

Nitroketenaminale, 11. Mitt.¹⁾:

Zur Umsetzung von Enonen mit *N,N'*-cyclisch alkylierten Nitroketenaminalen

R. Troschütz*, A. Lückel²⁾ und H. Mertens³⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstr. 19, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 1. April, in überarbeiteter Form am 18. Mai 1992

Nitroketeneaminals, XI¹⁾:

Reaction of Enones with *N,N'*-Cyclically Alkylated Nitroketeneaminals

Die Umsetzung der Enone **2a-d** mit den Nitroketenaminalen **3**, **4** und **5** in siedendem Ethanol ergibt das *Michael*-Addukt **8a** und die bicyclischen Halbaminale vom Typ **9**, **10** und **11**. Saure Dehydratisierung von **9a-d** führt zu den heteroanellierten 1,4-Dihydropyridinen **12a-d**. Anhand von ¹H-NMR-Daten wird die relative Konfiguration von **10d** bestimmt.

Reaction of enones **2a-d** with nitroketeneaminals **3**, **4**, and **5** in refluxing ethanol yields the *Michael* adduct **8a** and the bicyclic carbinolamines **9**, **10**, and **11**. Dehydratisation of **9a-d** in acidic medium leads to heteroanellated 1,4-dihydropyridines **12a-d**. By means of ¹H-NMR-data the relative configuration of **10d** is determined.

Im Rahmen der Synthese von 2-Amino-3-nitropyridinen, Vorstufen von pharmazeutisch interessanten 2,3-Diaminopyridinen, aus Nitroketenaminalen interessierten uns Ringschlußreaktionen an *N,N'*-cyclisch substituierten Nitroketenaminalen (z.B. **3**, **4** und **5**).

Mit C₃-Bausteinen wie α,β -ungesättigten Ketonen sollte man zu heteroanellierten 1,4-Dihydro-3-nitropyridinen gelangen. Je nach Art des verwendeten heterocyclischen Nitroketenaminals sind auf diesem Wege nitrosubstituierte und teilhydrierte Imidazo[1,2a]pyridine (1-Azaindolizine), Pyrido[1,2-a]pyrimidine (1-Azachinolizine) und Pyrido[1,2-a]-1,3-diazepine zugänglich. Als *N,N'*-cyclisch substituierte Nitroketenaminale wählten wir 2-(Nitromethylen)imidazolidin (**3**)⁴⁾, Hexahydro-2-(nitromethylen)pyrimidin (**4**)⁵⁾ und Hexahydro-2-(nitromethylen)-1*H*-1,3-diazepin (**5**)⁶⁾ aus. Sie wurden jeweils mit β -Dimethylaminopropiophenon-HCl (**1-HCl**), welches als Vorstufe für den C₃-Baustein Phenylvinylketon (**2a**) fungiert, und den α,β -ungesättigten Ketonen **2b,c,d** in siedendem Ethanol umgesetzt. Bei der analogen Reaktion des N-unsubstituierten Nitroketenaminals 2-Nitroethen-1,1-diamin mit **1** bzw. **2b-d** hatten sich 2-Amino-1,4-dihydro-3-nitropyridine gebildet^{7,8)}. Überraschenderweise blieb hier die Reaktion auf der Stufe der bicyclischen Halbaminale **9a-d**, **10a-d** und **11b-d** stehen. Die erwartete Dehydratisierung zu heteroanellierten 1,4-Dihydropyridinen vom Typ **12**, **13** und **14** wurde nicht beobachtet. Eine vergleichbare Halbaminalebildung wurde von *Laure* und *Pascal*⁹⁾ bei der Umsetzung von primär/tertiären Cyanketenaminalen mit Enonen vom Typ **2d** in EtOH bei Raumtemp. beobachtet. Exemplarisch haben wir an den Halbaminale **9a-d** im sauren Medium

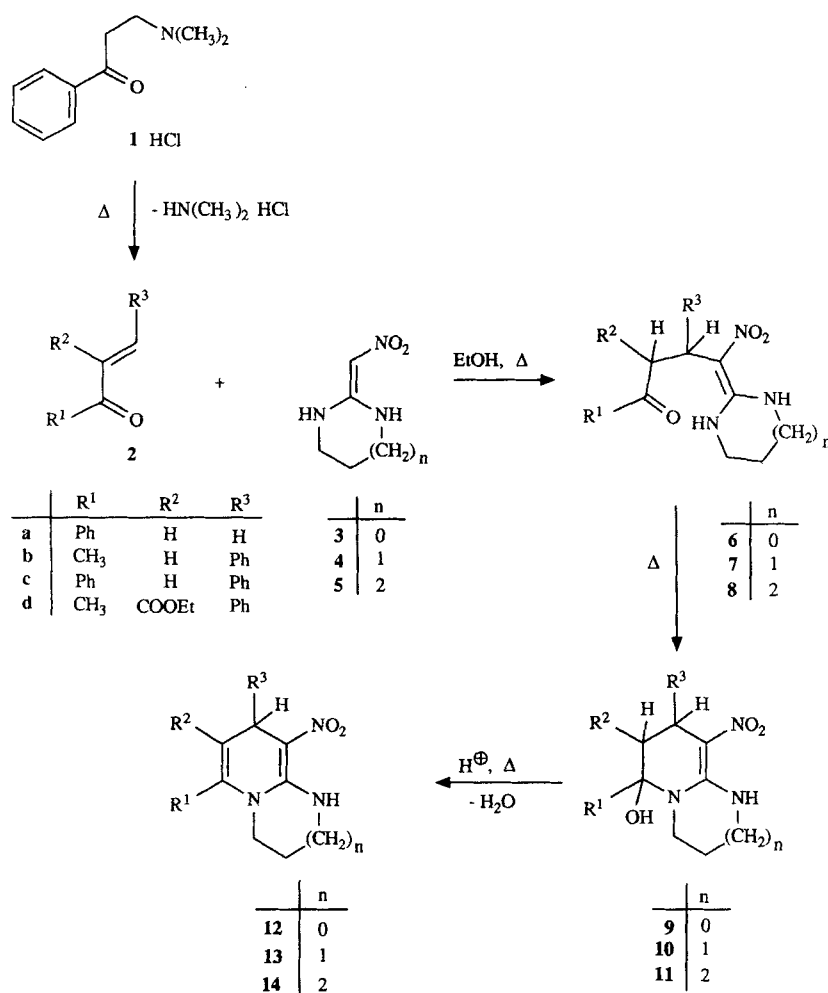
Wasser zu den heteroanellierten Dihydropyridinen **12a-d** abgespalten.

Bei der Umsetzung von **1** mit **5** in siedendem Ethanol konnte erstmalig bei unseren Synthesen dieses Typs das entspr. *Michael*-Addukt **8a** isoliert werden.

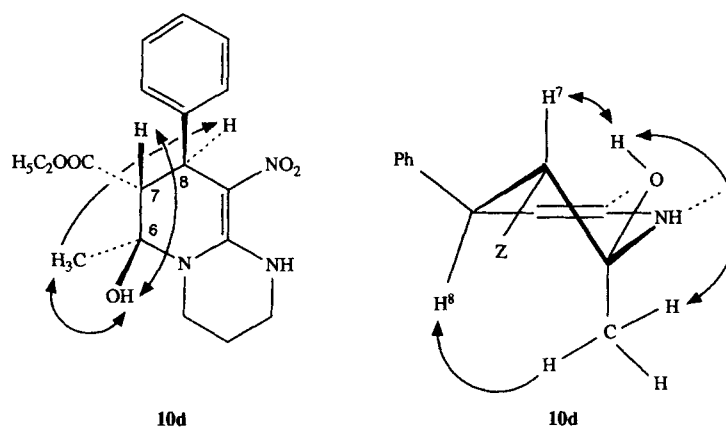
Das IR-Spektrum von **8a** zeigt eine Carbonylabsorption bei 1689 cm⁻¹. Im ¹³C-NMR-Spektrum wird für den Carbonylkohlenstoff eine typische Resonanz bei δ = 199.8 ppm registriert. Ein Signal für einen Kohlenstoff mit O,N-Acetalcharakter im Bereich von 80 ppm¹⁰⁾ ist nicht zu beobachten.

Die Halbaminale vom Typ **9-11b,c** weisen zwei asymmetrische C-Atome auf und fielen als Diastereomeregemische an. Eine einfache Trennung der Diastereomeregemische durch Kristallisation gelang nicht. Es wurden keine weiteren Trennversuche unternommen. Die Verbindungen **9d**, **10d** und **11d** mit drei chiralen Zentren konnten jedoch diastereomerenrein durch Kristallisation aus MeOH erhalten werden.

Am Beispiel des Halbaminals **10d** soll stellvertretend für **9d** und **11d** eine ¹H-NMR-spektroskopische Charakterisierung und Ableitung der relativen Konfiguration vorgenommen werden. Im ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO) werden die mit D₂O austauschbaren Signale für das NH-Proton bei δ = 11.2 ppm und den OH-Wasserstoff bei δ = 6.73 ppm registriert. 7-H und 8-H weisen Verschiebungswerte von δ = 2.83 und 4.12 ppm auf. Sie erscheinen beide als Dublett mit ³J_{HH} von 12 Hz. Dieser hohe Wert bedingt für 7-H und 8-H nach der *Karplus-Conroy-Beziehung*¹¹⁾ eine pseudodiaxiale Anordnung und legt für sie eine relative Transkonfiguration fest. Um die relative Stellung der Substituenten



Schema 1



Schema 2

in 6-Position (Methyl- und Hydroxygruppe) zu 7-H und somit auch 8-H zu ermitteln, haben wir $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ -Kern-Overhauser-Studien (NOE)¹²⁾ an **10d** durchgeführt. Die dabei registrierten NOE-Effekte sind in der Formel von **10d** durch Pfeile wiedergegeben.

Für 7-H und 8-H werden keine räumlichen Wechselwirkungen beobachtet. Dies ist konform mit der über die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten abgeleiteten *trans*-Konfiguration für 7-H und 8-H. Eine Einstrahlung bei $\delta = 1.37$ ppm, der Resonanzfrequenz der 6-Methylgruppe, führte neben einem

positiven Differenzsignal gegenüber der geminalen OH-Gruppe zu einem Effekt auf das tieffeldige Proton 8-H ($\delta = 4.12$ ppm). Eine räumliche Nachbarschaft zwischen 8-H und der Methylgruppe in 6-Position läßt sich nur mit einer pseudodiazialen, relativ *cis*-ständigen Anordnung beider Funktionen vereinbaren, was für **10d** zusätzlich das Vorliegen in der Halbsesselkonformation bedingt. Umgekehrt wurde bei Einstrahlen auf die Frequenz der 6-OH-Gruppe bei $\delta = 6.73$ ppm eine Wechselwirkung mit 7-H ($\delta = 2.83$ ppm) deutlich, was für die Hydroxylfunktion und 7-H *cis*-Anordnung zur Folge hat. Man erhält somit nach *Cahn*, *Ingold* und *Prelog* für **10d** (R^*, S^*, R^*)-Konfiguration, bei der sich die OH-Gruppe, H-7 und der Phenylring auf einer Seite des Bicyclus befinden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Lit.⁷⁾- Abkürzungen: *p*-TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, CH = Cyclohexan, EE = Ethylacetat, HOAc = Eisessig, KG = Kieselgel.- x) = Diastereomerenmischung

4-(2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-1,3-diazepin-2-yliden)-4-nitro-1-phenylbutan-1-on (**8a**)

0.64 g (3 mmol) 1-HCl und 0.47 g (3 mmol) Hexahydro-2-(nitromethylen)-1H-1,3-diazepin (**5**) werden in 10 ml EtOH 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der nach Einengen verbleibende Rückstand wird sc an KG (CHCl₃/MeOH 99+1) aufgetrennt und das erhaltene Öl bei +5°C mit wenig EtOH kristallisiert.- Ausb. 0.51 g (58%) weiße bis leicht gelbliche Kristalle.- Schmp. 139-140°C (EtOH).- C₁₅H₁₉N₃O₃ (289.3) Ber. C 62.3 H 6.62 N 14.5 Gef. C 61.5 H 6.93 N 14.5.- IR (KBr): 3436 (NH), 2944 (CH, CH₂), 1689 (C=O), 1597 cm⁻¹ (NO₂)- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 338 (4.17), 241 nm (4.20).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.2 (br; 2H, 2 x NH, mit D₂O austauschbar), 8.03-7.92 (m; 2H arom.), 7.64-7.29 (m; 3H arom.), 3.21-3.12 (m; 4H, 4-H', 7-H'), 2.85-2.82 (m; 2H, 2-H); 1.90-1.70 (m; 2H, 3-H), 1.69-1.59 (m; 4H, 5-H', 6-H').- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 199.8 (C=O), 162.1 (C-2'), 136.6 (C-1''), 132.7 (C-4''), 128.4 (C-2''), C-6''), 127.5 (C-3''), C-5''), 109.7 (C-4), 44.2 (C-4', C-7'), 35.4 (C-3), 27.0 (C-2), 26.4 (C-5', C-6').- MS (70 eV): *m/z* (rel. Int. ≥ 10) = 289 (34; M⁺), 259 (40; M - NO)⁺, 244 (64), 243 (100; M - NO₂)⁺.

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-8-nitro-5-phenyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-ol (**9a**)

1.07 g (5 mmol) 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid (**1-HCl**) und 0.65 g (5 mmol) **3** werden in 12 ml EtOH 4 h zum Sieden erhitzt. Der beim Stehen bei 5°C anfallende Niederschlag wird aus EtOH kristallisiert.- Ausb. 0.91 g (70%).- Schmp. 187-188°C (EtOH).- C₁₃H₁₅N₃O₃ (261.3)- IR (KBr): 3300-3100 (NH, OH), 1600 (NO₂-C=C-NH) cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.93-8.73 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.46 (s; 5H arom.), 6.62 (s; 1H, OH, mit D₂O austauschbar), 3.8-3.45 (m; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H'), 2.87-2.53 (m; 2H, 7-H, 7-H'), 2.2-1.87 (m; 2H, 6-H, 6-H').- MS (70 eV): *m/z* (rel. Int.) = 261 (15; M⁺).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-5-methyl-8-nitro-7-phenyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-ol (**9b**)

0.73 g (5 mmol) Benzylidenacetone (**2b**) und 0.65 g (5 mmol) **3** werden in 10 ml EtOH 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird aus EtOH kristallisiert.- Ausb. 0.76 g (55%) weiß-grünliche Kristalle.- Schmp.

163-165°C (EtOH).- C₁₄H₁₇N₃O₃ (275.3)- IR (KBr): 3320 (NH), 3250-3080 (OH, assoz.), 1600 (sh, C=C, C-NO₂)- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.93-8.63 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.2 (s; 5H arom.), 6.37 (s; 1H, OH, mit D₂O austauschbar), 4.13 (m; 1H, 7-H), 3.77-3.5 (m; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H'), 1.95 (m; 2H, 6-H, 6-H'), 1.23 (s; 3H, CH₃).

5,7-Diphenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-8-nitro-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-5-ol (**9c**)

1.04 g (5 mmol) Benzylidenacetophenon (**2c**) und 0.65 g (5 mmol) **3** werden in 10 ml EtOH 8 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand aus EtOH kristallisiert. Ausb. 0.96 g (57%) weiße Kristalle.- Schmp. 180-181°C (EtOH).- C₁₉H₁₉N₃O₃ (337.4)- IR (KBr): 3300 (NH), 3250 (OH, assoz.), 1610 (C=C, C-NO₂)- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.03-8.87 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.57-7.27 (m; 5H arom., Ph an C-5), 7.13 (s; 5H arom., Ph an C-7), 6.70 (s; 1H, OH, mit D₂O austauschbar), 4.40-4.13 (m; 1H, 7-H), 3.80-3.43 (m; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H'), 2.15-1.98 (m; 2H, 6-H, 6-H').- MS (70 eV): *m/z* (rel. Int.) = 337 (11, M⁺), 291 (61, M - NO₂)⁺, 273 (29, M - NO₂ - H₂O)⁺, 77 (100).

2,3,4,5,6,7-Hexahydro-5-hydroxy-5-methyl-8-nitro-7-phenyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureethylester (**9d**)

0.54 g (2.5 mmol) Benzylidenacetessigsäureethylester (**2d**) und 0.32 g (2.5 mmol) **3** werden in 5 ml EtOH 2 h zum Sieden erhitzt. Das nach Abkühlen ausfallende Produkt wird aus MeOH kristallisiert.- Ausb. 0.6 g (69%) weiße Kristalle.- Schmp. 139-140°C (MeOH).- C₁₇H₂₁N₃O₅ (347.4)- IR (KBr): 3340-3100 (OH), 1740 (COOEt), 1620 cm⁻¹ (C=C-NO₂)- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.87-8.6 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.13 (s; 5H arom.), 6.23 (s; 1H, OH, mit D₂O austauschbar), 4.23 (d; 1H, 7-H, J = 12 Hz), 3.97 (q; 2H, OCH₂-CH₃, J = 7 Hz), 3.67 (s; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, H-3'), 2.80 (d; 1H, 6-H, J = 12 Hz), 1.33 (s; 3H, 5-CH₃), 0.93 (t; 3H, OCH₂-CH₃, J = 7 Hz).

9-Nitro-6-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrido[1,2-a]-pyrimidin-6-ol (**10a**)

0.85 g (4 mmol) 1-HCl und 0.57 g (4 mmol) Hexahydro-2-(nitromethylen)pyrimidin (**4**) werden in 10 ml EtOH 5 h zum Sieden erhitzt. Der sich nach dem Abkühlen gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit EtOH gewaschen und aus MeOH umkristallisiert.- Ausb. 0.76 g (69%) weiße bis leicht gelbliche Kristalle.- Schmp. 154-155°C (MeOH).- C₁₄H₁₇N₃O₃ (275.3) Ber. C 61.0 H 6.22 N 15.3 Gef. C 60.2 H 5.83 N 15.4.- IR (KBr): 3436 (NH), 3235, 3153 (OH), 1668 (C=C), 1600 cm⁻¹ (NO₂)- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 323 (4.19), 241 nm (4.06).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.3 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 8.02-7.92 (m; 2H arom.), 7.64-7.38 (m; 3H arom.), 6.79 (s; 1H, 6-OH, mit D₂O austauschbar), 3.30-2.85 (m; 6H, 2-H, 2-H', 4-H, 4-H', 8-H, 8-H'), 2.09-1.81 (m; 2H, 7-H, 7-H'), 1.68-1.55 (m; 2H, 3-H, 3-H').- MS (70 eV): *m/z* (rel. Int.) = 275 (11; M⁺), 245 (13; M - NO)⁺, 229 (100; M - NO₂)⁺.

6-Methyl-9-nitro-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-8-phenylpyrido[1,2-a]pyrimidin-7-ol (**10b**)

0.29 g (2 mmol) **2b** und 0.29 g (2 mmol) **4** werden in 10 ml EtOH 8 h zum Sieden erhitzt. Der nach Einengen verbleibende Rückstand wird aus EtOH kristallisiert. Ausb. 0.30 g (51%) weiße Kristalle.- Schmp. 191-192°C (EtOH).- C₁₅H₁₉N₃O₃ (289.3) Ber. C 62.3 H 6.62 N 14.5 Gef. C 62.2 H 6.72 N 14.4.- IR (KBr): 3436 (NH), 3171 (br; OH), 2960, 2934 (CH, CH₂), 1591 (C=C), 1559 cm⁻¹ (NO₂)- UV (MeOH): λ max (lg ϵ) = 327 nm (4.10).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.9 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.34-7.03 (m; 5H arom.), 6.25-6.07^{a)} (je s; 1H, 6-

OH, mit D₂O austauschbar), 4.41 und 4.00 (m; 1H, 8-H), 3.51-3.00 (m; 4H, 2-H, 2-H', 4-H, 4-H'), 2.32-2.20 (m; 2H, 7-H, 7-H'), 1.9-1.8 (m; 2H, 3-H, 3-H'), 1.34 und 0.83^x) (je s; 3H, 6-CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 289 (9; M⁺), 243 (100; M - NO₂)⁺.

6,8-Diphenyl-9-nitro-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydropyrido[1,2-a]pyrimidin-6-ol (10c)

0.62 g (3 mmol) **2c** und 0.43 g (3 mmol) **4** werden in 8 ml EtOH 6 h zum Sieden erhitzt. Der sich bei Raumtemp. über Nacht gebildete Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol kristallisiert.- Ausb. 0.59 g (56%) weiße Kristalle.- Schmp. 153-155°C (MeOH).- C₂₀H₂₁N₃O₃ (351.4) Ber. C 68.4 H 6.02 N 12.0 Gef. C 68.3 H 6.18 N 12.0.- IR (KBr): 3400 (NH), 3350-3250 (br; OH), 1598 (C=C), 1546 cm⁻¹ (NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 330 nm (4.40).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.9 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.38 (s; 5H arom., Ph an C-6), 7.20-6.96 (m; 5H arom., Ph an C-8), 6.90 und 6.75^x) (s; 1H, 6-OH, mit D₂O austauschbar), 4.4-4.3 (m; 1H, 8-H), 3.6-3.14 (m; 4H, 2-H, 2-H', 4-H, 4-H'); 2.50-2.46 (m; 2H, 7-H, 7-H'), 2.36-2.19 (m; 2H, 3-H, 3-H').- DCI-MS (Isobutan): m/z = 353 (8), 352 (33; [M + H]⁺).

(R*,S*,R*)-(±)-6-Hydroxy-6-methyl-9-nitro-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-8-phenyl-pyrido[1,2-a]pyrimidin-7-carbonsäureethylester (10d)

0.55 g (2.5 mmol) **2d** und 0.36 g (2.5 mmol) **4** werden in 10 ml EtOH 15 min zum Sieden erhitzt. Der sich nach Abkühlen gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit MeOH gewaschen und aus MeOH kristallisiert.- Ausb. 0.59 g (65%) weißes bis leicht gelbliches, kristallines Pulver.- Schmp. 166-167°C (MeOH).- C₁₈H₂₃N₃O₅ (361.4) Ber. C 59.8 H 6.42 N 11.6 Gef. C 59.2 H 6.56 N 11.6.- IR (KBr): 3426 (NH), 3300-3100 (br; OH), 2991 (CH), 1721 (C=O), 1593 (C=C), 1566 cm⁻¹ (NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 331 nm (4.18).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.2 (s; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.23-6.96 (m; 5H arom.), 6.73 (s; 1H, 6-OH, mit D₂O austauschbar), 4.12 (d; 1H, 8-H, J = 12 Hz), 3.95 (q; 2H, OCH₂-CH₃, J = 7 Hz), 3.59-3.46 (m; 4H, 2-H, 2-H', 4-H, 4-H'), 2.83 (d; 1H, 7-H, J = 12 Hz), 1.92 (m; 2H, 3-H, 3-H'), 1.37 (s; 3H, 6-CH₃), 0.93 (t; 3H, OCH₂-CH₃, J = 7 Hz).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 361 (8; M⁺), 315 (13; M - NO₂)⁺, 218 (100).

7-Methyl-10-nitro-9-phenyl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]-1,3-diazepin-7-ol (11b)

Herstellung analog **10b** aus 0.29 g (2 mmol) **2b** und 0.31 g (2 mmol) **5**.- Ausb. 0.25 g (42%) weiße Kristalle.- Schmp. 173-175°C (EtOH).- C₁₆H₂₁N₃O₂ (303.4) Ber. C 63.3 H 6.98 N 13.9 Gef. C 63.2 H 6.95 N 13.9.- IR (KBr): 3400 (NH), 3245 (OH), 2960, 2925 (CH₂), 1606 (C=C), 1584 cm⁻¹ (NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 340 nm (4.20).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.0 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.25-7.11 (m; 5H arom.), 5.98 und 5.78^x) (je s; 1H, 7-OH, mit D₂O austauschbar), 4.36-4.29 (m; 1H, 9-H), 3.56-3.25 (m; 4H, 2-H, 2-H', 5-H, 5-H'), 2.24-2.17 (m; 2H, 8-H, 8-H'); 2.16-1.81 (m; 4H, 3-H, 3-H', 4-H, 4-H'), 1.38 und 0.97^x) (je s; 3H, 7-CH₃).- MS (70 eV): m/z (rel. Int. ≥ 10) = 303 (32; M⁺), 257 (97; M - NO₂)⁺.

7,9-Diphenyl-10-nitro-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1H-pyrido[1,2-a]-1,3-diazepin-7-ol (11c)

Herstellung analog **10c** aus 0.42 g (2 mmol) **2c** und 0.31 g (2 mmol) **5**.- Ausb. 0.32 g (43%) weiße Kristalle.- Schmp. 133-135°C (MeOH).- C₂₁H₂₃N₃O₃ (365.4) Ber. C 69.0 H 6.34 N 11.5 Gef. C 68.5 H 6.44 N 11.3.- IR (KBr): 3400-3300 (br; NH und OH), 2962, 2935 (CH), 1613 (C=C), 1525 cm⁻¹ (NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 342 (4.22), 240 nm (4.14).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.2 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.9-7.0 (m; 10 H arom., Ph an C-7 und C-9), 6.69 und 6.06^x)

(je s; 1H, 7-OH, mit D₂O austauschbar), 4.3-4.2 (m; 1H, 9-H), 3.6-3.2 (m; 4H, 2-H, 2-H', 5-H, 5-H'); 2.2-2.0 (m; 2H, 8-H, 8-H'), 1.3 (br; 4H, 3-H, 3-H', 4-H, 4-H').- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 365 (3; M⁺), 208 (98), 207 (100).

(R*,S*,R*)-(±)-7-Hydroxy-7-methyl-10-nitro-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-9-phenyl-1H-pyrido[1,2-a]-1,3-diazepin-8-carbonsäureethylester (11d)

Herstellung analog **10d** aus 0.44 g (2 mmol) **2d** 0.31 g (2 mmol) **5**.- Ausb. 0.36 g (48%) weißes bis leicht gelbliches, kristallines Pulver.- Schmp. 97-98°C (MeOH).- C₁₉H₂₅N₃O₅ (375.4) Ber. C 60.8 H 6.71 N 11.2 Gef. C 60.4 H 7.2 N 10.8.- IR (KBr): 3450 (NH), 3300-3150 (br; OH), 2982, 2940 (CH, CH₂), 1729 (C=O), 1591 (C=C), 1552 cm⁻¹ (NO₂).- UV (MeOH): λ max (lg ε) = 353 nm (4.13).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10.5 (s; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.24-7.00 (m; 5H, arom.), 6.72 (s; 1H, 7-OH, mit D₂O austauschbar), 4.18 (d; 1H, 9-H, J = 11.4 Hz), 3.91 (q; 2H, OCH₂-CH₃, J = 7 Hz), 3.59-3.43 (m; 4H, 2-H, 2-H', 5-H, 5-H'), 2.67 (d; 1H, 8-H, J = 11.4 Hz), 2.09-1.50 (m; 4H, 3-H, 3-H', 4-H, 4-H'), 1.46 (s; 3H, 7-CH₃), 1.00 (t; 3H, OCH₂-CH₃, J = 7 Hz).- MS (70 eV): m/z (rel. Int.) = 376 (7), 375 (33; M⁺).

8-Nitro-5-phenyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]pyridin (12a)

0.70 g (2.68 mmol) **9a** und 0.1 g *p*-TsOH werden in 50 ml CHCl₃ 3 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die org. Phase 2 mal mit 10 ml H₂O gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird aus EtOH kristallisiert.- Ausb. 0.54 g (78%).- Schmp. 145-148°C (EtOH).- C₁₃H₁₃N₃O₂ (256.3) Ber. C 64.2 H 5.39 N 17.3 Gef. C 63.9 H 5.44 N 16.7.- IR (KBr): 3300 (NH), 1670 (C=C), 1610 cm⁻¹ (C=C-NO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.00-8.73 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.40 (s; 5H arom.), 5.03 (t; 1H, 6-H, J = 4 Hz), 3.97 (s; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H'), 3.43 (d; 2H, 7-H, J = 4 Hz).

5-Methyl-8-nitro-7-phenyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]pyridin (12b)

0.69 g (2.5 mmol) **9b** werden in 5 ml EtOH gelöst und mit 1 ml 5proz. HCl 5 min zum Sieden erhitzt. Das nach Einengen zurückbleibende Öl versetzt man mit 10 ml H₂O und schüttelt mit 10 ml CH₂Cl₂ aus. Die org. Phase wird i. Vak. eingeengt und aus EtOH/H₂O (7:3) kristallisiert.- Ausb. 0.45 g (70%).- Schmp. 187-190°C (EtOH/H₂O).- C₁₄H₁₅N₃O₂ (257.3) Ber. C 65.4 H 5.88 N 16.3 Gef. C 65.8 H 6.09 N 16.2.- IR (KBr): 3320 (NH), 1690 und 1600 cm⁻¹ (C=C).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.93-8.63 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.23 (s; 5H arom.), 4.87 (d; 1H, 7-H bzw. 6-H, J = 4 Hz), 4.67 (d; 1H, 6-H bzw. 7-H, J = 4 Hz), 4.0-3.73 (m; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H'), 1.87 (s; 3H, CH₃).

5,7-Diphenyl-8-nitro-2,3,4,7-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]pyridin (12c)

Analog **12b** aus 0.84 g (2.5 mmol) **9c**.- Ausb. 0.46 g (57%).- Schmp. 168-170°C (EtOH/H₂O).- C₁₉H₁₇N₃O₂ (319.4) Ber. C 71.5 H 5.37 N 13.2 Gef. C 70.9 H 5.41 N 13.0.- IR (KBr): 3350 (NH), 1660 (C=C), 1600 cm⁻¹ (C=C-NO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.10-8.87 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.40 (s; 5H arom., Ph an C-5), 7.30 (s; 5H arom., Ph an C-7), 5.07 (d; 1H, 7-H, J = 4 Hz), 4.83 (d; 1H, 6-H, J = 4 Hz), 3.80-3.53 (br; 4H, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H').

5-Methyl-8-nitro-7-phenyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäureethylester (12d)

Analog **12b** aus 0.87 g (2.5 mmol) **9d**.- Ausb. 0.58 g (70%).- Schmp. 261-262°C (EtOH).- C₁₇H₁₉N₃O₄ (329.4) Ber. C 62.0 H 5.82 N 12.8 Gef. C 61.4 H 5.96 N 12.6.- IR (KBr): 3360 (NH), 1690 (C=O), 1640 (C=C),

1590 cm⁻¹ (C-NO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.17-8.83 (br; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 7.17 (s; 5H arom.), 5.13 (s; 1H, 7-H), 4.27-3.70 (m; 6H, O-CH₂-CH₃, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H'), 2.37 (s; 3H, CH₃), 1.07 (t; 3H, OCH₂-CH₃).

Literatur

- 1 10. Mitt.: R. Troschütz, A. Lückel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 617-619.
- 2 Teilergebnis der Dissertation A. Lückel, Erlangen, **1991**.
- 3 Teilergebnis der Dissertation H. Mertens, Bonn, **1984**.
- 4 H. Gompper, H. Schaefer, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 591.
- 5 S. Rajappa, R. Sreenivasan, *Indian J. Chem.* **1979**, 17b, 339.
- 6 A. Sinharay, W. Knauf, A. Waltersdorfer, Ger. Offen. 2,514,402; *Chem. Abstr.* **1979**, 86, 43734k.
- 7 R. Troschütz, A. Lückel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, 324, 73.
- 8 H. Mertens, R. Troschütz, H.J. Roth, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 380.
- 9 F. Laure, J.-C. Pascal, *Synthesis* **1989**, 719.
- 10 9. Mitt.: R. Troschütz, A. Lückel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 199-202.
- 11 M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.
- 12 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **1983**, S. 280.

[Ph51]