

Heterocyclische β -Enamino-ester, X¹⁾

Zur Reaktivität von 2-Amino-3-chinolincarbonsäure-äthylester gegenüber Isocyanaten, Isothiocyanaten und Lactimäthern

Jochen Lehmann und Heinrich Wamhoff*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn, Meckenheimer Allee 168

Eingegangen am 30. Mai 1973

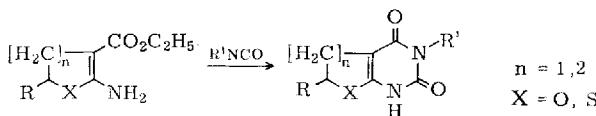
2-Amino-3-chinolincarbonsäure-äthylester (**6**) cyclisiert in Gegenwart katalytischer Mengen alkoholischer Kaliumhydroxid-Lösung mit den Isocyanaten **7a–d** zu 2,4-Dioxopyrimido-[4,5-*b*]chinolinen (**8a–d**). Mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat wird lediglich der *N*-Tosylharnstoff **10** isoliert, der im Gegensatz zum Phenylharnstoff **4** nicht zum Pyrimido[4,5-*b*]chinolin cyclisiert werden kann. Mit den Isothiocyanaten **7e, f** bilden sich analog die 2-Thioxopyrimido-[4,5-*b*]chinoline **8e, f**. Aus **6** und Malonester erhält man das Benzo[*b*][1,8]naphthyridin **5**. — **6** reagiert mit ϵ -Caprolactim-methyläther zu dem Azepino[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]chinolin **12** und mit 2-Methoxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin zum Pyrimido[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]chinotin **11**. — IR- und NMR-Daten werden diskutiert.

Heterocyclic β -Enamino Esters, X¹⁾

The Reactivity of Ethyl 2-Amino-3-quinolinecarboxylate against Isocyanates, Isothiocyanates, and Lactim Ethers

Ethyl 2-amino-3-quinolinecarboxylate (**6**) cyclizes in the presence of catalytic amounts of alcoholic potassium hydroxide with the isocyanates **7a–d** to yield the 2,4-dioxopyrimido-[4,5-*b*]quinolines **8a–d**. Under similar conditions *p*-toluenesulfonyl isocyanate affords only the *p*-tosylurea **10**, which does not undergo further ring closure in contrast to the phenylurea **4**. Treatment of **6** with isothiocyanates (**7e, f**) leads to 2-thioxopyrimido[4,5-*b*]quinolines (**8e, f**). **6** reacts with diethyl malonate to give the benzo[*b*][1,8]naphthyridine **5**. — Treatment of **6** with ϵ -caprolactim methyl ether yields the azepino[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]quinoline **12** and condensation with 2-methoxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine gives the pyrimido[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]quinoline **11**. — I. r. and n. m. r. data are discussed.

Die Reaktion heterocyclischer β -Enamino-ester mit Isocyanaten wurde in letzter Zeit mehrfach zur Darstellung heterokondensierter Pyrimidine angewandt^{2–4)}. Schon früher haben wir, ausgehend von den heterocyclischen β -Enamino-estern **1**, auf diese Weise unter anderem Furo-, Thieno- und Thiopyranopyrimidine vom allgemeinen Typ **2** dargestellt⁵⁾.



1

2

¹⁾ IX. Mitteil.: H. Wamhoff, C. Materne und F. Knoll, Chem. Ber. **105**, 753 (1972).

²⁾ L. Capuano, M. Welter und R. Zander, Chem. Ber. **102**, 3698 (1969); L. Capuano, W. Ebner und J. Schrepfer, ebenda **103**, 82 (1970).

³⁾ S. Senda, K. Hirota und G. Yang, Chem. Pharm. Bull. **20**, 391 (1972).

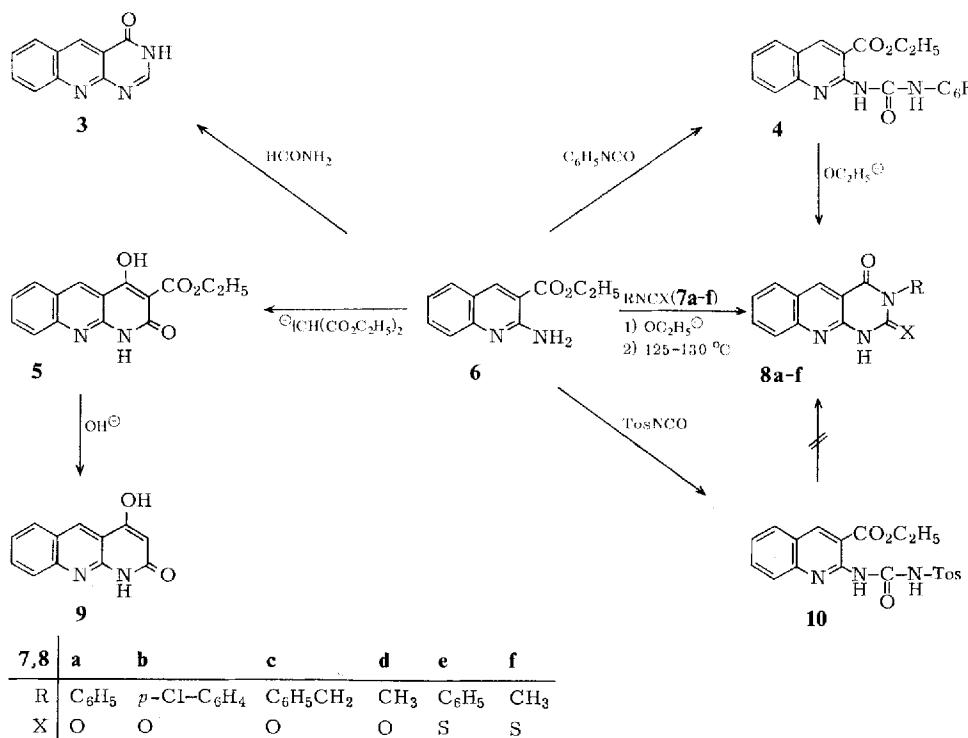
⁴⁾ E. Campagne, R. L. Ellis, M. Bradford und J. Ho, J. Med. Chem. **12**, 339 (1969).

⁵⁾ H. Wamhoff, Chem. Ber. **101**, 3377 (1968).

Im Rahmen unserer Arbeiten über die Struktur und Reaktivität heterocyclischer β -Enaminoester haben wir nun auch bicyclische heteroaromatische Verbindungen vom Strukturtyp der Chinoline im Hinblick auf die Synthese heterokondensierter Systeme untersucht.

Läßt man Phenylisocyanat auf 2-Amino-3-chinolincarbonsäure-äthylester (**6**)⁶⁾ einwirken, so entsteht das Harnstoff-Derivat **4**, welches in äthanolischer Natrium-äthylatlösung unter Ringschluß in das 2,4-Dioxopyrimido[4,5-*b*]chinolin **8a** übergeht. In einem Reaktionsschritt gelangt man zu diesem Ringsystem, wenn man in Gegenwart katalytischer Mengen alkoholischen Kaliumhydroxids arbeitet. Mit den Isocyanaten **7a-f** erhält man die Pyrimido[4,5-*b*]chinoline **8a-f**. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Reaktivität⁷⁾ reagieren dabei die aromatischen Isocyanate **7a, b** rasch und unter Wärmeentwicklung, **7c** schon deutlich langsamer, während die Umsetzung mit Methylisocyanat eine Reaktionszeit von 60 h erfordert. Mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat bildet sich auch unter diesen Bedingungen nur der *N*-Tosylharnstoff **10**. Cyclisierungsversuche mit dieser Verbindung blieben erfolglos.

Das Ringgerüst des Pyrimido[4,5-*b*]chinolins ist lange bekannt. Man erhielt es erstmals durch Kondensation von *o*-Aminobenzaldehyd mit Barbitursäure⁸⁾. Neuerlich war es mehr-



⁶⁾ K. H. Bauer, Ber. Deut. Chem. Ges. **71**, 2226 (1938).

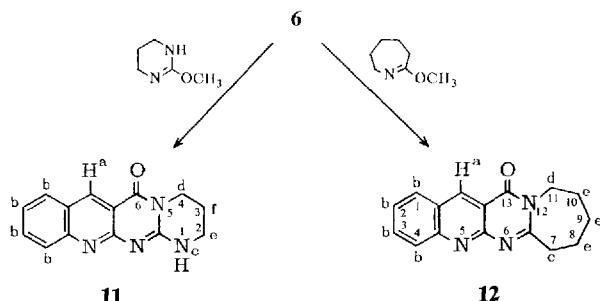
⁷⁾ R. G. Arnold, J. A. Nelson und J. J. Verbanc, Chem. Rev. **57**, 50 (1957).

⁸⁾ M. Conrad und H. Reinbach, Ber. Deut. Chem. Ges. **34**, 1339 (1901).

fach Gegenstand von Untersuchungen, die sich insbesondere mit seiner Rolle als Riboflavin-Antagonist beschäftigten⁹⁾.

Diese Ringschlußreaktion ist auch auf Isothiocyanate übertragbar. In der Schmelze entstehen aus **6** und **7e, f** in guten Ausbeuten die 2-Thioxopyrimido[4,5-*b*]chinoline **8e, f**. Setzt man **6** nach Dornow und Neuse¹⁰⁾ mit Malonester um, so bildet sich der Ester **5**, der unter Decarboxylierung zum Benzo[*b*][1,8]naphthyridin **9** verseift werden kann. Schließlich erhält man ein weiteres Pyrimido[4,5-*b*]chinolin-Derivat (**3**) durch Behandlung von **6** mit überschüssigem Formamid.

Die Reaktion von heterocyclischen β -Enamino-estern und Lactimäthern wurde von uns kürzlich zur Darstellung heterokondensierter Pteridine und des Pyrimido-[4',5':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepin-Gerüstes benutzt¹¹⁾. Überträgt man diese Reaktion auf 2-Amino-3-cholinolincarbonsäure-äthylester, so gelangt man zu zwei neuartigen Ringsystemen. Mit ϵ -Caprolactim-methyläther bildet sich das Azepino[1',2':1,2]-pyrimido[4,5-*b*]chinolin **12**, während mit dem noch etwas reaktiveren 2-Methoxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin das entsprechende Pyrimido[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]chinolin **11** entsteht.



Die geringe nucleophile Kraft der Aminogruppe in **6** erfordert es, in der Schmelze bei relativ hohen Temperaturen (160–180°C) zu arbeiten. Bei Versuchen, **6** mit γ -Butyro- und δ -Valerolactimäthern umzusetzen, trat Zersetzung ein; unter mildereren Bedingungen findet keine Reaktion statt. Man muß dabei in Betracht ziehen, daß sich Lactimäther bei höheren Temperaturen zu *N*-Alkyl-lactamen umlagern¹²⁾ und sich dadurch der gewünschten Kondensation entziehen können.

Spektroskopischer Teil

Analog den Dioxopyrimidinen **2**⁵⁾ sind auch die 2,4-Dioxopyrimido[4,5-*b*]chinoline **8a–d** als heterocyclische Diacylaminoverbindungen zu betrachten. In den IR-Spektren

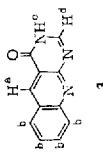
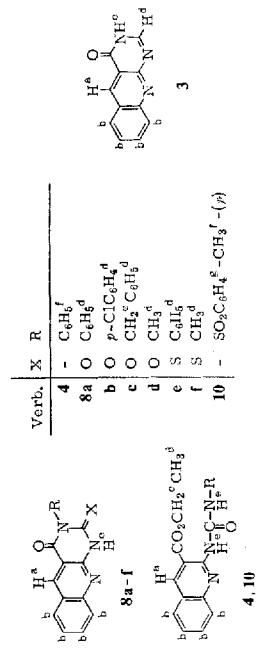
9) E. C. Taylor und N. W. Kalenda, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 5108 (1956); D. E. O'Brien, L. T. Weinstock und C. C. Cheng, Chem. Ind. (London) **1967**, 2044; J. Heterocycl. Chem. **1970**, 99.

10) A. Dornow und E. Neuse, Arch. Pharm. (Weinheim) **288**, 174 (1955).

11) H. Wamhoff, Chem. Ber. **102**, 2739 (1969); **105**, 743 (1972); vgl. auch H. Wamhoff und F. Korte, Synthesis **1972**, 151.

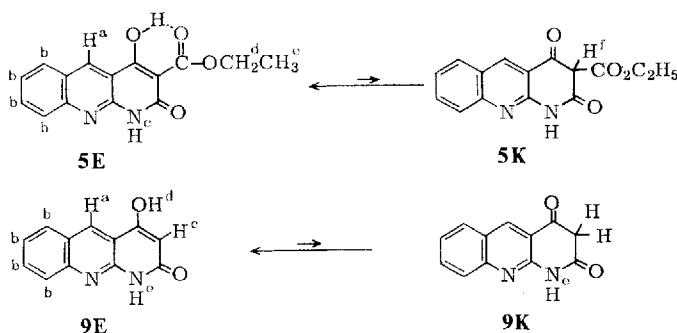
12) R. E. Benson und T. L. Cairns, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2115 (1948); G. D. Lander, J. Chem. Soc. **83**, 406 (1903).

Spektroskopische Daten von **3**, **4**, **5**, **8a-f**, **9**, **10**, **11** und **12**. NMR (TMS $\tau = 10$). IR (cm^{-1} , in KBr)



Verb.	Lösungsmittel	H^a	H^b	H^c	H^d	H^e	H^f	Hg	C=O I	C=O II	Ringschw.
3	TFE	-0.17	0.2--2.1	—	1.00	—	—	—	1685	1600	
4	DMSO-D ₆	0.90	1.9--3.0	5.58 q	8.58 t	-2.4/-0.3	1.9--3.0	—	1705	1685	1620
5	TFE	0.15	1.4--2.3	—	5.35 q	8.48 t	—	—	1700	1635	1620
8a	TFE	0.30	1.5--2.3	—	—	2.3--2.9	—	—	1725	1665	1620
b	TFE	0.26	1.5--2.3	—	—	2.3--2.9	—	—	1720	1665	1620
c	TFE	0.30	1.5--2.3	—	—	2.4--2.9	4.68	—	1710	1645	1615
d	TFE	0.24	1.5--2.2	—	—	6.36	—	—	1710	1645	1610
e	TFE	0.08	1.3--2.2	—	—	2.3--3.0	—	—	1695	1615	—
f	TFE	0.18	1.4--2.2	—	6.05	—	—	—	1690	1620	—
9	TFE	0.10	1.2--2.2	3.28	—	—	—	—	1650	1580	—
10	TFE	0.50	1.7--2.7	5.37 q	8.45 t	—	—	—	1710	1685	1615
11	TFE	0.25	1.1--2.3	—	5.65 mc	6.20 mc	7.53	1.7--2.7	1710	1685	1620
12	CDCl ₃	0.79	1.5--2.5	6.80 mc	5.60 mc	8.11	7.63 mc	—	1675	1620	—

(KBr) treten neben einer Ringschwingungsbande bei ca. 1620 cm^{-1} stets zwei charakteristische Carbonylbanden bei 1720 und 1650 cm^{-1} auf. Dementsprechend fehlt bei den Thioxoverbindungen **8e**, **f** die bei niedrigerer Wellenzahl liegende Carbonylbande, während die bei ca. 1525 cm^{-1} neu auftretende Bande nach *Taylor* und *Kalenda*⁹⁾ der Thiocarbonylschwingung zuzuordnen ist (für **8e** 1531 cm^{-1} in Nujol⁹⁾). Von den möglichen tautomeren Formen der Verbindung **5** diskutieren wir aufgrund der spektroskopischen Daten die 4-Hydroxylactamstruktur **5E** (*E* = Enolform). Hierin lässt sich dieses Benzo[*b*][1,8]naphthyridin-Derivat wie auch das Verseifungsprodukt **9** mit den bereits untersuchten 4-Hydroxycarbostyren und dem 4-Hydroxy-2-pyridon vergleichen, die ebenfalls in der Lactamform vorliegen¹³⁾. Dementsprechend findet man im IR-Spektrum von **5** eine durch Wasserstoffbrücke verschobene Estercarbonylbande bei 1700 cm^{-1} sowie die Lactambande bei 1635 cm^{-1} (im Vergleich dazu **9**: 1650 cm^{-1}).



Damit im Einklang stehen auch die NMR-Spektren (in TFE *). Das Auftreten eines Vinylprotons bei $\tau = 3.28$ im Spektrum von **9** und das Fehlen eines Signals für ein Proton H^f , wie es in der tautomeren Form **5K** (*K* = Ketoform) auftreten sollte, schließen ein Vorliegen in der 4-Oxolactamstruktur **5K** bzw. **9K** eindeutig aus. Die übrigen NMR-Daten sind in der Tabelle zusammengefaßt und bestätigen die angenommenen Strukturen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen schulden wir Dank für Sachbeihilfen.

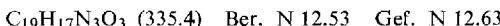
Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in KBr mit den Perkin-Elmer-Spektrophotometern 237 oder 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren mit dem Varian-A-60-Spektrometer gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt von den Mikroanalytischen Laboratorien *A. Bernhardt*, Elbach/Engelskirchen, und *F. Pascher*, Bonn.

¹³⁾ *A. R. Katritzky*, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Bd. IV, S. 358–360, Academic Press, New York und London 1971.

* Trifluoressigsäure.

2-(3-Phenylureido)-3-chinolincarbonsäure-äthylester (**4**): 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** und 3.57 g (30 mmol) Phenylisocyanat werden bei Raumtemp. 15 h gerührt. Anschließend wird in 10 ml Äther aufgenommen, der Feststoff abgesaugt und mehrmals mit Äther ausgewaschen. Aus Äthanol erhält man 1.43 g (86 %) farblose Nadeln vom Schmp. 193–194°C. — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 223$ (4.5), 253 (4.5), 350 nm (3.4).



2,4-Dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]chinolin (**8a**)

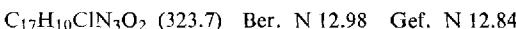
a) Man vermischt nacheinander 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾**, 20 ml Äther, 5 ml Phenylisocyanat und 10 Tropfen 10 proz. äthanol. Kaliumhydroxid-Lösung und röhrt 15 h bei Raumtemp.; anschließend wird zur Trockne eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen, der Feststoff abgesaugt und aus ca. 400 ml Eisessig umkristallisiert. Man erhält 0.65 g (45 %) farblose Nadeln, Schmp. > 360°C. — UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 264$ (4.8), 274 (4.8), 351 nm (4.2).



b) Zur Lösung von 2 g Natrium in 130 ml wasserfreiem Äthanol gibt man 1.68 g (5 mmol) **4** und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Danach wird zur Trockne eingedampft, der feste Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure neutralisiert, das Produkt abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 0.90 g (62 %).

Die nach a) und b) dargestellten Substanzen stimmen in ihren physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften überein.

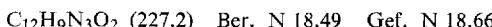
3-(4-Chlorphenyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]chinolin (**8b**): Analog **8a** nach Variante a) aus 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** und 5 ml *p*-Chlorphenylisocyanat. Aus Eisessig 0.92 g (57 %) feine Nadelchen, Schmp. 360°C. — UV (DMSO): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 258$ (4.6), 356 nm (3.5).



3-Benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]chinolin (**8c**): Analog **8a** nach Variante a) aus 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** und 5 ml Benzylisocyanat. Reaktionszeit 24 h. Aus Eisessig 0.35 g (23 %) farblose Nadeln vom Schmp. 304–305°C. — UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 248$ (4.6), 302 (3.9), 352 nm (3.4).

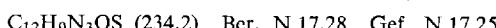


3-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]chinolin (**8d**): Analog **8a** nach Variante a) aus 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** und 4 ml Methylisocyanat. Reaktionszeit 60 h. Aus Eisessig 0.91 g (80 %) farblose Plättchen vom Schmp. 298–299°C. — UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 237$ (4.6), 248 (4.6), 300 (3.9), 352 nm (3.7).



4-Oxo-3-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]chinolin (**8e**): 2.16 g (10 mmol) **6⁶⁾** werden mit 1.4 g (10.5 mmol) Phenylisothiocyanat (**7e**) vermischt und 4 h auf 130°C erhitzt. Der feste Rückstand wird aus ca. 250 ml Eisessig umkristallisiert. Man erhält 1.85 g (61 %) schwach gelbliche Nadelchen vom Schmp. 319–321°C (Lit.⁹⁾ 321°C). — UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 287$ (4.5), 368 nm (3.8).

3-Methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]chinolin (**8f**): 2.16 g (10 mmol) **6⁶⁾** werden mit 0.8 g (11 mmol) Methylisothiocyanat (**7f**) 20 h auf 125°C erhitzt. Aus ca. 350 ml Eisessig erhält man 2.1 g (87 %) blaßgelbe Nadelchen vom Schmp. 302–305°C. — UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} (\log \epsilon) = 285$ (4.6), 312 (3.9), 368 nm (3.9).



2-(3-p-Tolylsulfonylureido)-3-chinolincarbonsäure-äthylester (10): 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾**, 20 ml Äther, 4 ml *p*-Toluolsulfonylisocyan und 10 Tropfen einer 10proz. äthanol. Kaliumhydroxid-Lösung werden nacheinander vorsichtig vermischt. Nach Abklingen der Reaktion röhrt man noch 5 h bei Raumtemp. und dampft dann zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird aus Eisessig/Äthanol umkristallisiert. Man erhält 0.45 g (22%) farblose Nadeln vom Schmp. 203–205°C. — UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 222 (4.3), 258 nm (4.2).



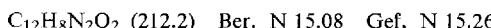
4-Oxo-3,4-dihydropyrimido[4,5-*b*]chinolin (3): 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** werden mit 6.75 g (150 mmol) Formamid 12 h auf 160°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 60 ml Wasser aufgenommen, der Niederschlag abgesaugt und aus wenig Eisessig/Äthanol umkristallisiert. Man erhält 350 mg (35%) eines blaßgelben Feststoffes. Schmp. > 360°C. — UV (Acetonitril): λ_{max} (log ε) = 248 (4.5), 307 (4.0), 345 nm (3.6).



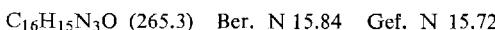
4-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridin-3-carbonsäure-äthylester (5): Zur Lösung von 0.35 g (15 mmol) Natrium in 10 ml wasserfreiem Äthanol gibt man 2.2 g (15 mmol) Malonsäure-diäthylester. Anschließend trägt man in die warme Lösung 2.16 g (10 mmol) **6⁶⁾** ein und erhitzt 5 h unter Rückfluß bei einer Badtemp. von 120°C. Nach dem Erkalten wird der gelbe kristalline Niederschlag abgesaugt und 30 min mit 200 ml Wasser digeriert, wobei er zum größten Teil in Lösung geht. Das Filtrat wird mit verd. Salzsäure auf pH 1–2 gebracht, aufgekocht und das kristalline Produkt abgesaugt; aus Äthanol blaßgelbes Pulver vom Schmp. 330–335°C (Zers.). Ausb. 1.10 g (39%). — UV (DMSO): λ_{max} (log ε) = 258 (4.6), 332 (4.3), 344 nm (4.1).



4-Hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridin (9): 1.42 g (5 mmol) **5** werden in 15 ml 5proz. Natronlauge gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Ansäuern der erkaltenen Lösung mit verd. Salzsäure fällt das Produkt unter Gasentwicklung aus, wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 0.58 g (56%) eines gelben Pulvers vom Schmp. 344–348°C (Zers.). — UV (DMSO): λ_{max} (log ε) = 258 (4.6), 332 (4.3), 361 nm (4.2).



13-Oxo-8,9,10,11-tetrahydro-7*H*,13*H*-azepino[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]chinolin (12): 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** und 0.64 g (5 mmol) ϵ -Caprolactim-methyläther werden 14 h auf 160°C erhitzt. Anschließend wird auf 5°C abgekühlt, der entstandene Feststoff auf Ton abgepreßt und aus Äther/Äthanol umkristallisiert: 0.40 g (29%) gelbe Plättchen vom Schmp. 228–230°C. — UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 246 (4.6), 280 (4.3), 360 nm (3.7).



6-Oxo-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrimido[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*b*]chinolin (11): 1.08 g (5 mmol) **6⁶⁾** und 1.14 g (6 mmol) 2-Methoxy-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin werden 5 h auf 160°C erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit 50 ml Wasser, saugt den festen Rückstand ab und reinigt die schwerlösliche Substanz durch Aufkochen mit Äthanol. Man erhält 0.74 g (59%) gelbe Nadelchen. Schmp. > 360°C. — UV (DMSO): λ_{max} (log ε) = 285 (4.6), 400 nm (3.8).

