

Heterocyclische β -Enaminoester, 22¹⁾

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine aus 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin und Isocyanaten, Isothiocyanaten, Imidsaureestern, Formamid und Lactimethern

Heinrich Wamhoff* und Lutz Lichtenthaler²⁾

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn-1

Eingegangen am 11. Oktober 1977

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**1**) besitzt gegenüber Elektrophilen zwei N-Atome praktisch gleicher Nucleophilie. Einwirkung von Isocyanaten ergibt die Biscarbamoylderivate **5a–c**, die mit Basen zu Octahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dionen (**6a–c**, **7a–i**) ringgeschlossen werden. Mit Imidsaureestern und Formamid entstehen die Hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one **9a, b** und **10** und mit den Lactimethern **11a–c**, **12** die neuartigen Pyrido[2,3-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]- und Dipyrido[1,2-*a*:2',3'-*d*]pyrimidine **13a, b** sowie das Pyrido[2',3':4,5]-pyrimido[1,2-*a*]azepin **13c** und -[1,2-*d*][1,4]thiazepin **14**. – IR-, UV- und NMR-Daten werden beschrieben.

Heterocyclic β -Enamino Esters, 22¹⁾

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines from 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine and Isocyanates, Isothiocyanates, Imidates, Formamide, and Lactim Ethers

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine (**1**) possesses two nearly equal nucleophilic N-atoms towards electrophiles. Treatment with isocyanates affords the biscarbamoyl derivatives **5a–c**, which in turn are ringclosed with bases to yield the octahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones **6a–c**, **7a–i**. With imidates and formamide the hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones **9a, b, 10**, and with the lactim ethers **11a–c**, **12** the novel pyrido[2,3-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]- and dipyrido[1,2-*a*:2',3'-*d*]pyrimidines **13a, b** as well as the pyrido[2',3':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepine **13c** and -[1,2-*d*][1,4]thiazepine **14** are formed smoothly. – IR, UV and NMR data are described.

Nicht zuletzt wegen ihres großen biologischen Interesses³⁾ sind die heteroaromatischen Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine⁴⁾ ungleich intensiver untersucht worden als die erst spärlich bekannt gewordenen Ringsysteme mit akondensiertem Di- oder Tetrahydropyridinring.

Zur Synthese derartiger Di- oder Tetrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine benutzte man geeignete Piperidinderivate und kondensierte den Pyrimidinring in einem oder mehreren Schritten an. DeGraw und Goodman⁵⁾ erhielten 2-Amino-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin mit 38% Ausbeute durch mehrstündiges Erhitzen von 3-Ethoxycarbonyl-2-piperidon und Guanidin im Autoklaven.

¹⁾ 21. Mitteil.: H. Wamhoff und C. von Waldow, Chem. Ber. **110**, 1730 (1977).

²⁾ Aus der Dissertation L. Lichtenthaler, Univ. Bonn 1976.

³⁾ Z. B. als Deazapteridin-Analoga; vgl. G. H. Hitchings et al., J. Med. Chem. **11**, 711 (1968).

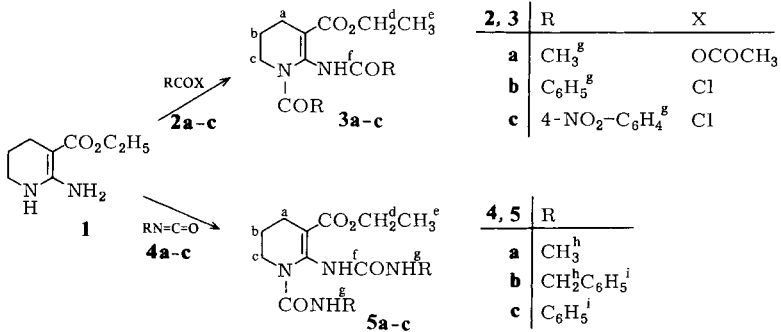
⁴⁾ Vgl. W. J. Irvin und D. G. Wibberley, Adv. Heterocycl. Chem. **10**, 149 (1969).

⁵⁾ J. DeGraw und L. Goodman, Can. J. Chem. **41**, 3137 (1963).

Wesentlich glatter gelingt die Synthese nach Aktivierung⁶⁾ der meist reaktionsträgen Lactamfunktion, etwa durch *O*-Alkylierung. So ergeben 3-Ethoxycarbonyl-lactimether mit bifunktionellen Stickstoffbasen in einstufiger Reaktion heterokondensierte Pyrimidine⁷⁾.

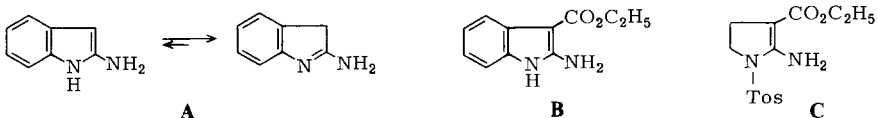
In der vorliegenden Arbeit wird über die Umsetzungen eines heterocyclischen β -Enaminoesters aus der Tetrahydropyridinreihe, nämlich des kürzlich beschriebenen⁸⁾ 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridins (**1**), mit funktionellen C–N-Bausteinen zu vielfältig substituierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen berichtet. ber ähnliche Untersuchungen an verwandten Strukturen wie Chinolinen⁹⁾, Indolen¹⁰⁾ und Pyrrolen¹¹⁾ liegen bereits Arbeiten vor.

Acylierung von **1** mit einem Überschuß an Acetanhydrid (**2a**) oder der Säurechloride **2b,c** ergibt die Bisacylierungsprodukte **3a–c**. In analoger Weise liefert **1** mit 2 quivalenten der Isocyanate **4a–c** die Biscarbamoylierungsprodukte **5a–c**.



Auch bei niedrigeren Temperaturen oder bei Verwendung molarer Mengen an **1**, **2a–c** bzw. **4a–c** tritt keine grundlegende Veränderung des Reaktionsverhaltens auf. Es resultiert lediglich eine Verringerung der Ausbeuten. Gegenüber den mäßig bis starken elektrophilen Partnern **2a–c**, **4a–c** weisen die beiden N-Atome von **1** also praktisch keinen größeren Reaktivitätsunterschied auf. Offenbar ist der Einfluß eines zunächst zu erwartenden Monoacyl- oder Monocarbamoyl-Derivates auf die nucleophile Eigenschaft des zweiten N-Atoms so gering, daß in den obigen Experimenten eine Bevorzugung etwa des Ringstickstoffs oder der 2-Aminogruppe nicht feststellbar ist.

Zieht man ähnlich gebaute heterocyclische Enamine und Enaminoester, wie z. B. 2-Aminoindol (**A**)¹²⁾, 2-Amino-3-indolcarbonsaure-ethylester (**B**)¹³⁾ und 2-Amino-1-tosyl-4,5-dihydro-3-pyrrolcarbonsaure-ethylester (**C**)¹⁴⁾ zum Vergleich heran, dann lassen sich signifikante Unterschiede im Reaktionsverhalten gegenüber Elektrophilen feststellen.



⁶⁾ H. Wamhoff und F. Korte, *Synthesis* **1972**, 151.

⁷⁾ R. G. Glushkov und V. G. Granik, *Adv. Heterocycl. Chem.* **12**, 185 (1970).

⁸⁾ H. Wamhoff und L. Lichtenthaler, *Synthesis* **1975**, 426.

⁹⁾ J. Lehmann und H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **106**, 3533 (1973).

¹⁰⁾ H. Wamhoff und B. Wehling, *Chem. Ber.* **108**, 2107 (1975).

¹¹⁾ H. Wamhoff und B. Wehling, *Chem. Ber.* **109**, 2983 (1976).

¹²⁾ R. Pschorr und G. Hoppe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **43**, 2543 (1910).

¹³⁾ C. A. Grob und O. Weissbach, *Helv. Chim. Acta* **44**, 1748 (1961).

¹⁴⁾ J. Lehmann und H. Wamhoff, *Synthesis* **1973**, 546.

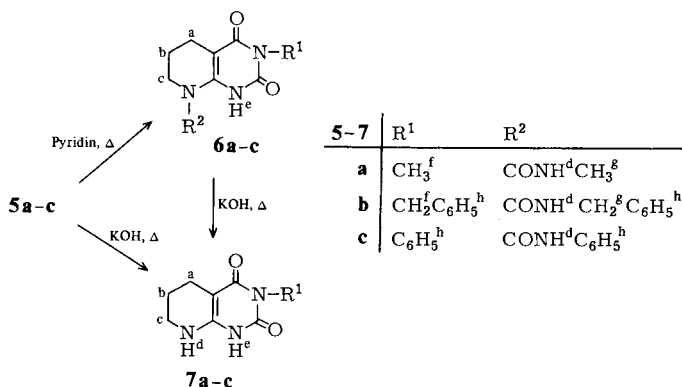
So stellten *Kebrle* und *Hoffmann*¹⁵⁾ fest, daß 2-Aminoindol (**A**) in Wirklichkeit als 2-Aminoindolenin vorliegt; Elektrophile greifen zunächst am Ringstickstoff an, überschüssiges Acylierungsmittel führt sodann zu 2-Acetamido-1-acetylindol.

Erweitert man die Konjugation von **A** durch Einführung einer Estergruppe in 3-Stellung zum Enaminoester **B**¹³⁾, dann kommt es zu einer Umkehr des Reaktionsverhaltens. Die Enamino-Carbonyl-Konjugation bedingt nicht nur eine abgestufte Basizität, sondern Elektrophile greifen nun ausschließlich an der 2-Aminogruppe an¹⁶⁾.

2-Amino-1-tosyl-4,5-dihydro-3-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**C**) besitzt wegen des 1-Tosylrestes eine schwach nucleophile 2-Aminogruppe. Isocyanate greifen **C** dementsprechend bei Raumtemperatur nicht an; erst unter energischen Bedingungen tritt unter Addition und Ringschluß Bildung von Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen ein¹¹⁾.

Sterische Hinderung durch eine raumerfüllende 3-Estergruppierung wird als Grund dafür angesehen, daß beim 2-Amino-3-pyrrolcarbonsäure-*tert*-butylester die Addition von Isocyanaten an der benachbarten 2-Aminogruppe völlig ausbleibt¹¹⁾.

5a–c lassen sich mit 5proz. wäbr. Kaliumhydroxid zu den Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinen **7a–c** ringschließen; auch schwächere Stickstoffbasen, wie z. B. Pyridin, sind hierzu geeignet¹⁷⁾. Dabei entstehen die 8-carbamoylierten Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **6a–c**, welche durch kurze Behandlung mit 5proz. wäbr. Kaliumhydroxid zu **7a–c** hydrolysiert werden.



Ähnlich der Synthese von Furo[2,3-*d*]pyrimidinen aus 2-Amino-4,5-dihydro-3-furan-carbonsäureestern und Isocyanaten¹⁸⁾ kann man **1** mit den Isocyanaten **4a–f** auch direkt im einstufigen Verfahren in die Octahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **7a–f** überführen. Diese Ringschlußreaktion ist gleichfalls auf die Isothiocyanate **4g–i** übertragbar. Die intermediären Harnstoffe, wie z. B. **5a–c**, brauchen nicht isoliert zu werden.

Ihrer unterschiedlichen Reaktivität¹⁹⁾ entsprechend setzen sich die aromatischen Isocyanate **4e,f** rasch und exotherm um, **4c** schon deutlich langsamer, während Methylisocyanat eine längere Reaktionszeit erfordert. Isothiocyanate, die durchweg schwächer elektrophil reagieren²⁰⁾, benötigen dagegen energischere Reaktionsbedingungen. **7a–c** (durch Ringschluß von **5a–c**) stimmen

¹⁵⁾ J. Kebrle und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **39**, 116 (1959).

¹⁶⁾ B. Wehling, Diplomarbeit, Univ. Bonn 1973.

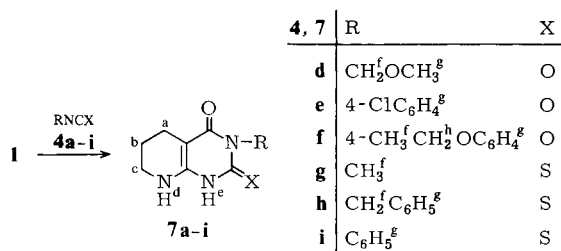
¹⁷⁾ E. Wolf und H. Kohl, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1245.

¹⁸⁾ H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **101**, 3377 (1968).

¹⁹⁾ R. G. Arnold, J. A. Nelson und J. J. Verbane, *Chem. Rev.* **57**, 50 (1957).

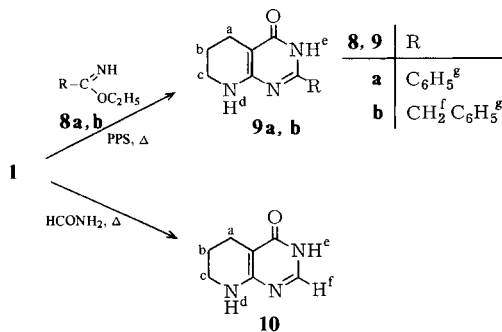
²⁰⁾ D. B. Browne und G. M. Dyson, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3285.

in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften völlig mit den in Direktsynthese erhaltenen Produkten **7a-c** überein.

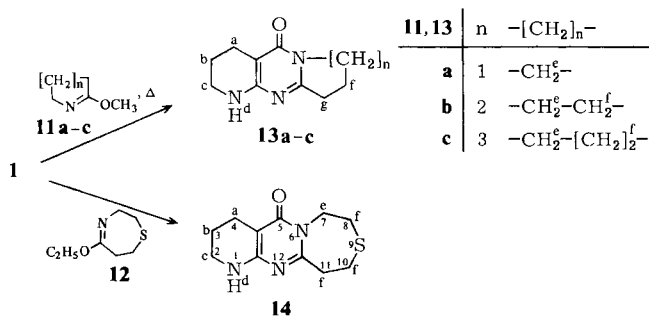


Ein ähnliches Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin, das im Unterschied zu **7c** 1-phenylsubstituiert ist, wurde von *Kraatz*²¹⁾ aus 6-Methylthio-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-carbonsäureanilid und Phenylisocyanat erhalten.

Durch Polyphosphorsäure (PPS) katalysiert, ergibt **1** mit den Imidsäureestern **8a,b** die erwarteten Hexahydroprido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one **9a,b**. Mit Acetimid säure-ethyl-ester versagt diese Reaktion, während **1** mit überschüssigem Formamid den Grundkörper **10** ergibt.



Die Darstellung von **10** aus 2-Ethoxy-3-ethoxycarbonyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin und Thioharnstoff unter nachfolgender Desulfurierung wurde von *Glushkov* und *Magidson*²²⁾ beschrieben.



²¹⁾ U. Kraatz, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 412.

²²⁾ R. G. Glushkov und O. Y. Magidson, Khim. Geterosikl. Soedin. **2**, 240 (1965) [Chem. Abstr. **63**, 13259 (1965)].

Tab. 1. Spektroskopische Daten von **6a-c**, **7a-i**, **9a, b**, **10**, **13a-c** und **14**. $^1\text{H-NMR}$: TMS $\delta = 0$, in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, in Klammern J [Hz]. IR: in KBr $[\text{cm}^{-1}]$

Verb	$\text{H}^{\text{a,b}}$	H^{b}	H^{c}	H^{d}	H^{e}	H^{f}	H^{g}	H^{h}	NH	$\text{C}=\text{O}$ (I)	$\text{C}=\text{O}$ (II)
6a	2.25 t	1.53–1.89 m	3.51 t (6)	7.58 s	11.73 s	3.06 s	2.61 d (5)	3320, 3180		1715	1655
6b	2.25 t	1.52–1.85 m	3.48 t (6)	7.63 s	11.65 s	4.88 s	4.48 d (5)	7.04–7.22 m		1710	1650
6c	2.25 t	1.50–1.86 m	3.52 t (6)	7.71 s	11.48 s			7.06–7.44 m		1715	1655
7a	2.25 t	1.50–1.85 m	3.10–3.35 m	5.95 s	10.20 s	3.05 s				1710	1650
7b	2.25 t	1.50–1.85 m	3.11–3.32 m	5.91 s	10.25 s	4.85 s		7.02–7.25 m		1710	1640
7c	2.25 t	1.52–1.89 m	3.12–3.30 m	6.00 s	10.35 s			7.03–7.41 m		1730	1645
7d	2.25 t	1.50–1.82 m	3.11–3.30 m	5.90 s	10.31 s	5.41 s	3.25 s			1715	1655
7e	2.25 t	1.50–1.88 m	3.10–3.31 m	6.02 s	10.33 s		7.08 d, 7.39 d (9)			1720	1645
7f	2.25 t	1.51–1.84 m	3.12–3.32 m	5.94 s	10.26 s	1.31 t (7)	6.92–7.21 m	3.94 q (7)		1725	1640
7g	2.25 t	1.51–1.80 m	3.12–3.31 m	5.96 s	11.52 s	3.42 s				1660	1660
7h	2.25 t	1.52–1.80 m	3.12–3.32 m	5.94 s	11.32 s	4.84 s	7.05–7.22 m			1655	1655
7i	2.25 t	1.52–1.80 m	3.12–3.34 m	6.03 s	11.43 s		6.94–7.41 m			1665	1665
9a	2.35 t	1.52–1.81 m	3.12–3.34 m	6.80 s			7.25–7.52 m			1640	1640
9b	2.35 t	1.50–1.82 m	3.10–3.35 m	6.74 s		4.84 s	7.31–7.84 m			1645	1645
10	2.35 t	1.52–1.82 m	3.11–3.32 m	6.76 s	11.51 s	7.70 s				1675	1675
13a	2.15 t	1.50–1.84 m	3.11–3.34 m	6.75 s	3.95 t (6)	2.21–2.52 m	2.94 t (6)			1640	1640
13b	2.28 t	1.51–1.88 m ^{b)}	3.06–3.31 m	6.71 s	3.71–3.82 m	1.51–1.88 m ^{b)}	2.61–2.71 m			1640	1640
13c	2.26 t	1.48–1.93 m ^{b)}	3.08–3.29 m	6.69 s	4.05–4.31 m	1.48–1.93 m ^{b)}	2.74–2.89 m			1633	1633
14	2.33 t	1.51–1.86 m	3.04–3.33 m	6.61 s	4.31–4.59 m	2.61–3.02 m				1635	1635

^{a)} $J = 6$ Hz^{b)} Überlagert.

1 reagiert in einstufiger Reaktion mit den Lactimethern **11a–c** und **12**²³⁾ zu den noch unbekanntenen Pyrido[2,3-*d*]pyrrolo- und Pyrido[2,3-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidinonen **13a, b**, zum Pyrido[2',3':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepin **13c** sowie zum Pyrido[2',3':4,5]pyrimido[1,2-*d*][1,4]thiazepin **14**.

Die Konstitution der erhaltenen Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **6a–c**, **7a–i**, **9a, b**, **10**, **13a–c** und **14** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt (siehe Tab. 1). Erwartungsgemäß bilden im ¹H-NMR-Spektrum von **13a** die Protonen CH₂^{1–8} (Pyrrolidining C) ein vereinfachtes Kopplungsschema vom Typ AA'BB'MM' (CH₂², CH₂⁵ scheinbares Triplett, CH₂¹ Multiplett); vgl. Lit.^{24, 25)}. Durch die Inversion der ankondensierten Piperidin- bzw. Hexahydroazepinringe wird bei **13b, c** kein einfacher ABM-Typ mehr gefunden; die Signale sind uncharakteristisch verbreitert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. – L. L. dankt dem Lande Nordrhein-Westfalen für ein Promotionsstipendium.

Experimenteller Teil

Für die spektroskopischen Untersuchungen dienten folgende Geräte: IR: Perkin-Elmer 157 G; NMR: Varian A-60, EM-360 und Bruker WH-90; UV: Cary-15; MS: MS-9 und MS-30 der AEI. – Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt von dem Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

2-Amino-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (**1**) wird nach Lit.⁸⁾ erhalten.

1-Acetyl-2-acetylamino-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (**3a**): 1.0 g (5.9 mmol) **1** wird mit 3 ml Pyridin und 3 ml **2a** 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird sodann auf Eiswasser gegeben und mit verd. Salzsäure angesäuert. Dann wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der feste Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 630 mg (42%), farblose Kristalle vom Schmp. 146–147°C. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 291, 228 nm (4.12, 3.97).

C₁₂H₁₈N₂O₄ (254.3) Ber. C 56.68 H 7.14 N 11.02

Gef. C 56.61 H 7.10 N 11.05 Molmasse 254 (MS)

1-Benzoyl-2-benzoylamino-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (**3b**): Zu einer Lösung von 1.0 g (5.9 mmol) **1** in 5 ml Pyridin gibt man 4.0 g **2b** und erhitzt 2 h bei 100°C. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegeben und mit verd. Salzsäure angesäuert. Aufarbeitung wie bei **3a** ergibt 1.29 g (58%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 167–168°C. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) 315, 304, 268, 228 nm (4.08, 4.06, 4.03, 4.18).

C₂₂H₂₂N₂O₄ (378.4) Ber. C 69.83 H 5.86 N 7.40

Gef. C 69.77 H 5.77 N 7.53 Molmasse 378 (MS)

1-(4-Nitrobenzoyl)-2-(4-nitrobenzoylamino)-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (**3c**) wird analog **3b** aus 1.0 g (5.9 mmol) **1** in 5 ml Pyridin und 4.0 g (21 mmol) **2c** erhalten. Ausb. 1.68 g (61%), gelbe Kristalle vom Schmp. 188–189°C. – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 336, 268, 231 nm (3.93, 4.46, 4.30).

C₂₂H₂₀N₄O₈ (468.4) Ber. C 56.41 H 4.30 N 11.96

Gef. C 56.44 H 4.28 N 11.98 Molmasse 468 (MS)

²³⁾ R. Gauthier, P. Blondeau, C. Berse und D. Gravel, Can. J. Chem. **49**, 2612 (1971).

²⁴⁾ H. Wamhoff, Chem. Ber. **102**, 2739 (1969).

²⁵⁾ O. Meth-Cohn, H. Suschitzky und M. E. Sutton, J. Chem. Soc. C **1968**, 1722.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carbamoyl-Derivate 5a–c: 1.0 g (5.9 mmol) **1** wird in 10 ml absol. Benzol gelöst und mit 14.7 mmol der Isocyanate **4a–c** versetzt. Dann wird bei **4a, b** 8 h bei 50°C und bei **4c** 4 h bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

1-Methylcarbamoyl-2-(3-methylureido)-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (5a): Ausb. 750 mg (45%), farblose Nadeln vom Schmp. 173–175°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 298, 235 nm (4.28, 3.80).

$C_{12}H_{20}N_4O_4$ (284.3) Ber. C 50.69 H 7.09 N 19.71
Gef. C 50.56 H 6.94 N 19.58 Molmasse 284 (MS)

1-Benzylcarbamoyl-2-(3-benzylureido)-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (5b): Ausb. 1.31 g (51%), farblose Nadeln vom Schmp. 181–182°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 291, 232 nm (4.37, 4.29).

$C_{24}H_{28}N_4O_4$ (436.5) Ber. C 66.04 H 6.46 N 12.84
Gef. C 65.92 H 6.39 N 12.81 Molmasse 436 (MS)

1-Phenylcarbamoyl-2-(3-phenylureido)-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonsäure-ethylester (5c): Ausb. 1.49 g (62%), farblose Nadeln vom Schmp. 195–196°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 293, 229 nm (4.19, 4.02).

$C_{22}H_{24}N_4O_4$ (408.5) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72
Gef. C 64.53 H 5.83 N 13.69 Molmasse 408 (MS)

Allgemeine Vorschrift zum Ringschluß von 5a–c mit Pyridin: 1.0 g (3.5 mmol) **5a–c** wird in 5 ml wasserfreiem Pyridin 4 h bei 100°C gerührt. Dann wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

3,N-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyridof[2,3-d]pyrimidin-8-carboxamid(6a): Ausb. 340 mg (41%), farblose feine Nadeln vom Schmp. 335–337°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 288, 212 nm (4.17, 4.04).

$C_{10}H_{14}N_4O_3$ (238.3) Ber. C 50.41 H 5.92 N 23.52
Gef. C 50.37 H 5.86 N 23.48 Molmasse 238 (MS)

3,N-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyridof[2,3-d]pyrimidin-8-carboxamid(6b): Ausb. 380 mg (43%), farblose feine Nadeln vom Schmp. 299–301°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 284, 215 nm (4.21, 3.93).

$C_{22}H_{22}N_4O_3$ (390.5) Ber. C 67.68 H 5.68 N 14.35
Gef. C 67.62 H 5.59 N 14.29 Molmasse 390 (MS)

3,N-Diphenyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyridof[2,3-d]pyrimidin-8-carboxamid(6c): Ausb. 430 mg (48%), farblose feine Nadeln vom Schmp. 302–304°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 291, 223 nm (4.28, 3.99).

$C_{20}H_{18}N_4O_3$ (362.4) Ber. C 66.29 H 5.01 N 15.46
Gef. C 66.21 H 4.95 N 15.41 Molmasse 362 (MS)

Ringschluß von 5a–c zu 7a–c: 2.5 mmol **5a–c** werden mit 10 ml 5proz. wäbr. Kaliumhydroxid kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol/Eisessig umkristallisiert. Ausbeuten: **7a:** 49%, **7b:** 52%, **7c:** 61%, weitere Daten siehe unten.

Überführung von 6a–c in 7a–c: 2.5 mmol **6a–c** werden mit 10 ml 5proz. wäbr. Kaliumhydroxid kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man vom Ungelösten ab, säuert

das Filtrat mit Eisessig an und filtriert das ausgefallene Produkt ab. Umkristallisation aus Ethanol/Eisessig. Ausbeuten: **7a**: 51%, **7b**: 57%, **7c**: 65%, weitere Daten siehe unten.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 7a–i: 1.0 g (5.9 mmol) **1** wird mit 14.7 mmol **4a–i** versetzt. Im Falle der aliphatischen Isocyanate wird dann 1.5 h bei 60°C, bei den aromatischen 45 min bei 60°C und bei den Isothiocyanaten 1 h bei 100°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen wird mit 15 ml 5proz. wäbr. Kaliumhydroxid kurz zum Sieden erhitzt, vom Unlöslichen abfiltriert, das Filtrat mit Eisessig angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Ethanol-Eisessig umkristallisiert.

3-Methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H),4(3H)-dion (7a): Ausb. 580 mg (54%), farblose Kristalle vom Schmp. 300°C (Subl.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 286, 217 nm (4.31, 4.08).

$C_8H_{11}N_3O_2$ (181.2) Ber. C 53.03 H 6.12 N 23.19
Gef. C 53.13 H 6.20 N 22.98 Molmasse 181 (MS)

3-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H),4(3H)-dion (7b): Ausb. 880 mg (58%), farblose Kristalle vom Schmp. 304–306°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 289, 220 nm (4.26, 4.10).

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257.3) Ber. C 65.35 H 5.88 N 16.33
Gef. C 65.27 H 5.69 N 16.28 Molmasse 257 (MS)

3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H),4(3H)-dion (7c): Ausb. 970 mg (68%), farblose Kristalle vom Schmp. 310–312°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 287, 219 nm (4.21, 4.12).

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ (243.3) Ber. C 64.19 H 5.39 N 17.27
Gef. C 63.98 H 5.27 N 17.14 Molmasse 243 (MS)

3-Methoxymethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H),4(3H)-dion (7d): Ausb. 680 mg (55%), farblose Kristalle vom Schmp. 279–281°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 290, 220 nm (4.26, 3.99).

$C_9H_{13}N_3O_3$ (211.2) Ber. C 51.18 H 6.20 N 19.89
Gef. C 51.13 H 6.23 N 19.81 Molmasse 211 (MS)

3-(4-Chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H),4(3H)-dion (7e): Ausb. 1.13 g (69%), farblose Kristalle vom Schmp. 318–320°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 291, 221 nm (4.28, 4.04).

$C_{13}H_{12}ClN_3O_2$ (227.7) Ber. C 56.22 H 4.36 N 15.13
Gef. C 56.03 H 4.18 N 14.95 Molmasse 277 (MS)

3-(4-Ethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H),4(3H)-dion (7f): Ausb. 1.12 g (66%), farblose Kristalle vom Schmp. 285°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 293, 224 nm (4.19, 4.01).

$C_{15}H_{17}N_3O_3$ (287.3) Ber. C 62.70 H 5.96 N 14.63
Gef. C 62.59 H 5.91 N 14.52 Molmasse 287 (MS)

3-Methyl-2-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on (7g): Ausb. 600 mg (52%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 315–316°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 291, 222 nm (4.17, 4.08).

$C_8H_{11}N_3OS$ (197.3) Ber. C 48.71 H 5.62 N 21.30 S 16.25
Gef. C 48.62 H 5.58 N 21.21 S 16.11 Molmasse 197 (MS)

3-Benzyl-2-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on (7h): Ausb. 880 mg (55%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 295–297°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 288, 220 nm (4.12, 4.11).

$C_{14}H_{15}N_3OS$ (273.4) Ber. C 61.51 H 5.53 N 15.37 S 11.73
Gef. C 61.43 H 5.49 N 15.32 S 11.62 Molmasse 273 (MS)

3-Phenyl-2-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on (7i): Ausb. 950 mg (62%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 340°C (Zers.). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 289, 218 nm (4.19, 3.96).

$C_{13}H_{13}N_3OS$ (259.3) Ber. C 60.21 H 5.05 N 16.20 S 12.36
Gef. C 60.12 H 4.95 N 16.12 S 12.37 Molmasse 259 (MS)

2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (9a): 1.0 g (5.9 mmol) **1** wird mit 14.7 mmol **8a** und 1 Tropfen Polyphosphorsäure versetzt und 1.5 h auf 120°C erhitzt. Dann wird in Ethanol aufgenommen, der entstandene Feststoff abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 640 mg (48%), hellgelbe Kristalle vom Schmp. 262–263°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 312, 295, 265, 238 nm (3.97, 4.01, 4.12, 4.16).

$C_{13}H_{13}N_3O$ (227.3) Ber. C 68.70 H 5.77 N 18.49
Gef. C 68.71 H 5.69 N 18.38 Molmasse 227 (MS)

2-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (9b): Darstellung analog **9a** aus 1.0 g (5.9 mmol) **1** und 14.7 mmol **8b**. Ausb. 670 mg (47%), hellgelbe Kristalle vom Schmp. 288 bis 289°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 309, 286, 273, 235 nm (3.89, 3.96, 3.81, 4.18).

$C_{14}H_{15}N_3O$ (241.3) Ber. C 69.69 H 6.27 N 17.42
Gef. C 69.61 H 6.32 N 17.36 Molmasse 241 (MS)

5,6,7,8-Tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (10): 1.0 g (5.9 mmol) **1** wird mit 5 ml Formamid und 3 Tropfen Acetanhydrid 5 h auf 150°C erhitzt. Dann wird das überschüssige Formamid i. Vak. entfernt und der Rückstand in Aceton aufgenommen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 290 mg (33%), farblose Kristalle vom Schmp. 243–245°C (Lit.²², 264–266°C). – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 278, 269, 229 nm (3.91, 3.84, 4.10).

$C_7H_9N_3O$ (151.2) Ber. C 55.62 H 6.00 N 27.80
Gef. C 55.52 H 5.92 N 27.92 Molmasse 151 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 13a–c und 14: 1.0 g (5.9 mmol) **1** und 8.8 mmol **11a–c** bzw. **12** werden 1.5 h auf 110°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Ether aufgenommen, der entstandene Feststoff wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

2,3,4,7,8,9-Hexahydropyrido[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-on (13a): Ausb. 700 mg (62%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 240–241°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 271, 225 nm (3.95, 4.19).

$C_{10}H_{13}N_3O$ (191.2) Ber. C 62.81 H 6.85 N 21.97
Gef. C 62.74 H 6.72 N 21.78 Molmasse 191 (MS)

1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-5H-dipyrido[1,2-a:2',3'-d]pyrimidin-5-on (13b): Ausb. 800 mg (66%), gelbe Kristalle vom Schmp. 215–217°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 269, 230 nm (4.06, 4.11).

$C_{11}H_{15}N_3O$ (205.3) Ber. C 64.36 H 7.37 N 20.47
Gef. C 64.19 H 7.22 N 20.44 Molmasse 205 (MS)

2,3,4,7,8,9,10,11-Octahydropyrido[2',3':4,5]pyrimido[1,2-a]azepin-5(1H)-on (13c): Ausb. 750 mg (58%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 202–204°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 277, 233 nm (4.10, 4.21).

$C_{12}H_{17}N_3O$ (219.3) Ber. C 65.73 H 7.81 N 19.16

Gef. C 65.59 H 7.66 N 19.09 Molmasse 219 (MS)

1,2,3,4,7,8,10,11-Octahydro-5H-pyrido[2',3':4,5]pyrimido[1,2-d][1,4]thiazepin-5-on (14): Ausb. 950 mg (68%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 238–239°C. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 279, 227 nm (4.12, 4.17).

$C_{11}H_{13}N_3OS$ (237.3) Ber. C 55.67 H 6.37 N 17.71 S 13.51

Gef. C 55.61 H 6.29 N 17.65 S 13.39 Molmasse 237 (MS)

[343/77]