22 h bei 60°C und 1 h bei 100°C gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt wie bei der Darstellung von **17** beschrieben; Ausb. 85 mg (100%), farbloser Feststoff. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.30. — Schmp. 201°C (aus Wasser). — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 11.38 (s, br, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, 6-H), 7.39–7.00 (m, 5H, C_6H_5), 6.08 (t, 1H, OH; J = 5.0 Hz), 4.68 (d, 2H, CH_2OH), 1.95 (s, 3H, 5- CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (247.3) Ber. C 63.14 H 5.30 N 5.66
Gef. C 62.77 H 5.26 N 5.54

2-Benzylloxymethyl-4-methoxy-6-methyl-3-(phenylthio)pyridin (19): Zu einer Lösung von 500 mg (1.48 mmol) **14** in 50 ml absol. Dimethylformamid werden 40 mg (1.6 mmol) NaH (99%) unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach dem Abklingen der Wasserstoffentwicklung gibt man 460 mg (0.2 ml, 3.2 mmol) Methyljodid hinzu und rührt 72 h bei Raumtemp. Die Lösung wird auf Wasser (60 ml) gegossen und mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der braune Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Dichlormethan/Methanol = 95:5) gereinigt; Ausb. 250 mg (48%), Öl. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.40–6.98 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.70 (s, 1H, 5-H), 4.83, 4.58 (2 s, 4H, CH_2OBzl , CH_2Ph), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.58 (s, 3H, 6- CH_3).

2-Benzylloxymethyl-1,6-dimethyl-3-phenylthio-4-pyridon (20): 150 mg (0.443 mmol) **11** werden zu 30 ml einer ethanolischen Methylamin-Lösung (33%, Fluka) hinzugegeben und die Mischung wird 15 min bei Raumtemp. gerührt. Danach wird eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 9:1) gereinigt; Ausb. 150 mg (96%), Öl. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 7.45–7.13 (m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.41 (s, 1H, 5-H), 5.08, 4.53 (2 s, 4H, CH_2OBzl , CH_2Ph), 3.69 (s, 3H, 1- CH_3), 2.33 (s, 3H, 6- CH_3).

2-Hydroxymethyl-4-methoxy-6-methyl-3-(phenylthio)pyridin (21): Zu einer gerührten Suspension von 100 mg (404 μ mol) **17** in 5 ml absol. Dioxan werden 90 mg (60 μ l, 547 μ mol) Trifluormethansulfonsäure-methylester (Fluka) zugetropft. Nach 18 h gibt man die Lösung auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml), extrahiert mit Dichlormethan (4 \times 15 ml) und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach Einengen wird das braune Öl durch Mitteldruckchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 95:5) gereinigt; Ausb. 67 mg (60%), farbloser Feststoff. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.76. — Schmp. 101 °C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.23–6.98 (m, 5H, C_6H_5), 6.72 (s, 1H, 5-H), 4.76 (s, 3H, CH_2OH), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.59 (s, 3H, 6- CH_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (261.3) Ber. C 64.34 H 5.79 N 5.36
Gef. C 64.29 H 5.98 N 5.26

2-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-methyl-3-(phenylthio)pyridin (22): Zu einer gerührten Suspension von 4.3 g (17.4 mmol) **18** in 300 ml absol. Dichlormethan werden 3.1 g (20.8 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat (Fluka) zugegeben. Nach 48 h Rühren bei Raumtemp. gibt man die Lösung auf 1 N Natronlauge (100 ml), extrahiert mit Dichlormethan (4 \times 50 ml) und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach Einengen wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 95:5) gereinigt. Nicht umgesetztes Edukt **18** läßt sich mit Dichlormethan/Methanol = 9:1 eluieren; Ausb. 2 g (44%) **22**, farbloses Öl; ca. 1.5 g (35%) **18**. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.57. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.40 (s, 1H, 6-H), 7.26–7.03 (m, 5H, C_6H_5), 4.73 (s, 2H, CH_2OH), 4.50 (s, br, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.31 (s, 3H, 5- CH_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (261.3) Ber. C 64.34 H 5.79 N 5.36
Gef. C 64.17 H 5.69 N 5.13

6-Benzoyloxymethyl-2,3-dihydro-7-(phenylthio)furo[3,2-c]pyridin (24): Zu einer Lösung von 4.4 g (12 mmol) **16** in 80 ml absol. Pyridin werden unter Eiskühlung 1.64 g (1.11 ml, 14.3 mmol) Mesylchlorid zugetropft. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. wird i. Vak. (0.1 mm) eingengt, mit Wasser (80 ml) versetzt und mit Dichlormethan (4 \times 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 95:5) gereinigt; Ausb. 3.8 g (91%), gelbliches Öl. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.70. — $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 8.40 (s, 1H, 4-H), 7.33, 7.18 (2 s, 10H, 2 C_6H_5), 4.83, 4.63 (2 s, 4H, CH_2Ph , CH_2OBzl), 4.65 (t, 2H, 2-H; J = 9.0 Hz), 3.27 (t, 2H, 3-H; J = 9.0 Hz).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (349.5) Ber. C 72.18 H 5.48 N 4.01
Gef. C 72.03 H 5.52 N 4.06

2,3-Dihydro-6-hydroxymethyl-7-(phenylthio)furo[3,2-c]pyridin (25): Eine Lösung von 10 g (28.6 mmol) **24** in 140 ml Eisessig und

74 ml konz. Salzsäure wird 5 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Kühlung mit festem Natriumhydroxid versetzt (pH = 14) und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus wenig Ethanol; Ausb. 6.6 g (89%), farbloser Feststoff. — DC (Dichlormethan/Methanol = 9:1): R_f = 0.42. — Schmp. 97 °C (aus Ethanol). — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.31 (s, 1H, 7-H), 7.28–7.05 (m, 5H, C_6H_5), 4.75 (s, 2H, CH_2OH), 3.74 (t, 2H, 2-H; J = 9.0 Hz), 4.54 (s, br, 1H, OH), 3.33 (t, 2H, 3-H; J = 9.0 Hz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (259.3) Ber. C 64.84 H 5.05 N 5.40
Gef. C 64.31 H 4.98 N 5.32

CAS-Registry-Nummern

1: 99788-93-9 / **2a:** 108343-30-2 / **2b:** 108343-31-3 / **3a:** 108343-32-4 / **3b:** 108343-33-5 / **4:** 108343-34-6 / **5a:** 108365-37-3 / **5b:** 108448-34-6 / **6a:** 108365-38-4 / **6b:** 108448-35-7 / **7:** 108343-35-7 / **8a:** 108343-36-8 / **8b:** 108392-77-4 / **9a:** 108343-37-9 / **9b:** 108392-78-5 / **10:** 108343-38-0 / **11:** 108343-39-1 / **12:** 108343-40-4 / **13:** 108343-41-5 / **14:** 108343-42-6 / **15:** 108343-44-8 / **16:** 108343-45-9 / **17:** 108343-46-0 / **18:** 108343-47-1 / **19:** 108343-43-7 / **20:** 108343-48-2 / **21:** 108343-49-3 / **22:** 108343-50-6 / **24:** 108343-51-7 / **25:** 108343-52-8 / (E)-Ethyl-1-propenylether: 4696-26-8 / 2-Methoxypropen: 116-11-0 / 2,3-Dihydrofuran: 1191-99-7

- ¹⁾ T. D. Bailey, G. L. Goe, E. F. V. Scriven, in *Pyridine and its Derivatives* (G. R. Newkome, Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (A. Weissberger, E. C. Taylor, Ed.), 1. Aufl., Bd. 14/5, S. 118–252, Wiley, New York 1984.
- ²⁾ G. Jones in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, C. W. Rees, Ed.), Bd. 2, Teil 2A (A. J. Boulton, A. McKillop, Ed.), S. 396–483, Pergamon Press, Oxford 1984.
- ³⁾ Lit.¹⁾, insbesondere S. 166–172.
- ⁴⁾ A. McKillop, A. J. Boulton in Lit.²⁾, S. 86–88, 470–473. — T. R. Kelly, H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 4998.
- ⁵⁾ G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.* **75** (1975) 651.
- ⁶⁾ B. Serckx-Pocin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 3261, und dort zit. Lit.
- ⁷⁾ Y. Tamura, T. Tsugoshi, Y. Nakajima, Y. Kita, *Synthesis* **1984**, 930.
- ⁸⁾ H. König, W. Böll, *Chem.-Ztg.* **100** (1976) 105; W. Böll, H. König, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1657.
- ⁹⁾ F. Figala, K. Klemm, B. Kohl, U. Krüger, G. Rainer, H. Schaefer, J. Senn-Bilfinger, E. Sturm, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 125.
- ¹⁰⁾ M. Maier, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2261.
- ¹¹⁾ Lit.¹⁾, S. 75–83; Lit.²⁾, S. 498–501; G. P. Ellis in Lit.²⁾, Bd. 3, Teil 2B, S. 683–685.
- ¹²⁾ F. Effenberger, P. Fischer, G. Prossel, G. Kiefer, *Chem. Ber.* **104** (1971) 1987.

[85/87]