

Bernd Hansen und Henning von Dobeneck

Aza-isoindole, III<sup>1)</sup>

## Aza-isoindole durch *Vilsmeier*-Reaktion

Aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der Technischen Universität München

(Eingegangen am 30. Dezember 1971)

Durch Einwirkung von *Vilsmeier*-Reagenz auf Lactame von Aminomethyl-carboxy-Derivaten von Pyridin und Pyrimidin sind neben **5** und **7** über **4** die Aza-isoindole **6** und **8** zugänglich.

Aza-isoindoles, III<sup>1)</sup>

Aza-isoindoles by *Vilsmeier* Reaction

Treatment of lactams of (aminomethyl)carboxy derivatives of pyridine and pyrimidine with *Vilsmeier* reagent affords **5** and **7** as well as the aza-isoindoles **6** and **8** *via* **4**.

Pyrrolinone-(2) lassen sich durch Umsetzung mit *Vilsmeier*-Reagenz in  $\alpha$ -Halogen- $\alpha'$ -formyl-pyrrole überführen<sup>2,3)</sup>. Ausgehend von  $\beta,\beta'$ -benzoanellierten Pyrrolinonen (Phthalimidinen) sind Isoindole zugänglich<sup>4)</sup>. In der vorliegenden Arbeit werden Umsetzungen von Aza-phthalimidinen **1** mit *Vilsmeier*-Reagenz beschrieben.

Gemäß Schema I, das den mutmaßlichen Ablauf zeigt, bilden sich durch Angriff von Phosphorhalogenid an der Lactamgruppe von **1** die Lactimester **2**, die sich zu diphosphorylierten Komplexen **3** umsetzen. Durch nucleophilen Angriff von Halogenid auf **3** entsteht **4**. Vorzeitig abgebrochene Reaktion führt bei Hydrolyse zu halogenfreien Verbindungen **5**.

Ausgehend von dem entsprechenden Diaza-phthalimidin erhält man halogenfreies **5b** und halogeniertes **6d** abhängig von der Reaktionszeit jeweils als Hauptprodukt. Isoliertes **5b** läßt sich jedoch mit Phosphorhalogenid oder Phosphorhalogenid/Dimethylformamid nicht mehr in **6d** überführen. Derartige Halogenierungen mißlingen auch an vergleichbaren Pyrrolinon-enaminen<sup>5)</sup>, sind jedoch an Pyrazolon-Derivaten<sup>6)</sup> erfolgreich.

Salze vom Typ **4** – nur in einem Fall wurde das Salz isoliert – gehen in Wasser je nach Art des Substituenten R am Lactam-Stickstoff in **6** oder **7** über. Bei R = H entstehen die gelbgrünen Enamine **7a–d**, von denen eine Grenzstruktur in Schema I angegeben ist. Diese gibt die Rotationsbehinderung der Dimethylaminogruppe wieder, der durch Donatorgruppen entgegengewirkt werden kann. Während z. B. **7a–c** im NMR-Spektrum jeweils zwei scharfe Singulets sowohl in DMSO- $d_6$  als auch in

1) II. Mitteil.: B. Hansen und H. v. Dobeneck, Chem. Ber. 105, 3622 (1972), vorstehend.

2) H. v. Dobeneck und F. Schnierle, Tetrahedron Letters [London] 43, 5327 (1966).

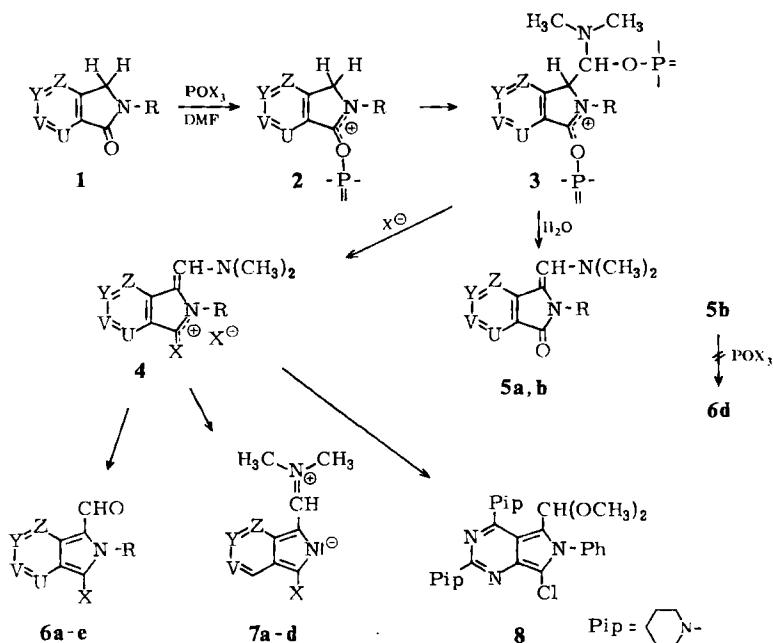
3) H. v. Dobeneck und T. Messerschmitt, Liebigs Ann. Chem. 751, 32 (1971).

4) H. v. Dobeneck, H. Reinhard, H. Deubel und D. Wolkenstein, Chem. Ber. 102, 1357 (1969).

5) B. U. v. Specht, Dissertation, Techn. Univ. München 1971.

6) B. A. Porai-Koshits, I. Ya. Kvitko und E. A. Shutkova, Pharm. chem. J. 3, 138 (1970).

Schema I



	U	V	Y	Z	R	X
<b>4</b>	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	Br
<b>5a</b>	CH	N	C-CH <sub>3</sub>	CH	H	-
<b>b</b>	N	C-NHPh	N	C-Piperidino	Ph	-
<b>6a</b>	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	Cl
<b>b</b>	CH	CH	CH	N	CH <sub>3</sub>	Br
<b>c</b>	C-CH <sub>3</sub>	N	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Br
<b>d</b>	N	C-NHPh	N	C-Piperidino	Ph	Cl
<b>e</b>	N	C-OCH <sub>3</sub>	N	C-OCH <sub>3</sub>	Ph	Cl
<b>7a</b>	-	CH	CH	N	-	Br
<b>b</b>	-	CH	CH	N	-	Cl
<b>c</b>	-	N	CH	CH	-	Br
<b>d</b>	-	N	C-CH <sub>3</sub>	CH	-	Cl

$\text{CDCl}_3$  zeigen, sind die Signale der methyl-substituierten Verbindung **7d** in  $\text{CDCl}_3$  bereits stark verbreitert, was die Nähe des Koaleszenzpunktes anzeigt. In  $\text{DMSO-d}_6$  fallen die Signale zusammen. Ähnlich eingeschränkte Rotationsfähigkeit in Enaminen, die elektronenziehende Substituenten im Molekül enthalten, wurde beschrieben<sup>7)</sup>.

<sup>7)</sup> A. Mannschreck und U. Koelle, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 86.

Die Beteiligung der zwitterionischen Grenzformel 7 erklärt auch die Resistenz der Enamine gegenüber weiterem *Vilsmeier*-Angriff, der zur Aufhebung des aromatischen Zustands führen müßte. Dieses Verhalten der Aza-isoindol-enamine steht im Gegensatz zu der leicht eintretenden Formylierung anderer Enamine<sup>8)</sup>, Aldehydrazone<sup>9)</sup> („Aza-enamine“) und auch der Bildung von Dialdehyden aus aktivierten Alkylgruppen an  $\pi$ -Elektronenmangel-Heterocyclen<sup>10-14)</sup>.

Bei R = Alkyl oder Aryl entstehen durch Hydrolyse aus 4 Halogen-formyl-aza-isoindole 6a–e, die als solche, als Hydrogensulfidaddukte oder auch als Acetal 8 gefaßt werden können. Da die halogenierten Verbindungen 6 bzw. 7 in saurem Medium teilweise verharzen, wird nach Beendigung der *Vilsmeier*-Reaktion mit wasserfreiem Dimethylamin neutralisiert.

Die CH-Acidität von Alkylgruppen in *o*- bzw. *p*-Stellung zum Ringheteroatom erlaubt Protonenabstraktion und ermöglicht die *Vilsmeier*-Reaktion. Zum Ringheteroatom *m*-ständige Alkylgruppen wären demnach nicht formylierbar.

Für die erfolgreiche Durchführung der *Vilsmeier*-Reaktion an Aza-isoindolinonen ist jedoch erforderlich, daß

1. zumindest bei *m*-ständiger CH<sub>2</sub>-Gruppe die Bildung von 2 in reaktiver Form erfolgt, und
2. daß bei Protonenabstraktion aus 2 ein Mindestwert für die Nucleophilie des Carbanions erreicht wird.

Anders als bei Alkylgruppen in heterocyclischen Systemen ist die ursprüngliche CH-Acidität der zu formylierenden Position, die durch die Lage der Heteroatome bestimmt wird, bei Anwendung der *Vilsmeier*-Reaktion auf Aza-isoindolinone unerheblich. Besteht nämlich die Möglichkeit, an den Säureamid-Sauerstoff Phosphoroxihalogenid zu addieren, dann erzeugt die Onium-Ladung im gebildeten 2 eine hinreichende CH-Acidität der CH<sub>2</sub>-Gruppe, auch wenn sie in *m*-Stellung zum Ringstickstoff steht. Die Lage der Heteroatome beeinflusst jedoch die Möglichkeit der Bildung von 2 indirekt. Wirkt in 1 der Elektronensog von zur CO-Gruppe *o*- und/oder *p*-ständigen Heteroatomen der Polarisierung der CO-Gruppe entgegen, so kann die Addition von Phosphoroxihalogenid am Sauerstoff nicht mehr in genügendem Maße erfolgen; dies beeinträchtigt die *Vilsmeier*-Reaktion bei *m*-ständiger CH<sub>2</sub>-Gruppe.

Wenn 2 zwar gebildet wird, aber extrem schwerlöslich ist, bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit unbefriedigend. Bei der Bildung von 3 wird Halogenwasserstoff freigesetzt, der noch nicht umgesetztes 2 als Hydrohalogenid der Reaktion entziehen kann (bei unlöslichem 2·HX erreicht die Ausbeute maximal 50%). Bei Verwendung des in chlorierten Lösungsmitteln ebenfalls unlöslichen *Vilsmeier*-Komplexes aus POBr<sub>3</sub>/HCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> tritt dann keine Reaktion mehr ein.

8) W. Ziegenbein, Angew. Chem. 8, 380 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 358 (1965).

9) R. Brehme und H. E. Nikolajewski, Z. Chem. 6, 226 (1968).

10) Z. Arnold, Collect. czechoslov. chem. Commun. 88, 863 (1963).

11) B. A. J. Clark, J. Parrick und P. J. West, J. chem. Soc. [London] C 1970, 498.

12) H. Bredereck und G. Simchen, Angew. Chem. 75, 1102 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 738 (1963).

13) T. Kato, H. Yamanaka und H. Hiranuma, J. pharmac. Soc. Japan 90, 7, 870 (1970).

14) S. Klutckho, H. V. Hansen und R. I. Meltzer, J. Amer. chem. Soc. 30, 3454 (1965).

Die 6-Ring-Heteroatome verringern die Elektronendichte der zu formylierenden Position des 5-Rings in *o*- bzw. *p*-Stellung, während die *m*-Stellung in erster Näherung unbeeinflusst bleibt. Die Elektronendichte läßt sich jedoch durch Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen im 6-Ring günstig beeinflussen. Aminogruppen eignen sich hierzu nicht, da sie im Reaktionsgeschehen quaternisiert werden.

Bei Lactamen von Aminomethyl-pyridin-carbonsäuren erfolgt überaus leichte Reaktion mit *Vilsmeier*-Reagenz zu **4** bzw. **6a**–**c** und **7a**–**d**, wenn sich die anzugreifende Position des Fünfrings in *o*- oder *p*-Stellung zum Sechsring-N-Atom befindet. Alle Versuche, beim Lactam der 2-Methyl-5-aminomethyl-isonicotinsäure<sup>15)</sup> die zum Pyridin-N-Atom *m*-ständige Methylengruppe des Fünfrings in Reaktion zu bringen (POCl<sub>3</sub>/DMF, POCl<sub>3</sub>/PhNCH<sub>3</sub>CHO), mißlingen, offenbar infolge der Schwerlöslichkeit von **2**, während sich beim isomeren Lactam der 2-Methyl-4-aminomethyl-nicotinsäure die zum Pyridin-N-Atom *p*-ständige Methylengruppe des Fünfrings (Fall **c**) leicht zu **5a** und **7d** umsetzt.

Versuche, die zu den Pyrimidin-N-Atomen *m*-ständige Methylengruppe von 6-Phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidinon-(7)<sup>16)</sup> oder von 2,4-Dichlor-6-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidinon-(7)<sup>16)</sup> mit POCl<sub>3</sub>/DMF anzugreifen, blieben erwartungsgemäß erfolglos. Durch Donorsubstituenten in 2- und 4-Stellung läßt sich jedoch bei Reaktionszeiten bis zu 48 Stunden die Formylierung in der *m*-Position des Fünfrings zu **5b**, **6d**, **e** und **8** erreichen.

Herrn Dr. E. Brunner danken wir für fruchtbare Diskussionen und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Förderung. Die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* unterstützte die Arbeit mit einer Sachbeihilfe.

## Beschreibung der Versuche

*5-Brom-6-methyl-7-dimethylaminomethylen-7H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-ium-(6)-bromid (4)*: Unter Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung läßt man unter Rühren zu 0,9 g Dimethylformamid (12 mMol) in 2,5 ccm trockenem Chloroform eine Lösung von 3,25 g (12 mMol) POBr<sub>3</sub> in 6 ccm trockenem Chloroform tropfen. Nach einiger Zeit bildet sich eine milchig-trübe Suspension, da der entstehende *Vilsmeier*-Komplex im Chloroform unlöslich ist. Man tropft bei Eis/Kochsalzkühlung eine Lösung von 0,75 g 2-Aminomethyl-nicotinsäure-lactam<sup>16)</sup> (5 mMol) in 25 ccm trockenem Chloroform hinzu. Allmählich verfärbt sich die Suspension goldgelb. Man erhitzt nun ca. 12 Std. unter Rückfluß und tropft anschließend bei 0° langsam 7 ccm absol. Methanol hinzu, um das überschüss. *Vilsmeier*-Reagenz zu zerstören. Nach 20 Min. Rühren wird der gelbe Kristallbrei abgesaugt, mit viel Äther und Chloroform gewaschen und das Bromid aus absol. Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1,5 g (85 %).

NMR (Trifluoressigsäure):  $\tau$  0,70–0,97 m (2), 0,97–1,23 m (1), 2,0–2,33 m (1), 5,57 s (3), 6,0 s (6).

*5-Chlor-6-methyl-7-formyl-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-monohydrat (6a · H<sub>2</sub>O)*: Aus 1,5 g (10 mMol) 2-Aminomethyl-nicotinsäure-lactam<sup>16)</sup> mit 25 mMol *Vilsmeier*-Reagenz aus POCl<sub>3</sub> und Dimethylformamid in insgesamt 100 ccm trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16 Std. bei Siedehitze. Nach beendeter Reaktion werden bei 0° 10 ccm absol. Methanol eingetropft, sodann wird i. Vak. eingedampft, das resultierende Öl in Wasser gelöst, mit halbgesätt. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung

<sup>15)</sup> H. Henecka, Chem. Ber. **82**, 36 (1949).

<sup>16)</sup> I. Mittel.: H. v. Dobeneck und B. Hansen, Chem. Ber. **105**, 3611 (1972).

versetzt und der farblose Niederschlag abfiltriert. Man wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Petroläther (60–90°) um. Ausb. 1.7 g (80%). Eine Probe wurde zur Analyse bei 0.1 Torr/50–70° sublimiert, Schmp. 113°.

$C_9H_7ClN_2O \cdot H_2O$  (212.6) Ber. C 50.84 H 4.27 N 13.18 Gef. C 51.44 H 4.65 N 13.21

*5-Brom-6-methyl-7-formyl-6H-pyrrolo[3.4-b]pyridin (6b)*

a) Man gibt 2.4 g (70 mMol) **4** in 20 ccm Wasser, wobei die gelbe Substanz augenblicklich in Lösung geht. Nach kurzer Zeit fällt das farblose Hydrobromid von **6b** aus. Man bringt durch Zutropfen von verd. Ammoniak auf pH 10. Der Kristallbrei wird abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther feine, gelbglänzende Nadeln. Schmp. 152°, Ausb. quantitativ.

$C_9H_7BrN_2O$  (239.1) Ber. C 45.22 H 2.95 N 11.72 Gef. C 45.30 H 2.97 N 11.74

b) Man rührt 10 mMol **4** in 30 ccm einer 2 n  $NaHSO_3$ -Lösung ein, wobei ein orangefarbenes Sulfite-Addukt ausfällt. Bei Vakuumsublimation oder Erhitzen in Wasser bildet sich hieraus **6b**.

*3-Brom-4.6-dimethyl-1-formyl-2-[2-phenyl-äthyl]-2H-pyrrolo[3.4-c]pyridin (6c)*: Zu dem aus 7.8 g  $POBr_3$  und 2.16 g DMF hergestellten *Vilsmeier*-Reagenz werden analog **6a**, **b** 3.2 g (12 mMol) 2.6-Dimethyl-4-aminomethyl-*N*-[2-phenyl-äthyl]-nicotinsäure-lactam<sup>16)</sup> in 150 ccm trockenem  $CHCl_3$  getropft. Nach 12stdg. Reaktion bei Siedehitze wird das Reaktionsgemisch am Rotavapor vom Chloroform befreit. Das zurückbleibende Öl wird mit 2 n  $Na_2CO_3$ -Lösung versetzt und mehrfach mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser gewaschen, mit  $CaCl_2$  getrocknet und i. Vak. zur Trockene gebracht. Ausb. 2.8 g (65%). Eine Probe wurde zur Analyse dreimal aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Schmp. 140 bis 141°.

$C_{18}H_{17}BrN_2O$  (357.2) Ber. C 60.51 H 4.80 N 7.85 Gef. C 60.92 H 4.76 N 7.89

*7-Chlor-2-anilino-4-piperidino-6-phenyl-5-formyl-6H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidin (6d) und 2-Anilino-4-piperidino-6-phenyl-5-dimethylaminomethylen-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7) (5b)*: 1.15 g 2-Anilino-4-piperidino-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7)<sup>16)</sup> (3 mMol) in 90 ccm trockenem  $CHCl_3$  werden mit 14 mMol *Vilsmeier*-Reagenz aus  $POCl_3$  und DMF wie vorstehend 18 Stdn. bei Siedehitze umgesetzt. Nach dem Erkalten wird i. Vak. abgedampft. Nach Zugabe von 15 ccm absol. Methanol und 10 Min. Rühren bei 0° wird erneut eingedampft und bei 0° mit kondensiertem, wasserfreiem Dimethylamin übergossen. Nach dessen Verdunsten wird der Rückstand 5mal mit insgesamt 300 ccm Äther extrahiert. Nach Verjagen des Äthers hinterbleiben 400 mg **6d**. Der zuvor extrahierte Rückstand wird nun mit wenig Wasser aufgeschlämmt, das sich hierbei gelb verfärbt. Nach Filtrieren und Waschen mit wenig Methanol sowie Äther hinterbleiben erneut 500 mg **6d**. Gesamtausb. 900 mg (70%). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 228°.

$C_{24}H_{22}ClN_5O$  (431.9) Ber. C 66.73 H 5.13 N 16.21 Gef. C 66.62 H 5.31 N 16.48

Das wäbr. gelbe Filtrat wird nun mit verd.  $K_2CO_3$ -Lösung kurz auf dem Wasserbad erhitzt. Hierbei fällt gelbgrünes **5b** aus, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol oder Aceton bei 275° schmilzt. Ausb. 40 mg (3%).

$C_{26}H_{28}N_6O$  (440.5) Ber. C 70.89 H 6.40 N 19.08 Gef. C 70.77 H 6.58 N 19.43

Bei kürzerer Reaktionszeit entsteht **5b** als Hauptprodukt.

*7-Chlor-2.4-dimethoxy-6-phenyl-5-formyl-6H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidin (6e)*: 1.35 g 2.4-Dimethoxy-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7)<sup>16)</sup> (5 mMol) werden in der

üblichen Weise mit 2.0 ccm  $\text{POCl}_3$  (22 mMol) und 1.8 ccm DMF (25 mMol) in insgesamt 80 ccm trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  umgesetzt. Nach 14stdg. Reaktion bei  $40^\circ$  wird bei  $0^\circ$  mit 7 ccm absol. Methanol versetzt und noch  $\frac{1}{2}$  Stde. gerührt. Dann wird i. Vak. zum Öl eingedampft und dieses ohne zu neutralisieren auf Eis gegossen. Hierbei fällt sofort ein gelbes Substanzgemisch aus, das abfiltriert wird. Das Filtrat läßt man etwa 2 Stdn. in Eis stehen. Hier bildet sich ein feiner farbloser Niederschlag aus reinem **6e**. Nach Abfiltrieren wird aus Methanol und Aceton umkristallisiert, Schmp.  $210-212^\circ$ , Ausb. 600 mg (ca. 20%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$  (317.7) Ber. C 56.70 H 3.81 N 13.23 Gef. C 56.88 H 4.01 N 13.09

**5-Brom-7-dimethylimonomethylen-6H-pyrrolo[3.4-b]pyridin-id-(6) (7a)**: Durch analoge *Vilsmeier*-Reaktion aus 680 mg (5 mMol) 2-Aminomethyl-nicotinsäure-lactam<sup>16)</sup> mit 3.25 g  $\text{POBr}_3$  (12 mMol) und 0.9 g DMF (12 mMol) in insgesamt 60 ccm trockenem  $\text{CHCl}_3$ . Reaktionszeit 14 Stdn. bei  $60^\circ$ . Zur Aufarbeitung werden bei  $0^\circ$  4 ccm absol. Methanol eingetropfelt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand mit 15 ccm eiskaltem Methanol aufgenommen und der sich ergebende Niederschlag abfiltriert. Das gelbe Enaminhydrobromid wird mit wenig Methanol und Äther gewaschen und sodann unter Eiskühlung mit wasserfreiem Dimethylamin übergossen. Nach Abdampfen desamins wird wiederholt mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden i. Vak. eingedampft, wobei 310 mg gelbgrünes Enamin hinterbleiben, das aus wenig Ligroin ( $60-90^\circ$ ) umkristallisierbar ist. Ausb. (25%), Schmp.  $132^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$  (252.1) Ber. C 47.63 H 3.99 N 16.69 Gef. C 47.88 H 4.14 N 16.90

**5-Chlor-7-dimethylimonomethylen-6H-pyrrolo[3.4-b]pyridin-id-(6) (7b)**: Wie vorstehend mit 1.8 g DMF (25 mMol) und 2.3 ccm  $\text{POCl}_3$  (25 mMol) sowie 1.36 g 2-Aminomethyl-nicotinsäure-lactam in 24 Stdn. Aufarbeitung durch Methanol-Zugabe und nachfolgende Neutralisation mit Dimethylamin. Nach Abdampfen desamins, Extrahieren mit Petroläther und Vertreiben des Lösungsmittels i. Vak. wird aus Ligroin ( $80-110^\circ$ ) umkristallisiert, Schmp.  $105^\circ$ , Ausb. 1.0 g (50%).

**3-Brom-1-dimethylimonomethylen-2H-pyrrolo[3.4-c]pyridin-id-(2) (7c)**: Analog zu **7a**, b mit 1.34 g 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[3.4-c]pyridinon-(3)<sup>16)</sup> (1 mMol) und 25 mMol *Vilsmeier*-Reagenz aus 1.8 g DMF und 6.5 g  $\text{POBr}_3$  in 150 ccm trockenem  $\text{CHCl}_3$ . Reaktionszeit 20 Stdn. bei Siedehitze. Nach beendeter Reaktion: Eintropfen von absol. Methanol, Eindampfen, Neutralisation mit Dimethylamin und nachfolgende Extraktion mit Äther. Ausb. 900 mg.

Das bei der Extraktion zurückbleibende Öl wird in Wasser gelöst und nach Zugabe von halbkonz.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung kurz auf dem Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wird filtriert und mit Wasser gewaschen: Noch einmal 900 mg Substanz. Gesamtausb. 1.8 g (ca. 70%). Eine zur Analyse dreimal aus Ligroin ( $80-110^\circ$ ) umkristallisierte Probe hatte den Schmp.  $180^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$  (252.1) Ber. C 47.63 H 3.99 N 16.69 Gef. C 47.53 H 4.11 N 16.85

**3-Chlor-6-methyl-1-dimethylimonomethylen-2H-pyrrolo[3.4-c]pyridin-id-(2) (7d) und 6-Methyl-1-dimethylaminomethylen-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3.4-c]pyridinon-(3) (5a)**: 1.5 g 6-Methyl-4-aminomethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-lactam<sup>16)</sup> (10 mMol) werden analog **7a-c** mit 1.8 ccm DMF und 2 ccm  $\text{POCl}_3$  (22 mMol *Vilsmeier*-Reagenz) in insgesamt 100 ccm trockenem  $\text{CHCl}_3$  18 Stdn. bei Siedehitze umgesetzt. Nach beendeter Reaktion werden bei  $0^\circ$  15 ccm absol. Methanol eingetropfelt, das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingedampft und bei erneuter Kühlung zur Neutralisation mit Dimethylamin übergossen. Nach Abdunsten desamins wird die zurückbleibende Schmiere 5 mal mit Äther extrahiert. Nach Waschen der Extrakte mit Wasser, Trocknen mit  $\text{CaCl}_2$  und Verjagen des Äthers hinterbleibt ein Gemisch

## Spektroskopische Daten der Verbindungen 6-8



Verbin- dung	IR (KBr, cm <sup>-1</sup> ) ν <sub>CHO</sub> ν <sub>CH=N</sub>	Lösungs- mittel	H <sub>U</sub>	H <sub>V</sub>	NMR (TMS innerer Standard, τ) Hz	R	=CH— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>6a</b>	1650 1630	CDCl <sub>3</sub>	2.05 dd (1)	2.84 dd (1)	1.37 dd (1)	5.66 s (3)	-0.2
<b>b</b>	1650 1630	CDCl <sub>3</sub>	2.16 dd (1)	2.90 dd (1)	1.37 dd (1)	5.70 s (3)	-0.16
<b>c</b>	1630	CCl <sub>4</sub>	7.22 s (3)	—	7.5 s (3)	2.63 m (5) 5.25 m (2) 7.01 m (2)	—
<b>d</b>	1630	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	—	2.36 m <sup>a)</sup> (5)	—	2.36 m <sup>a)</sup> (5)	0.88
<b>e</b>	1605	—	—	5.9 s (3)	—	2.52 m (5)	0.0
<b>7a</b>	—	1640	2.13 dd (1)	2.87 dd (1)	1.49 dd (1)	J <sub>U,V</sub> 8 J <sub>U,Y</sub> 1.5 J <sub>V,Y</sub> 4.5	—
<b>b</b>	—	1650	2.08 dd <sup>a)</sup> (1)	2.9 dd (1)	1.45 dd (1)	J <sub>U,V</sub> 8.2 J <sub>U,Y</sub> 1.5 J <sub>V,Y</sub> 4.5	2.16 —
<b>c</b>	—	1640	1.11 s (1)	—	1.62 d (1)	J <sub>U,Z</sub> 1.5 J <sub>Y,Z</sub> 5.8	2.17
<b>d</b>	—	1630	1.13 s (1)	—	7.35 s (3)	—	2.70
<b>8</b>	—	—	—	6.32 m (4) 8.32 m (6)	—	2.58 s (5)	2.68 <sup>a)</sup> 4.71

a) Überdeckt.  
b) Verbreitert.

von Ausgangsverbindung und **7d**. Durch Umkristallisation aus Petroläther (80–110°) kann **7d** rein gewonnen werden. Ausb. 300 mg (14%), Schmp. 161–163°.

$C_{11}H_{12}ClN_3$  (221.7) Ber. C 59.59 H 5.46 N 18.96 Gef. C 59.90 H 5.52 N 19.13

Die mit Äther extrahierte Schmiere wird nun mit 50 ccm Wasser versetzt. Es fällt ein brauner Niederschlag aus (**5a**), der abfiltriert wird. Durch Zugabe von verd.  $K_2CO_3$ -Lösung läßt sich erneut eine Fällung erreichen. Gesamtausb. 600 mg (30%). Zur Analyse wurde dreimal aus THF umkristallisiert, Schmp. 264–266°.

$C_{11}H_{13}N_3O$  (203.2) Ber. C 65.00 H 6.45 N 20.68 Gef. C 64.97 H 6.36 N 20.49

7-Chlor-2.4-dipiperidino-5-dimethoxymethyl-6-phenyl-6H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidin (**8**): 4.6 g 2.4-Dipiperidino-6-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-d]pyrimidinon-(7)<sup>17)</sup> (12 mMol) werden in insgesamt 120 ccm trockenem  $CH_2Cl_2$  mit 4.8 ccm  $POCl_3$  (54 mMol) und 7.0 ccm (56 mMol) *N*-Methyl-formanilid in der üblichen Reihenfolge umgesetzt. Nach 48 Stdn. Sieden werden bei 0° unter Rühren langsam 15 ccm absol. Methanol eingetropft. Dann wird noch etwa 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt und bei NaCl/Eiskühlung wasserfreies, gasförmiges Dimethylamin eingeleitet, bis die Reaktionsmischung alkalisch reagiert. Es wird i. Vak. eingedampft und die zurückbleibende ölige Schmiere gut mit Petroläther extrahiert. Nach Eindampfen der Petrolätherextrakte hinterbleibt das überschüssige *N*-Methyl-formanilid, aus dem durch Zugabe von wenig absol. Methanol 2.6 g (45%) **8** in der Kälte auskristallisieren. Nach viermaligem Umkristallisieren aus absol. Methanol Schmp. 158°.

$C_{22}H_{32}ClN_5O_2$  (470.0) Ber. C 63.88 H 6.86 N 14.90 Gef. C 64.16 H 7.16 N 14.88

<sup>17)</sup> N. E. Britikova, K. A. Chkhikvadze und O. Yu. Magidson, Khim. Geterotsykl. Soedin. 1966, 783, C. A. 67, 64344f (1967).