

KURZE MITTEILUNG

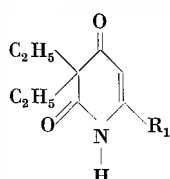
Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht

Schlafmittel aus der Tetrahydro-pyridin- und Piperidin-Reihe*

In einer früheren Mitteilung¹ ist der Einfluß von Alkylsubstituenten in 3-Stellung der 2,4-Dioxo-tetrahydro-pyridine und -piperidine auf die Dauer und Intensität der hypnotischen Wirkung untersucht worden. In einer weiteren Arbeit² berichteten wir über die vertiefte hypnotische Wirkung, welche durch die Einführung einer Methylgruppe in 5-Stellung zustande kommt. Unlängst beschrieben wir die Darstellung und Wirkung von in 6-Stellung verschieden substituierten 2,4-Dioxo-3,3-dialkylpiperidinen³, die eher antikonvulsive als schlafmachende Eigenschaften aufweisen.

Alle 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidine, deren Dehydrierung⁴ im Organismus schon verschiedentlich festgestellt worden ist, lassen sich auch *in vitro* durch Oxydation mit Kaliumferricyanid in die entsprechenden Tetrahydro-pyridine (Beispiele siehe Tabelle 1) überführen:

Tab. 1



R ₁	Smp.
<i>i</i> -C ₃ H ₇	149°
C ₂ H ₅	88°
C ₆ H ₅	125°
CH ₃	134° ⁵

Um die Beeinflussung der hypnotischen Wirkung durch verschiedene Substituenten in 5-Stellung festzustellen, wurden in 5-Stellung entsprechend substituierte 2,4-Dihydroxy-pyridine (III) durch Alkenylierung in 2,4-Dioxo-3,3-dialkenyl-5-alkyl (oder Aryl)-tetrahydro-pyridine (IV) übergeführt und zu den 3,3-Dialkyl-Derivaten hydriert.

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 14. September 1958 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Glarus.

¹ O. SCHNIDER, *Festschrift Emil Borell* (1936), S. 195.

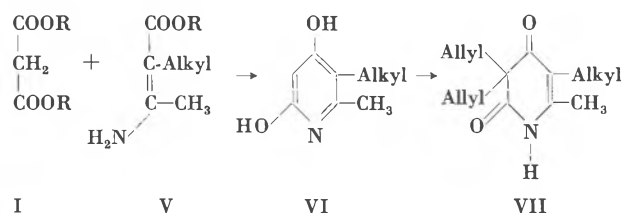
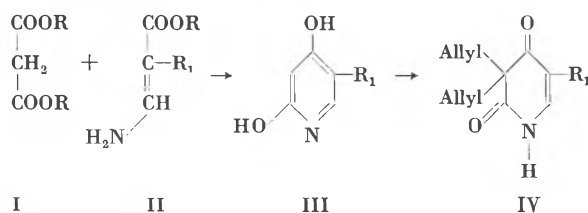
² O. SCHNIDER, H. FRICK und A. H. LUTZ, *Experientia* 10 (1954) 135.

³ A. H. LUTZ und O. SCHNIDER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 81.

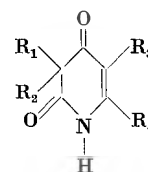
⁴ K. BERNHARD, G. BRUBACHER und A. H. LUTZ, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1839. L. O. RANDALL, V. ILIEV und O. BRANDMAN, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 106 (1956) 388. K. BERNHARD, M. JUST, A. H. LUTZ und J. P. VUILLEUMIER, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 436.

⁵ Entsteht auch durch Zyklisierung von β -Aminocrotonyl-diäthylessigsäure-äthylester nach H. RÖHNERT, *Chem. Ber.* 90 (1957) 2849.

Die in 5-Stellung substituierten 2,4-Pyridione (III) können durch Kondensation von Malonestern (I) mit α -Amino-methylen-Verbindungen (II) von Estern mit Alkalialkoholaten hergestellt werden. Analog werden aus den aus α -Alkyl-acetessigestern leicht zugänglichen α -Alkyl- β -amino-crotonsäure-estern (V) mit Malonestern die 2,4-Dihydroxy-5-alkyl-6-methyl-pyridine (VI) erhalten, deren Dialkenylierung mit Allylhalogeniden ebenfalls zu in 3-Stellung disubstituierten Pyridionen (VII) führt (Tabelle 2).



Tab. 2

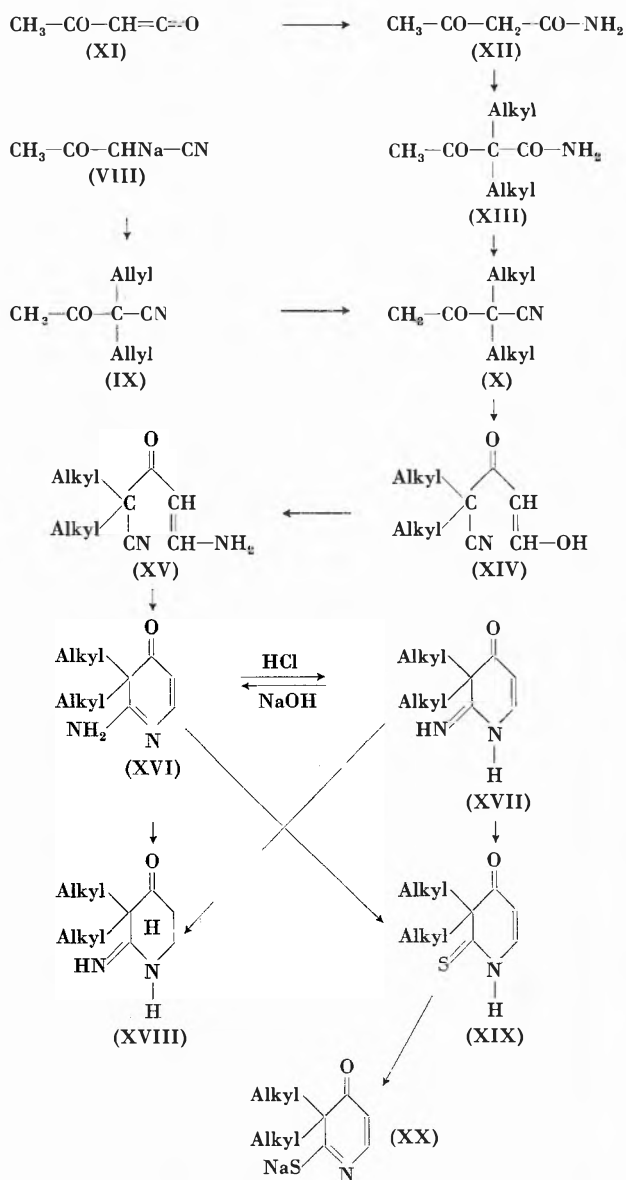


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Smp.
Allyl	Allyl	C ₂ H ₅	CH ₃	50°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	CH ₃	120°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	H	118°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	H	150°
H	C ₂ H ₅ -O-CO-	C ₆ H ₅	H	203° zers.
H	H	C ₆ H ₅	H	250° zers.
H	C ₂ H ₅ -O-CO-	C ₂ H ₅	CH ₃	195-197°
H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	330-350° zers.

Die pharmakologische Auswertung dieser Verbindungen ergab, daß die hypnotische Wirksamkeit mit der Größe der Substituenten in 5-Stellung abnimmt.

Als weiteres Ziel schien uns die Darstellung von 2-Thio- und 2-Amino-Derivaten unserer klinisch bewährten Schlafmittel der Pyridinreihe wünschenswert.

Von den 2-Thio-Verbindungen der 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydro-pyridine erwarteten wir in Analogie zu den Erfahrungen in der Barbitursäurereihe kürzere und intensivere Wirkung. Ein präparativ gangbarer Weg fand sich, als wir dazu übergingen, die in α -Stellung disubstituierten Acetacetonitrile (IX, X; Tabelle 4) als Ausgangsmaterial zum Aufbau von Schlafmitteln der Pyridinreihe zu verwenden. Zur Darstellung dieser bis jetzt schwer zugänglichen, zum Teil neuen Nitrile wurden zwei Wege beschritten.

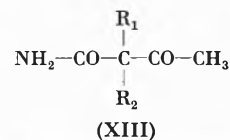


Das Natriumsalz des Acetacetonitrils⁶ liefert bei der Dialkylierung mit Allylhalogeniden in Wasser unter Zugabe von Natronlauge in Gegenwart von Kupfer die Diallyl-acetacetonitrile (IX), welche sich mit Edelmetallkatalysatoren zu den Dialkyl-acetacetonitrilen (X) hydrieren lassen. Die Alkylierung mit Alkylhalogeniden in Alkohol oder anderen organischen Lösungsmitteln gelingt weniger leicht. Dagegen läßt sich das aus Diketen (XI) herstellbare Acetacetamid (XII) in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Natriumalkoholaten mit Alkylhalogeniden leicht alkylieren und dialkylieren. Die Dialkylacetacetamide (XIII) (Tabelle 3) können durch Dehydra-

⁶ L. CLAISEN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 25 (1892) 1787.

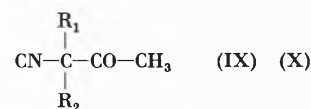
trile (IX), welche sich mit Edelmetallkatalysatoren zu den Dialkyl-acetacetonitrilen (X) hydrieren lassen. Die Alkylierung mit Alkylhalogeniden in Alkohol oder anderen organischen Lösungsmitteln gelingt weniger leicht. Dagegen läßt sich das aus Diketen (XI) herstellbare Acetacetamid (XII) in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Natriumalkoholaten mit Alkylhalogeniden leicht alkylieren und dialkylieren. Die Dialkylacetacetamide (XIII) (Tabelle 3) können durch Dehydra-


Tab. 3



R ₁	R ₂	Smp.
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	120°
C ₂ H ₅	CH ₃	110°
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	105-106°
Allyl	Allyl	116-117°
-CH ₂ -C≡CH	CH ₂ -C≡CH	127°
CH ₃	CH ₃	
-CH ₂ -C=CH ₂	-CH ₂ -C=CH ₂	83°
CH ₃	CH ₃	
-CH ₂ -CH	-CH ₂ -CH	96°
CH ₃	CH ₃	

Tab. 4

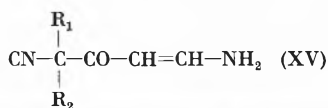


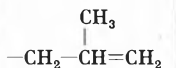
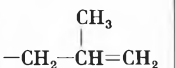


R ₁	R ₂	Sdp.	mm
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	77 - 79°	12
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	106 - 110°	16
Allyl	Allyl	102 - 104°	15
n-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	92 - 98°	12
Allyl	i-C ₃ H ₇	87 - 90°	11
C ₂ H ₅	CH ₃	75 - 77°	12
Allyl	CH ₃	75 - 77°	12
n-C ₃ H ₇	CH ₃	75 - 76°	12
i-C ₃ H ₇	CH ₃	79 - 80°	12
CH ₃	CH ₃		
-CH ₂ -C=CH ₂	-CH ₂ -C=CH ₂	118°	13
CH ₃	CH ₃		
-CH ₂ -CH	-CH ₂ -CH	117°	13
CH ₃	CH ₃		
	CH ₃	130 - 134°	14
CH ₃	CH ₃	66°	18
n-C ₄ H ₉	CH ₃	100 - 105°	15
Allyl	n-C ₃ H ₇	98°	12

tisierung mit Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid in guter Ausbeute in die gewünschten Nitrile (X) übergeführt werden.

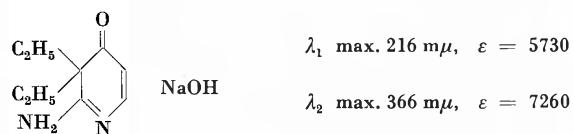
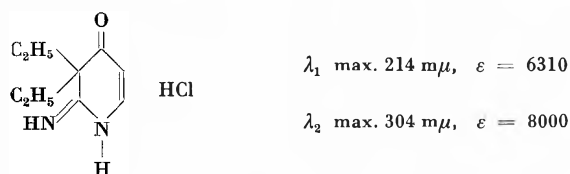
Durch Kondensieren der Dialkyl-acetacetonitrile mit Ameisensäure und Natriumalkoholaten in inerten organischen Lösungsmitteln entstehen in guter Ausbeute die Natriumsalze der Hydroxymethylenverbindungen XIV, welche in Wasser löslich und durch Ammoniak in die α,α -Dialkyl- γ -aminomethylen-acetacetonitrile (XV) (Tabelle 5) überführbar sind.

Tab. 5



R ₁	R ₂	Smp. oder Sdp.
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	67°
Allyl	<i>i</i> -C ₃ H ₇	74°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	75°
CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	150 – 152° / 0,5 mm
CH ₃	Allyl	150 – 155° / 0,5 mm
CH ₃	C ₂ H ₅	170 – 173° / 12 mm
		115°
	CH ₃	150 – 155° / 0,03 mm
	CH ₃	91 – 92°

Die gelben, teils kristallinen Aminomethylenverbindungen lassen sich mit Alkalialkoholaten zu den 2-Amino-3,3-dialkyl-4-oxo-3,4-dihydro-pyridinen (XVI) (Tabelle 6) zyklisieren. Die intensiv gelben, kristallinen Zyklisierungsprodukte bilden mit Mineralsäuren farblose Salze, die in Wasser leicht löslich sind. Wie spektralanalytisch festgestellt werden konnte, wird durch Zugabe von Säuren eine Konjugation im Molekül aufgehoben, so daß den Salzen die Konfiguration der 2-Imino-3,3-dialkyl-4-oxo-tetrahydro-pyridine (XVII) zugesprochen werden muß.

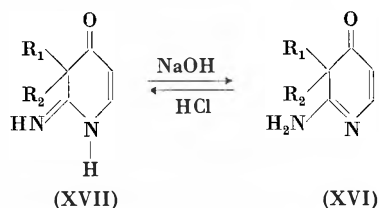


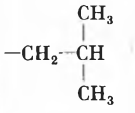
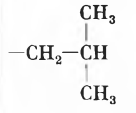
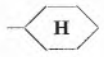
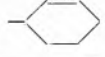
Durch katalytische Hydrierung lassen sich die 2-Imino-3,3-dialkyl-4-oxo-tetrahydro-pyridine (XVII) in die 2-Imino-3,3-dialkyl-4-oxo-piperidine (XVIII) (Tabelle 7) überführen. Die Hydrierungsprodukte sind praktisch farblose, deutlich basische Verbindungen, die mit Mineralsäuren neutrale Salze bilden.

Die Dihydro-pyridine XVII, wie auch deren Reduktionsprodukte XVIII, zeichnen sich durch intensive

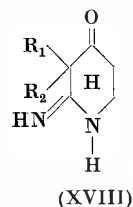
Schlafwirkung aus. Sie können zum Herstellen von wässrigen Ampullenlösungen verwendet werden. Beim Erhitzen der wässrigen Lösungen der Salze dieser Verbindungen kann Hydrolyse zu den entsprechenden 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydro-pyridinen und -piperidinen festgestellt werden.

Tab. 6



R ₁	R ₂	Smp.	Smp. HCl-Salz
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	203°	180°
CH ₃	C ₂ H ₅	150°	176°
CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	142°	172°
		225°	170 ½°
Allyl	<i>n</i> -C ₃ H ₇	181°	143°
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	145°	169°
<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	192°	180°
CH ₃	Allyl	115°	154°
Allyl	Allyl	148°	188–189°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	212°	187°
	CH ₃	172°	
	CH ₃	140°	

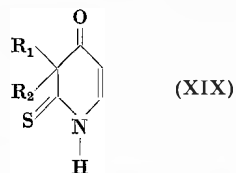
Tab. 7



R ₁	R ₂	Smp.	Smp. HCl-Salz
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	131°	263°
CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	126°	155°
<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇		180–182°
CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇		148°
CH ₃	C ₂ H ₅		233–235°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	127°	211°

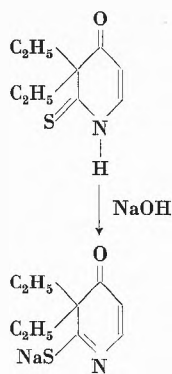
Die 2-Amino-3,3-dialkyl-4-oxo-3,4-dihydro-pyridine (XVI) können durch Behandeln mit Schwefelwasserstoff in die 2-Thio-3,3-dialkyl-4-oxo-tetrahydro-pyridine (XIX) (Tabelle 8) übergeführt werden.

Tab. 8



R ₁	R ₂	Smp.
CH ₃	C ₂ H ₅	113°
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	146°
<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	162°
<i>n</i> -C ₃ H ₅	CH ₃	118°
	CH ₃	167°
	CH ₃	153°

Die Thio-Verbindungen bilden schöne gelbe Kristalle, die sich in Alkalien unter deutlicher Farbvertiefung lösen.



$$\lambda_1 \text{ max. } 250 \text{ m}\mu, \epsilon = 5460$$

$$\lambda_2 \text{ max. } 370 \text{ m}\mu, \epsilon = 14200$$

$$\lambda_1 \text{ max. } 254 \text{ m}\mu, \epsilon = 7700$$

$$\lambda_2 \text{ max. } 423 \text{ m}\mu, \epsilon = 13700$$

Den Natriumsalzen kann auf Grund spektralanalytischer Betrachtungen die Konfiguration der 2-Mercapto-3,3-dialkyl-4-oxo-3,4-dihydro-pyridine (XX) zugewiesen werden. Sie zeichnen sich durch intensive kurzdauernde hypnotische Wirkung aus.

A. H. LUTZ und O. SCHNIDER

Chemische Forschungsabteilung
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel