

Henning von Dobeneck und Bernd Hansen

Aza-isoindole, I

Aza-phthalimidine

Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Technischen Universität München

(Eingegangen am 30. Dezember 1971)

■

Aza-phthalimidine **2** und **3** werden nach verschiedenen Verfahren synthetisiert. Während die Pyridin-carbonsäure-lactame **2a–f** und **3** über die Imide **1a–f** und deren Reduktion durch Metalle darstellbar sind, erweist sich dieses Verfahren zur Synthese von Pyrazin-carbonsäure-lactamen als nicht geeignet. Die Pyrimidin-carbonsäure-lactame **8–12** werden durch Halogenierung von Orotsäure-Derivaten und nachfolgende nucleophile Substitution dargestellt.

Azaisoindoles, I

Azaphthalimidines

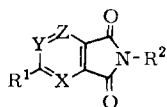
Azaphthalimidines are synthesized by different processes. While pyridinecarboxylic acid lactams **2a–f** and **3** can be prepared from the imides **1a–f** by reduction with metals, this method cannot be employed for the synthesis of pyrazinecarboxylic acid lactams. The pyrimidinecarboxylic acid lactams **8–12** are produced by halogenation of orotic acid derivatives and subsequent nucleophilic substitution.

■

Über Synthesen von Isoindolen ausgehend von Phthalimidinen ist verschiedentlich berichtet worden^{1–4}. Ein analoger Weg zur Synthese der nur wenig bekannten Aza-isoindole wurde bisher nicht eingeschlagen. Während Phthalimidine durch verschiedene Verfahren leicht zugänglich sind^{5–8}, sind nur vier Vertreter von Monoaza-phthalimidinen bekannt^{9–12}. Lactame von Amino-methyl-pyrazin- bzw. -triazin-carbonsäuren z. B. sind noch nicht beschrieben.

- 1) G. Wittig und H. Streib, Liebigs Ann. Chem. **584**, 1 (1953); G. Wittig, G. Closs und F. Minder mann, ebenda **594**, 89 (1955).
- 2) W. Theilacker und H. Kalenda, Liebigs Ann. Chem. **584**, 87 (1953); W. Theilacker und W. Schmidt, ebenda **597**, 95 (1955); **605**, 43 (1957).
- 3) H. v. Dobeneck, H. Reinhard, H. Deubel und D. Wolkenstein, Chem. Ber. **102**, 1357 (1969).
- 4) H. v. Dobeneck, D. Wolkenstein, H. Deubel und H. Reinhard, Chem. Ber. **102**, 3500 (1969).
- 5) C. Graebe und A. Pictet, Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 1173 (1884).
- 6) J. Brewster, A. Fusco, L. E. Carosino und B. G. Corman, J. org. Chemistry **28**, 498 (1963).
- 7) J. Tirouflet, R. Dabard und M. Guyard, Bull. Soc. chim. France **23**, 571 (1956).
- 8) H. Rupe und F. Bernstein, Helv. chim. Acta **13**, 457 (1930).
- 9) S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 2845 (1902).
- 10) J. Hurst und D. G. Wiberley, J. chem. Soc. [London] **1962**, 119.
- 11) H. Henecka, Chem. Ber. **82**, 36 (1949), vergl. M. J. Reider und R. C. Elderfield, J. org. Chemistry **7**, 286 (1942).
- 12) S. Kakimoto und S. Tonooka, Bull. chem. Soc. Japan **42**, 10, 2996 (1969).

Zur Darstellung von Aza-phthalimidinen wurde von heterocyclischen *o*-Dicarbonsäuren ausgegangen, die sich analog einem bekannten Verfahren¹³⁾ in die Imide überführen ließen. Setzt man Pyridin-2,3-¹³⁾, Pyridin-3,4- und Pyrazin-2,3-dicarbonsäuren mit Aminen oder deren Salzen in Eisessig/Acetanhydrid um, so entstehen die gewünschten Imide **1a–d** und **f** in guter Ausbeute.

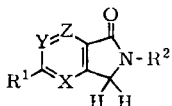


	R ¹	R ²	X	Y	Z
1a	H	H	CH	N	CH
b	H	CH ₃	CH	N	CH
c	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -(<i>o</i>)	CH	N	CH
d	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	CH	N	C-CH ₃
e	CH ₃	H	CH	N	C-Cl
f	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -(3,4)	N	CH	N

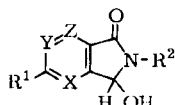
1e wurde aus einem substituierten *o*-Cyan-pyridin-carbonsäureester erhalten. Die Cyan-Funktion läßt sich durch nur einstündiges Erhitzen in konz. Schwefelsäure zum Säureamid verseifen, das unter den Reaktionsbedingungen mit der benachbarten Esterfunktion kondensiert. Über ähnliche Reaktionen wurde kürzlich berichtet¹⁴⁾.

Die Imide **1a–e** sind farblose (**1f** gelb), sehr gut kristallisierende, hochschmelzende Substanzen, die sich im Hochvakuum sublimieren lassen. **1b** konnte auf diese Weise sogar als Hydrochlorid rein erhalten werden. In alkalischem Medium öffnen die Imide den Ring, im sauren sind sie beständig.

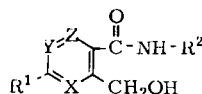
Die Imide wurden nach verschiedenen Methoden zu den Verbindungstypen **2**, **3** und **4** reduziert. Zur Darstellung der Pyridin-carbonsäure-lactame erwies sich sowohl



2a-f



3



4a und b

	R ¹	R ²	X	Y	Z	Ausbeuten bei Reduktion mit				
						Sn/HCl %	Zn/HOAc %	Pd/H ₂ %	NaBH ₄ %	NDMA*) %
2a	H	H	N	CH	CH	38	66	—	—	—
b	H	CH ₃	N	CH	CH	55	75	—	—	—
c	H	H	CH	N	CH	—	25	—	—	—
d	H	CH ₃	CH	N	CH	25	30	—	—	—
e	CH ₃	H	CH	N	CH	—	20	60	—	—
f	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	CH	N	C-CH ₃	—	76	—	—	—
3	CH ₃	H	CH	N	C-Cl	—	—	—	25	—
4a	H	H	N	CH	N	—	—	—	20	—
b	H	CH ₃	N	CH	N	—	—	—	30	25

*) NDMA = Natrium-dihydrido-bis(methoxyäthoxo)-aluminat.

¹³⁾ E. Sucharda, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1727 (1925).

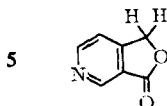
¹⁴⁾ R. S. Johnson, T. O. Lovett und T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 796.

die Reduktion mit Zinn/Salzsäure als auch mit Zink/Eisessig geeignet. Die Reduktion mit Zinn in wäßrig-saurem Medium erfordert langwierige Aufarbeitung. Einfacher zur Gewinnung der Pyridin-carbonsäure-lactame **2a**–**f** ist die Zink/Eisessig-Reduktion.

Unter diesen Bedingungen tritt nur eines der beiden möglichen isomeren Lactame auf. Die in *o*- oder *p*-Stellung zum Pyridinstickstoff befindliche Carbonylfunktion wird selektiv reduziert. Reduktion des *m*-ständigen Carbonyls wurde in keinem Fall beobachtet. Der dirigierende Einfluß des Heteroatoms wird durch Donorsubstituenten, z. B. zwei Methylgruppen bei **1d**, nicht beeinflusst. Bei Reduktion von **1e** sowohl mit Zink/Eisessig als auch durch katalytische Hydrierung mit Palladium wird gleichzeitig das Chlor am Pyridinring entfernt.

Die Strukturen der durch Reduktion erhaltenen Lactame wurden u. a. durch Vergleich mit auf anderen Wegen synthetisierten Präparaten sichergestellt. Während **2a** mit einer aus 2-Brommethyl-nicotinsäureester und Urotropin darstellbaren Verbindung¹⁰⁾ identisch ist, unterscheidet sich **2e** vom 2-Methyl-5-aminomethyl-isonicotinsäure-lactam¹¹⁾ charakteristisch. So ist z. B. die Carbonylbande von **2e** gegenüber der der isomeren Verbindung (C=O-Gruppe in *p*-Stellung zum Heteroatom) im IR um ca. 30/cm zu niedrigeren Wellenzahlen verschoben.

Bei Reduktion von **1a** entsteht neben **2c** das Lacton **5** zu 5%. Es kann auch ausgehend von Pyridin-dicarbonsäure-(3,4)-anhydrid mit Zink/Eisessig erhalten werden. Bei katalytischer Reduktion des isomeren Pyridin-dicarbonsäure-(2,3)-anhydrids sind Isomerengemische der Phthalide erhalten worden^{15,16)}.



Pyrazin-carbonsäure-lactame können durch Reduktion mit Metallen in saurem Medium nicht mehr dargestellt werden, da hier der Heteroring hydrierend angegriffen wird. Die Labilität des Diazinkerns unter reduzierenden Bedingungen ist bekannt¹⁷⁾. Selbst Tetramethylpyrazin wird leicht mit Zinn/Salzsäure oder durch katalytische Hydrierung in Tetramethylpiperazin übergeführt¹⁸⁾. Reduktionsversuche an unsubstituiertem Pyrazin-dicarbonsäure-(2,3)-imid und an **1f** mit Zink/Eisessig ergaben ausschließlich kernhydrierte, nicht näher untersuchte Produkte.

Während die Reaktion von **1e** mit Metallhydrid bei **3** stehenbleibt, erfolgt bei Pyrazin-dicarbonsäure-(2,3)-imidin sofortige Ringöffnung zu **4**. Sowohl bei Reduktion mit Natriumborant als auch mit $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ werden die offenen Formen **4a** und **b** isoliert.

4a und **b** dürften in einer durch H-Brücken begünstigten Konfiguration vorliegen, die sich durch Entschirmung von H-Atomen beider Substituenten am jeweils benachbarten Ringheteroatom ergibt. **4a** weist im NMR-Spektrum zwei unterschiedliche NHCO-Protonen auf,

¹⁵⁾ P. Hemmerich und S. Fallab, *Helv. chim. Acta* **41**, 498 (1958).

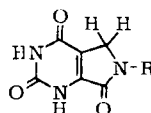
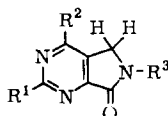
¹⁶⁾ R. Kuhn und I. Butula, *Liebigs Ann. Chem.* **718**, 50 (1968).

¹⁷⁾ F. Zymalkowski, „Katalytische Hydrierungen“, S. 218, F. Enke Verlag, Stuttgart 1965, dort weitere Zitate; A. Albert, „Chemie der Heterocyclen“, S. 92, Verlag Chemie, Weinheim 1962.

¹⁸⁾ F. B. Kipping, *J. chem. Soc. [London]* **2**, 2889 (1929).

wobei das bei niedrigerem τ -Wert abgebildete Proton über die Wasserstoffbrücke stärker geschützt ist. Einen ähnlich günstigen 5-Ring kann auch die CH_2OH -Gruppe mit dem Pyrazin-Heteroatom ausbilden.

Zur Darstellung der Pyrimidin-carbonsäure-lactame **6** geht man von den entsprechenden 2,6-disubstituierten 5-Hydroxymethyl-carbonsäure-(4)-lactonen aus, die analog l. c.¹⁹⁾ aminiert werden. **7a** kann aus Orotsäurelacton gewonnen werden (**7b** s. l. c.^{19c)}). Disubstituierte Lactame, wie **6**, kann man auch aus **7** bei anschließender Einführung der Sechsring-Substituenten erhalten. Ähnliche Verbindungen wurden ausgehend von Pyrrolinonen dargestellt^{20,21)}.



	R ¹	R ²	R ³		R
6a	Piperidino	Piperidino	CH ₃	7a	CH ₃
b	PhNH	Piperidino	Ph	b	Ph

Durch die bekannten Verfahren^{19–21)} sind bisher nur aminosubstituierte (Hydroxy)-Pyrimidin-carbonsäure-lactame erhältlich. Zur Darstellung anders substituierter oder substituenten-freier Derivate wurden Verbindungen des Typs **7** (R = H, CH₃, C₄H₉, Phenyl) mit POCl₃ in Gegenwart von *N,N*-Dimethyl-anilin behandelt. Während aus **7**, R = H, ein unlösliches, tiefschwarzes Polycondensat entsteht, dessen Struktur der bei ähnlicher Umsetzung mit Phthalimidin angegebenen²²⁾ entsprechen dürfte, bilden sich bei R = CH₃, C₄H₉ farbige, nicht kristallisierbare Öle. Bei R = Phenyl entstehen bei 1-stündiger Umsetzung mit POCl₃ und nachfolgender Behandlung mit CH₃OH 11% **8**, bei 10-stündiger Umsetzung **9** zu 80%.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde im Schema – entgegen dem wahrscheinlichen Verlauf – angenommen, daß die Säureamidgruppe des Pyrrolinonkerns zuletzt angegriffen wird.

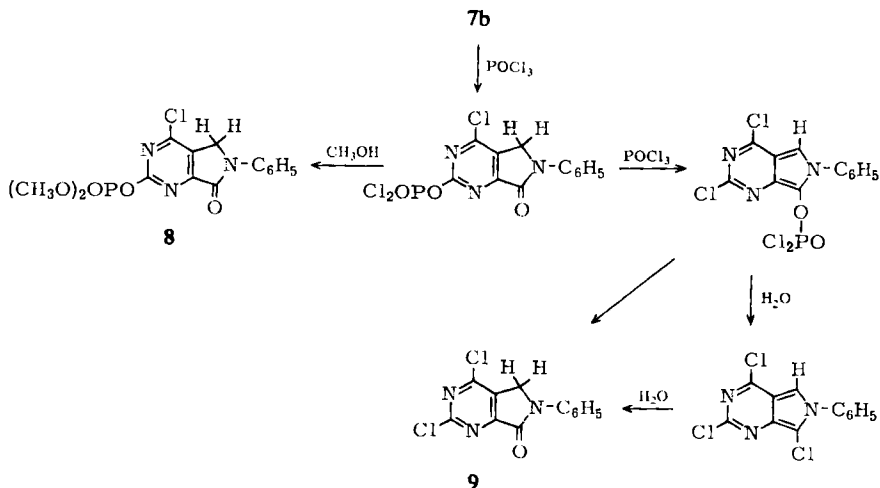
Während die Überführung von Pyrimidindionen-(2,4) in die entsprechenden 2,4-Dihalogenverbindungen eine oft mit guten Ausbeuten beschriebene Reaktion²³⁾ darstellt, kompliziert der anellierte Pyrrolinonring die Reaktion hier. Der Pyrrolinonkern bzw. die Reaktivität der aus ihm intermediär entstehenden α -freien Pyrrol(Azaiscindol)-Form entscheiden, ob das halogenierte Produkt zugänglich ist. Alkylsubstituenten am Lactam-N-Atom begünstigen durch Elektronenschub die Weiterreaktion, während Phenylgruppen sie verhindern. So wird verständlich, weshalb nur die phenylsubstituierte Verbindung **7b** ein kristallisierbares Produkt ergibt. Dieser Zusammenhang kann durch experimentelle Befunde der Halogenierung an Pyrrolinonen bzw. Phthalimidinen belegt werden. Während Versuche, 3,4-Dialkyl-pyrrolinon-(2) mit SOCl₂, POCl₃, PCl₃, COCl₂ und Phosphorsäure-diphenylester-chlorid zu halo-

19) N. E. Britikova, K. A. Chkhikvadze und O. Yu. Magidson, Khimiya Geterot. Soedin: a) 1966, 783; b) 1967, 1089; c) 1969, 133. a) C. A. 67, 64344f (1967).

20) Tanabe Feiyaku Co. Ltd (Erf. K. Okumura und M. Jkezuki), Jap. Pat. 1873, 1874 (1967), C. A. 66, 95077e, 95078f (1967).

21) P. L. Southwick, R. Madhav und J. A. Fitzgerald, J. Heterocycl. Chem. 6, 4, 507 (1969), hier weitere Zitate.

22) T. Messerschmitt, U. v. Specht und H. v. Dobeneck, Liebigs Ann. Chem. 751, 50 (1971).



genieren, keine isolierbaren Produkte ergaben^{22,24}), konnten *N*-substituierte Vertreter mit mindestens einem zusätzlichen Phenylsubstituenten verschiedentlich in halogenierte Pyrrole übergeführt werden^{22, 25, 26}).

Enthält der Pyrrolinonkern einen Substituenten am Stickstoff und einen zur entstehenden freien α -Position *o*-ständigen Phenylkern (bei *N*-Phenyl- Δ^3 -pyrrolinon-(2) oder -(aza)phthalimidin sind beide Bedingungen durch die Phenylgruppe am Lactamstickstoff erfüllt), so tritt Desaktivierung auf. Dies wird auch durch Ergebnisse der Pyridylierung von Azaphthalimidinen, über die wir in der folgenden Arbeit berichten, gestützt. Hierdurch wird auch die Weiterreaktion der freien Pyrrolposition verhindert und die Isolierung des aromatischen Pyrrols oder wie hier dessen Folgeprodukts 9 ermöglicht. Erfolgt z. B. bei Phthalimidinen diese Blockierung der reaktiven Isoindolposition nicht, so kommt es zur successiven Weiterreaktion, die sowohl in α - und α' -Stellung als auch über das N-Atom erfolgen kann. Steht durch einen Substituenten in α -Position nur die reaktive α' -Stelle zur Verfügung, so ist die Reaktion nach Dimerisierung^{22, 27, 28}) beendet. Zwei und mehr freie Positionen führen zu trimeren²⁸) bzw. polykondensierten²²) Produkten.

Verbindung 8 wird die im Schema angegebene Struktur zugeordnet. Bei nucleophilen Austauschreaktionen von ähnlich substituierten 2,4-Dihalogen-pyrimidinen erwies sich Position 4 als reaktiver^{19,29}). Da anzunehmen ist, daß die Umsetzung über eine aromatische diphosphorylierte Form verläuft, dürfte analog die nucleophile Reaktion in Position 4 eher beendet sein. In Position 2 dagegen wird der Phosphorsäurekomplex als Diester fixiert.

²³) I. D. J. Brown, „The Pyrimidines“, S. 110, Wiley Interscience, New York, 1970.

²⁴) J. Kurze, Dissertation, Universität Heidelberg 1963.

²⁵) G. K. Almström, Liebigs Ann. Chem. **400**, 131 (1913), **411**, 315 (1916).

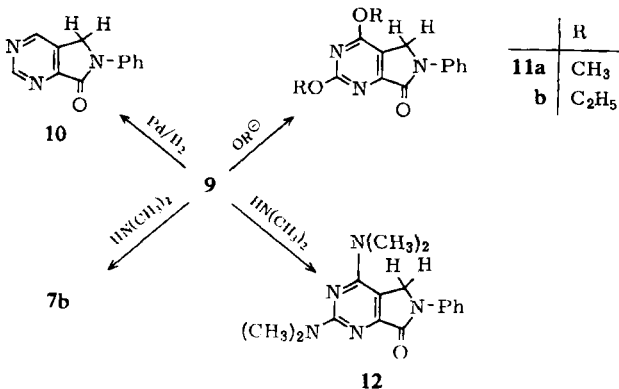
²⁶) N. Yoshida, Yakugaku Zasshi **86**, 158 (1966), C. A. **64**, 15822b (1966).

²⁷) R. J. Fryer, B. Brust, J. V. Earley und L. H. Sternbach, J. chem. Soc. [London] C **1967**, 366.

²⁸) W. L. F. Armarego und S. C. Sharma, J. chem. Soc. [London] C **1970**, 1600.

²⁹) H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins und C. C. Cheng, J. org. Chemistry **27**, 181 (1962).

9 kann bei der Aufarbeitung, wie im Schema gezeigt, aus zwei Vorstufen entstehen. Versuche, die Trichlorverbindung zu isolieren, schlugen fehl. Die Vorstufen wandeln sich in Gegenwart von Wasser wohl stets in das isolierte **9** um. Als Beweis sei eine Substanz angeführt (s. folgende Arbeit), die am Pyrrolinokern anstelle des Halogenatoms einen anderen Substituenten enthält. Sie geht in Methanol in Gegenwart von Wasser Spuren quantitativ in **9** über. Eine ähnliche nucleophile Austauschreaktion am Isoindol, die zu Phthalimidin führt, wurde kürzlich beschrieben³⁰. Durch Umsetzung mit Nucleophilen kann **9** bequem in **11** oder **12** übergeführt werden, ohne daß der Lactamring angegriffen wird. Reaktion mit Wasserstoff ergibt **10**. Die Umsetzung von **9** mit Alkoholat führt zu intensiv farbigen Reaktionslösungen. Reaktion mit gasförmigem Dimethylamin bei 170° in Äthylenglykol ergibt unter Hydrolyse wieder **7b**; die Aminierung zu **12** läßt sich jedoch bei 0° mit Dimethylamin ohne Zusatz von Lösungsmittel erreichen. Die Hydrierung zu **10** gelingt in wasserfreiem THF in Gegenwart von Triäthylamin



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für zwei Sachbeihilfen und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gerät Infracord, die NMR-Spektren mit dem Varian-Gerät A 60 aufgenommen.

Cinchomeronsäure-imid (1a): In einem zu Sucharda¹³) analogen Verfahren werden 18.3 g Cinchomeronsäure (0.1 Mol) in 20 g Acetanhydrid bei 100° gelöst. In 1–2 Stdn. wird soviel Essigsäure abdestilliert, bis die Innentemp. auf 160° angestiegen ist. Man läßt auf 120° abkühlen, gibt weitere 5 g Acetanhydrid und 12 g Acetamid (0.22 Mol) hinzu, rührt noch 8 Stdn. und läßt erkalten. Das auskristallisierte Imid wird nach Zerkleinern mit wenig Wasser aufgeschlämmt, filtriert und mit Wasser, dann Petroläther gewaschen. Nach Sublimieren bei 120°/0.1 Torr Schmp. 230°⁹). Ausb. 13.3 g (90%).

Cinchomeronsäure-methylimid (1b): Man geht wie vorstehend vor, verwendet jedoch anstelle von Acetamid 13.4 g Methylamin-hydrochlorid (0.2 Mol). Nach dem Zerkleinern wird mit sehr wenig Wasser gewaschen, da das Imidhydrochlorid sehr gut wasserlöslich ist; Ausb.

³⁰) F. S. Babitshev und A. K. Tyltin, Ukr. Khim. Zh. **37**, 4:3 (1971), C. A. **75**, 32, 635404 v (1971).

8 g. Durch zweimaliges Ausziehen des Wassers mit Chloroform, Trocknen mit Calciumchlorid und Verdampfen i. Vak. lassen sich weitere 5.5 g salzsäurefreies Rohprodukt gewinnen. Gesamtausb. 13.5 g (70%). Eine Probe des Hydrochlorids wurde zur Analyse bei 120–140°/0.1 Torr sublimiert, Schmp. 202–204°.

$C_8H_7N_2O_2Cl$ (198.6) Ber. C 48.38 H 3.58 N 14.11 Gef. C 48.27 H 3.78 N 14.74

Cinchomeronsäure-[o-nitro-phenylimid] (1c): Analog **1a** wird vorsichtig *o*-Nitro-anilin zum gelösten Cinchomeronsäure-anhydrid im Verhältnis 1 : 1 gegeben. Die Mischung erstarrt nach 15 Min. schlagartig. Das zerkleinerte Produkt wird in einer Hülse durch Extraktion mit Äther von nicht-umgesetztem Nitranilin befreit und anschließend mehrfach mit Chloroform gut gewaschen. Ausb. 91%. Eine bei 0.1 Torr/130° sublimierte Probe hatte den Schmp. 208°.

$C_{13}H_7N_3O_4$ (269.2) Ber. C 58.02 H 2.62 N 15.61 Gef. C 57.21 H 2.81 N 15.51

2,6-Dimethyl-cinchomeronsäure-[2-phenyl-äthylimid] (1d): Analog **1a–c** gibt man zum gelösten Anhydrid³¹⁾ vorsichtig 2-Phenyl-äthylamin im Verhältnis 1 : 1.2. Nach 12stdg. Reaktion wird die erkaltete Reaktionsmischung mit wenig Methanol kristallisiert, Roh-Ausb. ca. 70%. Zur Reinigung wird in Chloroform gelöst und mit Aktivkohle erhitzt. Das so entfärbte Produkt wird aus Methanol zweimal umkristallisiert und bei 50–70°/0.1 Torr sublimiert. Schmp. 121°.

$C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280.3) Ber. C 72.83 H 5.76 N 10.00 Gef. C 72.60 H 5.79 N 10.30

2-Chlor-6-methyl-cinchomeronsäure-imid (1e): 1 g (5 mMol) 2-Chlor-6-methyl-3-cyan-iso-nicotinsäure-äthylester¹¹⁾ werden, analog einer Vorschrift von *Johnson et al.*¹⁴⁾, 1 Stde. in 1 ccm konz. Schwefelsäure bei 95° Innentemp. gehalten. Nach Abkühlen und vorsichtiger Eiszugabe wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Ausb. 700 mg (71%). Zur Analyse wurde bei 100–120°/0.1 Torr sublimiert. Schmp. 196°.

$C_8H_5ClN_2O_2$ (196.6) Ber. C 48.87 H 2.56 N 14.25 Gef. C 48.67 H 2.31 N 14.55

Pyrazin-dicarbonensäure-(2.3)-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylimid] (1f): Zur Suspension von 4.5 g Pyrazin-dicarbonensäure-(2.3)-anhydrid (30 mMol) in 6 ccm Acetanhydrid tropft man bei 120° langsam 6.4 ccm Homoveratrylamin (40 mMol). Nach 10stdg. Rühren läßt man erkalten, filtriert und wäscht den Niederschlag gut mit Äther und Wasser nach. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton und Essigester Schmp. 230°. Ausb. 4.3 g (45%) gelbe Kristalle.

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1720/cm. — NMR (Trifluoressigsäure): τ 0.8 s (2), 3.0–3.24 m (3), 5.62–6.0 m (2), 6.08 s (6), 6.7–7.0 m (2).

Reduktion mit Sn/HCl

2-Aminomethyl-nicotinsäure-lactam (2a): Wie in l. c.⁹⁾ werden unter heftigem Rühren in ca. 1 Stde. 8.0 g (60 mMol) feingepulvertes Chinolinsäure-imid¹³⁾ in ein auf 0° abgekühltes Gemisch von 80 ccm konz. Salzsäure und ca. 30 g Sn (0.38 Mol) eingebracht. Man reduziert ca. 2 Stdn. im Eisbad und weitere 3 Stdn. in der Siedehitze. Nach dem Erkalten filtriert man vom gelb ausgefallenen Sn-Salz ab, das mit halbkonz. Salzsäure gut ausgewaschen wird.

In das Filtrat, auf das 10fache verdünnt, leitet man 30 Min. bei 60°, dann bei 90° H₂S im raschen Strom ein. Man filtriert vom Zinnsulfid ab und behandelt das Filtrat noch mehrfach mit H₂S, wobei man noch einmal auf das Doppelte verdünnt.

Das zinnfreie Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit ca. 20 ccm Wasser aufgenommen. Man neutralisiert in der Hitze portionsweise mit BaCO₃, bis keine CO₂-Entwicklung mehr auftritt. Die vom Überschuß an BaCO₃ abfiltrierte Lösung wird zur

³¹⁾ O. Mumm und H. Hüneke, Ber. dtsh. chem. Ges. 50 1568 (1917).

Trockene eingedampft und das zurückbleibende Gemisch mit siedendem Äthanol mehrfach extrahiert. Das zuvor ausgefallene Zinnsalz wird in wenig verd. Natronlauge gelöst und nach Abfiltrieren von Zinnsäure ca. 30 Min. heftig mit Chloroform gerührt. Die vereinigten Extrakte ergeben nach Abziehen des Lösungsmittels ca. 2.6 g **2a**, das aus Äthanol oder Aceton/Wasser umkristallisiert wird. Schmp. 204–206°¹⁰; Ausb. 2.6 g (38%).

2-Methylaminomethyl-nicotinsäure-lactam (2b): Aus 26.4 g (0.18 Mol) *N*-Methyl-chinolin-säure-imid¹⁵ in 240 ccm konz. Salzsäure und 90 g Zinn (0.76 Mol). Man erhitzt ca. 5 Stdn. zum Sieden oder bis alles Zinn verbraucht ist. Nun gibt man bei Raumtemp. noch 65 g Zink (1 Mol) hinzu und rührt über Nacht. Man filtriert vom gefällten Zinn und bringt unter Kühlung mit 2 *n* NaOH auf pH 13–14. Das ausgefallene Zinkhydroxid und das mit NaCl gesättigte Filtrat werden jeweils wiederholt mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird mit Calciumchlorid getrocknet (nicht Natriumsulfat!); nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 13 g Produkt, das zuweilen auch als Öl anfällt. Dies läßt sich bei 0° durch Kratzen in die kristalline Form überführen. Ausb. 13 g (55%); Schmp. 104–106°. Beim Umkristallisieren aus Wasser bildet sich ein Hydrat, das bei 53° schmilzt.

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1680/cm. — NMR (Trifluoressigsäure): τ 1.0 d (1 + 1) ($J = 7$ Hz), 1.60–1.93 m (1), 4.9 s (2), 6.57 s (3).

2-Methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridinon-(3) („*N*-Methyl-cinchomeronimidin“) (**2d**): Analog Vorschrift für **2b** aus **1b**; das Filtrat wird hier jedoch vorsichtig mit BaCO₃ versetzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr erfolgt (**2d** verliert ab pH 7 Methylamin). Nach Extraktion mit CHCl₃ und Trocknen mit CaCl₂ wird i. Vak. abgedampft. Aus CCl₄ Schmp. 131°, Ausb. 25%.
C₈H₈N₂O (148.2) Ber. C 64.85 H 5.44 N 18.90 Gef. C 64.93 H 5.55 N 18.88

Reduktion mit Zn/Eisessig

2-Aminomethyl-nicotinsäure-lactam (2a): 4.4 g (30 mMol) Chinolinsäure-imid¹³ werden in 120 ccm Eisessig unter Rühren zum Sieden erhitzt. Man gibt vorsichtig 8 g Zinkstaub (0.12 Mol) zu, hält 14 Stdn. am Sieden, filtriert sodann heiß und wäscht den Rückstand gut mit Eisessig nach. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 400 ccm Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. abgedampft. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Wasser Schmp. 206°^{19a}, Ausb. 2.4 g (66%).

2-Methylaminomethyl-nicotinsäure-lactam (2b): Wie vorstehend, ausgehend von *N*-Methyl-chinolin-säure-imid¹⁵. Ausb. 75%; Schmp. 104–106°.

2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridinon-(3) („Cinchomeronimidin“) (**2c**) und **4-Hydroxymethyl-nicotinsäure-lacton (5)**: Analog **2a** aus 37 g **1a** in 1100 ccm Eisessig mit 72 g Zink. Es fallen etwa 10 g (30%) rohes Reduktionsprodukt an, das etwa im Verhältnis 5 : 1 aus **2c** und **5** besteht. Das Lacton **5** läßt sich aus dem Gemisch bei 80°/0.1 Torr heraussublimieren. Schmp. 141°; Ausb. 5%.

C₇H₅NO₂ (135.1) Ber. C 62.22 H 3.73 N 10.37 Gef. C 61.83 H 3.77 N 10.50

Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester und Äthanol erhält man reines **2c**. Schmp. 198–200°⁹; Ausb. 25%.

IR (KBr): ν_{NH} 3350, $\nu_{C=O}$ 1680/cm.

4-Hydroxymethyl-nicotinsäure-lacton (5): Durch Reduktion von Cinchomeronsäure-anhydrid mit Zink in Eisessig. Ausb. 5%.

2-Methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridinon-(3) (2d): Analog **2a** ausgehend von **1b**; Ausb. 30%.

2,6-Dimethyl-4-[2-phenyl-äthylaminomethyl]-nicotinsäure-lactam (2f): 4.0 g (14 mMol) **1d** werden in 120 ccm Eisessig mit 8 g Zinkstaub 12 Stdn. analog **2a** reduziert und aufgearbeitet.

Die Chloroformextrakte müssen hier jedoch gut mit Wasser gewaschen werden. Nach Trocknen mit Calciumchlorid und Eindampfen i. Vak. wird das Öl mit wenig Wasser unter Reiben kristallisiert. Nach mehrfachem Umlösen aus Methanol/Wasser Schmp. 81°; Ausb. 3.0 g (76%).

$C_{17}H_{18}N_2O$ (266.3) Ber. C 76.66 H 6.82 N 10.52 Gef. C 76.64 H 6.97 N 10.96

Reduktion mit Pd/H₂

6-Methyl-4-aminomethyl-nicotinsäure-lactam (2e): 10 g (50 mMol) **1e** werden in 500 ccm Äthanol und 20 ccm konz. Salzsäure gelöst und nach Zugabe von 4 g 10proz. Pd/C mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der ber. Menge wird abgebrochen und vom Katalysator filtriert, der gut mit Äthanol nachgewaschen wird. Die Filtrate werden abgedampft und die zurückbleibende Schmiere zur vollständigen Entfernung der Salzsäure mehrfach mit kleinen Portionen Äthanol versetzt und i. Vak. abgedampft. Es wird in Wasser gelöst, vom ungelöst gebliebenen Ausgangsmaterial filtriert (0.8 g), die wäbr. Lösung mit halbgesätt. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Im Eisbad erfolgt nach ca. 15 Min. Fällung des Produkts. Ausb. 4.5 g (60%); Schmp. 234°.

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ 1660/cm. — NMR (Trifluoressigsäure): τ 0.64 s (1), 1.22 s (1), 1.74 s (1), 4.92 s (2), 6.88 s (3).

2e läßt sich auch mit Zn/HOAc gewinnen. Ausb. 20%.

Reduktion mit NaBH₄

4-Chlor-1-hydroxy-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridinon-(3) (3): 2 g **1e** (ca. 10 mMol), gelöst in 40 ccm trockenem Tetrahydrofuran, werden unter starkem Rühren in 5 Min. bei Eiskühlung mit einer Suspension von 400 mg NaBH₄ (11 mMol) in 40 ccm trockenem THF versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. bringt man für weitere 2 Stdn. zum Sieden. Nach Zugabe von 10 ccm absol. Methanol wird noch 20 Min. gekocht, um das überschüss. NaBH₄ zu zerstören. Das Gemisch wird i. Vak. eingedampft und das resultierende Pulver in 30 ccm 4proz. Salzsäure eingetragen. Es fällt eine farblose Substanz aus, die nach 3 maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 209° schmilzt. Ausb. 500 mg (25%).

$C_8H_7ClN_2O_2$ (198.6) Ber. C 48.38 H 3.56 N 14.11 Gef. C 48.18 H 3.51 N 14.28

3-Hydroxymethyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid (4a): Analog Vorschrift für **3** ausgehend von 1.5 g Pyrazin-dicarbonsäure-(2,3)-imid¹⁵⁾, Reaktionszeit 3 Stdn. bei Raumtemp. Das eingedampfte Gemisch wird in Wasser gelöst und mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit CaCl₂ getrocknet und am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit. Ausb. ca. 300 mg (20%). Nach 4 maligem Umkristallisieren aus Methanol lange, faserige, gelblich schimmernde Nadeln, Schmp. 156–158°.

$C_6H_7N_3O_2$ (153.2) Ber. C 47.06 H 4.60 N 27.45 Gef. C 47.15 H 4.89 N 27.24

NMR (DMSO-d₆): τ 1.15 d (1), 1.30 d (1) ($J = 2$ Hz), 1.69 s (1), 2.08 s (1) breit, 4.60 bis 4.85 m (1), 5.08 d (2) ($J = 6$ Hz).

3-Hydroxymethyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylamid (4b): Analog Darstellung von **4a** ausgehend von Pyrazin-dicarbonsäure-(2,3)-methylimid¹⁵⁾. Ausb. 30%. Aus Ligroin (60 bis 90°), Schmp. 95°.

$C_7H_9N_3O_2$ (167.2) Ber. C 50.29 H 5.43 N 25.14 Gef. C 50.63 H 5.51 N 25.14

Reduktion mit Natrium-dihydrido-bis(methoxyäthoxo)-aluminat

Methylamid 4b: Zu 800 mg Pyrazin-dicarbonsäure-(2,3)-methylimid¹⁵⁾ (5 mMol) in 25 ccm absol. THF werden in 10 Min. unter Eiskühlung 1.8 ccm NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂ (ca. 12 mg-Atom Wasserstoff) in 70proz. Lösung in Benzol getropft. Nach 2stdg. Rühren bei

Raumtemp. wird die stark gefärbte Mischung am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit und das resultierende Öl mit 15 ccm 4proz. Salzsäure versetzt. Man zieht mehrfach mit Chloroform aus, trocknet mit Calciumchlorid und dampft i. Vak. ein. Das zurückbleibende Öl kristallisiert nach einiger Zeit in der Kälte und wird in wenig halbgesätt. Kaliumcarbonatlösung gelöst und kurz auf dem Wasserbad erhitzt. Im Eisbad fällt nach etwa 10 Min. schlagartig die Verbindung aus. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Ligroin (60–90°) Schmp. 95°. Ausb. 200 mg (25%).

Synthese von Pyrimidinderivaten

2.4-Dipiperidino-6-methyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (6a): 10 mMol 2.4-Dipiperidino-5-hydroxymethyl-orotsäure-lacton^{19a)} werden, analog Britikova et al.^{19b)}, mit 25 mMol Methylamin-hydrochlorid in 30 ccm Äthylenglykol 5 Stdn. auf 180° erhitzt. Die gelbbraune Lösung wird nach Abkühlen mit NaHCO₃ neutralisiert. Dabei fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen wird. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Xylol und Methanol Schmp. 221°. Ausb. 2.2 g (70%).

C₁₇H₂₅N₅O (315.4) Ber. C 64.74 H 7.99 N 22.20 Gef. C 64.25 H 8.15 N 22.30

2-Anilin-4-piperidino-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]p.yrimidinon-(7) (6b): Analog l. c.^{19b)} und Vorschrift für 6a setzt man 0.1 Mol 2-Chlor-6-piperidino-5-hydroxymethyl-pyrimidin-carbonsäure-(4)-lacton^{19a)} in Äthylenglykol 5 Stdn. bei 150° mit 0.25 Mol Anilinhydrochlorid um. Die noch warme Lösung versetzt man mit wäbr. Äthanol und vorsichtig mit gesätt. NaHCO₃-Lösung. Nun wird nochmals für einige Std. zum Sieden erhitzt, um die Neutralisation zu vervollständigen. Nach dem Erkalten wird filtriert und der Niederschlag gut mit Wasser gewaschen. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 240°. Ausb. 2.4 g (62%).

C₂₃H₂₃N₅O (385.4) Ber. C 71.66 H 6.02 N 18.17 Gef. C 71.53 H 5.95 N 18.58

5-Methylaminomethyl-orotsäure-lactam (7a): 1.7 g Orotsäure-lacton^{19c)} werden in 15 ccm Glykol auf 130° erhitzt. Im raschen Strom wird gasförmiges Methylamin eingeleitet. Nach einigen Stdn. wird aus der dunklen Lösung das Glykol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser kristallisiert. Nach Abfiltrieren und Waschen wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (66%), Zers.-P. 305°.

C₇H₇N₃O₃ (181.1) · 1/2 H₂O Ber. C 44.20 H 4.24 N 22.10
Gef. C 44.04 H 4.01 N 21.85

4-Chlor-2-dimethylphosphonoxy-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (8): 2.6 g *N*-Phenyl-5-hydroxymethyl-orotsäure-lactam^{19c)}-monohydrat³²⁾ (10 mMol) werden mit 6 ccm dest. *N,N*-Dimethyl-anilin (ca. 50 mMol) in 25 ccm POCl₃ 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Die intensiv gefärbte Lösung wird heiß filtriert und das Phosphoroxhalogenid i. Vak. sorgfältig abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird in der Kälte in wenig Methanol gelöst und mit Wasser versetzt; der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Sodann wird die Substanz mit verd. K₂CO₃-Lösung geschüttelt und die Suspension mehrfach mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird mit Wasser gewaschen, mit CaCl₂ getrocknet und i. Vak. abgezogen. Ausb. 400 mg (ca. 11%). Eine zur Analyse 4-mal aus Methanol umkristallisierte Probe hatte den Schmp. 198° (Rotfärbung und Aufschäumen).

C₁₄H₁₃ClN₃O₃P (369.7) Ber. C 45.48 H 3.54 N 11.37 Gef. C 45.51 H 3.56 N 11.56

2.4-Dichlor-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (9): 10.4 g *N*-Phenyl-5-hydroxymethyl-orotsäure-lactam^{19c)}-monohydrat³²⁾ (40 mMol) werden in 100 ccm POCl₃

³²⁾ Das Monohydrat entsteht, wenn man die nach l. c.^{19c)} erhaltliche Verbindung aus wäbr. Lösung filtriert.

und 24 ccm dest. *N,N*-Dimethyl-anilin (0.2 Mol) 20 Stdn. unter heftigem Rühren am Sieden gehalten. Die heiß filtrierte Lösung wird am Rotavapor von POCl_3 befreit und die zurückbleibende Schmiere in der Kälte in Methanol gelöst. Man fällt mit Wasser aus, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Methanol, Äthanol oder Chloroform. Ausb. 9.0 g (80%); Schmp. 247°.

Hydrolyse von 9 zu 5-Anilinomethyl-orotsäure-lactam (7b): 9 wird in Glykol auf 170° erwärmt und einige Stdn. in raschem Strom Dimethylamin eingeleitet. Aus der Lösung fällt beim Erkalten **7b** aus. Aus Äthanol Ausb. 85%, Schmp. über 300°. IR- und NMR-Spektren übereinstimmend mit den Spektren der gleichen gemäß l. c.^{19c)} dargestellten Verbindung.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (280.1) Ber. C 51.45 H 2.52 N 15.01 Gef. C 51.19 H 2.79 N 15.14

2.4-Dimethoxy-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (11a): 2.8 g **9** (10 mMol) werden in 300 ccm absol. Methanol suspendiert und in der Hitze unter heftigem Rühren mit 20 mMol 2 *n* NaOCH_3 versetzt. Die tiefviolette Lösung wird 5 Stdn. gekocht, wobei sie sich allmählich entfärbt. Dann wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man filtriert, wäscht mit Wasser und löst 3 mal aus CCl_4 um; Schmp. 227°, Ausb. 2.3 g (80%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (271.3) Ber. C 61.98 H 4.84 N 15.49 Gef. C 61.17 H 4.72 N 15.26

2.4-Diäthoxy-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (11b): Analog **11a** aus 10 mMol **9** in 300 ccm absol. Äthanol mit 20 mMol 2 *n* NaOC_2H_5 . Aus Aceton 1.35 g (45%), Schmp. 158°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (299.3) Ber. C 64.20 H 5.72 N 14.04 Gef. C 64.23 H 5.85 N 13.81

6-Phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (10): 7.0 g **9** (25 mMol) werden in 400 ccm trockenem Tetrahydrofuran in Gegenwart von 10 ccm frisch dest. Triäthylamin und 1 g 10proz. Pd/C bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme der ber. Wasserstoff-Menge wird abgebrochen und filtriert. Der Rückstand, der aus Katalysator, Aminhydrochlorid und erheblichen Mengen Reaktionsprodukt besteht, wird mit Wasser gewaschen und mehrfach mit Äthanol ausgekocht. Nach Eindampfen der THF- bzw. Alkohol-lösungen beträgt die Ausb. 2.7 g (52%). Die wenig ätherlösliche Substanz läßt sich aus Wasser oder besser Essigester umkristallisieren. Schmp. 242°.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ (211.1) Ber. C 68.23 H 4.30 N 19.90 Gef. C 67.56 H 4.19 N 20.22

2.4-Bis-dimethylamino-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (12): 10 mMol **9** werden bei Eiskühlung in 40 ccm wasserfreiem kondensiertem Dimethylamin mehrere Tage gerührt, wobei verdunstendes Dimethylamin ersetzt wird. Nach Beendigung der Reaktion läßt man das Dimethylamin verdunsten und wäscht den Rückstand zur Entfernung des Aminhydrochlorids mit Wasser aus. Man filtriert ab und kristallisiert aus Aceton um; Schmp. 241°, Ausb. 75%.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ (297.3) Ber. C 64.62 H 6.44 N 23.55 Gef. C 64.71 H 6.63 N 23.65