

Heinrich Wamhoff

Heterocyclische β -Enamino-ester, II¹⁾

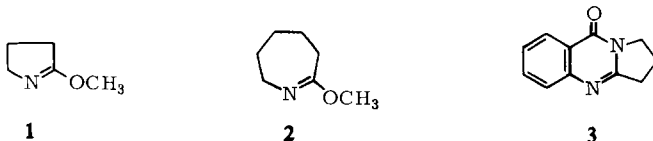
Furo-pyrrolo-pyrimidine und Furo-pyrimido-azepine sowie Pyrazolo-pyrrolo-pyrimidine und Pyrazolo-pyrimido-azepine aus Lactimäthern und β -Enamino-estern

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 4. März 1969)

Durch Erhitzen der heterocyclischen β -Enamino-ester **4a–c** und **7a, b** mit den Lactimäthern **1** und **2** erhält man die heterokondensierten Hexahydro-furo[2.3-*d*]pyrrolo[1.2-*a*]pyrimidine und Octahydro-furo[2'.3':4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepine **5a–d** sowie Tetrahydro-1-*H*-pyrazolo[3.4-*d*]pyrrolo[1.2-*a*]pyrimidine und Hexahydro-1-*H*-pyrazolo[3'.4':4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepine **8a–d**. Das Isoxazol **10** erleidet dabei Ringöffnung unter Bildung der Lactamide **11a, b**. **11b** wird in Gegenwart von Basen zum Hexahydro-pyrimido[1.2-*a*]azepin **12** cyclisiert.

Heterocyclische β -Enamino-ester reagieren mit Isocyanaten und Benzimidazole-äthylester zu heterokondensierten Pyrimidinen¹⁾. Verwendet man nun die durch Alkylierung der entspr. Lactame leicht zugänglichen Lactimäther **1** und **2**,^{2,3)} so sollte man ähnlich gebaute Pyrimidine mit einem weiteren ankondensierten Heterocyclus erwarten.



Diese Lactimäther lassen sich leicht mit Alkoholen⁴⁾, aktiven Stickstoffverbindungen⁵⁾ und CH-aciden Verbindungen^{5,6)} umsetzen. Durch Reaktion von γ -Butyrolactim-methyläther (**1**) mit Anthranilsäure erhält man das kürzlich aus *Peganum harmala* isolierte^{7–9)} Alkaloid **3**¹⁰⁾.

1) I. Mitteil.: H. Wamhoff, Chem. Ber. 101, 3377 (1968).

2) P. Schlack, Amer. Pat. 2356622, C. A. 39, 1420 (1945).

3) R. E. Benson und T. L. Cairns, J. Amer. chem. Soc. 70, 2115 (1948).

4) S. Petersen, Angew. Chem. 64, 602 (1952).

5) S. Petersen und E. Tietze, Chem. Ber. 90, 909 (1957).

6) Farbenfabriken Bayer AG (Erf. S. Petersen), Dtsch. Bundes-Pat. 863056 (1953), C. 1953, 8416.

6a) T. Onaka, Tetrahedron Letters [London] 1968, 5711.

7) L. Macholán, Chem. Listy 51, 2122 (1957), C. A. 52, 5430 (1958).

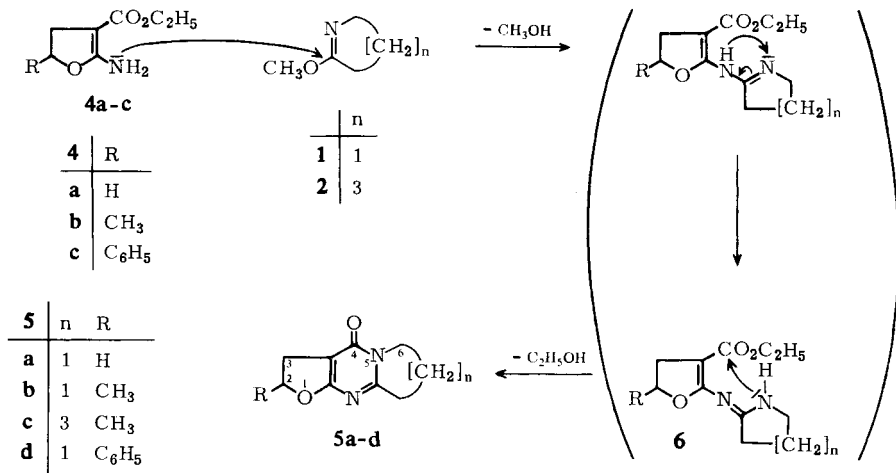
8) N. I. Koretskaya und L. M. Utkin, J. allg. Chem. (russ.) (Zhur. Obshch. Khim.) 28, 1087 (1958), C. A. 52, 18501 (1958).

9) A. Chatterjee und M. Gauguly, Phytochemistry 7, 307 (1968).

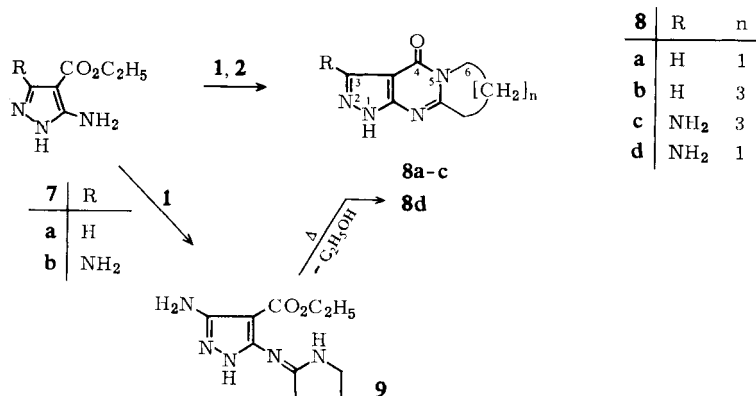
10) S. Petersen und E. Tietze, Liebigs Ann. Chem. 623, 166 (1959).

Die hier verwendeten Enamine sind wegen des stark elektronenziehenden heterocyclischen Ringes nur schwach nucleophil¹⁾ und reagieren daher mit Lactimäthern bei Raumtemperatur nicht. Nach mehrstündigem Erhitzen der β -Enamino-ester **4a–c** mit den Lactimäthern **1** und **2** bilden sich in befriedigenden Ausbeuten die Hexahydro-furo[2.3-*d*]pyrrolo[1.2-*a*]pyrimidine und Octahydro-furo[2'.3':4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepine **5a–d**.

Nach nucleophilem Angriff der Aminogruppe wird CH_3OH eliminiert unter Ausbildung der Zwischenstruktur **6**. Durch Protonenwanderung zum Ringstickstoff tritt Stabilisierung ein. Unter Lactamisierung bilden sich **5a–d**.



Diese Reaktion ist nicht auf die analog substituierten 4.5-Dihydro-thiophene¹¹⁾ und 5.6-Dihydro-4*H*-thiopyrane¹²⁾ übertragbar. Mit den Pyrazolen **7a** und **b** reagieren die Lactimäther **1** und **2** in gleicher Weise zu Tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3.4-*d*]pyrrolo[1.2-*a*]pyrimidinen und Hexahydro-1*H*-pyrazolo[3'.4':4.5]pyrimido[1.2-*a*]azepinen **8a–c**. Obgleich **7b** mit ϵ -Caprolactim-methyläther glatt zu **8c** kondensiert, bleibt die

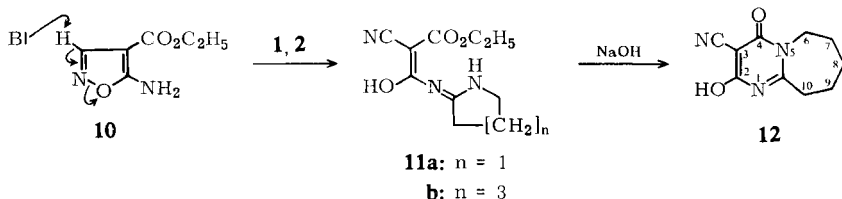


11) H. R. Snyder und W. Alexander, J. Amer. chem. Soc. **70**, 217 (1948).

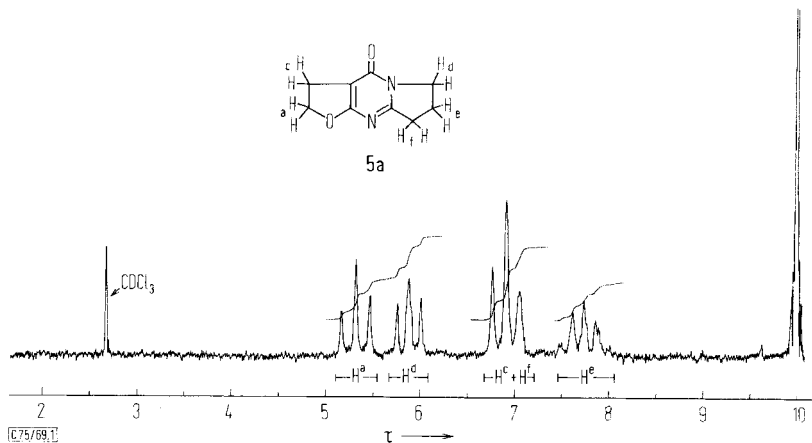
12) F. Korte und H. Wamhoff, Chem. Ber. **97**, 1970 (1964).

Umsetzung mit dem homologen γ -Butyrolactim-methyläther beim *N*-substituierten Pyrazolderivat **9** stehen. **9** entspricht der oben als Zwischenprodukt formulierten Verbindung **6**. In Polyphosphorsäure cyclisiert **9** nur in geringer Ausbeute zum kondensierten Pyrimidin **8d**; durch Erhitzen auf 180° gelingt der Ringschluß jedoch quantitativ.

5-Amino-4-äthoxycarbonyl-isoxazol (**10**) wird von den Lactimäthern **1** und **2** am 3-H nucleophil angegriffen¹³⁾. In exothermer Reaktion öffnet sich der Isoxazolring zu den Lactamimiden **11a** und **b**:



Versuche zum thermischen Ringschluß des Derivates **11b** (ähnlich **9** \rightarrow **8d**) führen nur zu Zersetzungsprodukten. Starke Basen lösen das Proton am Stickstoff ab und cyclisieren **11b** zum hochschmelzenden Pyrimido-azepin **12**.



NMR-Spektrum von **5a** bei 60 MHz in $CDCl_3$ (für TMS $\tau = 10$)

Die IR- und NMR-Daten der erhaltenen Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt und stützen die angenommenen Strukturen.

Im IR-Spektrum findet man neben den Gerüstschwingungen zwischen 1500 und 1620/cm die durch Konjugation bathochrom verschobene Carbonylschwingung des 4-Pyrimidon-Ringes. Die NMR-Spektren von **5a**, **b**, **d**, **8a** und **d** zeigen für die jeweils untereinander chemisch äquivalenten CH_2 -Gruppen H^d , H^c und H^f des ankondensierten und weitgehend ebenen Pyrrolidinringes vereinfachte Kopplungs-Schemata vom AA'BB'MM'-Typ (s. auch Abbild.). H^d und H^f bilden jeweils schein-

¹³⁾ A. Quilico in R. H. Wiley, Heterocyclic Compounds, S. 44 ff., Wiley, New York 1962.

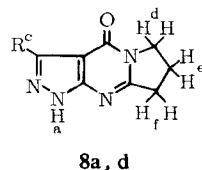
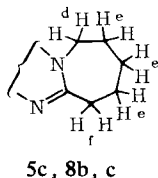
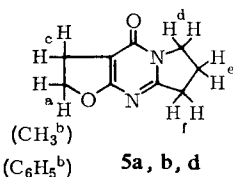
bare Triplets, während die CH_2 -Gruppe H^c zu einem Multiplett mit 5 Linien aufgespalten wird. Ähnliche Werte und Aufspaltungen wurden kürzlich für analog gebaute Chinazolone mitgeteilt¹⁴⁾. Bei **5c**, **8b** und **8c** liegt durch Inversion des ankondensierten Hexahydroazepinringes kein einfacher ABM-Typ mehr vor. Die drei Methylengruppen CH_2^e bilden daher einen breiten stark verkoppelten Signalberg,

Tab. 1. IR- und NMR-Daten von **5a–d**, **8a–d** und **9**

Subst.	IR $\nu_{\text{C=O}}$	Solvens	H^a	H^b	NMR (TMS $\tau = 10$) H^c	H^d	H^e	H^f
5a	1670 (CHCl_3)	CDCl_3	5.30	—	s. H^f	5.88	7.74	6.90
5b	1670 (CHCl_3)	CDCl_3	8.54	4.8–5.3	s. H^f	5.90	7.75	6.7–7.2
5c	1665 (CHCl_3)	CDCl_3	8.53	4.8–5.2	c_1 (6.81*) c_2 7.35	5.72	8.2	7.1
5d	1675 (CHCl_3)	CDCl_3	2.69	s. H^c	4.8–5.5	5.92	7.76	6.89
8a	1650 (KBr)	DMSO-d_6	—	—	1.91	6.00	7.82	6.92
8b	1660 (KBr)	DMSO-d_6	–3.6	—	1.88	5.65	8.25	6.95
8c	1675 (KBr)	DMSO-d_6	–2.0	—	4.65	5.78	8.3	7.05
9**)	1670 (CHCl_3)	CDCl_3	2.6	—	5.15	6.08	8.03	7.00
8d	1650 (KBr)	DMSO-d_6	–2.0	—	4.7	6.05	7.88	7.00

*) = J_{c_1} , $c_2 = 15$ Hz, J_{c_1} , $b = 9$ Hz, J_{c_2} , $b = 6.5$ Hz.

***) = Ester-Methyl $\tau = 8.64$, Ester- CH_2 $\tau = 5.70$ ($J = 7$ Hz).



und auch die bei den obigen Beispielen aufgefundenen scheinbaren Triplets für H^d und H^f fallen zu breiten wenig charakteristischen Signalen zusammen. Bei **5c** tritt zusätzlich Überlagerung durch den AB-Teil eines ABM-Spektrums der Protonen CH_2^e und H^a ein. Inversionen an ungesättigten Azepinen wurden eingehend von *Mannschreck* und Mitarbb.¹⁵⁾ untersucht.

In ähnlicher Weise findet man bei **12** neben einem breiten Signal für das chelatisierte Hydroxylproton bei $\tau = -2.87$ die drei Signalgruppen des Hexahydroazepinringes als breite verschwommene Banden bei $\tau = 5.8, 7.0$ und 8.3 .

Herrn Prof. Dr. F. Korte danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Fräulein S. Ohlendorf bin ich für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche und Fräulein L. Winterfeld für die Kernresonanzmessungen zu Dank verpflichtet.

¹⁴⁾ O. Meth-Cohn, H. Suschitzky und M. E. Sutton, J. chem. Soc. [London] C **1968**, 1722.

¹⁵⁾ A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle und D. Wild, Chem. Ber. **100**, 335 (1967).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die spektroskopischen Messungen dienten folgende Geräte:

IR: Perkin-Elmer Spektrophotometer 237, UV: Beckman DK-2 Spektrophotometer, NMR: Varian A 60 Spektrometer. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Elbach.

Die *Dihydrofurane* **4a**, **b**, das *Isoxazol* **10** und die *Pyrazole* **7a**, **b** wurden nach l. c.¹⁶⁻²¹) dargestellt. Die *Lactimäther* **1** und **2** erhält man, wie in l. c.^{2,3,5}) beschrieben.

2-Amino-5-phenyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-furan (4c): 50 mg (0.02 g-Atom) Natrium werden in 200 ccm Äthanol gelöst, 36 g (20 mMol) *5-Phenyl-3-cyan- γ -butyrolacton*²²⁾ zugefügt und im Autoklaven über Nacht bei 150° gerührt. Man neutralisiert anschließend mit Eisessig, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und nimmt den Rückstand in Chloroform auf. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält ein Öl, das nach einiger Zeit kristallisiert. Aus Äthanol/Petroläther (60–90°) derbe Säulen vom Schmp. 79.5°, Ausb. 16 g (34%).

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 271, 208 nm (4.34, 4.22).

NMR (CDCl₃): CH₃CH₂O–CO– τ 8.95 ($J = 7$ Hz), CH₃CH₂O–CO– 5.98 ($J = 7$ Hz), NH₂ 4.20, C₆H₅ 2.70, H⁵ 5.2, H⁴ 5.4–5.8.

C₁₃H₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01 Gef. C 67.09 H 6.55 N 6.12

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 5a–d, 8a–c und 9: Äquimolare Mengen **4a–c** oder **7a**, **b** werden mit den *Lactimäthern* **1** und **2** 12 Stdn. auf 160° erwärmt, wobei Rückflußsieden eintritt. Die nach dem Abkühlen anfallenden Öle (**8a–c** und **9** werden meist als Feststoffe erhalten) kristallisieren nach einiger Zeit. Man preßt auf einer Tonplatte ab und kristallisiert aus Äthanol um. Die erhaltenen analyt. Daten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

3-Amino-4-oxo-4.6.7.8-tetrahydro-1H-pyrazolo[3.4-d]pyrrolo[1.2-a]pyrimidin (8d): 2.0 g (8.5 mMol) **9** werden auf 160° erwärmt. Die Temp. wird im Verlaufe von 30 Min. auf 180° gesteigert. In der Schmelze kristallisiert **8d** nach kurzer Zeit aus. Nach weiterem 30min. Erwärmen Umkristallisation aus viel Äthanol oder Methanol. Schmp. 308–312°, Ausb. 1.5 g (93%).

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 265, 226 nm (3.58, 4.25).

C₈H₉N₅O (191.2) Ber. C 50.25 H 4.74 N 36.63 Gef. C 50.16 H 4.85 N 36.12

2-[1-Hydroxy-2-äthoxycarbonyl-2-cyan-vinylimino]-pyrrolidin (11a): 3.12 g (20 mMol) *5-Amino-4-äthoxycarbonyl-isoxazol (10)* werden mit 2.2 g (20 mMol) γ -Butyrolactim-methyläther (**1**) gemischt. Nach kurzer Zeit erwärmt sich das Gemisch auf ca. 50°. Zur Vervollständigung hält man noch 15 Min. auf 100°. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehenlassen aus. Ausb. 0.50 g (11%). Aus Äthanol Schmp. 201–202°.

IR (CHCl₃): ν_{NH} 3220, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ (konj.) 2205, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1670, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1640, 1530/cm.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 284, 219 nm (4.24, 4.27).

¹⁶⁾ F. Korte und K. Trautner, Chem. Ber. **95**, 281 (1962).

¹⁷⁾ R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. **78**, 784 (1956).

¹⁸⁾ P. Schmidt und J. Druey, Helv. chim. Acta **39**, 986 (1956).

¹⁹⁾ M. Coenen, J. Faust, C. Ringel und R. Mayer, J. prakt. Chem. **27**, 239 (1965).

²⁰⁾ H. Kano, Y. Makisumi und K. Ogata, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **6**, 105 (1958), C. A. **53**, 7140 (1959).

²¹⁾ A. Dornow und H. Teckenburg, Chem. Ber. **93**, 1103 (1960).

²²⁾ G. D. Zuidema, P. L. Cook und G. Van Zyl, J. Amer. chem. Soc. **75**, 294 (1953).

Tab. 2. Analyt. Daten der mit **1** und **2** erhaltenen kondensierten Pyrimidine

Verbindung	Ausb. (%)	Schmp.	UV (CH ₃ OH) λ _{max} [nm] (log ε)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N	
5a	4-Oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydro-furo[2,3- <i>d</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin	32	220–222°	267, 250, 209 (3.53, 3.57, 4.27)	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ (178.2)	Ber. 60.66 5.66 15.72 Gef. 60.48 5.70 15.88
5b	4-Oxo-2-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-furo[2,3- <i>d</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin	42	213.5°	267, 250, 209 (3.54, 3.62, 4.31)	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ (192.2)	Ber. 62.48 6.29 14.58 Gef. 62.33 6.41 14.47
5c	4-Oxo-2-methyl-2,3,4,6,7,8,9,10-octahydro-furo[2',3':4,5]pyrimido[1,2- <i>a</i>]azepin	57	148–150°	278, 245 sh., 212 (3.61, 3.47, 4.38)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ (220.3)	Ber. 65.43 7.32 12.72 Gef. 65.28 7.40 12.88
5d	4-Oxo-2-phenyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-furo[2,3- <i>d</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin	75	112–115°	271, 208 (3.43, 4.20)	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ (254.3)	Ber. 70.85 5.55 11.02 Gef. 70.73 5.51 10.86
8a	4-Oxo-4,6,7,8-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrimidin	56	234–235°	252, 209 (3.87, 4.24)	C ₈ H ₈ N ₄ O (176.2)	Ber. 54.54 4.58 31.80 Gef. 54.60 4.79 31.65
8b	4-Oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrazolo[3',4':4,5]pyrimido[1,2- <i>a</i>]azepin	98	266°	252, 211 (3.98, 4.38)	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O (204.2)	Ber. 58.81 5.92 27.44 Gef. 58.97 6.05 27.58
8c	3-Amino-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrazolo[3',4':4,5]pyrimido[1,2- <i>a</i>]azepin	95	314–316°	271, 226 (3.74, 4.34)	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O (219.2)	Ber. 54.78 5.98 31.95 Gef. 54.97 5.90 32.10
9	3-Amino-5-[pyrrolidin-yliden-(2-amino)-4-äthoxycarbonyl-pyrazol	92	134–136°	254, 239, 220 (4.18, 4.32, 4.20)	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₂ (237.3)	Ber. 50.62 6.37 29.51 Gef. 50.76 6.44 29.69

NMR (DMSO-*d*₆): CH₃ τ 8.80 (*J* = 7 Hz), CH₂ (Ester) 5.92 (*J* = 7 Hz), H⁵ 6.29 (*J* = 8 Hz), H³ 6.90, H⁴ 7.97 (*J* = 8 Hz), NH –0.95, OH –2.15.

C₁₀H₁₃N₃O₃ (223.2) Ber. C 53.81 H 5.87 N 18.82 Gef. C 53.42 H 5.69 N 18.75

2-[1-Hydroxy-2-äthoxycarbonyl-2-cyan-vinylimino]-perhydroazepin (**11b**): Darstellung analog aus 3.12 g (20 mMol) **10** und 2.54 g (20 mMol) *ε*-Caprolactim-methyläther (**2**). Ausb. 4.0 g (80%). Aus Äthanol feine Nadelchen vom Schmp. 215–216°.

IR (CHCl₃): ν_{C=N} (konj.) 2205, ν_{C=O} 1655, ν_{C=N}, ν_{C=C} 1640, 1560, 1545/cm.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 292, 222 nm (4.24, 4.29).

NMR (CDCl₃): CH₃ τ 8.69 (*J* = 7 Hz), CH₂ (Ester) 5.81 (*J* = 7 Hz), H⁷ 6.2, H³ 7.3, H⁴–H⁶ 8.2, NH –2.0, OH –2.7.

C₁₂H₁₇N₃O₃ (251.3) Ber. C 57.36 H 6.82 N 16.72 Gef. C 57.33 H 6.76 N 16.58

2-Hydroxy-4-oxo-3-cyan-4,6,7,8,9,10-hexahydro-pyrimido[1,2-*a*]azepin (**12**): 0.60 g (2.4 mMol) **11b** werden in 10 ccm konz. wäßr. Natriumhydroxid-Lösung 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 20 ccm Wasser verdünnt, mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, das ausgefallene **12** abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Aus Methanol Schmp. 333° (Zers.), Ausb. 0.50 g (100%).

IR (KBr): ν_{OH} 2500–3100, ν_{C≡N} 2220, ν_{C=O} 1650, ν_{C=N}, ν_{C=C} 1600, 1565/cm.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 287, 247, 216 nm (3.54, 3.46, 4.43).

NMR (DMSO-*d*₆): OH τ –2.87, H⁶ 5.8, H⁷–H⁹ 8.3, H¹⁰ 7.0.

C₁₀H₁₁N₃O₂ (205.2) Ber. C 58.53 H 5.40 N 20.48 Gef. C 58.72 H 5.37 N 20.64