

Heterocyclisierungen, XIII<sup>1)</sup>

## Neue polycyclische Pyrimidine mit Brückenkopf-Stickstoff

Lilly Capuano\*, H. Jürgen Schrepfer, Klaus Müller und Hartmut Roos

Fachbereich 14, Organische Chemie der Universität Saarbrücken, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 12. Dezember 1973

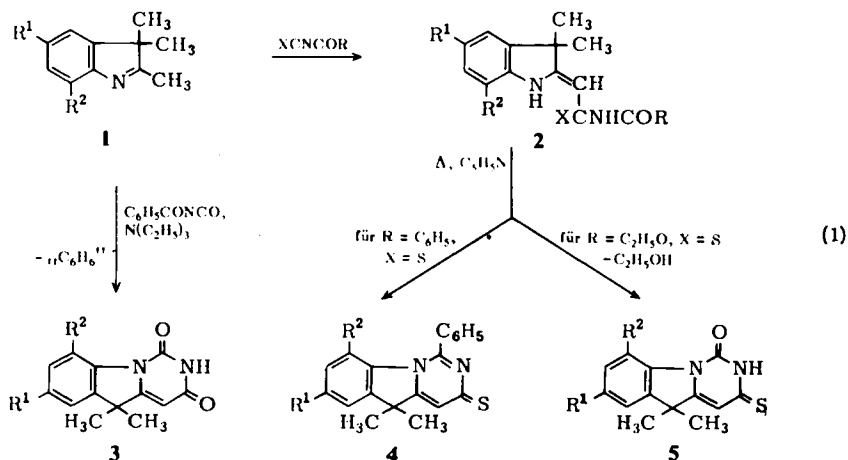
Die basenkatalysierte Kondensation von 2,3,3-Trimethyl-3*H*-benz[*f*]indol (**9**) mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten zu polycyclischen Pyrimidinen mit Brückenkopf-Stickstoff (**11**, **15**, **16**) verläuft meist über die Bildung von 1:2-Addukten als Zwischenstufe und Eliminierung von Diacylamiden. Dagegen liefert das weniger nucleophile 2,3,3-Trimethyl-3*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**20**) analoge Systeme (**22**, **23**) ausschließlich über 1:1-Addukte und Eliminierung von Wasser bzw. Äthanol.

Heterocyclizations, XIII<sup>1)</sup>

## New Polycyclic Pyrimidines with Bridge-Head Nitrogen

The base-catalyzed condensation of 2,3,3-trimethyl-3*H*-benz[*f*]indole (**9**) with dielectrophilic iso(thio)cyanates to polycyclic pyrimidines with bridge-head nitrogen (**11**, **15**, **16**) in most cases involves preliminary formation of 1:2 adducts followed by elimination of diacylamides. Contrary to this the less nucleophilic 2,3,3-trimethyl-3*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (**20**) affords the analogue pyrimidines by intermediacy of 1:1 adducts and elimination of water or ethanol solely.

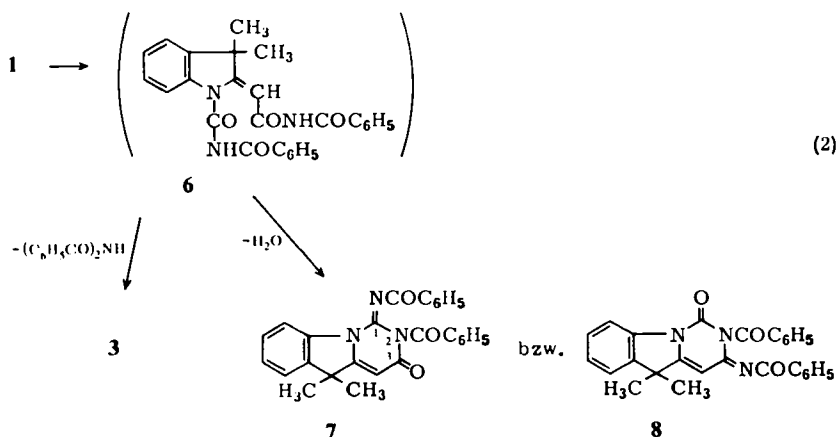
Die 2,3,3-Trimethylindolenine **1** addieren Iso(thio)cyanate mit zwei elektrophilen Zentren RCONCX (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O; X = O, S) an der 2-ständigen Methylgruppe zu den 2-(Carbamoylmethylen)indoleninen **2**. Mit basischen Katalysatoren kondensieren



<sup>1)</sup> XII. Mittell.: L. Capuano, H. J. Schrepfer, M. E. Jaeschke und H. Porschen, Chem. Ber. 107, 62 (1974).

2 (X = S) bzw. 1/RCONCS unter Eliminierung von Wasser oder Äthanol zu den Thioxo-phenyl-dihydro- bzw. Oxo-thioxo-tetrahydro-pyrimido[3,4-*a*]indolen 4, 5. Dagegen bildet 1 mit Benzoylisocyanat/Base das Dioxo-tetrahydro-pyrimido-indol 3, das sich formal von einer hypothetischen Zwischenstufe 2 (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = O) durch Benzolabspaltung ableitet<sup>2)</sup>.

Im folgenden<sup>3)</sup> konnte bei eingehender Untersuchung dieser letzten Kondensation Benzol nicht nachgewiesen werden. Dagegen wurde neben 3 eine geringe Menge eines Produkts isoliert, das auf Grund des NMR-Spektrums ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sup>4)</sup>, Methylsignal bei  $\tau$  8.26, Methin- und aromatisches Signal bei 1.92–2.44 im Flächenverhältnis 3:7) als 2-Benzoyl-1(3)-benzoylimino-3(1)-oxo-tetrahydro-pyrimido-indol 7 oder 8 formuliert wurde. Seine Bildung deutet auf ein intermediäres 1:2-Addukt 6 hin, das möglicherweise den Pyrimidinring teils unter intramolekularer Abspaltung von Wasser zu 7(8), teils aber von Dibenzamid zu 3 schließt (Reaktion 2). In der Tat wurde im Reaktionsgemisch Benzonnitril als Zersetzungsprodukt von Dibenzamid aufgefunden.

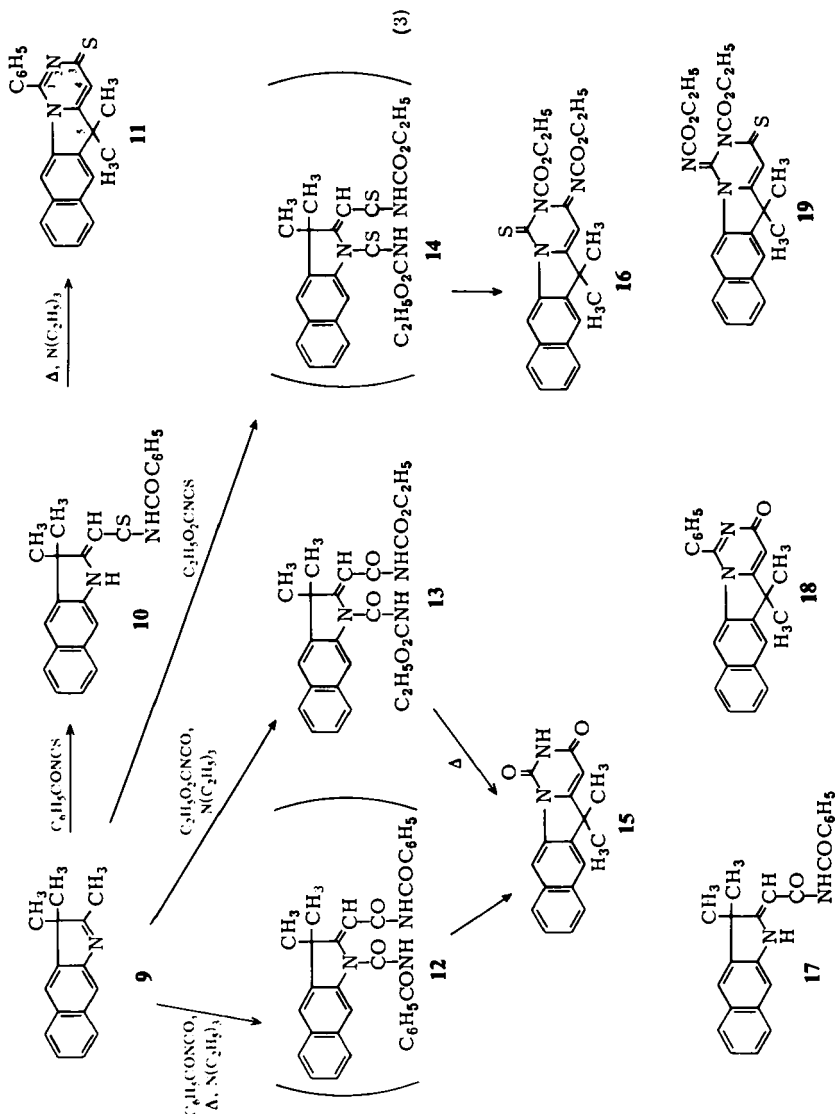


Unter ähnlichen Versuchsbedingungen wurden Umsetzungen von 2,3,3-Trimethyl-3*H*-benz[*f*]indol (9) und 2,3,3-Trimethyl-3*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (20) mit zwei-zähligen Iso(thio)cyanaten durchgeführt, die über 1:1- oder 1:2-Addukte zu den bisher noch nicht beschriebenen Benzologen bzw. Azalogen von 3–5 führen[sollten]. 9 addiert spontan 1 mol Benzoylisothiocyanat zu dem mit 2 benzologen 2-Carbamoylmethylenderivat 10, dessen Struktur durch das NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 6 Methylprotonen bei  $\tau$  8.26; 11 aromatische und ein Methinproton bei 1.70–2.60 sowie 2 gegen Deuterium austauschbare NH-Protonen bei  $\tau$  -0.56 bzw.  $\tau$  -3.68) gesichert ist. In Analogie zu 2 cyclisiert 10 in Gegenwart von Triäthylamin in der Hitze unter Wasserabspaltung zu dem 3-Thioxo-1-phenyl-3,5-dihydrobenzo[*f*]pyrimido[3,4-*a*]indol 11, charakterisiert im IR- und NMR-Spektrum durch das Fehlen von NH- und CO-Signalen. Dagegen erfolgt auch in dieser Reihe die Kondensation des Ausgangsindolenins mit Benzoylisocyanat/Triäthylamin nicht durch „normale“ 1:1-Addi-

<sup>2)</sup> L. Capuano und H. J. Schrepfer, Chem. Ber. 105, 2539 (1972).

<sup>3)</sup> Aus der Dissertation H. J. Schrepfer, Univ. Saarbrücken 1972.

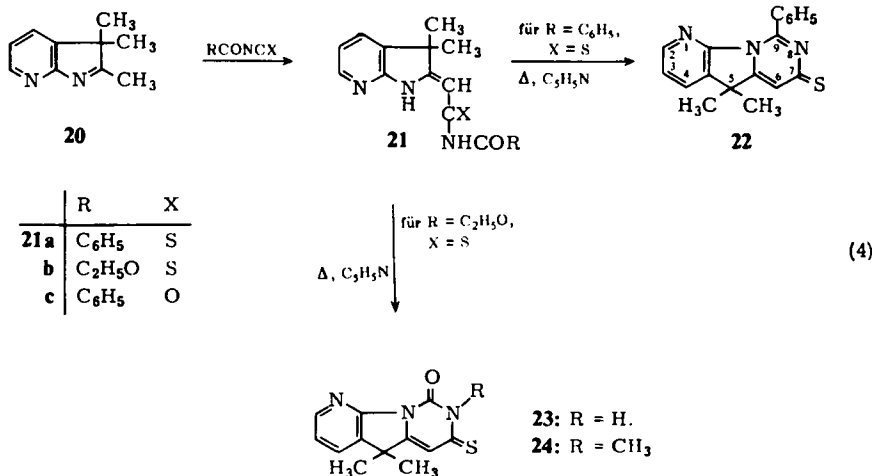
<sup>4)</sup> Tetramethylsilan als innerer Standard.



tion zu **17** und Wasser-Eliminierung zu dem O-Analogen **18** von **11**, sondern man erhält das mit **3** benzolige 1,3-Dioxo-tetrahydro-benzo-pyrimido-indol **15**, das um  $C_6H_6$  ärmer ist als **17** und im IR- (KBr) bzw. NMR-Spektrum ( $(CD_3)_2SO$ ) noch ein NH-Signal bei  $3226\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $\tau -1.56$  besitzt. Für **15** ist analog **3** ein Bildungsmechanismus durch Addition von 2 Moläquiv. Isocyanat an **9** zu dem nicht isolierten **12** und dessen Cyclisierung durch intramolekulare Dibenzamid-Abspaltung wahrscheinlich. Die intermediäre Bildung von 2:1-Addukten **13** bzw. **14** ist im Falle der basenkatalysierten Cyclokondensation von **9** mit Äthoxycarbonylisocyanat und

-isothiocyanat erwiesen: **13** konnte isoliert und seine Struktur durch das NMR-Spektrum ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , zwei NH-Signale bei  $\tau -0.14$  und  $-2.08$  sowie Äthyltriplett und -quartett doppelter Intensität bei 8.76 bzw. 5.80) gesichert werden. Es cyclisiert bereits beim Versuch der Umkristallisation zu **15**. Anstelle von **14** fällt der 1-Thioxo-3-(äthoxycarbonylimino)-tetrahydro-benzopyrimidoindol-2-carbonsäure-äthylester **16** an, der aus **14** – möglicherweise durch  $\text{H}_2\text{S}$ -Abspaltung analog der Bildung von **7(8)** aus **6** – gebildet wird: Für die Struktur **16** sprechen die IR- (KBr, 2 CO-Banden bei 1758 und 1679, jedoch kein NH-Signal um  $3333\text{ cm}^{-1}$ ) und NMR-Befunde ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , Äthylsignale bei  $\tau 8.76$  und 5.80; Methyl-, Methin- und aromatisches Signal bei 8.26; 3.34 und 1.00–2.50 im richtigen Flächenverhältnis); gegen die isomere 3-Thioxo-1-äthoxycarbonyliminoform **19** spricht die Leichtigkeit der sauren Hydrolyse unter  $\text{H}_2\text{S}$ -Entwicklung und Rückbildung von **9**. **11**, das die Thioxogruppe in 3-Stellung enthält, ist unter diesen Bedingungen stabil<sup>5)</sup>.

Im Gegensatz zu **1** und **9** bildet **20** mit Benzoyl- bzw. Äthoxycarbonylisothiocyanat sowie Benzoylisocyanat nur 1:1-Addukte **21 a–c** – offenbar infolge der Desaktivierung des Pyrrolstickstoffs durch den anellierten Pyridinkern. **21 a–c** enthalten im NMR-Spektrum ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  bzw.  $\text{CDCl}_3$ ) zwei NH-Signale bei  $\tau -1.84$  bis  $-3.40$  bzw. 0.26 bis  $-0.80$  und ein Methinsignal im aromatischen Multipllett, liegen also in der 2-Carbamoylmethylenform vor. Von ihnen cyclisiert **21 c** selbst nach längerem Kochen in Pyridin nicht, ebensowenig wie sein Deazaloges **2** ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{X} = \text{O}$ )<sup>2)</sup>. Dagegen liefern die Senföladdukte **21 a, b** unter diesen Bedingungen durch Wasser- bzw. Äthanolabspaltung das 7-Thioxo-9-phenyl-5,7-dihydro- bzw. 9-Oxo-7-thioxo-5,7,8,9-tetrahydro-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidin **22, 23**, die mit **4, 5** azalog sind. Die Struktur dieser Systeme ist durch die NMR-Spektren ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) begründet: diese enthalten die Methyl- und Methinsignale bei  $\tau 8.26$  bzw. 2.76 (**23**: 3.30) im Flächenverhältnis 6:1; **23** zeigt außerdem noch ein NH-Signal bei  $-2.66$ , das nach Deuterierung bzw. *N*-Methylierung mit Diazomethan zu **24** verschwunden ist.



<sup>5)</sup> Vgl. R. P. Bokaldere und A. Ya. Liepin', Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, 2, 276 [C. A. 78, 136 237 a (1973)].

Tab. Die wichtigsten IR- und NMR-Daten der Reaktionsprodukte der Trimethyl(benz- bzw. aza)indolenine mit dielektrophilen Iso(thio)cyanaten

Nr.	NH $\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) <sup>a)</sup>	CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	$\tau$ <sup>b)</sup> aromat. H	Methin-H	NH
7(8)		1758	8.26		1.92–2.44 enthält	Methin-H	
10	3344	1736	8.26		1.70–2.60 enthält	Methin-H	–3.68; –0.56
11			8.30		1.90–2.80 enthält	Methin-H	
13	3268	1770; 1698	8.20; 8.76 (t)	5.80 (q)	1.75–2.66 enthält	Methin-H	–2.08; –0.14
15	3226	1730 <sup>e</sup> ; 1704 <sup>e</sup>	8.26		1.30–2.50	3.80	–1.56
16		1758; 1679	8.26; 8.76 (t)	5.80 (q)	1.00–2.50	3.34	
21 a	3390 <sup>b)</sup>	1704	8.26		1.66–3.00 enthält	Methin-H	–3.40; –0.80
b	3155	1742	8.26; 8.76 (t)	5.80 (q)	1.70–3.00 enthält	Methin-H	–3.24; 0.10
c	3257	1706	8.50		1.70–3.30 enthält	Methin-H	–1.84; 0.26
22			8.26		1.46–2.40	2.76	
23	3257	1745	8.26		1.46–2.76	3.30	–2.66
24		1712	8.26; 6.36		1.46–2.80	3.04	

a) In KBr.

b) 11 und 21 c in CDCl<sub>3</sub>; alle anderen in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO; Tetramethylsilan als innerer Standard.

c) Spitze(n) einer aufgesplitteten Bande.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sach- und Personalmittel.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*<sup>6)</sup>, die Molekülmassen mit einem Massenspektrometer Varian MAT 311, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman IR-4 und die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

*2-Benzoyl-1(3)-benzoylimino-5,5-dimethyl-3(1)-oxo-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[3,4-a]indol* (**7(8)**): 1.6 g 2,3,3-Trimethyl-3*H*-indol (**1**) in 5 ml Äthylenchlorid wurden mit 1.5 ml Benzoylisocyanat und 0.5 ml Triäthylamin nach Lit.<sup>2)</sup> versetzt. Nach Absaugen des gebildeten 5,5-Dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrimido[3,4-*a*]indols (**3**) kristallisierten aus der Mutterlauge beim Verdunsten 450 mg (10%) **7(8)** vom Schmp. 284°C (aus Dimethylformamid).

$C_{27}H_{21}N_3O_3$  (435.6) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65 Gef. C 74.4 H 4.88 N 9.9

*2-(Benzoylthiocarbonylmethylen)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-benz[*f*]indol* (**10**): 1.5 g 2,3,3-Trimethyl-3*H*-benz[*f*]indol (**9**) in 15 ml Benzol wurden mit 1.1 g Benzoylisothiocyanat versetzt. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der dickflüssige Rückstand in 20 ml Äthanol gelöst. Nach 5 d hatten sich 500 mg, nach 10–15 d insgesamt 925 mg (34%) **10** ausgeschieden; aus Benzol/Petroläther elfenbeinfarbene Kristalle vom Schmp. 98°C.

$C_{23}H_{20}N_2OS$  (372.4) Ber. C 74.17 H 5.41 N 7.52 Gef. C 74.3 H 5.46 N 7.2

*5,5-Dimethyl-1-phenyl-3-thioxo-3,5-dihydrobenzo[*f*]pyrimido[3,4-*a*]indol* (**11**): 500 mg **10** in 20 ml Dimethylformamid wurden mit 30 ml Triäthylamin 12 h gekocht. Der nach Eindampfen bei 80°C/14 Torr verbleibende rotbraune ölige Rückstand schied, in 15 ml Methanol gelöst, am nächsten Tag noch stark rotbraun gefärbte Kristalle ab, die in Chloroform gelöst und an einer  $Al_2O_3$ -Säule<sup>7)</sup> (Höhe 150, Durchmesser 18 mm) chromatographiert wurden. Nach Eluieren mit Chloroform wurde die erste, gelbe Fraktion i. Vak. einrotiert, der Rückstand aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert und 1 d bei 100°C/14 Torr getrocknet. Ausb. 250 mg (52%) dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 303°C (Dunkelfärbung).

$C_{23}H_{18}N_2S$  (354.4) Ber. C 77.95 H 5.12 N 7.91

Gef. C 77.5 H 5.05 N 7.8 Mol.-Masse 354

**11** blieb nach 6stdg. Kochen mit konz. Salzsäure unverändert.

*1-(Äthoxycarbonylcarbonyl)-2-(äthoxycarbonylcarbonylmethylen)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-benz[*f*]indol* (**13**): 1.5 g **9** in 15 ml Methylenchlorid wurden mit 1.0 ml Äthoxycarbonylisocyanat und 0.3 ml Triäthylamin versetzt. Die Kristallausscheidung setzte nach 30 min ein. Am nächsten Tag wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 1.6 g (50%), die bei schnellem Erhitzen auf der Kofler-Bank um 190°C schmelzen und sofort wieder erstarren.

$C_{23}H_{25}N_3O_6$  (439.5) Ber. C 62.86 H 5.73 N 9.56  $2 OC_2H_5$  20.50

Gef. C 62.7 H 5.62 N 9.9  $OC_2H_5$  20.66 Mol.-Masse 439

*5,5-Dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[*f*]pyrimido[3,4-*a*]indol* (**15**)

a) 500 mg **13** in 10 ml Dimethylformamid wurden mit 5 ml Triäthylamin 4 h gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. hinterblieb ein Öl, aus dem nach Verreiben mit 10 ml Methanol

<sup>6)</sup> *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

<sup>7)</sup> „Merck“ aktiv neutral für Säulenchromatographie (Aktivitätsstufe I).

260 mg (82%) **15** kristallisierten. Nach Umkristallisieren aus Essigester und 1 tägigem Trocknen bei 140°C/14 Torr Schmp. 281°C.

$C_{17}H_{14}N_2O_2$  (278.3) Ber. C 73.36 H 5.07 N 10.07

Gef. C 73.0 H 5.05 N 9.9 Mol.-Masse 278

b) 1.5 g **9** in 15 ml Methylenchlorid wurden mit 1.5 ml Benzoylisocyanat und 0.5 ml Triäthylamin versetzt. Nach 24 h wurde i. Vak. eingedampft und der verbleibende dickflüssige Rückstand in 8 ml Äthanol gelöst. Nach 1 h erschienen die ersten Kristalle, nach 1 Woche 1.22 g (61%), auf Grund des Schmp. und Misch-Schmp. 281°C sowie der IR-Spektren identisch mit dem oben beschriebenen **15**.

3-(Äthoxycarbonylimino)-5,5-dimethyl-1-thioxo-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[f]pyrimido[3,4-a]-indol-2-carbonsäure-äthylester (**16**): Zu 1.5 g **9** wurden unter Rühren 1.5 ml Äthoxycarbonylisothiocyanat gegeben. Nach 1 d wurde der gebildete Kristallbrei mit 20 ml Methanol übergossen, und 1.0 g ungelöst verbleibende hellgelbe Kristalle wurden abgesaugt. Aus der Mutterlauge fielen nach 5 d noch 320 mg an (Gesamtausbe. 42%). Schmp. 162°C (aus Methanol).

$C_{23}H_{23}N_3O_4S$  (437.4) Ber. C 63.15 H 5.30 N 9.61  $2 OC_2H_5$  20.60

Gef. C 62.8 H 5.34 N 9.4  $OC_2H_5$  20.22 Mol.-Masse 437

*Hydrolyse*: 500 mg **16** wurden mit 10 ml 2 N HCl 5 h gekocht, wobei die gelbe Suspension sich entfärbte und in der Dampfphase  $H_2S$  wahrnehmbar war. Der neue Niederschlag war nach Absaugen und Umkristallisieren aus Wasser IR-identisch mit **9**.

3,3-Dimethyl-2-(benzoylthiocarbonylmethylen)-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**21a**): 1.0 g 2,3,3-Trimethyl-3H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**20**) wurde mit 1.0 ml Benzoylisothiocyanat 3 h gerührt. Die rotbraune glasige Masse wurde in 4 ml Äthanol gelöst. Nach einigen min schied sich 1.14 g (56%) gelbe Kristalle aus, die nach Absaugen und Waschen mit Äthanol bei 150°C schmelzen und allmählich wieder erstarren.

$C_{18}H_{17}N_3OS$  (323.4) Ber. C 66.86 H 5.30 N 13.00

Gef. C 67.0 H 5.31 N 12.8 Mol.-Masse 323

Beim Versuch der Umkristallisation aus Äthanol erfolgte teilweise Cyclisierung zu **22** (siehe unten).

5,5-Dimethyl-9-phenyl-7-thioxo-5,7-dihydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidin (**22**): 700 mg **21a** wurden 4 h in 4 ml Pyridin gekocht, der neu gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 600 mg (90%) gelbe Kristalle, die bis 300°C nicht schmelzen.

$C_{18}H_{15}N_3S$  (305.3) Ber. C 70.80 H 4.95 N 13.76

Gef. C 70.5 H 4.94 N 13.7 Mol.-Masse 305

2-(Äthoxycarbonylthiocarbonylmethylen)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**21b**): 800 mg **20** wurden mit 0.7 ml Äthoxycarbonylisothiocyanat 4 h gerührt. Die dickflüssige rotbraune Masse schied, in 4 ml Äthanol gelöst, nach 12 h bei  $-10^\circ C$  600 mg (41%) gelbe Kristalle ab; aus Essigester/Petroläther Schmp. 144°C.

$C_{14}H_{17}N_3O_2S$  (291.3) Ber. C 57.72 H 5.88 N 14.43

Gef. C 57.3 H 5.81 N 14.3 Mol.-Masse 291

5,5-Dimethyl-9-oxo-7-thioxo-5,7,8,9-tetrahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidin (**23**): 750 mg **21b** wurden 3 h in 1.5 ml Pyridin gekocht. Nach 1 d hatten sich bei  $-10^\circ C$  600 mg (95%) hellgelbe Kristalle ausgeschieden; Schmp. 279°C (aus Äthanol).

$C_{12}H_{11}N_3OS$  (245.2) Ber. C 58.77 H 4.52 N 17.14

Gef. C 58.4 H 4.52 N 17.0 Mol.-Masse 245

*5,5,8-Trimethyl-9-oxo-7-thioxo-5,7,8,9-tetrahydropyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidin* (**24**): 150 mg mit Methanol angefeuchtetes **23** wurden mit einer äther. Diazomethanlösung aus 2 g Nitrosomethylharnstoff<sup>8)</sup> versetzt. Nach 10 h hatten sich 100 mg (63%) **24** gebildet; aus Methanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 298°C.

$C_{13}H_{13}N_3OS$  (259.2) Ber. C 60.22 H 5.05 N 16.21  
Gef. C 60.10 H 5.07 N 15.8 Mol.-Masse 259

*2-(Benzoylcarbamoylmethylen)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin* (**21c**): 500 mg **20** in 4 ml Äther wurden mit 0.65 ml Benzoylisocyanat versetzt. Nach 10 h wurden 855 mg (89%) Kristalle abgesaugt. Schmp. 221°C (aus Äthanol).

$C_{18}H_{17}N_3O_2$  (307.3) Ber. C 70.34 H 5.58 N 13.67  
Gef. C 70.0 H 5.51 N 13.3 Mol.-Masse 307

**21c** hydrolysiert nicht bei 4stdg. Kochen mit Pyridin.

<sup>8)</sup> F. Arndt, Org. Syn., Coll. Vol. II, 165 (1943).