

Beiträge zur Chemie der Enaminoketone, 1. Mitt.:
Eine Synthese von 1,6-Naphthyridin-Derivaten

Von

H. Junek und A. R. O. Schmidt

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 31. Januar 1969)

Eine einfache Synthese von 1,6-Naphthyridin-Derivaten aus Glutazin und Enaminoketonen wird beschrieben. Mit Aminomethylen-cyclohexanon als Enaminkomponente werden die entsprechenden Octahydrobenzo-naphthyridine erhalten. Die Ausbeuten liegen bei 80—90% d. Th.

*Contributions to the Chemistry of the Enamino Ketones, I:
A Synthesis of 1,6-Naphthyridine Derivatives*

A simple synthesis of 1,6-naphthyridine-derivatives from glutazine and enaminoketones is described. With aminomethylen-cyclohexanone as enamino component octahydrobenzo-naphthyridines are obtained. The yields are between 80 and 90%.

In einer Untersuchung über die Tautomerie des Glutazins (**1**) ist von *Sterk* und *Junek*¹ festgestellt worden, daß das spektrale Verhalten dieser Verbindung in Methanol bzw. als Festkörper durch die Annahme eines Gleichgewichtes zwischen den Formen **A** und **B** erklärt werden kann. Die Struktur von **A** als 2,6-Dioxoform mit einer Methylengruppe und benachbarter Aminogruppe ließ es aussichtsreich erscheinen, Kondensationsreaktionen mit Enaminoketonen durchzuführen. Dies ist aus einem Vergleich mit dem dimeren Malonsäuredinitril (**C**) ersichtlich, da von *Junek* und Mitarb.^{2, 3, 4, 5} gezeigt wurde, daß Enaminoketone mit **C** Ringschlüsse

¹ *H. Sterk* und *H. Junek*, Mh. Chem. **98**, 1763 (1967).

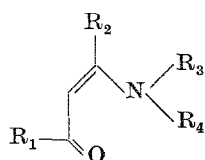
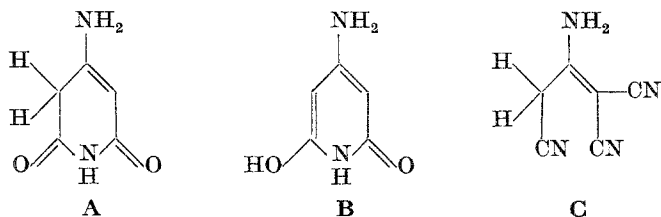
² *H. Junek*, Mh. Chem. **95**, 1473 (1964).

³ *H. Junek*, Mh. Chem. **96**, 2046 (1965).

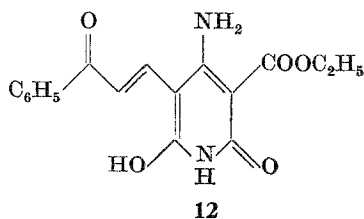
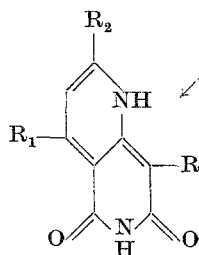
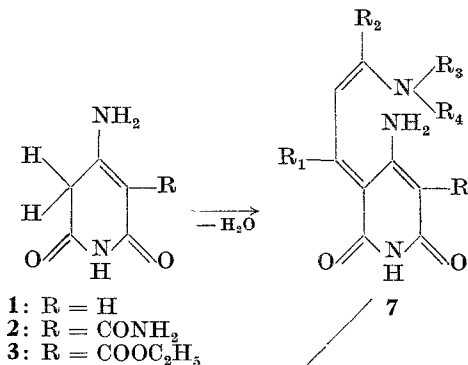
⁴ *H. Junek*, *H. Sterk* und *A. Schmidt*, Z. Naturforsch. **21 b**, 1145 (1966).

⁵ *H. Junek* und *A. Schmidt*, Mh. Chem. **99**, 635 (1968).

zu Heterocyclen eingehen. Überdies ist die Analogie zwischen dem dimeren Malonsäuredinitril und Glutazin auch durch die Cyclisierung von C zum Glutazincarbonsäureamid (2) gegeben⁶.



- 4: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$, $R_3 = R_4 = CH_3$
 5: $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = H$
 6: $R_1 = R_3 = CH_3$, $R_2 = R_4 = H$



- 8: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = R = H$
 9: $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$, $R = CONH_2$
 10: $R_1 = R_2 = CH_3$, $R = CONH_2$
 11: $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R = CONH_2$

⁶ H. Junek und A. Schmidt, Mh. Chem. 98, 1097 (1967).

Die Umsetzungen des Glutazins, des Glutazincarbonsäureamids und des Glutazincarbonsäureäthylesters (**1**, **2** und **3**) mit den Enaminoketonen **4**, **5** und **6** ergeben nun in sehr guter Ausbeute die erwarteten Dioxo-tetrahydro-1,6-naphthyridine. So erhält man ausgehend vom Enaminoketon **4** mit **1** das 5,7-Dioxo-4-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin (**8**), wobei angenommen werden kann, daß die Reaktion durch einen Primärschritt, der zu **7** führt, eingeleitet wird.

Das Pyrido-pyridindion **8** ist identisch mit dem bereits beschriebenen Produkt, welches auf anderem Wege erhalten wurde³. In diesem Fall ist der dem Glutazin entsprechende Ring des Naphthyridins im Gegensatz zur hier angeführten Synthese sekundär gebildet worden. Hierüber soll noch gesondert berichtet werden.

Aus Glutazincarbonsäureamid **2** erhält man, ohne Lösungsmittel, mit dem Enaminoketon **4** das Naphthyridin **9**. Falls, wie üblich, Eisessig als Lösungsmittel verwendet wird, kann als weiteres Reaktionsprodukt eine gelblich gefärbte Verbindung (**13**) erhalten werden.

Ihre Elementaranalyse weist auf die Formel $C_{20}H_{13}N_3O_6$ hin. Dies legt den Schluß nahe, daß zwei Mol Glutazincarbonsäureamid unter NH_3 -Abspaltung und Eliminierung einer Carboxamidgruppe zusammengetreten sind und ein Mol des Enaminoketons **4** schließlich unter Verlust von Dimethylamin eingegriffen hat. Nach den Angaben von *v. Niementowsky* und *Sucharda*⁷ bildet Glutazin mit Anthranilsäure in Eisessig ein Benzonaphthyridin. In Analogie dazu könnte es sich bei **13** um ein Pyrido-naphthyridin handeln.

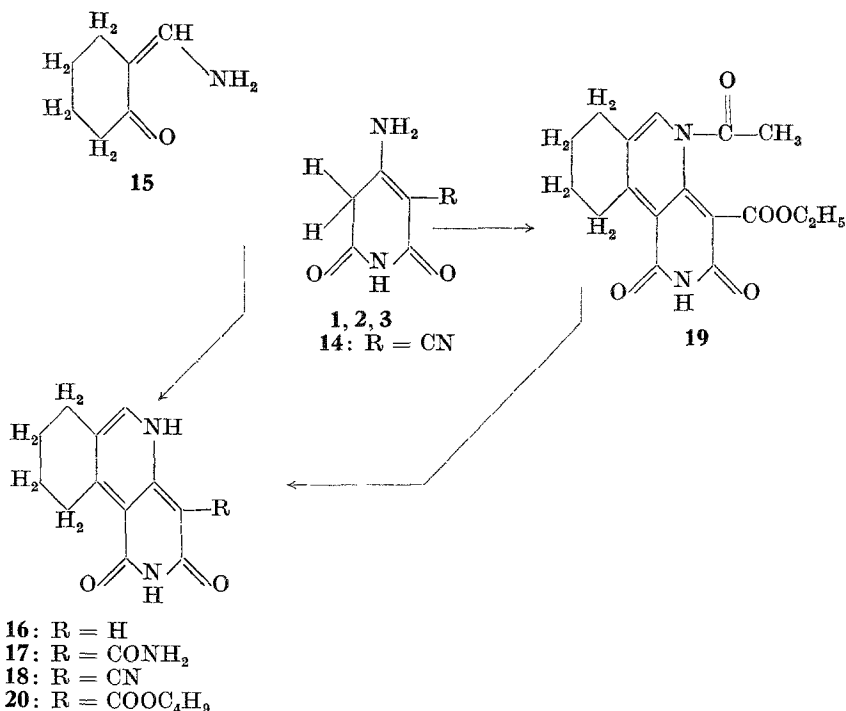
Glutazincarbonsäureamid (**2**) ist ferner mit den Enaminoketonen **5** und **6** umgesetzt worden. Die Naphthyridine **10** und **11** fallen in 87% bzw. 77% Ausb. an. Eine Ausnahme in dieser Reihe bildet der Glutazincarbonsäureäthylester (**3**), da aus diesem kein Naphthyridin erhalten wird. Bei der Umsetzung mit **4** in Eisessig entsteht ein in gelblichen Nadeln anfallendes Produkt **12**, welches der Bruttoformel nach aus einem Mol des Enaminoketons und einem Mol **3** unter Abspaltung von Dimethylamin entsteht. Das IR-Spektrum zeigt das Vorhandensein einer primären Aminogruppe sowie das unveränderte Glutazingerüst an. Somit handelt es sich wie bei der Bildung von **13** um eine Substitution durch das Enaminoketon, die der β -Acyläthylierung einer CH-aciden Verbindung vergleichbar ist⁸.

Auch Aminomethylencyclohexanon (**15**) kann als Enaminoketon verwendet werden, um mit den erwähnten Glutazinderivaten Kondensationen einzugehen. Ausgehend vom 4-Amino-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2,6-dion (**1**) bzw. dem Carbonsäureamid **2** sowie dem Nitril **14** sind die 1,3-Dioxo-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydro-benzo[*c*][1,6]naphthyridine **16**, **17** und **18**

⁷ *St. v. Niementowsky* und *E. Sucharda*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 486 (1919).

⁸ *H. Hellmann* und *G. Opitz*, „ α -Amino-alkylierung“, Verlag Chemie, 1960.

dargestellt worden. Im Falle des Glutazincarbonensäureesters (3) wirkt der als Reaktionsmedium bei der Umsetzung mit 15 verwendete Eisessig acylierend auf das gebildete Benzonaphthyridin ein, wobei das N-Acetylprodukt 19 erhalten wird. Erhitzt man 19 in *n*-Butanol, tritt Umesterung sowie Eliminierung der Acetylgruppe ein (20). Bei Verwendung eines höher siedenden Lösungsmittels, wie *DMF* oder Nitrobenzol, kommt es zur Abspaltung sowohl der Ester- als auch der Acetylgruppe und man gelangt somit zu 16.



Die Aufnahme und Auswertung der IR-Spektren verdanken wir Herrn Dr. *H. Sterk* am hiesigen Institut.

Experimenteller Teil

1. 5,7-Dioxo-4-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin (8)

Man erhitzt 0,5 g 4-Amino-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2,6-dion (1) mit 0,7 g 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propen-1-on (4) in 5 ml Eisessig 5 Min. unter Rühren zum Sieden. Nach dem Absaugen erhält man 0,9 g (95% d. Th.) rötlicher Spieße. Zur Reinigung wird aus Chlorbenzol oder Eisessig umkristallisiert (Schmp. 239°).

C₁₄H₁₀N₂O₂. Ber. N 11,76, Gef. N 11,84.

IR (in KBr): NH 3180, 3060 K; C=O 1710, 1685 K; C=C, Aromat 1590 K.

2. *5,7-Dioxo-4-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carbonsäureamid (9)*

a) 0,5 g 4-Amino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureamid (**2**) werden mit 0,7 g (**4**) vermischt und 1 Stde. auf 160° erhitzt. Die erkaltete Schmelze nimmt man mit 20 ml Dioxan auf und erwärmt 10 Min. auf 100°. Der Niederschlag wird aus *DMF* umkristallisiert. Balken vom Schmp. 250° u. Zers., Ausb. 0,9 g = 90% d. Th.

$C_{15}H_{11}N_3O_3$. Ber. C 64,05, H 3,92, N 14,95.
Gef. C 64,40, H 4,21, N 14,64.

IR (in KBr): NH₂, NH 3310, 3180, 2900 K; CONH₂ 1680 K; C=O (Ring) 1660 K; C=C, Aromat 1580, 1570 K.

b) Werden die unter a) angegebenen Mengen von **2** und **4** in 5 ml Eisessig 10 Min. bei 110° gehalten, erhält man ein Gemisch von **9** und **13**; das Naphthyridin **9** ist in Eisessig leichter löslich und kann so durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt werden (Ausb. 0,6 g).

Der in Eisessig unlösliche Anteil wird aus *DMF* umkristallisiert. Das *Pyrido-naphthyridin* **13** (0,3 g) fällt in gelben Nadeln, Schmp. über 300°, an.

$C_{20}H_{13}N_3O_6$. Ber. C 61,83, H 3,35, N 10,74.
Gef. C 61,35, H 3,43, N 10,60.

3. *2,4-Dimethyl-5,7-dioxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carbonsäureamid (10)*

Aus 0,4 g **2** und 0,3 g 4-Amino-3-penten-2-on (**5**) in 20 ml Eisessig erhält man nach 2½stdg. Erhitzen 0,5 g **10** (87% d. Th.). Zur Reinigung wird mit verd. NaOH angerieben, abgesaugt und mit Eisessig und H₂O gewaschen. Aus Eisessig gelbliche Spieße vom Schmp. 295° u. Zers.

$C_{11}H_{11}N_3O_3$. Ber. C 56,65, H 4,75, N 18,02.
Gef. C 56,30, H 4,60, N 17,80.

4. *4-Methyl-5,7-dioxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carbonsäureamid (11)*

0,8 g **2** und 0,5 g 4-(Methylamino)-3-buten-2-on (**6**) werden in 5 ml siedenden Eisessig eingetragen. Es fällt sofort ein Niederschlag an, der aus *DMF* umkristallisiert wird. Gelbliche Balken, Schmp. 298° (u. Zers.); Ausb. 0,8 g = 77% d. Th.

$C_{10}H_9N_3O_3$. Ber. C 54,80, H 4,14, N 19,17.
Gef. C 54,89, H 4,09, N 19,50.

5. *4-Amino-6-hydroxy-2-oxo-5-(3-phenyl-3-oxo-1-propen-1-yl)-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure-äthylester (12)*

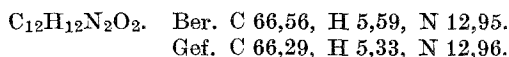
2,5 g 3-Dimethylamino-1-phenyl-2-propen-1-on (**4**) und 3 g **3** werden in 5 ml Eisessig 5 Min. gekocht. Nach dem Erkalten saugt man die Kristalle ab (4 g = 85% d. Th.) und kristallisiert aus viel Äthanol um. Gelbe Nadeln, die sich ab 195° zersetzen.

$C_{17}H_{16}N_2O_5$. Ber. C 62,19, H 4,91, N 8,53.
Gef. C 62,49, H 4,80, N 8,15.

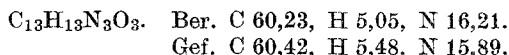
IR (in KBr): NH₂, NH, OH 3520, 3420, 2900 K; COOC₂H₅, C=O Ring 1680 K; NH₂ bend. 1620 K; C=C 1610, 1590 K.

6. *1,3-Dioxo-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydro-benzo[c][1,6]naphthyridin (16)*

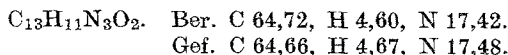
Aus 0,5 g **1** und 0,5 g Aminomethylencyclohexanon (**15**) erhält man durch Erhitzen in 5 ml Eisessig bereits nach wenigen Min. einen orangegelben Niederschlag (0,7 g = 81% d. Th.), der aus Eisessig umkristallisiert wird (Schmp. 260°).

7. *1,3-Dioxo-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydro-benzo[c][1,6]naphthyridin-4-carbonsäureamid (17)*

0,3 g Aminomethylencyclohexanon (**15**) und 0,4 g **2** werden bei Siedetemp. in 5 ml *DMF* zur Reaktion gebracht. Aus der zunächst klaren Lösung scheiden sich gelbe Nadeln ab (0,5 g = 82% d. Th.). Umkristallisation aus *DMF* liefert gelbliche Nadeln, Schmp. 263°.

8. *1,3-Dioxo-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydro-benzo[c][1,6]naphthyridin-4-carbonsäurenitril (18)*

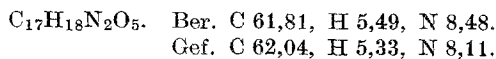
0,6 g **14**, 0,5 g Aminomethylencyclohexanon (**15**), 10 ml Eisessig, 5 Min. unter Rückfluß erhitzen. Ausb. 0,7 g = 81% d. Th. Gelbe Spieße aus *DMF*/H₂O, Schmp. 340°.



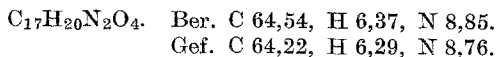
IR (in KBr): NH 3200, 2950 K; CN 2210 K; C=O 1680, 1640 K; C=C, Aromat 1610, 1590 K.

9. *5-Acetyl-1,3-dioxo-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydro-benzo[c][1,6]-naphthyridin-4-carbonsäureäthylester (19)*

0,3 g Aminomethylencyclohexanon (**15**) und 0,4 g **3** erhitzt man in 5 ml Eisessig 10 Min. zum Sieden und saugt nach dem Erkalten ab. Durch Versetzen der Mutterlauge mit wenig H₂O kann weiteres Produkt erhalten werden (Ausb. 0,6 g = 90% d. Th.). Gelbe Nadeln aus Eisessig, die sich ab 250° zersetzen.

10. *1,3-Dioxo-1,2,3,5,7,8,9,10-octahydro-benzo[c][1,6]naphthyridin-4-carbonsäurebutylester (20)*

1,1 g 19 werden 2 Stdn. unter Rückfluß in 35 ml *n*-Butanol zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt **20** in gelben Nadeln aus. Aus *n*-Butanol derbe, gelbliche Nadeln, Schmp. 185° (u. Zers.).



Beim Erhitzen von **19** in Nitrobenzol oder *DMF* wird auf dieselbe Art **16** erhalten.