

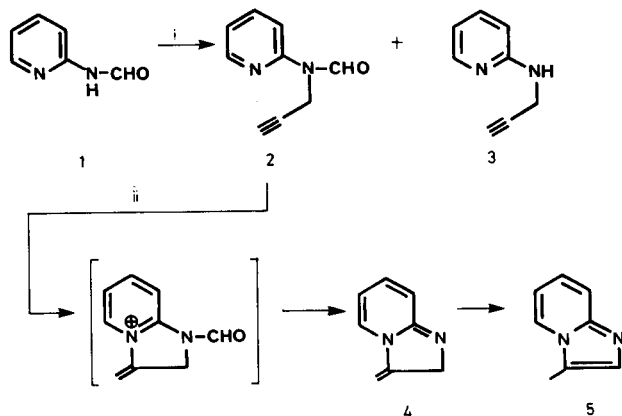
Johannes Reisch\* und Mathias Scheer [2]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62,  
D-4400 Münster, West Germany  
Eingegangen am 8 September, 1987

2-(*N*-Formyl-*N*-prop-2'-inyl)-aminopyridin cyclisiert in siedender Ameisensäure zum 3-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridin, wobei 3-Methylen-2*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin als Intermediat auftritt. Unter den gleichen Bedingungen bildet sich aus dem 1,3-Diprop-2'-inylpyrimido[4,5-*b*]chinolin-2,4-dion das 1-Methylimidazo[1,2-*a*]chinolin-4-carbonsäure-*N*-prop-2'-inylamid und aus dem 1-Prop-2'-inylbenzo[*b*][1,8]naphthyridin-2-on als neues Ringsystem das 1-Methyl-benzo[*b*]imidazo[1,2,3-*ij*][1,8]naphthyridin-4,7-dion.

*J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 677 (1988).

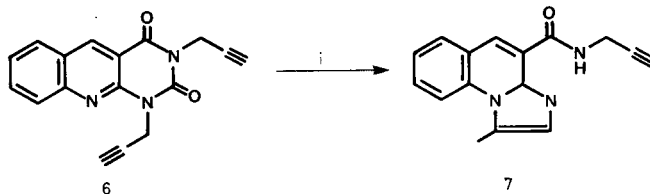
Bei unseren Studien über die Darstellung von Heterocyclen *via* Alkynyl-Vorstufen [3] interessierte der Zugang zu anellierten Imidazolonen. Als Modell für derartige Versuche bot sich 2-(*N*-Formyl-*N*-prop-2'-inyl)aminopyridin (**2**) an, das aus 2-Formylaminopyridin (**1**) analog [4] zu gewinnen ist; als Nebenprodukt tritt dabei 2-*N*-Prop-2'-inylaminopyridin (**3**) auf. Da letzteres auch bei der Hydrolyse von **2** entsteht [5], ist gesichert, daß im Gegensatz zur Tschitschibabin'schen Imidazo[1,2-*a*]pyridin-Synthese [6] der exocyclische Stickstoff substituiert wird. Das Endprodukt der Cyclisierung von **2** mit Ameisensäure ist **5**, dessen Struktur aufgrund seiner <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten festgelegt werden konnte [vgl. 7]. Das im Schema I postulierte Zwischenprodukt **4** konnte als Hydrochlorid abgefangen werden; bei der freien Base wandert die semicyclische Doppelbindung beim Aufarbeiten in den Ring. Die Amidstruktur ist offenbar für die Cyclisierung essentiell, da **3** unter den beschriebenen Bedingungen nicht reagiert.



Schema I: Reagenzien: i: NaH (50%ig), Tol., BrCH<sub>2</sub>C≡CH; ii: HCOOH, Δ

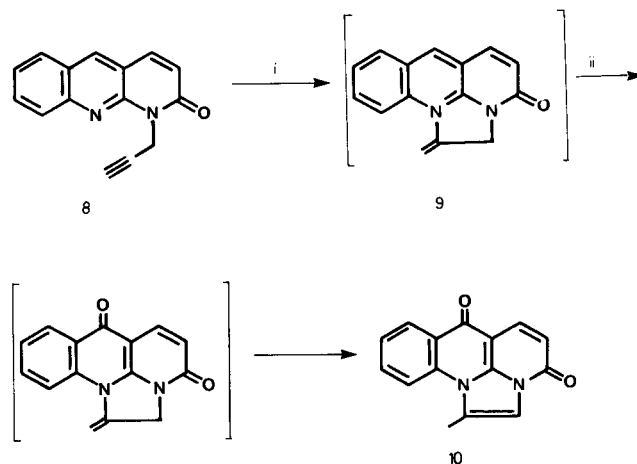
Nachdem die *N,N*-Cyclisierung von **2** und **5** gelungen war, sollte geprüft werden, ob sich dieser neuartige Ringschluß auf ähnliche Strukturen übertragen läßt [8]. Als

weiteres Studienobjekt diente das 1,3-Diprop-2'-inylpyrimido[4,5-*b*]chinolin-2,4-dion (**6**) [9], das, in Ameisensäure erhitzt, zum 1-Methylimidazo[1,2-*a*]chinolin-4-carbonsäure-*N*-prop-2'-inylamid (**7**) abreagierte (Schema II).



Schema II: Reagenzien: i: HCOOH, Δ

Eine weitere Anwendung fand diese Reaktion beim Ringschluß des 1-Prop-2'-inylbenzo[*b*][1,8]naphthyridin-2-on (**8**) [9] zum neuen Ringsystem des 1-Methyl-benzo[*b*]imidazo[1,2,3-*ij*][1,8]naphthyridin-4,7-dion (**10**) (Schema III). Auffällig ist die leichte Oxidierbarkeit des Intermediats **9**, ein Prozeß der bei der Aufarbeitung durch Luftsauerstoff eintreten dürfte.



Schema III: Reagenzien: i: HCOOH, Δ; ii: O<sub>2</sub>

## EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop. IR (Kaliumbromid): PYE Unicam SP 3-200. - UV (Methanol): Perkin-Elmer 555. - <sup>1</sup>H-NMR: Varian T-60, Bruker WM 300. - <sup>13</sup>C-NMR: Bruker WH 90, Bruker WM 300. - MS (70 eV): Varian MAT 44S in Verbindung mit EDV Varian 188. - DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). - SC: Kieselgel 60 0.063-0.200 mm (Merck). - PSC: Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 2 mm (Merck). - Fließmittel (FM): I Chloroform/Ethylacetat (3:2), II Chloroform/Ethylacetat/Diethylamin (15:10:1).

Synthese von 2-(*N*-Formyl-*N*-prop-2'-inyl)-aminopyridin (**2**).

Zur Lösung von 12.2 g (0.1 mol) **1** in 100 ml wasserfreiem Toluol wurden 6.0 g (0.15 mol) NaH (50%ig in Paraffin) gegeben. Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Entwicklung wurden 24 g (0.2 mol) 3-Bromprop-1- in zugesetzt und der Ansatz 40 Stunden bei 50° gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Chloroform verdünnt, filtriert und durch SC (FM I) getrennt. Fraktion I: 6.2 g **2**, Fraktion II: weitere Trennung durch PSC (FM I): 2.8 g **2**. Ausb. 9.0 g (56%), Schmp. 39°; <sup>1</sup>H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 2.24 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 4.71 (d, J = 2.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 7.18 (d v. dd, J = 0.7, 4.8, 7.4 Hz, 1H, H-5), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.79 (d v. dd, J = 2.0, 7.4, 8.3 Hz, 1H, H-4), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-6), 9.33 (s, 1H, -CHO); <sup>13</sup>C-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 31.0 (C-1'), 71.7 (C-3'), 78.6 (C-2'), 112.3 (C-3), 120.7 (C-5), 138.7 (C-4), 148.6 (C-6), 152.4 (C-2), 161.3 (-CHO); - MS: m/z = 160 (11%, M<sup>+</sup>), 131 (100, M<sup>+</sup>-CHO), 121 (7), 105 (8), 94 (6), 78 (22), 67 (5), 51 (14).

Anal. Ber. für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: C, 67.5; H, 5.03; N, 17.5. Gef: C, 67.4; H, 5.10; N, 17.6.

2-(*N*-Prop-2'-inyl)-aminopyridin (**3**).

Aus der PSC-Fraktion II wurde bei der Synthese von **2** 1.0 g (8%) **3** isoliert; <sup>1</sup>H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 2.22 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 4.01 (s breit, nach Deuteriumoxyd-Austausch d, J = 2.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5.32 (s breit, 1H, -NH-), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-3), 6.61 (d v. dd, J = 1.0, 5.1, 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.42 (d v. dd, J = 1.9, 7.5, 8.4 Hz, 1H, H-4), 8.13 (dd, J = 1.0, 5.1 Hz, 1H, H-6); <sup>13</sup>C-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 31.6 (C-1'), 71.0 (C-3'), 81.4 (C-2'), 107.7 (C-3), 113.7 (C-5), 137.4 (C-4), 148.0 (C-6), 157.9 (C-2).

In die Chloroformlösung von **3** wurde 20 Minuten HCl-Gas eingeleitet. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus abs. Ethanol umkristallisiert. Schmp. 143°; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 3.40 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-3'), 4.45 (d, J = 2.3 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 6.80-8.22 (m, 4H, H-3-H-6), 9.35 (s, breit, 1H, HCl); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 31.4 (C-1'), 75.0 (C-3'), 78.6 (C-2'), 112.6 (C-3, C-5), 136.4 (C-4), 143.4 (C-6), 152.4 (C-2).

Anal. Ber. für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>: C, 57.0; H, 5.38; N, 16.6. Gef: C, 56.7; H, 5.34; N, 16.3.

Synthese des 3-Methylen-2*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin(4)-Hydrochlorids.

Verbindung **2** (2.7 g, 16.8 mmol) wurden 1 Stunde in 20 ml Ameisensäure (96%) unter Rückfluß erhitzt. Der mit Wasser verdünnte Ansatz wurde bei pH 9 mit Chloroform extrahiert. Die getrocknete, gelb gefärbte organische Phase wurde bis zur vollständigen Entfärbung mit HCl-Gas gesättigt, eingedampft und der Rückstand aus abs. Ethanol umkristallisiert. Verbindung **4** HCl wurde als farblose, hygroskopische Kristalle erhalten. Ausb. 1.5 g (53%), Schmp. I 152°; II 211°; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 4.70 (t, J = 3.3 Hz, 2H, 2-CH<sub>2</sub>-), 5.28 (d v. t, J = 3.3, 3.3 Hz, 1H, *trans* H-1'), 5.94 (d v. t, J = 3.3, 3.3 Hz, 1H, *cis* H-1'), 6.96 (dd, J = 6.9, 7.1 Hz, 1H, H-6), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-8), 7.98 (dd, J = 7.1, 8.7 Hz, 1H, H-7), 8.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 47.4 (im "off-resonance"-Spektrum t, C-2), 96.2 (im "off-resonance"-Spektrum t, C-1'), 110.7 (C-6), 112.9 (C-8), 130.2 (C-7), 140.6 (C-3), 144.6 (C-5), 155.7 (C-8a).

Anal. Ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>: C, 57.0; H, 5.38; N, 16.6. Gef: C, 56.7; H, 5.47; N, 16.6.

Synthese des 3-Methylimidazo[1,2-*a*]pyridins (**5**).

Verbindung **2** (3.7 g, 23 mmol) wurden 5 Stunden in 30 ml Ameisen-

säure (96%) unter Rückfluß erhitzt. Der mit Wasser verdünnte Reaktionsansatz wurde bei pH 9 mit Dichlormethan extrahiert und die org. Phase durch SC (FM II) gereinigt. Ausb. 1.7 g (56%); <sup>13</sup>C-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 8.8 (C-1'), 111.8 (C-6), 117.7 (C-8), 119.6 (C-3), 122.7 (C-5), 122.8 (C-7), 145.1 (C-8a). - Durch Einleiten von HCl-Gas in die Chloroformlösung von **8** wurde das Hydrochlorid hergestellt. Schmp. (Ethanol): 210°; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 2.66 (d, J = 0.9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.61 (d v. dd, J = 1.9, 4.9, 6.7 Hz, 1H, H-6), 8.00-8.09 (m, 12 Linien; 2H, H-7, H-8), 8.14 (q, J = 0.9 Hz, 1H, H-2), 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 8.5 (C-1'), 111.9 (C-6), 116.5 (C-8), 119.4 (C-7), 123.1 (C-3), 126.8 (C-5), 132.4 (C-2), 139.0 (C-8a).

Anal. Ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>: C, 57.0; H, 5.38; N, 16.6; Cl, 21.0. Gef: 56.9; H, 5.37; N, 17.0; Cl, 21.0.

Synthese des 1-Methylimidazo[1,2-*a*]chinolin-4-carbonsäure-*N*-prop-2'-inylamids (**7**).

Verbindung **6** (289 mg, 1 mmol) [9] wurden 4 Stunden in 15 ml Ameisensäure (96%) unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsansatz wurde mit Wasser verdünnt und bei pH 8 mehrfach mit Chloroform/Isopropanol extrahiert. Die getrocknete organische Phase wurde durch 20 g Kieselgel filtriert und eingedampft. Verbindung **7** wurde als grüngelbe Kristallnadeln erhalten. Ausb. 173 mg (66%), Schmp. 235° (Aceton/Ethanol); IR: 3200 (NH), 3050-2900 (Arom.), 2100 (C-C≡C-), 1655 (CO), 1550 (Arom.) cm<sup>-1</sup>; UV: λ max (log ε) = 336 (3.77), 270 (4.11), 261 (4.16), 231 (4.52) nm; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 2.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-), 3.29 (t, J = 2.3 Hz, 1H, H-5'), 4.27 (dd, J = 2.3, 5.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 7.51 (s, 1H, H-2), 7.61 (dd, J = 7.3, 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.82 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H, H-8), 8.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-6), 8.47 (s, 1H, H-5), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-9), 10.67 (t, J = 5.6 Hz, H, -NH-); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-[D<sub>6</sub>]): δ (ppm) = 14.4 (-CH<sub>3</sub>), 28.7 (C-3'), 73.6 (C-5'), 80.9 (C-4'), 116.2 (C-8), 119.3 (C-1), 122.9 (C-4), 125.4 (C-7), 125.9 (C-5a), 129.5 (C-6), 130.7 (C-8), 130.9 (C-9), 131.1 (C-2), 135.1 (C-9a), 141.7 (C-3a), 162.3 (C-1'); MS: m/z = 263 (6%, M<sup>+</sup>), 209 (3, M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N), 182 (100, M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NO), 154 (12), 127 (14), 114 (14), 101 (10), 91 (13), 77 (18).

Anal. Ber. für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C, 73.0; H, 4.98; N, 16.0. Gef: C, 72.6; H, 5.03; N, 15.6.

Synthese des 1-Methyl-benzo[*b*]imidazo[1,2,3-*ij*][1,8]naphthyridin-4,7-dions (**10**).

Verbindung **9** (234 mg, 1 mmol) [9] wurden in einem Gemisch aus 10 ml Ameisensäure (96%) und 2 ml Propanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der mit Wasser verdünnte Reaktionsansatz wurde bei pH 9 mit Chloroform/2-Propanol extrahiert. Die getrocknete org. Phase wurde an 35 g Kieselgel gereinigt. Aus Ethanol wurde **10** als schwach gelbe Nadeln erhalten. Ausb. 35 mg (14%), Schmp. >320°; <sup>1</sup>H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) = 2.97 (d, J = 1.4 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-5), 7.56 (d v. dd, J = 2.0, 7.6, 8.2 Hz, 1H, H-9), 7.73 (q, J = 1.4 Hz, 1H, H-2), 7.77 (d v. dd, J = 2.0, 7.6, 8.2 Hz, 1H, H-10), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-8), 8.35 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-6), 8.66 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H, H-11); MS: m/z = 250 (100%, M<sup>+</sup>), 222 (58, M<sup>+</sup>-CO), 194 (70, 222-CO), 179 (9, 194-CH<sub>3</sub>), 166 (8), 144 (19), 125 (17), 113 (9), 111 (10), 97 (53), 84 (28), 76 (40); IR: 3120 (Arom.), 1675, 1640, 1620, 1580 (CO), 1550 (Arom.) cm<sup>-1</sup>.

Anal. Ber. für C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.0; H, 4.03; N, 11.2. Gef: C, 71.7; H, 4.09; N, 10.8.

## LITERATUR UND FUBNOTEN

- [1] 8. Mitt. J. Reisch und A. Bathe, *Ann. Chem.*, 69 (1988).
- [2] Teil der Dissertation, Münster, 1986.
- [3a] J. Reisch und R. A. Salehi-Artimani, *Monatsh. Chem.*, 116, 1099 (1985); [b] J. Reisch, A. Bathe, B. H. W. Rosenthal und R. A. Salehi-Artimani, *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 869 (1987); [c] J. Reisch und A. Bathe, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 320, 737 (1987); [d] J. Reisch und A. Bathe, *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1409 (1987).
- [4] F. F. Blicke und M. U. Tsoo, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 905 (1946).
- [5] Raumtemperatur, verdünnte Salzsäure.

[6a] A. E. Tschitschibabin, *Ber.*, **58**, 1704 (1925); [b] H. L. Blewitt in "Special Topics in Heterocyclic Chemistry", S. 117, A. Weissberger, and E. C. Taylor, eds, Wiley-Interscience, New York, 1977.

[7] G. Maury und C. Pigiere, *Tetrahedron*, **37**, 83 (1981).

[8] Im Hinblick auf den im folgenden beschriebenen Ringschluß von **6** wäre das Verhalten des 2-(*N*-Acetyl-*N*-prop-2'-inyl)-aminochinolin-3-carbonsäureethylesters aufschlußreich gewesen. Beim Versuch, letzteren (aus dem zugehörigen Acetylaminochinolin (vgl. [9])) analog zu **2** zu erhalten, entstand das 1-Prop-2'-inyl-4-prop-2'-inoxybenzo[*b*][1,6]-naphthyridin-2-on (24%) (vgl. M. Scheer, Dissertation Münster 1986).

[9] J. Reisch und M. Scheer, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **320**, 1174 (1987).

[10] Beim Erhitzen von **6** mit PPA entstehen 1,3-Diacetylpyrimido-

[4,5-*b*]2,4-dion (20%), 1-Acetyl-3-prop-2'-inylpyrimido[4,5-*b*]2,4-dion (17%) und 1-Methylimidazo[1,2-*a*]chinolin-4-carbonsäure-*N*-acetylamid (5%) (vgl. M. Scheer, Dissertation Münster 1986).

#### English Summary

The Compound 2-(*N*-Formyl-*N*-prop-2'-inyl)aminopyridine was cyclised in boiling formic acid to 3-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine, with 3-methylene-2*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridine as the intermediate. Under similar conditions the 1,3-diprop-2-inylpyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4-dione resulted from 1-methylimidazo[1,2-*a*]quinoline-4-carbonic acid-*N*-2-prop-2'-inylamide and from the 1-prop-2'-inylbenzo[*b*][1,8]naphthyridin-2-one the 1-methylbenzo[*b*]imidazo[1,2,3-*i*]naphthyridine-4,7-dione as a new ring system, was obtained.