

Heterocyclische  $\beta$ -Enaminoester, 23<sup>1)</sup>

## Eine einfache Synthese von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen sowie von Di-, Hexa- und Octahydro-1,8-naphthyridinen aus 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin bzw. 2-Aminonicotinsure-ethylester

Heinrich Wamhoff\* und Lutz Lichtenthaler<sup>2)</sup>

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

Eingegangen am 23. November 1977

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (**1**) reagiert mit symmetrischen und unsymmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen zu den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen **3a**, **b** und **5a**, **b**. Die Entstehung von Isomeren kann auf Grund spektroskopischer Daten ausgeschlossen werden. Die Tautomerie von **3a**, **b** wird mit <sup>1</sup>H-NMR (C  $\rightleftharpoons$  D) untersucht. **1** liefert mit Oxalsäure-diethylester das Imidazo[1,2-*a*]pyridin **7** und mit den Phenyllessigestern **8a**–**e** die Hexahydro-1,8-naphthyridine **9a**–**e**, während aus dem 2-Aminonicotinsureester **10** die Dihydro-1,8-naphthyridine **11a**–**e** resultieren. Mit Acetylen- und Acrylestern entstehen die Hexahydro- (**13a**–**c**) bzw. die Octahydro-1,8-naphthyridine **15a**, **b**, deren Konstitutionen durch spektroskopische Daten belegt werden.

Heterocyclic  $\beta$ -Enamino Esters, 23<sup>1)</sup>

## A Simple Synthetic Route to Pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and to Di-, Hexa-, and Octahydro-1,8-naphthyridines from 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine and Ethyl 2-Aminonicotinate

2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine (**1**) reacts with symmetric and unsymmetric 1,3-dicarbonyl compounds to afford the pyrido[1,2-*a*]pyrimidines **3a**, **b** and **5a**, **b**. The formation of isomers can be excluded by means of spectroscopic data. The tautomerism of **3a**, **b** is investigated with the aid of <sup>1</sup>H NMR (C  $\rightleftharpoons$  D). **1** forms with diethyl oxalate the imidazo[1,2-*a*]pyridine **7** and with the phenylacetic esters **8a**–**e** the hexahydro-1,8-naphthyridines **9a**–**e**, while from ethyl 2-aminonicotinate (**10**) the dihydro-1,8-naphthyridines **11a**–**e** result. With acetylenecarboxylic and acrylic esters the hexahydro- (**13a**–**c**) and octahydro-1,8-naphthyridines (**15a**, **b**) are formed, whose constitution is derived from spectroscopic data.

Kürzlich haben wir die Verwendung des 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridins (**1**)<sup>3)</sup> zur Darstellung zahlreicher Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine beschrieben<sup>1)</sup>. Nun berichten wir über das Verhalten von **1** gegenüber 1,3-Dicarbonylverbindungen, CH-aciden Estern, Acetylen- und Acrylsureestern.

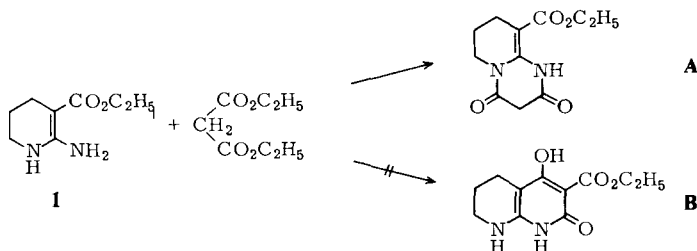
<sup>1)</sup> 22. Mittel.: H. Wamhoff und L. Lichtenthaler, Chem. Ber. 111, 2297 (1978).

<sup>2)</sup> Aus der Dissertation L. Lichtenthaler, Univ. Bonn 1976.

<sup>3)</sup> H. Wamhoff und L. Lichtenthaler, Synthesis 1975, 426.

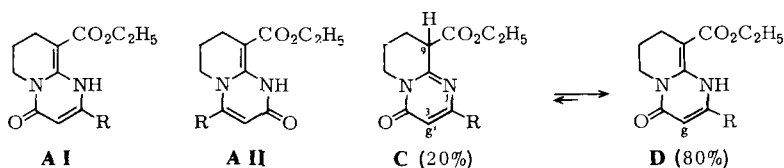
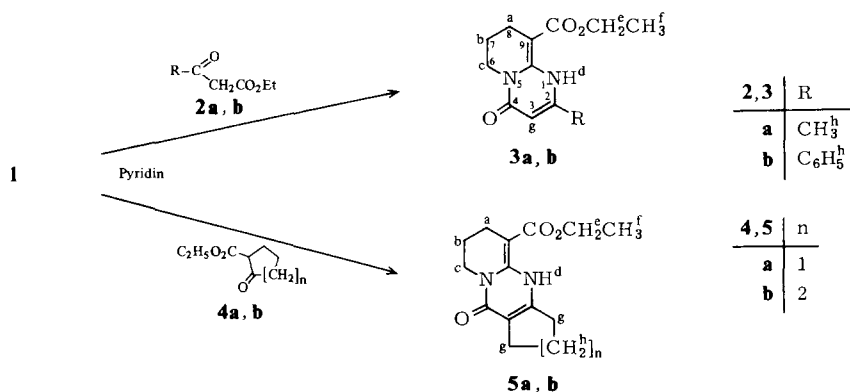
## Pyrido-pyrimidine und Imidazo-pyridin 7

Bei der Reaktion von **1** mit symmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen, wie z. B. Malonsäure-diethylester, ist die Entstehung zweier alternativer Ringschluprodukte **A** und **B** zu erwarten.



Zum einen kann **1** an beiden N-Atomen reagieren und in doppelter Lactamisierung das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-Gerüst **A** bilden; zum anderen könnte die Enaminocarbonyl-Gruppierung reagieren, wobei – ähnlich einer von *Dornow* und *Neuse*<sup>4)</sup> beschriebenen *Claisen*-analogen Cyclisierung – ein 1,8-Naphthyridin **B** entstehen sollte.

Nach letzterem Schema reagiert z. B. 2-Amino-3-chinolincarbonsure-ethylester mit Malonsäure-diethylester zum Ringgerüst des Benzo[*b*]-1,8-naphthyridins<sup>5)</sup>. Wie ein orientierender Versuch gezeigt hat<sup>3)</sup>, reagiert **1** mit Malonsäure-diethylester in doppelter nucleophiler Reaktion glatt zum Gerüst des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins (**A**).



<sup>4)</sup> A. *Dornow* und E. *Neuse*, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **288**, 174 (1955).

<sup>5)</sup> H. *Wamhoff* und J. *Lehmann*, Chem. Ber. **106**, 3533 (1973).

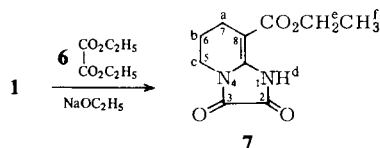
Diese Ringschlußreaktion läßt sich auch auf die unsymmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen **2a, b** und **4a, b** anwenden. Auch hier bilden sich in Gegenwart basischer Katalysatoren ausschließlich Produkte des Typs A, wobei zusätzlich jedoch zwischen den beiden möglichen Isomeren **A I** und **A II** zu unterscheiden ist.

UV-spektroskopische Untersuchungen von *Allen* und Mitarbb.<sup>6)</sup>, die auf einen charakteristischen Unterschied im Habitus der UV-Maxima kondensierter Pyrimidone des Typs **A I** bzw. **A II** hinweisen, unterstützen die Konstitutionsvorschläge **3a, b** und **5a, b**. Ferner können die Resultate von *Yale* und *Spitzmiller*<sup>7)</sup>, die **3a** durch partielle Hydrierung des entsprechenden Heteroaromaten erhielten, als Konstitutionsbeweis herangezogen werden.

Ringschlußprodukte des Typs **A II** werden nicht beobachtet. Offensichtlich besitzt die 2-Amino-Gruppe von **1** im vorliegenden Falle eine größere Nucleophile als das N-1-Atom, wobei primär ein nucleophiler Angriff an die Ketocarbonylgruppe von **2a, b** und **4a, b** möglich erscheint. Ein ähnliches Verhalten geminaler Diamine wird von *Reimlinger* und Mitarbb.<sup>8)</sup> beschrieben.

<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen von **3a, b** weisen auf eine Prototropie zwischen N-1 und C-9 (1,3-Verschiebung) hin: dies kann aus den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen des 3-H-Atoms sowie der 2-CH<sub>3</sub>-Gruppe geschlossen werden. Im Gleichgewicht ergibt die Integration für die Tautomeren **C** und **D** ein Verhältnis von 20:80, d. h. die Bis-enaminform **D** ist deutlich bevorzugt.

In Analogie reagiert **1** mit Oxalsäure-diethylester (**6**) basenkatalysiert in doppelter Lactamisierung zum Imidazo[1,2-*a*]pyridin **7**.



## 1,8-Naphthyridine

Sieht man von einigen nicht allgemein anwendbaren Methoden<sup>9)</sup> ab, so bestehen zur Darstellung von 1,8-Naphthyridinen folgende Möglichkeiten:

- Die Kondensation von 2-Aminopyridin mit Malonsäureestern oder 1,3-Diketonen<sup>10-12)</sup>,
- Die Umsetzung von 2-Aminonicotinaldehyd bzw. 2-Aminonicotinsäureestern mit CH-aciden Verbindungen des Typs R-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R', R-CH<sub>2</sub>-CN und R-CH<sub>2</sub>-COR'<sup>13-15)</sup>.

Gemäß b) gelingt eine Umsetzung von **1** mit den CH-aciden Essigsäureestern **8a-e** im Sinne einer *Claisen*-Kondensation zum erwarteten Ringgerüst der Naphthyridine. Die

<sup>6)</sup> C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. Van Allan, J. Org. Chem. **24**, 779 (1959).

<sup>7)</sup> H. L. Yale und E. R. Spitzmiller, J. Heterocycl. Chem. **13**, 797 (1976).

<sup>8)</sup> H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 3252 (1970).

<sup>9)</sup> W. W. Paudler und T. J. Kress, Adv. Heterocycl. Chem. **11**, 123 (1970).

<sup>10)</sup> G. R. Lappin, Q. R. Petersen und C. E. Wheeler, J. Org. Chem. **15**, 377 (1950).

<sup>11)</sup> E. V. Brown, J. Org. Chem. **30**, 1607 (1965).

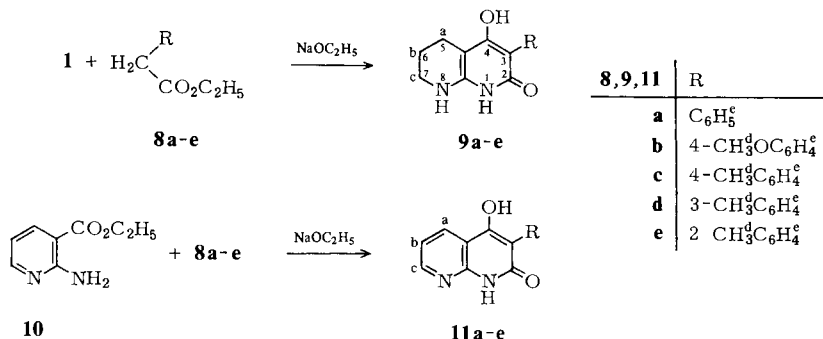
<sup>12)</sup> E. Eichler, C. S. Rooney und H. W. R. Williams, J. Heterocycl. Chem. **13**, 41 (1976); C. Reichardt und W. Scheibelein, Tetrahedron Lett. **1977**, 2087.

<sup>13)</sup> A. Dornow und J. von Loh, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **290**, 136 (1957).

<sup>14)</sup> E. M. Hawes und D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. C **1967**, 1564.

<sup>15)</sup> E. Eichler, C. Rooney und H. W. R. Williams, J. Heterocycl. Chem. **13**, 43 (1976).

zunächst als Natriumsalze anfallenden Produkte werden durch verd. Essigsäure freigesetzt; man erhält die Hexahydro-1,8-naphthyridine **9a–e** in guten Ausbeuten. Diese Reaktion ist mit ähnlich guten Ausbeuten auch auf 2-Aminonicotinsaure-ethylester (**10**) übertragbar; dabei werden die Dihydro-1,8-naphthyridine **11a–e** gebildet.



Propiolsaure- und Acetylendicarbonsaureester haben sich als vielseitige Reaktionspartner in zahlreichen, präparativ wertvollen Additions- und Cyclisierungsreaktionen<sup>16)</sup> bewährt. Über Umsetzungen mit  $\beta$ -Enaminoestern ist kürzlich mehrfach berichtet worden<sup>17–19)</sup>.

Aus dem Reaktionsverhalten von Propiolsaureestern gegenüber  $\beta$ -Aminoacrylsaureestern ist bekannt<sup>17,18)</sup>, daß die Addition stets am elektronenreichen  $\text{C}_\beta$  erfolgt. Auch bei den heterocyclischen  $\beta$ -Enaminoestern wurde durch Protonierungsexperimente sichergestellt<sup>20)</sup>, daß das C-Atom 3 der Ort größter Elektronendichte ist.

Bei der Reaktion von **1** mit den Acetylenestern **12a–c** ist die Entstehung mehrerer alternativer Produkte diskutierbar:

a) Addition von **12a–c** an C-3 unter nachfolgendem Ringschluß zu den 1,8-Naphthyridinen **13a–c**,

b) eine Reaktion mit dem geminalen Diaminsystem von **1** unter Entstehung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-Systems **A I** bzw. **A II**.

Eine Unterscheidung der beiden Konstitutionsalternativen erfolgte aus den spektroskopischen Daten. Insbesondere resultiert aus den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, daß ein elektrophiler Angriff an das C-Atom 3 von **1** erfolgt sein muß, da man ein charakteristisches Signal für ein quartäres C-Atom<sup>21)</sup> ( $\delta = 48$ ; TMS = 0) findet. Das Auftreten dieses Resonanzsignals ist aber nur mit den Konstitutionen **13a–c** vereinbar, da **A I** und **A II** kein quartäres C-Atom aufweisen.

Schwächer reaktive Acetylsaureester wie z. B. Phenylpropiol- bzw. Tetrolsaureester ergeben mit **1** keine Reaktion.

<sup>16)</sup> E. Winterfeldt in W. Foerst (ed.), Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. VI, S. 230, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1971; M. Baumgarth, Chem.-Ztg. **1972**, 361; **1976**, 515.

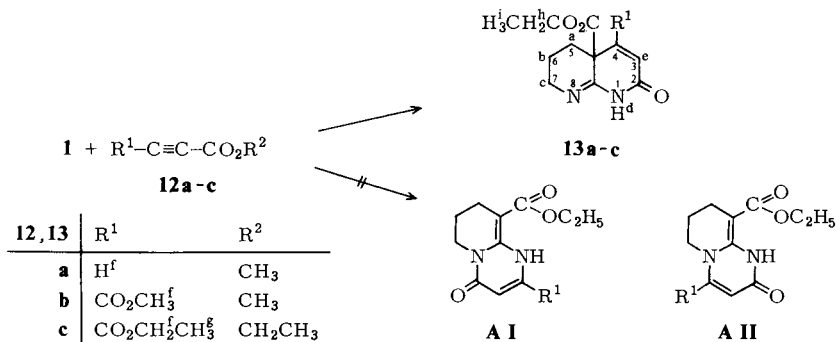
<sup>17)</sup> W. Bottomly, Tetrahedron Lett. **1967**, 1997.

<sup>18)</sup> J. G. Wilson und W. Bottomly, J. Heterocycl. Chem. **4**, 360 (1967).

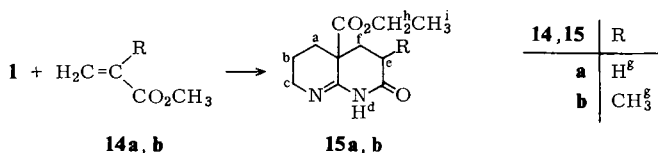
<sup>19)</sup> H. Wamhoff und J. Hartlapp, Chem. Ber. **109**, 1269 (1976).

<sup>20)</sup> H. Wamhoff, Tetrahedron **26**, 3849 (1970).

<sup>21)</sup> H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 359, Thieme Stuttgart 1973.



Für die Umsetzung von **1** mit Acrylsäureestern gelten hinsichtlich einer Addition an  $\text{C}_\beta$  die gleichen Bedingungen wie oben erwähnt: Da die Addition bei Raumtemperatur durchgeführt wird, erhält die dipolare Grenzform des Enamino-Carbonyl-Chromophors offenbar ein größeres Gewicht, und die Elektronendichte am Stickstoff wird erniedrigt. Die Acrylester **14a, b** addieren sich an  $\text{C-3}$  von **1**; Ringschluß des Alkylierungsproduktes liefert sodann die Octahydro-1,8-naphthyridine **15a, b**.



Zur elektrophilen Substitution und Addition von Olefinen und Acetylenen an Enamine vgl. Lit.<sup>22)</sup>

Auch bei der obigen Reaktion (**14a, b** + **1**  $\rightarrow$  **15a, b**) können etwaige andere Reaktionsprodukte, ähnlich **A I** und **A II**, anhand der Spektren ausgeschlossen werden. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **15a, b** weisen wie bei **13a-c** das Resonanzsignal eines quartären C-Atoms (3-C-Atom) auf.

Die Reaktionen von **1** mit **12a-c** bzw. mit **14a, b** stellen einen neuen Weg zum Ringgerüst der 1,8-Naphthyridine dar. Die Ausbeuten sind bei längeren Reaktionszeiten durchweg befriedigend, wobei sich Acrylsäure-methylester (**14a**) in deutlich höheren Ausbeuten (42%) umsetzt als Methacrylsäure-methylester (**14b**) (28%). Crotonsäure- sowie Zimtsäureester zeigten keine Reaktionsbereitschaft.

## Spektroskopischer Teil

Die Konstitutionen der erhaltenen Verbindungen werden durch ihre spektroskopischen Daten gestützt (siehe Tab. 1).

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren belegen die oben erwähnte Tautomerie  $\text{C} \rightleftharpoons \text{D}$ . Die den jeweiligen tautomeren Formen entsprechenden Signale können im Spektrum von **3b** einwandfrei abgelesen werden. Man findet ein Dublett für das Vinylproton  $\text{H}^g$  bei  $\delta = 5.88$  ( $J = 2$  Hz). Dieses Dublett entsteht durch eine allylische Kopplung von  $\text{H}^g$  mit dem NH-Proton, was durch H-D-Austausch

<sup>22)</sup> G. H. Alt in A. G. Cook (ed.), Enamines, Synthesis, Structure and Reactions, S. 125, 129ff, Marcel Dekker, New York 1969, u. dort zit. Literatur.

Tab. 1. Spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen. <sup>1</sup>H-NMR (TMS δ = 0); IR in KBr (cm<sup>-1</sup>)

Solvens	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>i</sup>	NH, OH	CO (Ester)	CO	C=N	Ring- schw.
<b>3a</b>	CDCl <sub>3</sub>	2.45 t <sup>b</sup> ) 1.61 – 2.04 m	3.84 t <sup>b</sup> )	11.13 s	4.22 q <sup>e</sup> )	1.29 t <sup>e</sup> )	5.33 s 6.23 s <sup>d</sup> )	2.10 s 2.22 s <sup>e</sup> )		3090	1680	1645		1620 1590
<b>3b</b>	CDCl <sub>3</sub>	2.51 t <sup>b</sup> ) 1.64 – 2.21 m	3.89 t <sup>b</sup> )	11.41 s	4.24 q <sup>e</sup> )	1.30 t <sup>e</sup> )	5.88 d (2) 6.48 s <sup>d</sup> )	7.41 – 7.92 m 7.41 – 7.92 m <sup>e</sup> )		3080	1680	1650		1610 1590
<b>5a</b>	CDCl <sub>3</sub>	2.30 – 2.91 m <sup>a</sup> )	3.91 t <sup>b</sup> )	11.25 s	4.22 q <sup>e</sup> )	1.30 t <sup>e</sup> )	2.30 – 2.91 m <sup>a</sup> )	1.61 – 2.20 m <sup>a</sup> )		3180 3100	1680	1650		1620 1590
<b>5b</b>	CDCl <sub>3</sub>	2.21 – 2.72 m <sup>a</sup> )	3.90 t <sup>b</sup> )	11.11 s	4.22 q <sup>e</sup> )	1.31 t <sup>e</sup> )	2.21 – 2.72 m <sup>a</sup> )	1.60 – 2.14 m <sup>a</sup> )		3100	1675	1650		1620 1595
<b>7</b>	CDCl <sub>3</sub>	2.51 t <sup>b</sup> ) 2.22 m	3.72 t <sup>b</sup> )	10.22 s	4.25 q <sup>e</sup> )	1.31 t <sup>e</sup> )				3240	1685	1760 1740		1630
<b>9a</b>	TFE	2.60 – 2.86 m	3.31 – 3.66 m		7.09 – 7.65 m					3510 3400		1650		1620 1600
<b>9b</b>	TFE	2.59 – 2.90 m	3.29 – 3.67 m	4.02 s	7.21 d 7.48 d (9)					3500 3380 3290		1645		1625 1600 1590
<b>9c</b>	TFE	2.61 – 2.89 m	3.31 – 3.68 m	2.38 s	7.11 – 7.68 m					3505 3410 3300		1645		1625 1595
<b>9d</b>	TFE	2.63 – 2.87 m	3.30 – 3.69 m	2.38 s	7.11 – 7.67 m					3500 3390 3260		1650		1620 1600
<b>9e</b>	TFE	2.58 – 2.86 m	3.32 – 3.67 m	2.37 s	7.10 – 7.66 m					3510 3370 3260		1650		1620 1600

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Solvens	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>i</sup> <sup>e)</sup>	NH, OH	CO (Ester)	CO	C=N	Ring- schw.
<b>11a</b>	TFE	8.76 d	7.82 m	9.22 d		7.11 – 7.59 m					3240 3140		1640		1610 1600 1585
<b>11b</b>	TFE	8.78 d	7.84 m	9.24 d	4.05 s	7.23 d 7.46 d (9)					3220 3160		1635		1610 1600 1590
<b>11c</b>	TFE	8.77 d	7.83 m	9.21 d	2.34 s	7.14 – 7.69 m					3260 3150		1640		1620 1595
<b>11d</b>	TFE	8.78 d	7.81 m	9.23 d	2.34 s	7.12 – 7.71 m					3230 3130		1640		1600 1585
<b>11e</b>	TFE	8.77 d	7.83 m	9.22 d	2.33 s	7.09 – 7.68 m					3240 3120		1635		1600 1590
<b>13a</b>	CDCl <sub>3</sub>	1.67 – 2.72 m <sup>a)</sup>	1.67 – 2.71 m <sup>a)</sup>	3.39 – 3.82 m	10.33 s	6.14 d (9.5)	6.49 d (9.5)		4.23 q <sup>e)</sup>	1.25 t	3160 3100	1730	1650	1675	1620 1590
<b>13b</b>	CDCl <sub>3</sub>	1.64 – 2.70 m <sup>a)</sup>	1.64 – 2.70 m <sup>a)</sup>	3.37 – 3.79 m	10.28 s	6.77 s	3.82 s		4.23 q <sup>e)</sup>	1.25 t	3120	1735	1645	1675	1610 1600
<b>13c</b>	CDCl <sub>3</sub>	1.65 – 2.69 m <sup>a)</sup>	1.65 – 2.69 m <sup>a)</sup>	3.36 – 3.81 m	10.26 s	6.76 s	4.20 q <sup>e)</sup>	1.23 t <sup>e)</sup>	4.23 q <sup>e)</sup>	1.25 t	3240	1735	1650	1670	1615 1595
<b>15a</b>	CDCl <sub>3</sub>	1.53 – 2.61 m <sup>a)</sup>	1.53 – 2.61 m <sup>a)</sup>	3.49 – 3.81 m	10.14 s	1.53 – 2.61 m <sup>a)</sup>	1.53 – 2.61 m <sup>a)</sup>		4.23 q <sup>e)</sup>	1.22 t	3170	1725	1680	1670	1670
<b>15b</b>	CDCl <sub>3</sub>	1.55 – 2.59 m <sup>a)</sup>	1.55 – 2.59 m <sup>a)</sup>	3.47 – 3.79 m	10.11 s	1.55 – 2.59 m <sup>a)</sup>	1.55 – 2.59 m <sup>a)</sup>	1.28 m	4.23 q <sup>e)</sup>	1.22 t	3150	1730	1675	1665	1665

<sup>a)</sup> Überlagert. <sup>b)</sup> J = 6 Hz. <sup>c)</sup> J = 7 Hz. <sup>d)</sup> H<sup>g</sup>. <sup>e)</sup> H<sup>h</sup>.

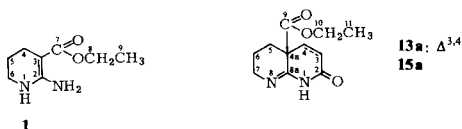
bewiesen werden kann. Dieses Signal muß also der Enamin-Form **D** zugeschrieben werden. Das entsprechende Vinylproton  $H^s$  des Tautomeren **C** erscheint bei tieferem Feld und weist keine Allyl-Kopplung auf.

Die aromatischen Protonen im Pyridin-Teil von **11a–e**,  $H^a$ ,  $H^b$  und  $H^c$  zeigen ein ABM-System, wobei für  $H^c$  ( $J_{6,7} = 4.7$  Hz) und  $H^a$  ( $J_{5,6} = 8.3$  Hz) jeweils Dubletts auftreten, welche durch zusätzliche *meta*-Kopplung in Quartetts aufgespalten werden; entsprechend wird für  $H^b$  ein Multi-plet beobachtet.

**13a–c** und **15a, b** zeigen in ihren IR-Spektren fundamentale Unterschiede gegenüber den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen **AI** und **AII**. Man findet jeweils eine oder mehrere charakteristische Esterbanden im Bereich  $1720–1735\text{ cm}^{-1}$  sowie eine cyclische, nicht konjugierte  $C=N$ -Valenzschwingung bei  $1670\text{ cm}^{-1}$ .

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **13a–c** weisen komplexe Kopplungsschemata für  $H^a$ ,  $H^b$  und  $H^c$  auf. Bei **13a** bilden die Vinylprotonen  $H^e$  und  $H^f$  ein AB-System mit  $J_{AB} = 9.5$  Hz. Analog werden auch bei **15a, b** komplex aufgespaltene Signalgruppen aufgefunden.

Tab. 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **1**, **13a** und **15a** (TMS  $\delta = 0$ ,  $\text{CDCl}_3$ )



	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>4a</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>
<b>1</b>	159.28	72.05	21.54	—	22.64	41.75
<b>13a</b>	166.23	124.70	141.21	48.20	28.47	18.76
<b>15a</b>	172.12	31.22	30.30	46.14	30.30	19.89
	C <sup>7</sup>	C <sup>8</sup> *) C <sup>8a</sup>	C <sup>9</sup>	C <sup>10</sup>	C <sup>11</sup>	
<b>1</b>	171.43	58.71	15.04	—	—	
<b>13a</b>	42.86	160.40*)	168.60	62.84	13.96	
<b>15a</b>	46.14	155.62*)	173.03	63.35	14.31	

Ein zu Vergleichszwecken aufgenommenes  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **1** zeigt keine Resonanzen im Doppelbindungsbereich<sup>23)</sup>. Die Elektronendichte an C-3 entspricht einem durch elektronenziehende Gruppen substituierten, gesättigten C-Atom. Am C-Atom 2 sollte hingegen ein dem Carbonylkohlenstoff vergleichbarer Elektronenmangel herrschen: das Signal befindet sich bei  $\delta = 159.3$ . Bei **13a** wird die Lage des C-8a-Signals – verglichen mit dem C-2-Signal von **1** – nicht wesentlich beeinflusst und liegt mit  $\delta = 160.4$  in in einem für cyclische Amidine charakteristischen Bereich<sup>24)</sup>; ähnliches gilt für **15a**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für die Unterstützung dieser Arbeit; L. L. dankt dem Land Nordrhein-Westfalen für ein Promotionsstipendium.

<sup>23)</sup> E. Breitmaier und W. Voelter,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spectroscopy, Methods and Applications, S. 125, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1974.

<sup>24)</sup> N. Naulet, M. L. Filleux, G. J. Martin und J. Pomet, Org. Magn. Reson. 7, 326 (1975).



## Experimenteller Teil

Für die spektroskopischen Untersuchungen dienten folgende Geräte: IR: Perkin-Elmer 157 G;  $^1\text{H-NMR}$ : Varian A-60, EM 360 und Bruker WH-90;  $^{13}\text{C-NMR}$ : Varian CFT 20 und Bruker WP-80; UV: Cary 15; MS: MS 9 und MS 30 der AEL. — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, ausgeführt.

Die Darstellung des *2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyridins* (**1**) ist in Lit.<sup>3)</sup> beschrieben.

### A) *Pyrido[1,2-a]pyrimidine*

*2-Methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure-ethylester* (**3a**): Die Lösung von 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup> in 5 ml Ethanol wird mit 1.15 g (8.8 mmol) **2a** und 0.79 g (10 mmol) Pyridin versetzt und 6 h zum Sieden erhitzt. Dann wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 810 mg (58%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 121–122°C. — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 303, 290 sh, 248, 225 nm (4.39, 4.30, 3.89, 4.01).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  (236.3) Ber. C 61.00 H 6.83 N 11.86  
Gef. C 60.89 H 6.82 N 11.75 Molmasse 236 (MS)

*4-Oxo-2-phenyl-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure-ethylester* (**3b**): 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup> wird mit 0.79 g (10 mmol) Pyridin und 1.69 g (8.8 mmol) **2b** 10 h auf 110°C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 1.07 g (61%), blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 138–139°C. — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 310, 295 sh, 262, 227 nm (4.25, 4.19, 4.09, 4.18).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (298.4) Ber. C 68.44 H 6.08 N 9.39  
Gef. C 68.32 H 6.07 N 9.37 Molmasse 298 (MS)

*10-Oxo-1,2,3,4,6,7,8,10-octahydrocyclopenta[d]pyrido[1,2-a]pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester* (**5a**): Darstellung wie **3a** aus 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup>, 1.12 g (8.8 mmol) **4a** und 10 mmol Pyridin. Ausb. 740 mg (48%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 151–153°C. — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 309, 252, 221 nm (4.19, 4.11, 4.21).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (262.3) Ber. C 64.10 H 6.92 N 10.68  
Gef. C 64.01 H 6.87 N 10.49 Molmasse 262 (MS)

*11-Oxo-2,3,4,5,7,8,9,11-octahydro-1H-pyrido[2,1-b]chinazolin-6-carbonsäure-ethylester* (**5b**): Darstellung analog **3a** aus 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup>, 1.24 g (8.8 mmol) **4b** und 10 mmol Pyridin. Ausb. 850 mg (52%), blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 161–163°C. — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 302, 265, 219 nm (4.09, 4.10, 4.18).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (276.3) Ber. C 65.20 H 7.30 N 10.14  
Gef. C 65.28 H 7.21 N 9.92 Molmasse 276 (MS)

### B) *Imidazo[1,2-a]pyridin*

*2,3-Dioxo-1,2,3,5,6,7-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäure-ethylester* (**7**): 0.28 g (12 mmol) Natrium werden in 5 ml absol. Ethanol gelöst und 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup> eingetragen. Zu dieser Lösung gibt man 1.29 g (8.8 mmol) Oxalsäure-diethylester und erhitzt 3 h zum Sieden. Dann wird auf Raumtemp. abgekühlt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 940 mg (71%), Nadeln vom Schmp. 168–169°C. — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 318 sh, 310, 223 nm (4.25, 4.47, 3.86).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  (224.2) Ber. C 53.57 H 5.39 N 12.49  
Gef. C 53.58 H 5.34 N 12.37 Molmasse 224 (MS)

## C) 1,8-Naphthyridine

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **9a**–**e**: 0.28 g (12 mmol) Natrium werden in 4 ml absol. Ethanol gelöst, 3.0 g der Phenylelessigsaureester **8a**–**e** eingetragen und mit 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup> versetzt. Dann wird 2 h zum Sieden erhitzt, auf Raumtemp. abgekühlt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Ether gewaschen, in wenig Wasser aufgenommen, mit Eisessig ausgefällt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Eisessig umkristallisiert.

4-Hydroxy-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (**9a**): Ausb. 940 mg (66%), farblose Kristalle vom Schmp. 276–278°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 311, 306 sh, 248, 221 nm (4.22, 4.09, 4.01, 4.09).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$  (242.3) Ber. C 69.40 H 5.82 N 11.57  
Gef. C 69.29 H 5.71 N 11.42 Molmasse 242 (MS)

4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (**9b**): Ausb. 1.11 g (69%), farblose Kristalle vom Schmp. 269–270°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 323, 300, 258, 219 nm (4.31, 4.18, 3.65, 3.98).

$C_{15}H_{16}N_2O_3$  (272.3) Ber. C 66.16 H 5.92 N 10.29  
Gef. C 66.02 H 5.78 N 10.08 Molmasse 272 (MS)

4-Hydroxy-3-(4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (**9c**): Ausb. 930 mg (62%), farblose Kristalle vom Schmp. 285–286°C (Zers.). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 319, 304 sh, 265, 220 nm (4.27, 4.14, 3.70, 4.17).

$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93  
Gef. C 70.11 H 6.18 N 10.76 Molmasse 256 (MS)

4-Hydroxy-3-(3-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (**9d**): Ausb. 870 mg (58%), farblose Kristalle vom Schmp. 292–293°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 315, 305 sh, 252, 223 nm (4.23, 4.04, 4.03, 4.12).

$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93  
Gef. C 70.08 H 6.16 N 10.82 Molmasse 256 (MS)

4-Hydroxy-3-(2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (**9e**): Ausb. 890 mg (59%), farblose Kristalle vom Schmp. 299–300°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 312, 308 sh, 259, 224 nm (4.18, 4.10, 4.02, 4.08).

$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93  
Gef. C 70.21 H 6.19 N 10.81 Molmasse 256 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **11a**–**e**: 0.28 g (12 mmol) Natrium werden in 4 ml absol. Ethanol gelöst, 3.0 g der Phenylelessigester **8a**–**e** eingetragen und 1.0 g (6 mmol) 2-Aminonicotinsaure-ethylester (**10**) zugefügt. Nach 2 h Erhitzen zum Sieden wird auf Raumtemp. abgekühlt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Dieses wird gut mit Ether gewaschen, in wenig Wasser aufgenommen, mit Eisessig ausgefällt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Eisessig umkristallisiert.

4-Hydroxy-3-phenyl-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (**11a**): Ausb. 880 mg (61%), farblose Kristalle vom Schmp. 306–308°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 319, 301, 257, 231 nm (4.28, 4.11, 3.81, 4.01).

$C_{14}H_{10}N_2O_2$  (238.3) Ber. C 70.58 H 4.23 N 11.76  
Gef. C 70.39 H 4.19 N 11.59 Molmasse 238 (MS)

*4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (11b)*: Ausb. 1.05 g (65%), farblose Kristalle vom Schmp. 310–312°C (Zers.). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 327, 304, 263, 229 nm (4.35, 4.09, 3.92, 4.10).

$C_{15}H_{12}N_2O_3$  (268.3) Ber. C 67.15 H 4.51 N 10.44  
Gef. C 67.19 H 4.36 N 10.20 Molmasse 268 (MS)

*4-Hydroxy-3-(4-methylphenyl)-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (11c)*: Ausb. 840 mg (55%), farblose Kristalle vom Schmp. 299–301°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 322, 299, 255, 225 nm (4.19, 4.04, 3.98, 4.12).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  (252.3) Ber. C 71.41 H 4.80 N 11.11  
Gef. C 71.26 H 4.59 N 11.06 Molmasse 252 (MS)

*4-Hydroxy-3-(3-methylphenyl)-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (11d)*: Ausb. 780 mg (51%), farblose Kristalle vom Schmp. 321–322°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 325, 303, 259, 228 nm (4.26, 4.12, 4.02, 4.11).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  (252.3) Ber. C 71.41 H 4.80 N 11.11  
Gef. C 71.38 H 4.66 N 11.01 Molmasse 252 (MS)

*4-Hydroxy-3-(2-methylphenyl)-1,8-naphthyridin-2(1H)-on (11e)*: Ausb. 710 mg (47%), farblose Kristalle vom Schmp. 329–331°C (Zers.). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 320, 298, 262, 223 nm (4.21, 4.08, 4.00, 4.11).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  (252.3) Ber. C 71.41 H 4.80 N 11.11  
Gef. C 71.28 H 4.65 N 10.96 Molmasse 252 (MS)

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 13a–c*: 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup> wird in 10 ml Ethanol gelöst, dann werden 8.8 mmol der Acetylenester **12a–c** eingetragen. Man rührt 4 h bei Raumtemp. und saugt das ausgefallene Produkt ab. Umkristallisation aus Ethanol.

*2-Oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahydro-1,8-naphthyridin-4a-carbonsäure-ethylester (13a)*: Ausb. 500 mg (38%), farblose Nadeln vom Schmp. 179–180°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 214, 266 nm (4.17, 3.79).

$C_{11}H_{14}N_2O_3$  (222.3) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.61  
Gef. C 59.31 H 6.28 N 12.58 Molmasse 222 (MS)

*2-Oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahydro-1,8-naphthyridin-4,4a-dicarbonsäure-4a-ethylester-4-methylester (13b)*: Ausb. 530 mg (32%), farblose Nadeln vom Schmp. 195–196°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 214, 262 nm (4.06, 4.02).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$  (280.3) Ber. C 55.71 H 5.75 N 10.00  
Gef. C 55.59 H 5.66 N 9.88 Molmasse 280 (MS)

*2-Oxo-1,2,4a,5,6,7-hexahydro-1,8-naphthyridin-4,4a-dicarbonsäure-diethylester (13c)*: Ausb. 500 mg (29%), farblose Nadeln vom Schmp. 182–184°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 216, 259 nm (4.09, 3.89).

$C_{14}H_{18}N_2O_5$  (294.3) Ber. C 57.13 H 6.16 N 9.52  
Gef. C 57.08 H 6.12 N 9.36 Molmasse 294 (MS)

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 15a, b*: 1.0 g (5.9 mmol) **1**<sup>3)</sup> wird in 10 ml Ethanol gelöst, dann werden 8.8 mmol der Acrylester **14a, b** eingetragen. Man beläßt 8 h bei Raumtemp., saugt das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert aus Ethanol um.

*2-Oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-1,8-naphthyridin-4a-carbonsäure-ethylester (15a)*: Ausb. 550 mg (42%), farblose Nadeln vom Schmp. 193–194°C.

$C_{11}H_{16}N_2O_3$  (224.3) Ber. C 58.91 H 7.19 N 12.49

Gef. C 59.07 H 7.20 N 12.44 Molmasse 224 (MS)

*3-Methyl-2-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-1,8-naphthyridin-4a-carbonsäure-ethylester (15b)*: Ausb. 390 mg (28%), farblose Nadeln vom Schmp. 178–180°C.

$C_{12}H_{18}N_2O_3$  (238.3) Ber. C 60.49 H 7.61 N 11.76

Gef. C 60.31 H 7.55 N 11.59 Molmasse 238 (MS)

[402/77]