

Weitere Untersuchungen über die Umlagerung von **2** in **3** und über diejenige von **3** in das dem Keton **4** entsprechende Enamin sind im Gange.

Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Wir danken auch der Firma *Sandoz AG*, Basel, für grosszügige Forschungsbeiträge.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *A. C. Cook, S. B. Herscher, D. J. Schultz & J. A. Burke*, *J. org. Chemistry* **35**, 1550 (1970);
 b) *M. Rey & A. S. Dreiding*, *Helv.* **57**, 734 (1974).
 [2] a) *M. Jones, M. E. Hendrick, J. C. Gilbert & J. R. Butler*, *Tetrahedron Letters* **1970**, 845;
 b) *W. v. E. Doering & C. Birladeanu*, *Tetrahedron* **29**, 499 (1973); c) *I. H. Sadler & J. A. G. Stewart*, *J. chem. Soc., Perkin Trans II* **1973**, 278; d) *T. C. Shields, W. E. Billups & A. R. Lepley*, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 4749 (1968).
 [3] a) *P. Dowd*, *Accounts Chem. Res.* **5**, 242 (1972); b) *R. Noyori, T. Odagi & H. Tokaya*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 5780 (1970); c) *R. Noyori, N. Hayashi & M. Kato*, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 4948 (1971).
 [4] *N. H. Cromwell & R. P. Ayer*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 133 (1960).

84. Addition von Acetylendicarbonsäuredimethylester an Imidazole; Aminierung der Addukte: neue Synthesen von 3-(2-Imidazolyl)-2-pyridon-4,5-dicarbonsäureamiden und Pyrido[1,2-a]pyrazinen¹⁾

von **Franz Troxler, Hans Peter Weber, André Jaunin** und **Hans-Rudolf Loosli**
 SANDOZ AG, Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(13. XII. 73)

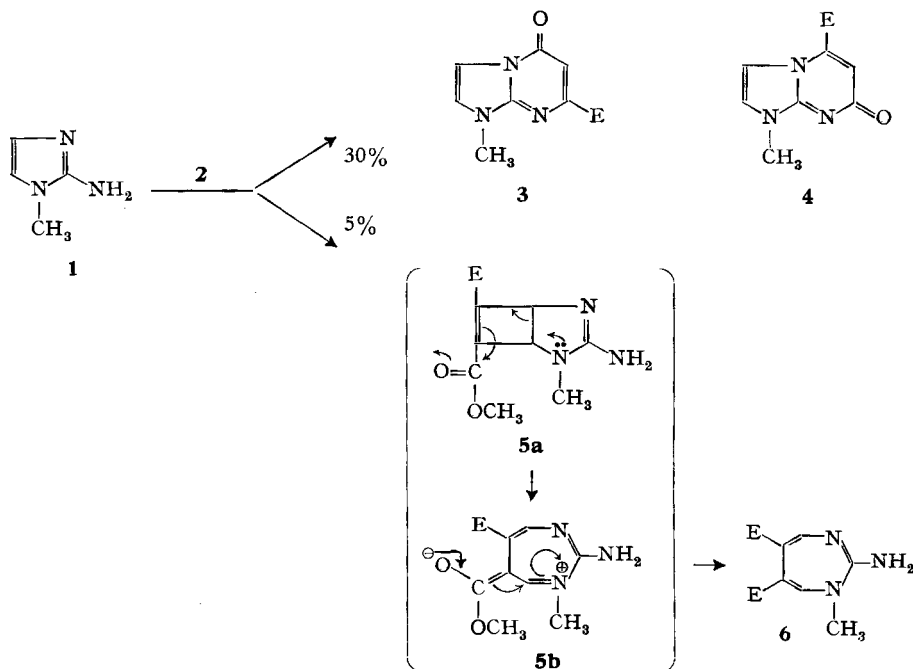
Summary. The reaction between dimethyl acetylene dicarboxylate and 2-amino-1-methylimidazole affords dimethyl 2-amino-1-methyl-1,3-diazepine-5,6-dicarboxylate in low yield. This 1:1 – adduct was formed by addition of the acetylenic compound to the enamine double bond of the imidazole ring followed by ring enlargement. On the other hand, 2:1 – adducts to the imine bond are isolated in moderate yield when dimethyl acetylene dicarboxylate is treated with either 1-methyl-2-methylmercapto-imidazole or 1-methyl-2-methylmercapto-imidazoline. These adducts behave differently on heating with ethylamine: the adduct of the imidazole series cyclizes to the pyridone **15** with concomitant loss of one carboxamide group whereas that of the imidazoline series forms a pyrido[1,2-*a*]pyrazine derivative **20**, both in high yield. The possible reaction mechanisms are discussed. ¹³C-NMR-spectroscopy and X-ray analysis were used in the determination of several structures.

Der Verlauf der dipolaren Cycloaddition von Acetylendicarbonsäureestern an cyclische Enamin- und Imin-Doppelbindungen von N-Heterocyclen ist bereits von einer Reihe von Arbeitsgruppen untersucht worden. Die Enamin-Doppelbindung reagiert dabei bevorzugt unter 1:1-Addition und Bildung kondensierter Cyclobutene, die sich mehr oder weniger leicht unter Ringerweiterung umlagern; Imin-Doppelbindungen gehen dagegen bevorzugt 1:2-Additionen unter Bildung kondensierter 6-Ringsysteme ein. Als Beispiele des ersten Typs seien genannt Additionen an die

¹⁾ Am 19. Oktober 1973 in Lugano vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft.

2,3-Doppelbindung von Indolen [1], die 2,3-Doppelbindung von 1,4-Dihydrochinolinen [2] und von 1,6- und 1,4-Dihydro- und 1,4,5,6-Tetrahydropyridin-Derivaten [3], als Beispiele des zweiten Typs diejenigen an Benzimidazole [4], Chinoline und Isochinoline [5] und (kondensierte) Pyrimidine [6]. (vgl. auch die Übersichtsarbeiten von *Acheson* [7], *Viehe* [8] und *Baumgarth* [9]). Wenig ist bisher bekannt über die Reaktivität des Imidazol-Gerüsts, das gleichzeitig eine Enamin- und eine Imin-doppelbindung enthält, gegenüber Acetylendicarbonsäureestern [4]. Die vorliegende Arbeit berichtet über den Verlauf solcher Umsetzungen und die Verwendung einiger Addukte für weitere Heterocyclensynthesen.

1. Addition an 2-Amino-1-methyl-imidazol. – Aus der bei 5° durchgeführten Umsetzung von 2-Amino-1-methyl-imidazol (**1**) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**2**) in Dioxan liessen sich in *ca.* 30% Ausbeute ein Hauptprodukt und *ca.* 5% eines Nebenproduktes isolieren und charakterisieren. Für ersteres musste nach der Elementaranalyse entweder Struktur **3** oder **4** in Betracht gezogen werden. Sein ¹H-NMR.-Spektrum zeigte neben anderen Signalen ein *AB*-System olefinischer Protonen mit *A*-Teil bei 7,0 ppm und *B*-Teil bei 8,1 ppm²⁾. Die starke Verschiebung des einen Signals zu tieferem Feld deutet darauf hin, dass das dazugehörige Proton von einer Carbonylgruppe benachbart ist, was für Struktur **3** spricht. Das Nebenprodukt gibt sich durch seine Elementaranalyse als 1:1-Addukt zu erkennen. Für die

 Schema 1³⁾


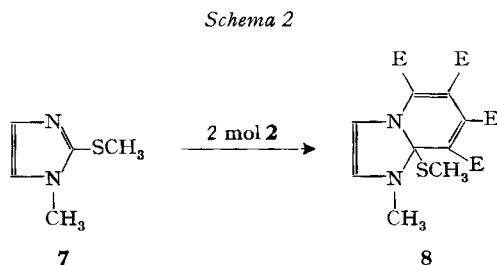
²⁾ ¹H-NMR.-Spektren sind, wenn nichts anderes angegeben wird, bei 60 MHz, ¹³C-NMR.-Spektren bei 22,63 MHz aufgenommen. Interner Standard Tetramethylsilan = 0 ppm.

³⁾ In dieser Mitteilung stehen E für die Gruppe COOCH₃ und A für CONHC₂H₅.

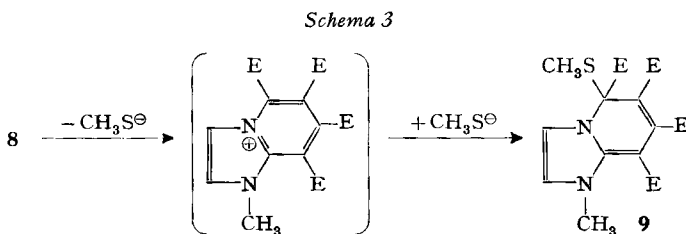
Strukturzuordnung entscheidend sind zwei 1-Protonen-Singulette im NMR.-Spektrum bei 5,9 und 6,85 ppm. Es ist also Cycloaddition von **2** an die 4,5-Doppelbindung («Enamin-Doppelbindung») von **1** erfolgt mit anschliessender Umlagerung des postulierten Addukts **5a** zu **6** (Schema 1).

Bei der Ringerweiterung von **5a** zu **6** kann es sich nicht um einen Synchronprozess handeln, da die thermische conrotatorische Öffnung des Cyclobutenrings zu einem Butadien mit den Doppelbindungen in *trans*-Stellung führen müsste, einer Stereochemie, die im 7-Ring nicht realisierbar ist. Wir folgen darum dem Vorschlag von *Berchtold & Uhlig* [10] und nehmen an, dass die Umlagerung in der im Schema angedeuteten Weise über das dipolare Zwischenprodukt **5b** verläuft.

2. Additionen an 1-Methyl-2-methylthio-imidazol und 1-Methyl-2-methylthio-imidazolin. – 1-Methyl-2-methylthio-imidazol (**7**) reagiert mit **2** in Acetonlösung in exothermer Reaktion. Aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert ein gelbliches 1:2-Addukt. Die Mutterlauge enthält eine grössere Menge eines roten Farbstoffes; definierte Nebenprodukte, insbesondere ein 1:1-Addukt, konnten nicht isoliert werden. Das ¹H-NMR.-Spektrum des 1:2-Addukts zeigte um 6,8 ppm ein *AB*-System ($J = 2\text{Hz}$), was auf eine intakte Imidazol-C=C-Bindung hindeutet. Für das Addukt kam somit zunächst Struktur **8** in Frage (Schema 2). Das Umlagerungspro-

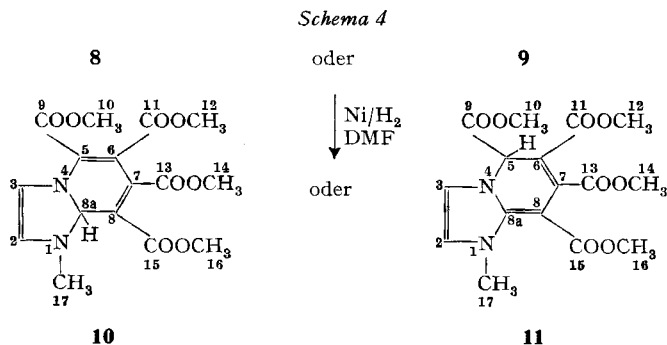


dukt **9** (Schema 3) musste jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden; eine Isomerisierung dieses Typs haben bereits *Acheson & Robinson* [11] beobachtet.



Eine Entscheidung zwischen **8** und **9** liess sich mit Hilfe von ¹H-NMR.-Spektren nicht treffen und ¹³C-NMR.-Spektren konnten wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz in unpolaren und wegen ihrer Instabilität in polaren Lösungsmitteln nicht aufgenommen werden. Es wurde darum eine Zuordnung des entsprechenden Entschwefelungsproduktes zu einer der beiden Strukturen **10** oder **11** versucht:

Da auch hier das ^1H -NMR.-Spektrum aufgrund seiner chemischen Verschiebungen keine gesicherte Zuordnung zulies, wurde das ^{13}C -NMR.-Spektrum zur Konstitutionsermittlung herangezogen. Nach Arbeiten von *Wasylishen & Schaefer* [12] besteht bei einfachen Molekeln eine Abhängigkeit der vicinalen Kopplung $^3J_{\text{H-C-C}}$ vom Diederwinkel Φ .



Die hochauflösenden ^{13}C -Spektren (Fig. 1) der 4 Carbonylkohlenstoffatome zeigen bei allen Signalen eine Aufspaltung durch die Methylesterprotonen mit einer Kopplungskonstanten $^3J_{\text{C-O-CH}_3} = 3\text{--}4\text{ Hz}$. Die von *Ihrig & Marshall* [13] gemessene analoge Kopplungskonstante im Benzoesäuremethylester von 3,7 Hz stimmt mit unserem Wert überein. Das Carboxylmultiplett bei 168,5 ppm enthält eine zweite Kopplung mit $J = 6\text{ Hz}$. Bei einer Verbindung der Struktur **10** ist eine vicinale Kopplung $^3J_{\text{H(8a)-C-C(15)}}$ zu erwarten; diese sollte aber, da der Diederwinkel *ca.* 90° beträgt, kleiner als 3 Hz sein [12]. Bei einer Verbindung der Struktur **11** erwartet man dagegen eine geminale Kopplung $^2J_{\text{H(5)-C-C(9)}}$. Für diese dürfte die

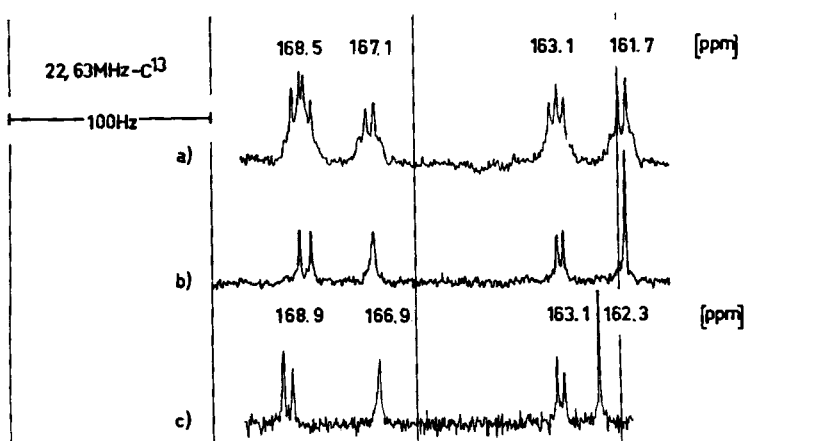
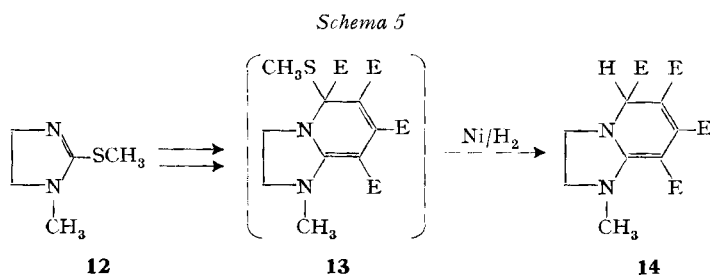


Fig. 1. Carboxylsignale der hochauflösenden ^{13}C -NMR.-Spektren von **11** und **14**

- Spektrum von **11**, Protonen nicht entkoppelt
- Spektrum von **11**, Methylesterprotonen selektiv entkoppelt
- Spektrum von **14**, Methylesterprotonen selektiv entkoppelt

Kopplungskonstante etwa gleich gross sein wie die geminale Kopplung in Methylacetat (6,7 Hz). Die von uns gemessene Kopplung von 6 Hz spricht also für Struktur **11**. Eine weitere Aufspaltung des Carbonylsignals bei 163,1 ppm ($J = 3\text{--}4$ Hz) kann in **11** als vicinale Kopplung ${}^3J_{\text{H(5)}-\text{C}-\text{C}-\text{C(11)}}$ interpretiert werden, da diese Kopplungskonstante bei einem Diederwinkel von ca. 60° , wie er in **11** vorliegt, zu erwarten ist.

Die Addition von **2** an 1-Methyl-2-methylthio-imidazolin (**12**) verläuft analog zu derjenigen an **7**: die Imindoppelbindung reagiert unter 1:2-Addition. Das Addukt lässt sich entschwefeln zu einem Produkt, das im ${}^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektrum gleiche Kopplungskonstanten und fast gleiche chemische Verschiebungen der Carbonylsignale ($\Delta\delta \leq 0,6$ Hz) wie **11** aufweist (s. Abschnitt 3 des exp. Teils). Aufgrund dieser Analogie weisen wir dem Entschwefelungsprodukt die Struktur **14** zu (Schema 5).



Vorausgesetzt, dass bei der reduktiven Entschwefelung keine Isomerisierung des Doppelbindungssystems erfolgt ist, kommt somit dem Addukt aus **7**+**2** Struktur **9** (Schema 3) und demjenigen aus **12**+**2** Struktur **13** (Schema 5) zu. Einen Hinweis darauf, dass der Heterocyclus in **9** und **11** tatsächlich identisch ist, liefern die UV.-Spektren: der Kurvenverlauf der beiden Spektren ist qualitativ identisch; sie unterscheiden sich lediglich durch eine geringfügige Verschiebung der langwelligen Maxima von **9** um 7–10 nm.

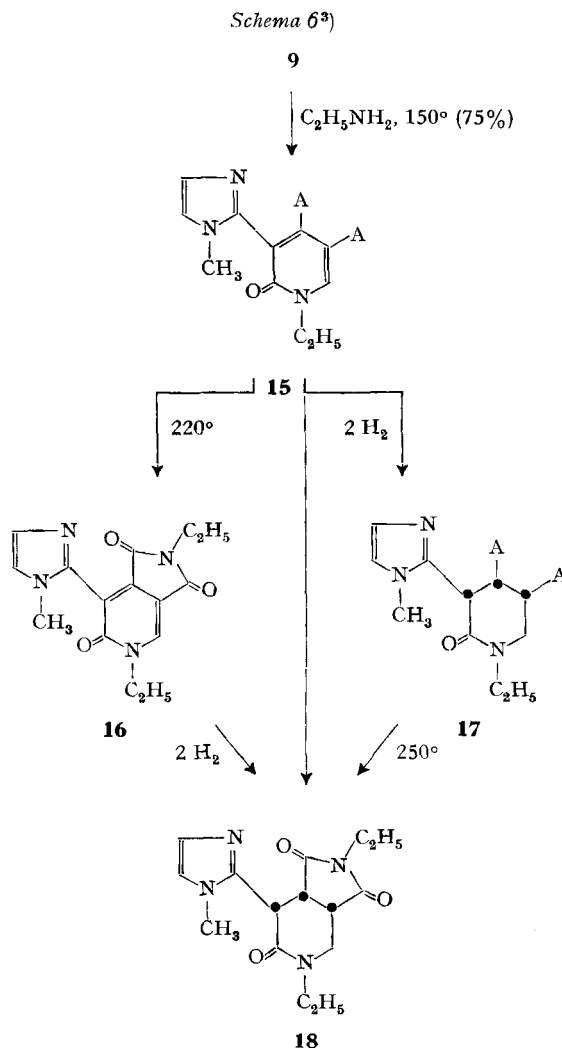
3. Nucleophile Substitution von 9 und 13 mit Äthylamin. – Erwartungsgemäss liessen sich **9** und **13** leicht mit Äthylamin umsetzen. Beim Erhitzen von **9** mit Äthylamin auf 150° bildete sich in 75% Ausbeute ein Dicarbonsäurediäthylamid, das sich beim Erhitzen auf 220° zu einem Imid cyclisierte. Dessen Struktur **16** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse sichergestellt⁴⁾. Dem Dicarbonsäurediäthylamid kommt somit die Struktur **15** zu. Katalytische Reduktion von **15** in Methanol lieferte nur 18% des Tetrahydrodicarbonsäurediamids **17** neben 68% des Tetrahydroimids **18**, das auch aus der Reduktion von **16** erhalten wurde (Schema 6). Die *cis, cis*-Konfiguration von **18** folgt aus den relevanten Kopplungskonstanten des NMR.-Spektrums (siehe exp. Teil).

Die Mechanismen der Bildung von **15** aus **9** werden im Abschnitt 4 diskutiert. Hier sei auf zwei wichtige Teilschritte hingewiesen:

⁴⁾ In **16** konnte für die Röntgenstrukturanalyse der Imidring aufgrund der IR.-Banden bei 1720 und 1775 cm^{-1} als gesichert gelten. Über Einzelheiten dieser Analyse berichten wir in einer nachfolgenden Mitteilung.

- das Nucleophil übernimmt formal die Stellung der Abgangsgruppe an C(5) (schematisch dargestellt in Formel **25**);
- eine Carboxylfunktion wird während der Umsetzung eliminiert.

15 ist eine farblose Substanz, **16** dagegen von intensiv gelber Farbe. Diese bathochrome Verschiebung der UV.-Absorption dürfte der erzwungenen Coplanarität der Imidcarbonyl in **16** mit dem Pyridonring zu verdanken sein.



Im Gegensatz zu **9** reagiert **13** mit Äthylamin schon bei ca. 50° (Schema 7). Für das in 70% Ausbeute isolierte Produkt **A** waren aufgrund der Elementaranalyse die Strukturen **19** oder **20** in Erwägung zu ziehen. Bei 100° bildet sich aus **13** und Äthylamin dagegen überwiegend das **A** entsprechende Imid **B** der alternativen Strukturen

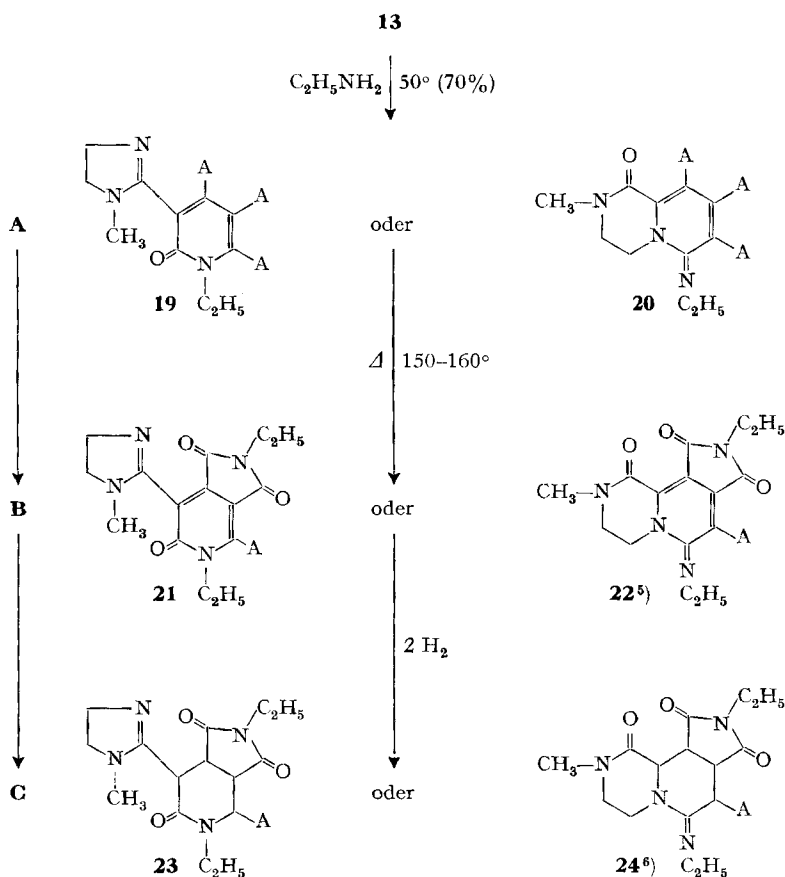
21 oder **22**, das auch durch Thermolyse von **A** zugänglich ist. Das NMR.-Spektrum ist sowohl mit **19** wie auch mit **20** vereinbar und erlaubt somit keine Strukturzuordnung. Eine Entscheidung zugunsten von **20** lässt sich jedoch durch Vergleich der pK_{MCS} -Werte von **B** und seiner Tetrahydroverbindung **C** (Struktur **23** oder **24**) mit denjenigen von **16** und **18** treffen (Tabelle 1).

Tabelle 1

	B	C	16	18
$pK_{MCS}^a)$	< 2,5 ^{b)}	8,73	4,57	3,91

a) In MCS/H₂O 8:2, titriert mit HCl. b) Ausserhalb des Messbereichs.

Schema 7



⁵⁾ Das UV.-Spektrum von **22** ist nahezu identisch mit demjenigen von **16**, was für die analoge Anellierung des Imidrings spricht; die isomere Struktur kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

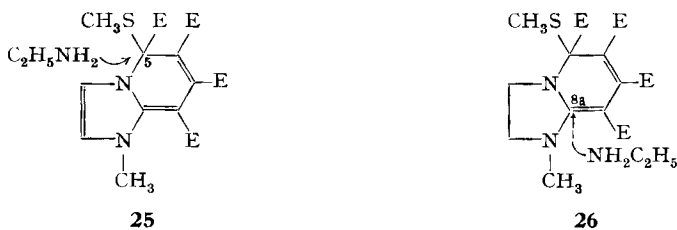
⁶⁾ Die Konfiguration von **24** liess sich mit Hilfe des NMR.-Spektrums nicht bestimmen.

Die pK -Werte von **16** und **18** sind erwartungsgemäss fast gleich; katalytische Reduktion des Pyridonrings von **16** zum Piperidonring hat praktisch keinen Einfluss auf die durch den Imidazolring gegebene Basizität der Verbindung (pK_{MCS} von 1-Methylimidazol: 5,7). Gelte für **B** die Struktur **21**, sollte wiederum katalytische Hydrierung zu **23** praktisch keinen Einfluss auf den pK -Wert haben: die Basizitäten von **21** und **23** sollten beide im Bereich der Basizität des Imidazolrings ($pK_{MCS} = 8,2$) liegen. Die in der Tabelle wiedergegebenen Werte für **B** und **C** schliessen diese Strukturen mit Sicherheit aus. Sie sind dagegen vereinbar mit **22** (schwach basisches Pyridonimin) und **24** (stärker basisches Piperidonimin).

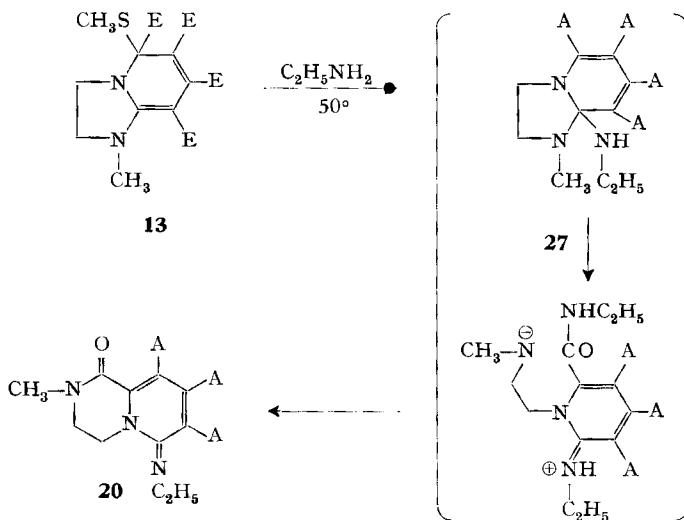
Die Umsetzung von **13** mit Äthylamin nimmt also mechanistisch einen anderen Verlauf als die analoge Umsetzung mit **9** (vergl. *Schema 6*):

- das Nucleophil übernimmt nicht die Stellung der Abgangsgruppe, sondern greift die allylisch-konjugierte Stellung C(8a) an (schematisch dargestellt in Formel **26**); anschliessende Ringöffnung des postulierten Zwischenproduktes **27** und intramolekulare Umamidierung (Lactamisierung) führt zum isolierten Produkt **20**.
- Im Laufe dieser Umsetzung wird *keine* Carboxylfunktion eliminiert (*Schema 9*).

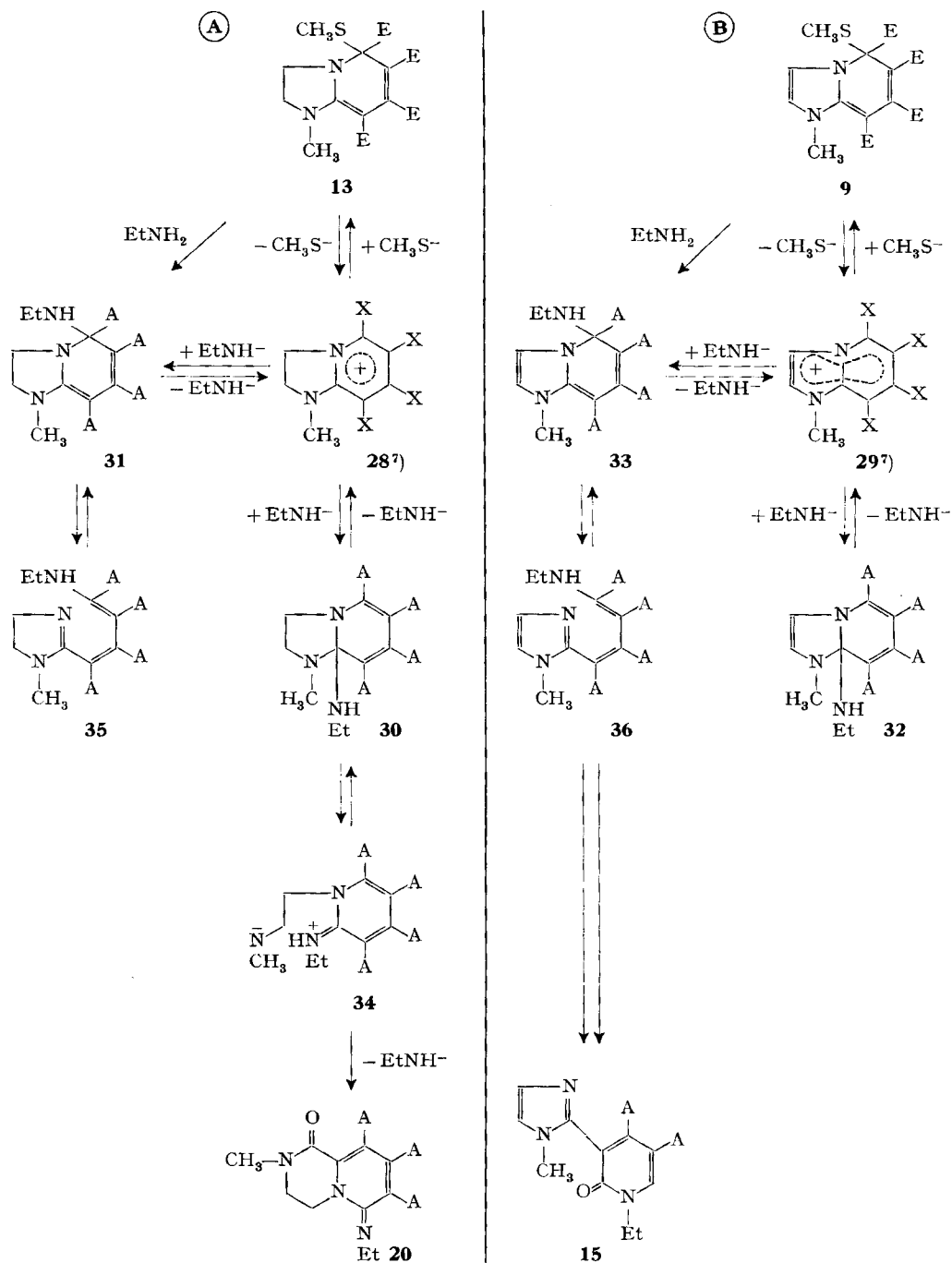
Schema 8



Schema 9



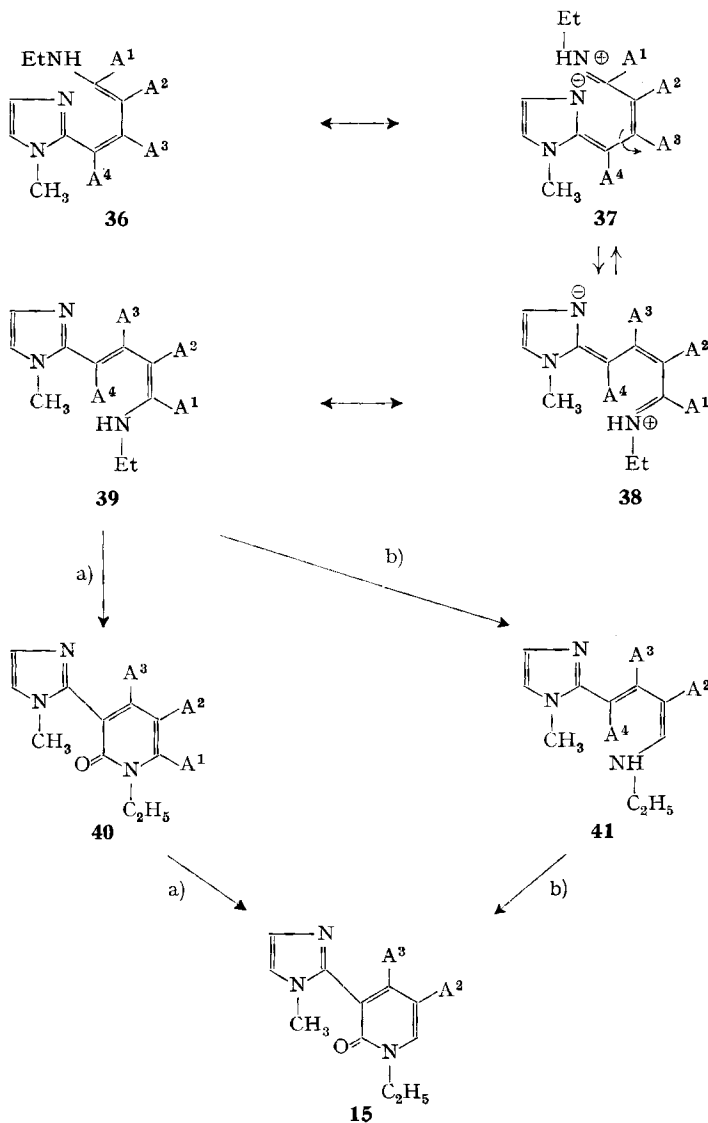
Schema 10

7) X = E (13 \rightleftharpoons 28 bzw. 9 \rightleftharpoons 29) oder A (28 \rightleftharpoons 30/31 bzw. 29 \rightleftharpoons 32/33).

4. Diskussion. – Eine mechanistische Deutung des unterschiedlichen Verlaufs der Aminierung von **9** und **13** ist in *Schema 10* skizziert.

In beiden Reihen stehen die Kationen **28** bzw. **29** einerseits im Gleichgewicht mit den Edukte **13** bzw. **9**, andererseits mit den Isomerenpaaren **30/31** bzw. **32/33** (vgl. dazu [11]). Die Entstehung von **31** und **33** ist auch durch direkte nucleophile Substitution der Edukte denkbar. Ihre Bildung wird sterisch begünstigt sein. In den beiden Reihen **A** und **B** sollten sich die zu den Aminierungsprodukten **30/31** einerseits und **32/33** andererseits ringoffenen Tautomeren in ihrem Energieinhalt unter-

Schema 11



scheiden⁸⁾). Während in der Reihe **A** das Kettentautomere **35** desamins **31** nicht-aromatisch ist, entsteht bei der Ringöffnung von **30** das aromatische Pyridonimin **34**. Der bei der Bildung von **34** erzielbare Energiegewinn dürfte nun die treibende Kraft zur Verschiebung des Gleichgewichtssystems sein, aus dem schliesslich **34** in irreversibler Cyclisierung zu **20** laufend entfernt wird. In der Reihe **B** ist das Kettentautomere **36** desamins **33** aromatisch. Seine Bildungstendenz ist gross und damit eine günstige Voraussetzung für eine Weiterreaktion zu einer Vorstufe von **15** gegeben.

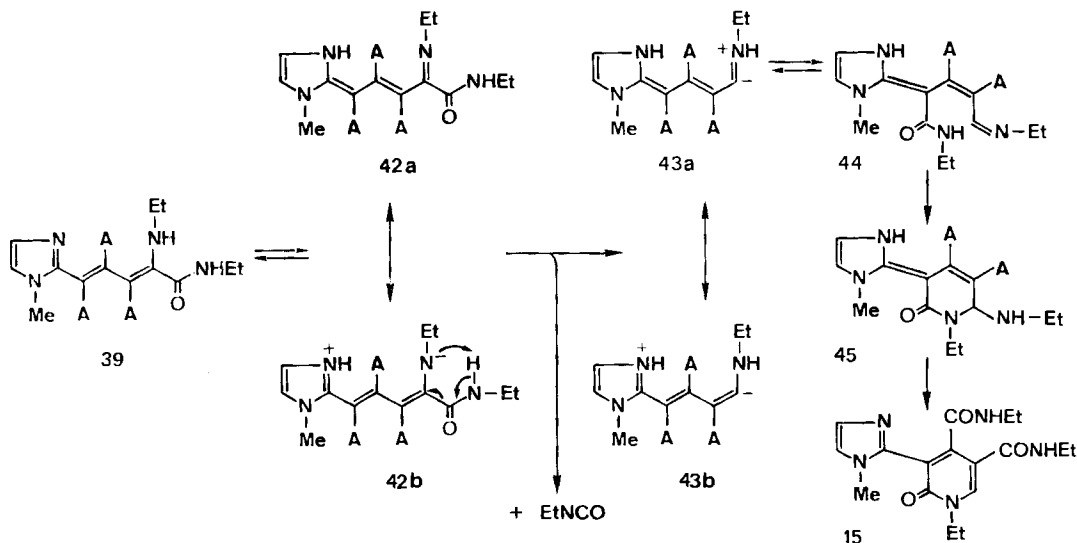
Es bleiben die Wege zu diskutieren, auf denen das hypothetische Zwischenprodukt **36** in das isolierte Endprodukt **15** übergehen kann.

Die Verbindung **36**, in der die beiden Amidgruppen A^3 und A^4 *cis*-ständig angeordnet sind (Schema 11), muss zunächst in eine zum Pyridonringschluss fähige Vorstufe **39** übergehen, welche A^3 und A^4 *trans*-ständig trägt. Die Isomerisierung verläuft wahrscheinlich über die dipolaren Zwischenprodukte **37** und **38** gemäss Schema 11.

Für die Bildung von **15** aus **39** sind noch zwei Reaktionsschritte nötig: Cyclisierung und Elimination der Amidgruppe A^1 . Es bleibt noch zu entscheiden, ob die Elimination vor der Cyclisierung erfolgt (Weg b) oder nachher (Weg a) (Schema 11).

Die Cyclisierung von **39** zu **40** und von **41** zu **15** ist ein in der Literatur bereits beschriebener Reaktionstyp [14]. Dagegen wurde eine Eliminierung einer Säureamidgruppe aus der 6-Stellung eines 2-Pyridons (entsprechend dem supponierten Reaktionsschritt **40**→**15**) unseres Wissens bisher noch nie beobachtet. In einem Modellversuch haben wir darum 1-Äthyl-2-pyridon-5,6-dicarbonsäuredimethylester mit Äthylamin auf 150° erhitzt. Dabei bildete sich ausschliesslich das Bis-äthylamid; die Carboxylfunktion in 6-Stellung wurde erwartungsgemäss nicht eliminiert. Weg a,

Schema 12



⁸⁾ Über ein Beispiel analoger Ring-/Kettentautomerie in der Chinolizinreihe haben Acheson & Robinson [11] berichtet.

d.h. Eliminierung von A^1 nach erfolgter Cyclisierung zu **40** scheint darum wenig wahrscheinlich. Die Eliminierung von A^1 aus der noch nicht cyclisierten Vorstufe **39** ist dagegen auf dem in *Schema 12* vorgeschlagenen Weg verständlich:

Das Imidazol **39** steht im Gleichgewicht mit der prototropen Form **42**, die in einer unpolaren Grenzform **a** und dipolaren Grenzformen, z.B. **b**, formuliert werden kann. Aus **42** wird die endständige Säureamidgruppe nach Übertragung des Amidprotons auf das N-Anion als Äthylisocyanat eliminiert (vgl. die Eliminierung von Säureamidgruppen in Form von Isocyansäure unter der Einwirkung von Carbanionen [15]) unter Bildung des mesomeriestabilisierten Betains **43**. Prototropie führt zu **44**, das sich zu **45** cyclisiert, aus welchem sich das isolierte Produkt **15** durch Äthylamin-Abspaltung bildet.

In Grenzform **42a** erkennt man das Strukturelement eines Imins von Glyoxylsäureäthylamid. Es ist bekannt, dass *Schiff*-Basen aromatischer α -Ketocarbonsäuren thermisch decarboxyliert werden können [16]. Die Eliminierung von Isocyansäure, bzw. Isocyanaten aus Iminen von α -Ketocarbonsäureamiden scheint dagegen bisher nicht bekannt zu sein. Die von uns beobachtete Eliminierung dürfte in der Interpretation nach *Schema 12* dank der Mesomeriestabilisierung der postulierten Zwischenprodukte **42** und **43** zustande kommen.

Experimenteller Teil

(bearbeitet durch *Felix Kohler*)

Anordnung der UV.-Daten: λ_{\max} (log ϵ), ($\lambda_{\text{Schulter}}$ [log ϵ]). Anordnung der NMR.-Daten: chemische Verschiebung in ppm (Anzahl Protonen) Signalform (Zuordnung). * durch Doppelresonanz gesichert. Signalformen: *s* = Singulett, *d* = Duplett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

1. *1-Methyl-5-oxo-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-carbonsäuremethylester (3) und 2-Amino-7-methyl-1,3-diazepin-5,6-dicarbonsäuredimethylester (6)*. Zu einer Lösung von 4,8 g 2-Amino-1-methylimidazol (**1**) in je 120 ml Dioxan und Äther tropfte man bei 5° im Laufe von 30. Min. eine Lösung von 8,4 g (1,2 mol-Äqu.) Acetylendicarbonsäuredimethylester (**2**) in 100 ml Äther. Nach 1 Std. konnten 3 g **3** abfiltriert werden; aus der Mutterlauge kristallisierten nach Ätherzusatz 2 g eines Gemisches von **3** und **6**, das mit kaltem Methylenchlorid verrieben wurde. Dabei blieben 0,5 g reines **6** ungelöst, während durch Chromatographie der Methylenchloridlösung an Kieselgel noch 1 g **3** gewonnen werden konnte. **3**: Smp. 212–214° (Methylenchlorid/Methanol/Äther). $C_9H_9N_3O_3$ (207,2). – UV. (CH_3OH): 231,5 (4,40), 338 (3,49), (255 [3,67]; 275 [3,29]). – NMR. ($CDCl_3$): 8,1 (1) *d*; 7,0 (1) *d*; 7,05 (1) *s*; 4,05 (3) *s*; 3,7 (3) *s*. **6**: Smp. 221–223° (Methylenchlorid/Methanol/Äther). $C_{10}H_{13}N_3O_4$ (239,3). – UV. (CH_3OH): 349 (4,62); 400 (4,60). – NMR. ($(CD_3)_2SO$): 6,85 (1) *s*; 6,35 (2) *s* (austauschbar); 5,9 (1) *s*; 3,78 (3) *s*; 3,62 (3) *s*; 3,43 (3) *s*.

2. *1-Methyl-5-methylthio-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-5, 6, 7, 8-tetracarbonsäuretetramethylester (9)*. Zu einer Lösung von 34,6 g 1-Methyl-2-methylthioimidazol (**7**) in 210 ml Aceton fügte man bei 10° auf einmal 72 ml Acetylendicarbonsäuredimethylester (**2**) (2,2 mol-Äqu.). Man liess die Temperatur durch die Reaktionswärme auf 50–55° steigen und hielt sie dann durch Kühlung in diesem Bereich. Nach dem Abklingen der Reaktion kristallisierte **9** spontan aus. Man filtrierte und befreite das Kristallinat von anhaftendem roten Farbstoff durch Waschen mit Äther. 35 g gelbes Kristallinat, Smp. 198–200°. $C_{17}H_{20}N_2O_8S$ (412,4). – UV. (CH_2Cl_2): 233 (4,02), 305 (4,26), 396 (4,23). – NMR. ($CDCl_3$): 6,85 (1) *d*; 6,75 (1) *d* (*AB*-System der Doppelbindungsprotonen $J_{A/B}$ 2 Hz); 3,92 (3) *s*; 3,81 (3) *s*; 3,72 (6) *s*; 3,6 (3) *s*; 2,07 (3) *s* (SCH_3).

3. *1-Methyl-1,5-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-5, 6, 7, 8-tetracarbonsäuretetramethylester (11)*. Eine Lösung von 2,06 g **9** in 150 ml Dimethylformamid schüttelte man 2 Tage lang mit Raney-Nickel und Wasserstoff, filtrierte den Katalysator ab, dampfte zur Trockne ein und kristallisierte

den Rückstand aus Aceton/Äther. Smp. 199–201°. $C_{16}H_{18}N_2O_8$ (366,3). – UV. (CH_2Cl_2): 235 (3,97), 298 (4,26), 386 (4,26). – 1H -NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): 6,76 (2) s; 5,89 (1) s; 3,89 (3) s; 3,71 (3) s; 3,69 (3) s; 3,66 (3) s; 3,62 (3) s. – ^{13}C -NMR von **11** und **14** in $(CD_3)_2SO$ (chem. Verschiebungen in ppm; Kopplungen siehe Text).

	11	14	$\Delta\delta$ (ppm)		11	14	$\Delta\delta$ (ppm)
C(2)	122,1 ¹⁾	52,0 ¹⁾		C(10)	52,4 ²⁾	52,7 ²⁾	– 0,3
C(3)	116,1 ¹⁾	45,3 ¹⁾		C(11)	163,1	163,1	0,0
C(5)	55,9	54,4	+ 1,5	C(12)	50,8 ²⁾	51,1 ²⁾	– 0,3
C(6)	92,7	99,1	– 6,4 ³⁾	C(13)	167,1	166,9	+ 0,2
C(7)	143,9	144,9	– 1,0	C(14)	51,3 ²⁾	51,3 ²⁾	0,0
C(8)	77,6	78,4	– 0,8	C(15)	161,7	162,3	– 0,6
C(8a)	145,2	161,0	– 15,8 ³⁾	C(16)	49,8 ²⁾	49,8 ²⁾	0,0
C(9)	168,5	168,9	– 0,4	C(17)	37,3	38,0	– 0,7

Zuordnung mit ¹⁾ bzw. ²⁾ können unter sich ausgetauscht werden.

³⁾ Diese grossen Unterschiede können durch unterschiedliche Struktur der Ringgerüste von **11** und **14** erklärt werden.

4. *1-Methyl-5-methylthio-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-5,6,7,8-tetracarbonsäuretetramethylester (13)*. Zu einer Lösung von 11,6 g **12** in 150 ml Äther und 50 ml Aceton tropfte man 31,2 g **2** und hielt das Gemisch unter gelegentlichem Kratzen 6 Std. bei Rückflusstemperatur. Dann filtrierte man ab und wusch das Kristallisat mit Aceton/Äther. Smp. 142–144°. $C_{17}H_{22}N_2O_8S$ (414,3). – UV. (CH_2Cl_2): 283 (4,22), 376 (4,09).

5. *1-Methyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-5,6,7,8-tetracarbonsäuretetramethylester (14)*. Eine Lösung von 2 g **13** in 70 ml Dimethylformamid schüttelte man 48 Std. lang mit Raney-Nickel und Wasserstoff, filtrierte, dampfte das Filtrat zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Aceton/Äther; 1,25 g, Smp. 143–145°. $C_{16}H_{20}N_2O_8$ (368,3). – ^{13}C -NMR siehe Abschnitt 3.

6. *1-Äthyl-N,N'-diäthyl-1,2-dihydro-3-(1-methyl-2-imidazolyl)-2-oxo-4,5-pyridin-dicarboxamid (15)*. 20,4 g **9** und 300 ml wasserfreies Äthylamin erhitzte man 20 Std. im Autoklaven auf 150°, verdampfte dann das Äthylamin, behandelte den Rückstand mit Methylenchlorid und kristallisierte den in Methylenchlorid unlöslichen Teil aus Methanol/Äther; 13 g, Smp. 201–203°. $C_{17}H_{23}N_5O_3$ (345,4). – UV. (CH_2Cl_2): 257 (4,18), 330 (3,98). – NMR. ($(CD_3)_2SO$): 8,1 (1) s (H(6)); 8,1 (1) t (NH); 7,85 (1) t (NH); 7,2 (1) d (H(5')); 6,9 (1) d (H(4')); 4,02 (2) q (CH_2CH_3 in 1); 3,5 (3) s (NCH_3); 2,68–3,36 (4) m (CH_2CH_3 in 4 und 5); 0,5–1,5 (9) t (CH_2CH_3 in 1, 4 und 5).

7. *2,5-Diäthyl-7-(1-methyl-2-imidazolyl)-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1,3,6(2H,5H)-trion (16)*. 0,5 g **15** erhitzte man im Hochvakuum auf 220° bis zum Aufhören der Gasentwicklung (1–2 Min.). Das rohe Reaktionsprodukt wurde in CH_2Cl_2 gelöst und an Kieselgel chromatographiert. **16** wurde mit CH_2Cl_2 + 1–2% Methanol ins Eluat gewaschen; Smp. 169–171°. $C_{15}H_{16}N_4O_3$ (300,3). – IR. (CH_2Cl_2): Banden bei 1775 (schwach) und 1720 (stark) cm^{-1} (Imidring); 1670 und 1645 (mittel) cm^{-1} ; keine Banden im NH/OH-Bereich. – UV. (Methanol): 254 (4,12), 290 (3,96), 365 (3,72). – NMR. ($CDCl_3$): 8,18 (1) s (H(4)); 7,29 (1) d (H(5')); 7,1 (1) d (H(4')); $J_{4'/5'}$, 1,8 Hz; 4,1 (2) q (CH_2CH_3 in 5); 3,68 (2) q (CH_2CH_3 in 2); 3,6 (3) s (NCH_3); 1,4 (3) t (CH_2CH_3 in 5); 1,18 (3) t (CH_2CH_3 in 2).

8. *1-Äthyl-N,N'-diäthyl-3-(1-methyl-2-imidazolyl)-2-oxo-4,5-piperidin-dicarboxamid (17) und 2,5-Diäthyl-7-(1-methyl-2-imidazolyl)-perhydropyrrolo[3,4-c]pyridin-1,3,6-trion (18)*. Eine Lösung von 27,5 g **15** in 350 ml Methanol schüttelte man mit Platin-Katalysator und Wasserstoff, wobei im Laufe von 7 Tagen 1,8 mol-Äqu. aufgenommen wurden. Das Rohprodukt chromatographierte man an 250 g Kieselgel. Mit CH_2Cl_2 + 0,5–1% Methanol wurden 16,5 g **18** und mit CH_2Cl_2 + 5–10% Methanol 5 g **17** ins Eluat gewaschen.

17: Smp. 224–226° (Methanol/Äther). $C_{17}H_{27}N_5O_3$ (349,4).

18: Smp. 142–144° (Methylenchlorid/Äther). $C_{15}H_{20}N_4O_3$ (304,3). – IR. (CH_2Cl_2): Banden bei 1705 (stark) und 1780 (schwach) cm^{-1} (Imidring); 1660 (stark) cm^{-1} (Piperidonring); keine Banden im NH/OH-Bereich. – NMR.⁹⁾ (in $CDCl_3/d_6$ -Benzol, 100 MHz): 6,88 (1) *d* (H(5')); 6,54 (1) *d* (H(4')); $J_{4'/5}$, 1,8 Hz*; 4,44 (1) *d* (H(7)); 4,05 (1) *q* (H(4e)); 3,73 (1) *q* (H(7a)); $J_{7/7a}$ 2 Hz*; 3,5 (3) *s* (NCH_3); 3,42 (1) *m* (H(4ax)); $J_{4e/4ax}$ 13 Hz*; 3,26 (1) *m* (H(3a)); $J_{4e/3a}$ 5 Hz*, $J_{4e/4ax}$ 13 Hz*, $J_{3a/7a}$ 9 Hz*, $J_{4ax/3a}$ 1,5 Hz*; 2,65–3,65 (4) *m* (CH_2CH_3 in 2 und 5); 0,75–1,2 (6) *t* (CH_2CH_3 in 2 und 5). Aufgrund der Kopplungskonstanten und Modellbetrachtungen nehmen wir *cis, cis*-Konfiguration an den Zentren 3a, 7a und 7 an.

18 durch Pyrolyse von **17**: 40 mg **17** erhitzte man unter Argon 10 Min. auf 230–240°, löste das Pyrolyseprodukt in CH_2Cl_2 + 1% Methanol und filtrierte die Lösung zur Abtrennung einer kleinen Menge Ausgangsmaterials durch 1,2 g Kieselgel. Das ins Eluat gewaschene Material war nach Dünnschichtchromatogramm und IR. identisch mit **18**.

9. *N, N', N''-Triäthyl-6-äthylimino-2-methyl-1-oxo-2H-1,3,4,6-tetrahydropyrido[1,2-a]pyrazin-7,8,9-tricarboxamid (**20**). 1 g **13** und 20 ml Äthylamin wurden 20 Std. im Autoklaven auf 50° erhitzt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand 2mal aus CH_2Cl_2 /Äther umkristallisiert. 720 mg. Smp. 160–162°. $C_{20}H_{30}N_6O_4$ (418,5). – UV. (CH_2Cl_2): 328 (3,78), (235 [4,12]).*

10. *2, N-Diäthyl-5-äthylimino-1,3,10-trioxo-9-methyl-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydropyrrolo-[3',4':3,4]pyrido[1,2-a]pyrazin-4-carboxamid (**22**). – a) Aus **13**: 1 g **13** und 20 ml Äthylamin erhitzte man 20 Std. auf 100°, dampfte dann zur Trockne ein und chromatographierte den Rückstand an 30 g Kieselgel. Dabei wurden mit CH_2Cl_2 + 10% Methanol eine Reihe von Nebenprodukten ins Eluat gewaschen. Aus der ebenfalls heterogenen Fraktion, die mit CH_2Cl_2 + 20% Methanol eluiert wurde, liessen sich 69 mg **22** mittels CH_2Cl_2 /Äther kristallisieren. Smp. 259–262°. $C_{18}H_{23}N_5O_4$ (373,4). – IR. (CH_2Cl_2): Banden bei 1775 (schwach) und 1720 (stark) cm^{-1} (Imidring); 1670 (komplex) cm^{-1} ; schwache NH-Bande bei 3350 cm^{-1} . – UV. (Methanol): 255 (4,12), 267 (4,07), 292 (3,97), 353 (3,65).*

b) Durch Pyrolyse von **20**: 173 mg **20** erhitzte man im Hochvakuum. Das Material schmolz unter Gasentwicklung zwischen 150–160° nnd erstarrte nach 1–2 Min. wieder. Das Pyrolyseprodukt bestand zum grössten Teil aus **22**. Smp. 260–262 (CH_2Cl_2). – IR. identisch mit demjenigen von **22** aus Abschnitt 10.a).

11. *2, N-Diäthyl-5-äthylimino-1,3,10-trioxo-9-methyl-perhydropyrrolo[3',4':3,4]pyrido[1,2-a]pyrazin-4-carboxamid (**24**). – a) Aus **22**: Eine Lösung von 500 mg **22** in 30 ml Methanol hydrierte man mit 100 mg vorhydriertem Platinoxid. Dabei wurde 1 mol-Äqu. Wasserstoff in wenigen Min., ein weiteres in 24 Std. aufgenommen. Das Rohprodukt chromatographierte man an 15 g Kieselgel (basisch), wobei mit CH_2Cl_2 + 5% Methanol ca. 100 mg Nebenprodukte und mit CH_2Cl_2 + 10% Methanol 250 mg **24** ins Filtrat gewaschen wurden. Kristallisation aus Essigester/Äther. Smp. 174–176°. $C_{18}H_{27}N_5O_4$ (377,4).*

b) Aus **20**: Eine Lösung von 21 g **20** in 1 l Methanol hydrierte man mit 10 g vorhydriertem Platinoxid. Dabei wurde 1 mol-Äqu. Wasserstoff in 20 Min., ein zweites in 12 Std. aufgenommen. Kristallisation des nicht chromatographierten Rohprodukts aus Essigester/Äther lieferte 11,37 g (65%) **24**. – IR. (CH_2Cl_2): Banden bei 1780 (schwach) und 1710 (stark) cm^{-1} (Imidring); 1665 cm^{-1} ; schwache NH-Bande bei 3425 cm^{-1} . – NMR. ($(CD_3)_2SO$), 100 MHz: 7,2 (1) *t* (NH); 3,9–4,4 (3) *m*; 3,9–2,8 (11) *m*; 2,65 (3) *s* (NCH_3); 0,8–1,2 (9) $3 \times t$ (CH_3CH_2 in 2, 4 und 5).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Plieninger & D. Wild, Chem. Ber. 99, 3070 (1966); Mei-Sie Lin & V. Snieckus, J. org. Chemistry 36, 645 (1971); R. M. Acheson, J. N. Bridson & T. S. Cameron, J. chem. Soc. Perkin I 1972, 968.
- [2] P. G. Lehman, Tetrahedron Letters 1972, 4863.
- [3] R. M. Acheson, N. D. Wright & P. A. Tasker, J. chem. Soc. Perkin I 1972, 2918; R. M. Acheson & G. Paglietti, Chem. Commun. 1973, 665.
- [4] R. M. Acheson, M. W. Foxton, P. J. Abbot & K. R. Mills, J. chem. Soc. C 1967, 882.

⁹⁾ H(4e) = äquatoriales H in Stellung 4. H(4ax) = axiales H in Stellung 4. H(3a) = H in Stellung 3a. H(7a) = H in Stellung 7a.

- [5] R. M. Acheson, J. M. F. Gagan & D. R. Harrison, J. chem. Soc. C 1968 362; R. M. Acheson & D. F. Nisbet, J. chem. Soc. Perkin I 1973, 1338.
 [6] R. M. Acheson, M. W. Foxton & J. K. Stubbs, J. chem. Soc. C 1968, 926.
 [7] R. M. Acheson, Advances in Heterocyclic Chemistry 1, 125 (1963).
 [8] H. G. Viehe, 'Chemistry of Acetylenes', Dekker, N. Y. 1969, Seite 497 ff.
 [9] M. Baumgarth, Chemiker-Ztg. 96, 361 (1972).
 [10] G. A. Berchtold & G. F. Uhlig, J. org. Chemistry 28, 1459 (1963).
 [11] R. M. Acheson & D. A. Robinson, J. chem. Soc. C 1968, 1629.
 [12] R. Wasylshen & T. Schaefer, Canad. J. Chemistry 51, 961 (1973).
 [13] A. M. Ihvig & J. L. Marshall, J. Amer. chem. Soc. 94, 3268 (1972).
 [14] R. F. Borch, Ch. V. Grundzinskas, D. A. Peterson & L. D. Weber, J. org. Chemistry 37, 1141 (1972).
 [15] R. M. Acheson, N. D. Wright & P. A. Tasker, J. chem. Soc. Perkin I 1972, 2918; F. Troxler, Helv. 56, 374 (1973).
 [16] L. Bouweault, Bull. Soc. chim. France [3] 15, 1014 (1896).

85. Vitamin D₃ Metabolites I. Synthesis of 25-Hydroxycholesterol

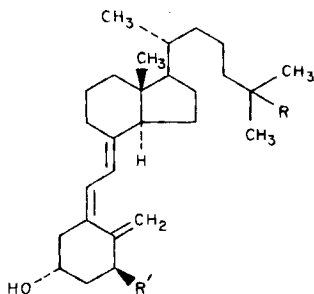
by John J. Partridge, Stephanie Faber, and Milan R. Uskoković

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc.,
 Nutley, New Jersey 07110, USA

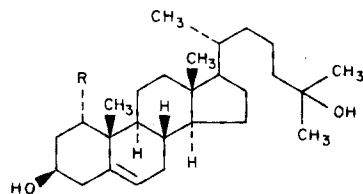
(3. I. 74)

Zusammenfassung. 25-Hydroxycholesterin (4) ist in 30proz. Ausbeute in sieben Schritten aus Stigmasterin (6) hergestellt worden. Der wichtigste Schritt ist die Umsetzung des Tosylats 11 mit dem Acetylderivat 13 zu 14 unter Bildung des vollständigen Cholesteringerüsts.

Significant breakthroughs have been made with respect to the structures and the modes of action of the biologically active forms of vitamin D₃ (1) [1]. 25-Hydroxycholecalciferol (2) [2] and 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol (3) [3], the major metabolites of cholecalciferol (1), are more potent than 1 in all three criteria of physiological activity, namely, increased calcium transport, bone mineral mobilization, and calcification [1]. Since hydroxylation occurs first in the liver (25-OH) and then in the kidney (1 α -OH) before the onset of activity [1], cholecalciferol (1) should be viewed



- 1 R = R' = H
 2 R = OH, R' = H
 3 R = R' = OH



- 4 R = H
 5 R = OH