

Heterocyclische  $\beta$ -Enaminoester, 19<sup>1)</sup>

## Pyrrolo[2,3-*d*]- und Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine aus heterocyclischen $\beta$ -Enaminoestern bzw. -nitrilen und Isocyanaten und Acetylaceton

Heinrich Wamhoff\* und Bernhard Wehling<sup>2)</sup>

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,  
Max-Planck-Str. 1, D-5300 Bonn

Eingegangen am 19. Januar 1976

Eine neue Synthese der Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **4**, **10**, **13b–d** und **21** aus dem Pyrrolin-enaminoester **1**, dem Pyrrol-enaminoester **8** und den Pyrrol-enaminonitrilen **11** und **19** mit Isocyanaten (**2a–d**) wird beschrieben. Überschüssiges Isocyanat führt dabei häufig zu mehrfachen Additionen an die 1- und 5-Stellung unter Bildung von bis- und triscarbamoylierten Pyrrolen (**9**, **15**, **20**). Diese Reste werden jedoch während des alkalischen Ringschlusses wieder abgespalten. Sterische und elektronische Effekte des 3-ständigen Substituenten scheinen die Isocyanat-Addition an die 2-Aminogruppe zu beeinflussen (**5**  $\rightarrow$  **6**). Methylisocyanat addiert sich an **11** im Molverhältnis 3:1 zum Pyrrol **16**, das basisch zum Pyrrolo[1,2-*a*]-1,3,5-triazin **17** ringgeschlossen wird. **5**, **8** und **11** ergeben mit Acetylaceton die Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine **24a–c**. – UV-, IR- und NMR-Spektren werden diskutiert.

Heterocyclic  $\beta$ -Enamino Esters, 19<sup>1)</sup>

Pyrrolo[2,3-*d*] and Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines from Heterocyclic  $\beta$ -Enamino Esters or -Nitriles and Isocyanates and Acetylacetone

A new synthesis of the pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines **4**, **10**, **13b–d** and **21** from the pyrroline enamino ester **1**, the pyrrole enamino ester **8**, and the pyrrole enamino nitriles **11** and **19** with isocyanates (**2a–d**) is described. Excess isocyanate frequently leads to manyfold addition at the 1- and 5-position with formation of bis- and triscarbamoylated pyrroles (**9**, **15**, **20**). However these substituents are removed smoothly during the alkaline ring closure. Steric and electronic effects of the 3-substituent seem to influence the isocyanate addition to the 2-amino group (**5**  $\rightarrow$  **6**). Methyl isocyanate adds to **11** in a molecular ratio of 3:1 to yield **16** which is cyclized by base to give the pyrrolo[1,2-*a*]-1,3,5-triazine **17**. **5**, **8**, and **11** react with acetylacetone to yield the pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines **24a–c**. The u. v., i. r., and n. m. r. spectra are discussed.

Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine beanspruchen als Purinanaloge sowie als Aglycone anti-biotisch und cytotatisch wirksamer Systeme<sup>3)</sup> wie z. B. des Tubericidins, Toyocamycins und Sangiavamycins schon seit langem ein breites chemisches und biologisches Interesse.

<sup>1)</sup> 18. Mittel.: H. Wamhoff und B. Wehling, *Synthesis* 1976, 51.

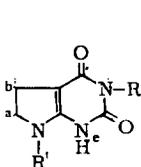
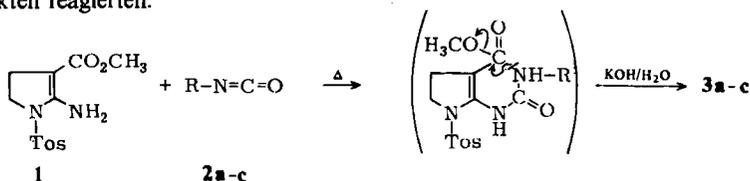
<sup>2)</sup> Aus der Dissertation B. Wehling, Univ. Bonn 1975.

<sup>3)</sup> G. Acs und E. Reich in P. Gottlieb und P. D. Shaw (ed.), *Antibiotics*, Bd. 1, S. 494ff., Springer, Berlin 1967.

Neben einigen bereits seit Anfang dieses Jahrhunderts bekannten Synthesen dieses Ringgerüsts ausgehend von Pyrimidinderivaten<sup>4)</sup> gelang es verschiedenen Autoren in neuerer Zeit durch Anknüpfen eines Pyrimidinringes an ein geeignet substituiertes Pyrrol Pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidine zu erhalten. Hierbei spielen 2-Amino-3-pyrrolocarbonitrile eine wichtige Rolle. Als Ringschlußreagentien dienten durchweg funktionelle C<sub>1</sub>-Bausteine wie Orthoameisensäureester/Ammoniak<sup>5)</sup> oder Formamid<sup>6)</sup>.

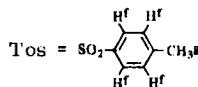
Da sich Isocyanate als C-N-Bausteine bei Reaktionen mit heterocyclischen β-Enaminoestern<sup>7-9)</sup> bewährt haben, schien es uns lohnend, auch Enaminoester der Pyrrolin- und Pyrrolreihe mit Isocyanaten umzusetzen, um auf diesem Wege zu Pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidinen zu gelangen. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Ringschlußmethoden reagieren die Isocyanate in der Regel unter milden Bedingungen, was angesichts der thermischen Unbeständigkeit vieler 2-Aminopyrrol-Derivate nicht ohne Bedeutung ist.

Analog der Synthese von Furo[2,3-*d*]pyrimidinen aus 2-Amino-4,5-dihydro-3-furan-carbonsäureestern und Isocyanaten<sup>7)</sup> gelingt es, den 2-Amino-1-tosyl-Δ<sup>2</sup>-pyrrolin-enaminoester **1**<sup>10)</sup> mit den Isocyanaten **2a-c** in einstufigem Verfahren zu den Hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen **3a-c** ringzuschließen. Die intermediär entstehenden Harnstoffe wurden nicht isoliert. **3b** kann mit Eisessig/Schwefelsäure zu **4** detosyliert werden, während **3a, c** unter diesen Bedingungen in uneinheitlicher Weise zu Abbauprodukten reagierten.



**3a-c, 4**

	R	R'
<b>2, 3a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>c</sup>	Tos
<b>b</b>	CH <sub>2</sub> <sup>c</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>d</sup>	Tos
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> <sup>c</sup> -O-CH <sub>3</sub> <sup>d</sup>	Tos
<b>4</b>	CH <sub>2</sub> <sup>c</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>d</sup>	H <sup>f</sup>



Das Grundgerüst dieser Verbindungsklasse, das 6,7-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(3*H*,5*H*)-dion, wurde erstmals von *Granik* und *Glushkov*<sup>11)</sup> durch Kondensation eines 2-Äthoxy-Δ<sup>1</sup>-pyrrolin-3-carbonsäureesters mit Harnstoff in sehr geringer Ausbeute gewonnen. Bessere Ausbeuten werden von *Shigeo*<sup>12)</sup> durch katalytische Hydrierung des entsprechenden, in 5,6-Stellung ungesättigten Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins beschrieben.

<sup>4)</sup> Siehe *V. Amarnath* und *R. Madhav*, *Synthesis* **1974**, 837ff., und dort zit. Literatur.

<sup>5)</sup> *E. C. Taylor* und *R. W. Hendess*, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 951 (1964); **87**, 1995 (1965).

<sup>6)</sup> *H. J. Roth* und *K. Eger*, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **308**, 252 (1975).

<sup>7)</sup> *H. Wamhoff*, *Chem. Ber.* **101**, 3377 (1968).

<sup>8)</sup> *J. Lehmann* und *H. Wamhoff*, *Chem. Ber.* **106**, 3533 (1973).

<sup>9)</sup> *H. Wamhoff* und *L. Lichtenthäler*, unveröffentlicht.

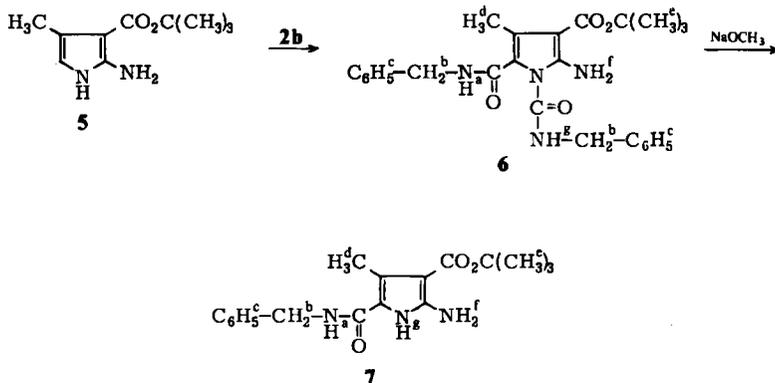
<sup>10)</sup> *J. Lehmann* und *H. Wamhoff*, *Synthesis* **1973**, 546.

<sup>11)</sup> *V. G. Granik* und *R. G. Glushkov*, *Khim. Farm. Zh.* **1**, 16<sup>7</sup>(1967) [*C. A.* **68**, 12941 (1968)].

<sup>12)</sup> *S. Shigeo*, *Japan. Kokai* 7225192 (19. Okt. 1972) [*C. A.* **78**, 4272y (1973)].

Zur eindeutigen Festlegung der Konstitution von **3a–c** und **4** dienen die IR-Spektren (s. Tab.), die durch das Auftreten von zwei Carbonylbanden um  $1720$  und  $1660\text{ cm}^{-1}$  charakterisiert sind. Dies ist in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen an cyclischen Diacylaminoverbindungen<sup>13,14)</sup> und den IR-Spektren der bereits bekannten heterokondensierten Dioxypyrimidine<sup>7–9)</sup>.

Bei der Umsetzung des kürzlich beschriebenen<sup>1)</sup> 2-Amino-3-pyrrolcarbonsäure-*tert*-butylesters **5** mit Isocyanaten sollten nun in analoger Weise Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine entstehen. **5** addiert bereits bei Raumtemperatur 2 mol Benzylisocyanat (**2b**) zum Bisharnstoff **6**. Die Addition erfolgt bevorzugt an N-1 bzw. C-5, nicht aber an der 2-Aminogruppe. Dies ist aus den NMR-Spektren (s. Tab.) ersichtlich und auf das Vorliegen einer durch IR- und UV-Daten nachweisbaren starken Enamino-Carbonyl-Resonanz<sup>1)</sup> bei **5** zurückzuführen, wodurch eine verminderte Nucleophilie der 2-Aminogruppe resultiert. Offenbar trägt auch eine sterische Hinderung durch die raumerfüllende *tert*-Butylestergruppe dazu bei, daß die Aktivierungsenergie für den Angriff des Isocyanats in 1- und 5-Stellung geringer ist als für die Carbamoylierung der 2-Aminogruppe. **5** reagiert somit ähnlich einem unsubstituierten Pyrrol, das Isocyanate bekanntlich in der 2- bzw. 5-Position oder am Ringstickstoff addiert<sup>15,16)</sup>.



In Natriummethylat/Methanol wird die 1-Carbamoylgruppe leicht abgespalten unter Entstehung des Carbamoylpyrrols **7**.

Aus den obigen Resultaten läßt sich ablesen, daß die Addition des Isocyanats **2b** an die 2-Aminogruppe leichter erfolgen sollte, wenn der Enaminoester eine räumlich kleinere Estergruppe besitzt und ein elektronenziehender Rest in 4-Stellung die Elektronendichte an C-1 und C-5 verringert.

In der Tat addiert der von *Gewald*<sup>17)</sup> beschriebene 2-Amino-3,4-pyrroldicarbonsäureester **8** bei höheren Temperaturen 3 mol Isocyanat **2b** und liefert in befriedigender Ausbeute das auch an der 2-Aminogruppe carbamoylierte Produkt **9**. In 5proz. Kalilauge

<sup>13)</sup> R. A. Abramovitch, J. Chem. Soc. **1957**, 1413.

<sup>14)</sup> A. R. Kairitzky und P. J. Taylor in Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Bd. 4, S. 366ff., Academic Press, New York 1971.

<sup>15)</sup> A. Treibs und W. Ott, Liebigs Ann. Chem. **577**, 119 (1952).

<sup>16)</sup> E. P. Papadopoulos, J. Org. Chem. **37**, 351 (1972).

<sup>17)</sup> K. Gewald, M. Kleinert, B. Thiele und M. Hentschel, J. Prakt. Chem. **314**, 303 (1972).



In ätherischer Suspension reagiert **11** mit einem Überschuß der Isocyanate **2b–d** zu den Harnstoffen **12b–d**, die mit Natriummethylat/Methanol glatt in die 4-Aminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidone **13b–d** übergeführt werden.

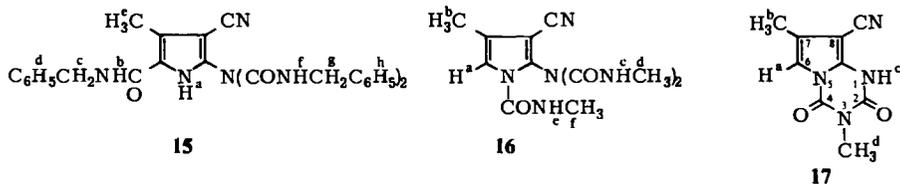
Die Konstitution von **12b–d** und **13b–d** wird durch die IR- und NMR-Spektren (s. Tab.) eindeutig belegt. So weisen die IR-Spektren von **13b–d** im Carbonylbereich eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit dem verwandten 3-Methylcytosin<sup>21)</sup> auf. Bei derartigen 4-Amino-2-oxopyrimidinen findet man durchweg zwei intensive Banden im Bereich von  $1660 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ . Angell<sup>22)</sup> deutet diese für die Cytosine als C=O-Valenz- und  $\text{NH}_2$ -Deformationsschwingungen.

Die NMR-Spektren von **13b–d** zeigen im Bereich von  $\tau = 3.1$  ein mit Deuterio-methanol austauschbares Signal für die  $\text{NH}_2$ -Protonen. Ein eventuelles Vorliegen in der tautomeren Struktur **B** kann aufgrund der chemischen Verschiebungen der Protonen  $\text{H}^b$  und  $\text{H}^c$  ausgeschlossen werden. Da bei Form **B** der aromatische Zustand des Pyrrolringes weitgehend aufgehoben wäre, sollten diese Protonen bei wesentlich höherem Feld absorbieren.

Daß bei **11** im Gegensatz zu **5** die Addition der Isocyanate **2b–d** an der Aminogruppe erfolgt, kann nicht überraschen, wenn man bedenkt, daß hier zum einen keine sterische Hinderung vorliegt und zum anderen eine Enaminonitril-Konjugation nach den IR- und UV-Daten von **11**<sup>1)</sup> ausgeschlossen werden kann.

Auch nach mehrstündigem Sieden in konz. Salzsäure sind die Aminopyrimidone **13b–d** nicht vollständig zu den Pyrimidindionen **14b–d** hydrolysierbar, und man erhält wechselnde Gemische aus **13** und **14**. Dies geht vor allem aus den IR-Spektren dieser Gemische hervor. Neben den Banden von **13b–d** treten zusätzliche intensive Absorptionen um  $1725 \text{ cm}^{-1}$  auf, die mit der Entstehung einer 2,4-Dioxopyrimidinstruktur (**14b–d**) zwanglos erklärbar sind. Diese unerwartete Stabilität von **13b–d** steht im Einklang mit der Beobachtung von Senga und Mitarbb.<sup>23)</sup>, daß das analoge 1,3-Dimethylcytosin gleichfalls nur unvollständig verseift werden kann.

Energischere Behandlung von **11** mit Isocyanaten führt erwartungsgemäß zur Addition mehrerer Moläquiv. Isocyanat. So erhält man aus **11** und **2b** (9 h,  $80^\circ\text{C}$ ) zu 17% das triscarbamoylierte Produkt **15**, während **2d** unter vergleichbaren Bedingungen 34% **16** liefert. Bei höheren Temperaturen bildet sich mit **2c** ein tief gefärbtes, sehr komplexes Produktgemisch (DC-Analyse).



Einen Konstitutionsbeweis für **15** und **16** liefern die NMR-Spektren (s. Tab.). Hier beobachtet man für **15** jeweils ein Triplett für die zwei  $\text{NH}^f$ -Protonen sowie für  $\text{NH}^b$  ( $\tau = 1.63, 1.23$ ). Nach Deuterierung erkennt man zwei getrennte Singulets für die  $4\text{CH}_2$ -

<sup>21)</sup> Sadtler Standard Spectra, Nr. 8547, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia 1972.

<sup>22)</sup> C. L. Angell, J. Chem. Soc. 1961, 504.

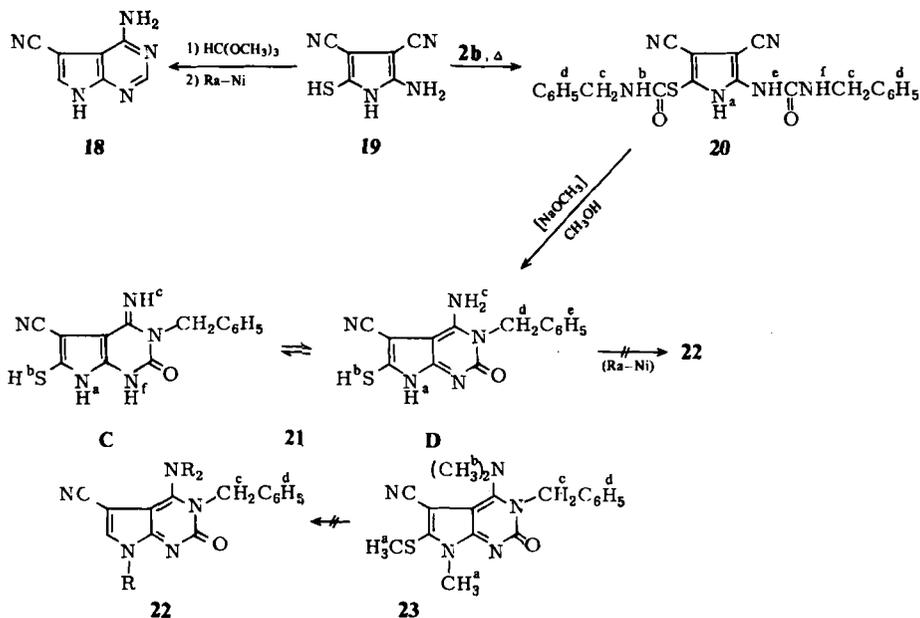
<sup>23)</sup> K. Senga, F. Yoneda und S. Nishigaki, J. Org. Chem. 36, 1829 (1971).

und die  $2\text{CH}_2$ -Protonen ( $\tau = 5.73, 5.65$ ). Ebenso zeigt **16** jeweils analoge Signale für  $\text{NH}^c$  und  $\text{CH}_3^d$  der beiden am Stickstoff befindlichen Carbamoylgruppen. Zusätzlich findet man das Signal des aromatischen Protons  $\text{H}^a$  ( $\tau = 2.92$ ).

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Angriffspunkte des dritten Moleküls Isocyanat bei **15** und **16** steht noch aus. Bei **15** könnte ein sterischer Effekt von Bedeutung sein, indem das voluminöse Benzylisocyanat durch die benachbarte Bis(benzylcarbamoyl)-aminogruppe an der Addition in 1-Stellung gehindert wird.

In verdünnter Natriummethylatlösung wird **16** unter Abspaltung von Methylamin und Hydrolyse des verbliebenen Carbamoylrestes in das Pyrrolo[1,2-*a*]-1,3,5-triazin **17** übergeführt. Dieser Ringschluß dürfte den ersten synthetischen Zugang zu diesem Ringgerüst darstellen, welches als Strukturbestandteil des Antibiotikums Viomycin<sup>24)</sup> bekannt ist. Ein gleichfalls denkbarer Ringschluß zum Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-Gerüst konnte nicht beobachtet werden. Die cyclische Imidstruktur von **17** wird durch das IR-Spektrum belegt, das im Carbonylbereich zwei intensive Banden ( $1750, 1710\text{ cm}^{-1}$ ) aufweist (s. Tab.). Mehrfache Versuche, auch **15** zu cyclisieren, sind nicht gelungen.

Taylor und Mitarb.<sup>5)</sup> synthetisierten erstmals das Aglycon **18** des Toyocamycins aus 2-Amino-5-mercapto-3,4-pyrroldicarbonitril (**19**)<sup>25)</sup> und Orthoameisensäure-trimethylester/Ammoniak und nachfolgende Desulfurierung. Wir haben versucht, **19** auch mit Isocyanaten zum Toyocamycin-Analogen **22** umzusetzen. **19** reagiert mit 2 Moläquiv. Benzylisocyanat (**2b**) und ergibt in guter Ausbeute den Harnstoff **20**. Die wesentlich größere Nucleophilie der Mercaptogruppe im Vergleich zum N-1 macht den Angriffsort des zweiten Moleküls Isocyanat verständlich.



<sup>24)</sup> J. R. Dyer, C. K. Kellogg, R. F. Nassar und W. E. Streetman, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 585.

<sup>25)</sup> W. J. Middleton, V. A. Engelhardt und B. S. Fisher, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2822 (1958); W. J. Middleton, *Org. Synth., Coll. Vol. 4*, 243 (1963).

Im IR-Spektrum von **20** fehlt die SH-Bande, die im Ausgangsmaterial einwandfrei zu beobachten ist. **20** läßt sich wie die oben beschriebenen Harnstoffe mit basischen Katalysatoren in guter Ausbeute zum Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin **21** ringschließen, das wie das von *Taylor* beschriebene<sup>5)</sup> Zwischenprodukt weder durch Umkristallisieren noch durch Sublimation gereinigt, jedoch als permethyliertes Derivat **23** identifiziert werden kann.

Wie bei **13b–d** findet man für **21** IR-Banden bei 1660 und 1610  $\text{cm}^{-1}$  sowie eine weitere Absorption bei 1690  $\text{cm}^{-1}$ , die man zwanglos deuten kann, wenn man **21** als tautomeres Gleichgewicht [C  $\rightleftharpoons$  D] formuliert. In der Iminofom C liegt die Carbonylgruppe unkonjugiert vor, und ihre Valenzschwingungsbande ist daher bathochrom verschoben. Ähnliche Werte sind z. B. für 1,3-Dimethylcytosin bekannt<sup>22)</sup> (C=O: 1681  $\text{cm}^{-1}$ ), das zwangsläufig in der Iminform vorliegt. Auch das UV-Spektrum deutet auf ein tautomeres Gleichgewicht hin. In Dimethylsulfoxid findet man zwei Banden bei 383 und 305 nm, die beim Vergleich mit **13b–d** den Tautomeren C bzw. D zugeordnet werden können. In 5proz. Natronlauge verschwindet die langwellige Absorption, und es erscheint lediglich eine Bande bei 328 nm. Hier scheint das Gleichgewicht durch Salzbildung völlig zugunsten von D verschoben worden zu sein. In diesem Sinne läßt sich ferner die ausschließliche Bildung des Dimethylierungsproduktes **23** in alkalischer Lösung erklären. **23** zeigt in seinen IR- und UV-Spektren die Eigenschaften des (fixierten) Tautomeren D (IR:  $\text{CO}_{\text{konj.}}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ ; UV: 326 nm; s. Tab.).

### Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine

2-Aminopyrrole wurden bereits früher erfolgreich zur Synthese von Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinen eingesetzt<sup>4)</sup>. *Sowell* und *Blanton*<sup>26)</sup> erhielten diesen Heterocyclus aus 2-Amino-3-pyrrolcarbonitril und Bromacetophenon. *Shvedov* und Mitarbb.<sup>27)</sup> setzten zur Darstellung dieses Strukturtyps 2-Amino-3-pyrrolcarbonitrile mit  $\beta$ -Diketonen oder Acetessigestern um.

Auch die hier beschriebenen Pyrrol-enaminoester und -nitrile **5**, **8** und **11** zeigen eine ähnliche Reaktivität und bilden mit Acetylaceton und basischen Katalysatoren glatt die entsprechenden Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine **24a–c**.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
<b>24 a</b>	CH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		
<b>b</b>	CH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	CN		
<b>c</b>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>b</sup> CH <sub>3</sub> <sup>c</sup>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <sup>b</sup> CH <sub>3</sub> <sup>c</sup>		

**25:** X = O, NH

Ähnlich dem Reaktionsverhalten des 2-Amino-3-indolcarbonsäureesters<sup>28)</sup> findet auch hier kein Ringschluß über die Enaminocarbonylgruppierung statt, etwa unter Bildung des Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidins **25**. Ringschlußversuche mit anderen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen, wie Benzoylacetone oder Acetessigestern, blieben ohne Erfolg.

<sup>26)</sup> J. W. Sowell und C. DeWitt Blanton, J. Heterocycl. Chem. **10**, 287 (1973).

<sup>27)</sup> V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, L. B. Altukhova und A. N. Grinev, Khim. Geterosikl. Soedin. **1970**, 428 [C. A. **73**, 25403 (1970)].

<sup>28)</sup> H. Wamhoff und B. Wehling, Chem. Ber. **108**, 2107 (1975).

Tab.: Spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen, NMR (TMS  $\tau = 10$ ), IR in KBr [ $\text{cm}^{-1}$ ]

Verb.	Lösungs- mittel	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	V <sub>NH<sub>2</sub>,NH</sub>	V <sub>C=N</sub>	V <sub>C=O<sub>t</sub></sub>	V <sub>C=O<sub>it</sub></sub>	Ring- schw.
3a	TFE	6.00 t $J = 8.5 \text{ Hz}$	7.11 t	2.02 bis 2.97 m	—	— <sup>a)</sup>	2.50 bis 2.97 m	7.55 s	—	3260 3200	—	1715	1660	1640
3b	CDCl <sub>3</sub>	6.25 t $J = 8.5 \text{ Hz}$	7.31 t	5.02 s	2.65 bis 2.91 m	1.08 m	2.32 bis 2.92 m	7.55 s	—	3320 3255	—	1720	1660	1650
3c	CDCl <sub>3</sub>	6.21 t $J = 8.5 \text{ Hz}$	7.30 t	4.76 s	6.61 s	1.00 s	2.33 d 2.73 d $J = 8 \text{ Hz}$	7.55 s	—	3250 3210	—	1720	1660	1640
4	TFE	5.95 m	7.10 m	4.94 s	2.75 s	—	—	—	—	3360	—	1720	1645	1600
6	[D <sub>6</sub> ]DMSO	1.92 t $J = 6 \text{ Hz}$	5.63 d 5.68 d	2.80 m	7.80 s	8.53 s	3.63 s	1.40 t $J = 6 \text{ Hz}$	—	3460 3340 3205	—	1690	1660	1620
7	[D <sub>6</sub> ]DMSO	2.40 t $J = 6 \text{ Hz}$	5.63 d	2.81 s	7.62 s	8.53 s	4.28 s	0.00 s	—	3470 3360 3240	—	1650	—	1610
9	[D <sub>6</sub> ]DMSO	1.68 t $J = 6 \text{ Hz}$	5.60 bis 6.00 m	2.80 bis 2.90 m	5.60 bis 6.00 m	8.75 t 8.9 t $J = 6 \text{ Hz}$	1.09 m	—	—	3360 3290 3250	—	1735	1700 1655	1605
10	[D <sub>6</sub> ]DMSO	-1.10 m	3.47 d $J = 3 \text{ Hz}$	3.78 d	5.01 s	2.81 s	-1.10 m	—	—	3180	—	1710	1685	1625
12b	[D <sub>6</sub> ]DMSO	3.90 m	8.02 s -0.80 s	-0.80 s	3.18 t $J = 6 \text{ Hz}$	5.72 d	2.80 s	1.00 s	—	3400 3360 3320	2210	1680	—	1625
12c	[D <sub>6</sub> ]DMSO	3.83 m	8.01 s	-0.85 m	2.68 t $J = 7 \text{ Hz}$	5.52 d	6.83 s	0.97 s	—	3370 3330	2215	1690	—	1620
12d	[D <sub>6</sub> ]DMSO	3.89 m	8.00 s	-0.73 m	3.78 q $J = 5 \text{ Hz}$	7.35 d	—	1.07 s	—	3390 3340	2210	1690	—	1620
13b	[D <sub>6</sub> ]DMSO	-0.20 m	3.71 m	7.78 s	3.17 m	4.75 s	2.87 s	—	—	3490 3120	—	1660	—	1620 <sup>b)</sup> 1540
13c	[D <sub>6</sub> ]DMSO	-0.26 m	3.72 m	7.78 s	3.16 m	4.58 s	6.75 s	—	—	3360 3200 3140	—	1650	—	1630 <sup>b)</sup> 1550

Tab. (Fortsetzung)

Verb.	Lösungs- mittel	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	V <sub>NH<sub>2</sub>,NH</sub>	V <sub>C=N</sub>	V <sub>C=O<sub>1</sub></sub>	V <sub>C=O<sub>2</sub></sub>	Ring- schw.
13d	[D <sub>6</sub> ]DMSO	-0.12 m	3.76 m	7.78 s	3.12 m	6.68 s	-	-	-	3600 3350 3200	-	1660	-	1630 <sup>b)</sup> 1550
15	[D <sub>6</sub> ]DMSO	1.63 m	1.23 t <i>J</i> = 6 Hz	5.65 d	2.78 s	7.88 s	1.63 t <i>J</i> = 6 Hz	5.73 d	2.82 s	3310	2230	1710	1670	1540
16	[D <sub>6</sub> ]DMSO	2.92 s	7.91 s	2.33 q <i>J</i> = 5 Hz	7.40 d	1.92 q <i>J</i> = 5 Hz	7.33 d	-	-	3400 3320 3280	2230	1730	1710 1670	1540
17	[D <sub>6</sub> ]DMSO	3.22 s	7.96 s	-2.52 m	6.83 s	-	-	-	-	3180	2230	1750	1710	1630
20	[D <sub>6</sub> ]DMSO	0.52 s	3.00 t <i>J</i> = 6 Hz	5.70 d	2.78 s	-2.53 s	1.10 t <i>J</i> = 6 Hz	-	-	3335 3220	2230	1680	1650	1605
21	[D <sub>6</sub> ]DMSO	-	-	-	4.78 s	2.81 s	-	-	-	3445 3325 3140	2200	1690	1660	1610
23	[D <sub>6</sub> ]DMSO	6.65 s	6.91 s	4.87 s	2.90 m	-	-	-	-	-	2210	1660	-	1620
24a	CDCl <sub>3</sub>	3.32 s	7.45 s	8.38 s	7.56 s	3.65 s	-	-	-	-	-	1675	-	1625
24b	CDCl <sub>3</sub>	3.28 s	7.60 s	-	7.49 s	3.60 s	-	-	-	-	2200	-	-	1625
24c	CDCl <sub>3</sub>	2.68 s	5.61 q 5.69 q <i>J</i> = 7 Hz	8.62 t	7.48 s	3.58 s	-	-	-	-	-	1725	1700	1625

a) Wird vom Lösungsmittelsignal verdeckt.

b) NH<sub>2</sub>-Deformationsschwingung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für Sachbeihilfen, der BAYER AG für die Überlassung von Isocyanaten. B. W. dankt dem Lande Nordrhein-Westfalen für ein Promotionsstipendium.

## Experimenteller Teil

Für die spektroskopischen Untersuchungen dienten folgende Geräte: IR: Perkin-Elmer 237, 221 und 157 G; NMR: Varian A 60 und Hitachi-Perkin-Elmer R 24; UV: Cary 15; MS: MS 9 der AEI. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt von dem Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

### A) Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

#### I. Umsetzungen mit dem Pyrrolin-enaminoester 1

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **3a**–**c**: 2.96 g (10 mmol) **1**<sup>10)</sup> werden mit 16 mmol **2a**–**c** versetzt und 20 h auf 80–100°C erhitzt. Anschließend wird mit 200 ml 5proz. Kaliumhydroxid kurz aufgeköcht und heiß filtriert. Das Filtrat wird mit Eisessig angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

**3-Phenyl-7-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4(3H,5H)-dion (3a)**: Ausb. 2.0 g (52%), farblose Prismen vom Schmp. 227–228°C (Äthanol). – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 292 nm (4.14)

$C_{19}H_{17}N_3O_4S$  (383.4) Ber. C 59.51 H 4.47 N 10.96 Gef. C 59.16 H 4.50 N 10.98

**3-Benzyl-7-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4(3H,5H)-dion (3b)**: Ausb. 2.2 g (55%), farblose Kristalle vom Schmp. 192–193°C (Methanol). – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 290 nm (4.13).

$C_{20}H_{19}N_3O_4S$  (397.4) Ber. C 60.44 H 4.82 Gef. C 59.96 H 4.81

**3-Methoxymethyl-7-tosyl-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4(3H,5H)-dion (3c)**: Ausb. 1.67 g (47%), farblose Nadeln vom Schmp. 183–185°C (Äthanol). – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 287 nm (4.46).

$C_{15}H_{17}N_3O_5S$  (351.4) Ber. C 51.27 H 4.88 Gef. C 51.14 H 4.72

**3-Benzyl-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4(3H,5H)-dion (4)**: 1.0 g (2.5 mmol) **3b** werden in 50 ml Eisessig/konz. Schwefelsäure (50 : 50) 20 h bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf 200 g Eis, filtriert vom Unlöslichen und neutralisiert mit festem Natriumhydroxid. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 200 mg (33%) farblose Kristalle vom Schmp. 259–260°C. – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 281 nm (4.28).

$C_{13}H_{13}N_3O_2$  (243.3) Ber. C 64.18 H 5.38 Gef. C 64.54 H 5.29

#### II. Umsetzungen mit dem Pyrrol-enaminoester 5

**2-Amino-1,5-bis(benzylcarbamoyl)-4-methyl-3-pyrrolcarbonsäure-tert-butylester (6)**: 1.5 g (7.6 mmol) **5**<sup>14)</sup> werden mit 2.5 ml **2b** 4 h auf 60°C erhitzt. Dann gibt man 30 ml absol. Äthanol zu und kocht unter Rückfluß, bis sich der Rückstand gelöst hat. Beim Abkühlen fallen 825 mg (23) feine farblose Nadeln aus, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 179–180°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 295, 219 nm (4.16, 4.53).

$C_{26}H_{30}N_4O_4$  (462.5) Ber. C 67.51 H 6.54 N 12.11 Gef. C 67.50 H 6.48 N 12.06

**2-Amino-5-benzylcarbamoyl-4-methyl-3-pyrrolcarbonsäure-tert-butylester (7)**: Zu einer Lösung von 1.0 g (43.5 mmol) Natrium in 20 ml absol. Methanol gibt man 360 mg (0.78 mmol) **6** und kocht 4 h unter Rückfluß. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 80 ml Eiswasser versetzt. Man säuert mit Essigsäure an und saugt den Niederschlag ab. Chromato-

graphie an Kieselgel (Petroläther/Essigester/Methanol 15:2:1) liefert 130 mg (50%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 207–208°C (Isopropylalkohol). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 307, 270 nm (4.35, 4.10).

$C_{18}H_{23}N_3O_3$  (329.4) Ber. C 65.63 H 7.04 Gef. C 65.74 H 6.90 Mol.-Masse 329 (MS)

### III. Umsetzung mit dem Pyrroldicarbonsäureester 8

1,5-Bis(benzylcarbamoyl)-2-(3-benzylureido)-3,4-pyrroldicarbonsäure-diäthylester (9): 2.0 g (8.8 mmol) 8<sup>17)</sup> werden mit 5 ml 2b 9 h auf 120°C erhitzt. Dann gibt man 30 ml absol. Äthanol zu und läßt abkühlen. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. 2.4 g (44%) farblose Kristalle vom Schmp. 139°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 248 nm (3.84).

$C_{34}H_{35}N_5O_7$  (625.7) Ber. C 65.27 H 5.64 N 11.19 Gef. C 65.04 H 5.49 N 11.06

3-Benzyl-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4(3H,7H)-dion (10): 2.0 g (3.2 mmol) 9 werden in 200 ml 5proz. Kaliumhydroxid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert und säuert das Filtrat mit Essigsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 700 mg (91%), farblose Plättchen; Schmp. >300°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 272, 240 nm (3.84, 3.87).

$C_{13}H_{11}N_3O_2$  (241.2) Ber. C 64.72 H 4.60 Gef. C 64.65 H 4.53 Mol.-Masse 241 (MS)

### IV. Umsetzungen mit dem Pyrrol-enaminonitril 11

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Harnstoffe 12b–d: 2.0 g (16.5 mmol) 11<sup>1, 18)</sup> werden in 50 ml absol. Äther suspendiert und 5 ml 2b–d zugegeben. Man kocht 5 h unter intensivem Rühren unter Rückfluß, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit absol. Äther und kristallisiert aus Äthanol um.

2-(3-Benzylureido)-4-methyl-3-pyrrolcarbonitril (12b): Ausb. 2.0 g (48%), schwach rosa Kristalle vom Schmp. 230–231°C (Zers.). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 266, 227 nm (4.10, 4.02).

$C_{14}H_{14}N_4O$  (254.3) Ber. C 66.12 H 5.55 Gef. C 66.51 H 5.44

2-[3-(Methoxymethyl)ureido]-4-methyl-3-pyrrolcarbonitril (12c): Ausb. 1.2 g (35%), hellrote Kristalle vom Schmp. 195°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 265, 226 nm (4.12, 4.00).

$C_9H_{12}N_4O_2$  (208.2) Ber. C 51.91 H 5.81 Gef. C 51.91 H 5.74

4-Methyl-2-(3-methylureido)-3-pyrrolcarbonitril (12d): Ausb. 2.3 g (78%), farblose Kristalle vom Schmp. 245°C (Zers.). – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 266 nm (4.10).

$C_8H_{10}N_4O$  (178.2) Ber. C 53.92 H 5.66 Gef. C 53.52 H 5.64

Allgemeine Vorschrift zum Ringschluß von 12b–d: 1.0 g 12 wird in einer Lösung von 0.5 g (43.5 mmol) Natrium in 100 ml Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol um.

4-Amino-3-benzyl-5-methyl-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2(7H)-on (13b): Ausb. 750 mg (75%) hellrote Kristalle vom Schmp. 251°C (Zers.). – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 322 nm (3.92).

$C_{14}H_{14}N_4O$  (254.3) Ber. C 66.12 H 5.55 Gef. C 65.73 H 5.47 Mol.-Masse 254 (MS)

4-Amino-3-methoxymethyl-5-methyl-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2(7H)-on (13c): Ausb. 580 mg (58%), farblose Kristalle vom Schmp. 246°C (Zers.). – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 328 nm (3.89).

$C_9H_{12}N_4O_2$  (208.2) Ber. C 51.91 H 5.81 Gef. C 51.41 H 5.79 Mol.-Masse 208 (MS)

**4-Amino-3,5-dimethyl-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2(7H)-on (13d):** Ausb. 650 mg (65%), hellrote Kristalle vom Schmp. 280–282°C. – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 320 nm (3.85).

$C_8H_{10}N_4O$  (178.2) Ber. C 53.92 H 5.66 Gef. C 53.56 H 5.77 Mol.-Masse 178 (MS)

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Harnstoffe 15, 16:* 2.0 g (16.5 mmol) **11** werden mit 15 ml **2b**, **d** 9 h auf 80 bzw. 60°C erhitzt. Dann gibt man 40 ml absol. Äthanol zu, kocht kurz auf und läßt über Nacht abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

**5-Benzylcarbamoyl-2-[bis(benzylcarbamoyl)amino]-4-methyl-3-pyrrolocarbonitril (15):** Ausb. 1.5 g (17%), farblose Kristalle vom Schmp. 144°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 nm (4.08).

$C_{30}H_{28}N_6O_3$  (520.6) Ber. C 69.21 H 5.42 Gef. C 69.01 H 5.32

**2-[Bis(methylcarbamoyl)amino]-4-methyl-1-methylcarbamoyl-3-pyrrolocarbonitril (16):** Ausb. 1.65 g (34%), farblose Kristalle; Subl. >187°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 239 nm (4.05).

$C_{12}H_{16}N_6O_3$  (292.3) Ber. C 49.31 H 5.52 Gef. C 49.40 H 5.50

*Ringschluß von 16:* 1.0 g (3.4 mmol) **16** wird in einer Lösung von 0.5 g (21.7 mmol) Natrium in 100 ml Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 70 ml 3proz. Salzsäure aufgenommen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, getrocknet und bei 150°C/0.05 Torr sublimiert. Man erhält 250 mg (36.2%) **3,7-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]-1,3,5-triazin-8-carbonitril (17)** als farblose Kristalle. Subl. >260°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 267 nm (3.93).

$C_9H_8N_4O_2$  (204.2) Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44

Gef. C 53.10 H 3.91 N 27.23 Mol.-Masse 204 (MS)

#### V. Umsetzungen mit dem 3,4-Pyrroldicarbonitril 19

**2-Benzylcarbamoylthio-5-(3-benzylureido)-3,4-pyrroldicarbonitril (20):** 1.0 g (6.1 mmol) **19**<sup>25)</sup> wird mit 7.5 ml **2b** 9 h auf 80°C erhitzt. Dann gibt man 60 ml absol. Äthanol zu und läßt kurz aufkochen. Der beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. 1.9 g (72%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 185°C (Zers.). – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 333, 308 nm (4.03, 4.00).

$C_{22}H_{18}N_6O_2S$  (430.5) Ber. C 61.38 H 4.21 S 7.45 Gef. C 61.24 H 4.12 S 7.62

**4-Amino-3-benzyl-6-mercapto-2-oxo-3,7-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril-monohydrat (D · H<sub>2</sub>O) bzw. 3-Benzyl-4-imino-6-mercapto-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril-monohydrat (C · H<sub>2</sub>O) (21):** 1.25 g (2.9 mmol) **20** werden in einer Lösung von 0.7 g (30.4 mmol) Natrium in 125 ml Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 100 ml 3proz. Salzsäure aufgenommen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und in viel Methanol ausgekocht. 0.8 g (ca. 88%) gelbes Pulver vom Schmp. >300°C. – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) 383, 305 nm (4.13, 3.94). – UV (5proz. Natronlauge):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 328 nm (3.95).

$C_{14}H_{11}N_5OS \cdot H_2O$  (315.4) Ber. C 53.31 H 4.15 S 10.17 Gef. C 53.60 H 3.88 S 10.70

**3-Benzyl-4-dimethylamino-7-methyl-6-methylthio-2-oxo-3,7-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril (23):** 3.0 g (9.5 mmol) **21** in 150 ml 5proz. Natronlauge erhitzt man mit 20 ml Methyljodid 9 h auf 50°C, entfernt das überschüssige Methyljodid i. Vak., saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 2.5 g (74%), farblose Kristalle vom Schmp. 205–207°C. – UV (DMSO):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 326 nm (4.50).

$C_{18}H_{19}N_5OS$  (353.4) Ber. C 61.18 H 5.42 S 9.07 Gef. C 60.32 H 5.24 S 9.16

B) Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von **24a, b**: Zu einer siedenden Lösung von 10 mmol Piperidin oder Triäthylamin und 0.75 g (7.5 mmol) Acetylaceton in 5 ml Äthanol tropft man langsam eine Lösung von 5 mmol **5** bzw. **11** in 10 ml Äthanol. Anschließend wird noch 4 h unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

2,4,7-Trimethylpyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-8-carbonsäure-*tert*-butylester (**24a**): Ausb. 650 mg (50%), farblose Nadeln vom Schmp. 207–209°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 347, 307, 296, 266, 258, 232 nm (3.72, 3.88, 3.84, 4.27, 4.24, 4.46).

$C_{15}H_{20}N_2O_2$  (260.3) Ber. C 69.20 H 7.74 N 10.76 Gef. C 69.24 H 7.71 N 10.74

2,4,7-Trimethylpyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-8-carbonitril (**24b**): Ausb. 580 mg (62%), feine farblose Nadeln vom Schmp. 247–248°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 344, 301, 290, 257, 249, 230 nm (3.72, 3.82, 3.82, 4.36, 4.35, 4.59).

$C_{11}H_{11}N_3$  (185.2) Ber. C 71.34 H 5.99 Gef. C 71.42 H 5.85

2,4-Dimethylpyrrolo[1,2-*a*]pyrimidin-7,8-dicarbonsäure-diäthylester (**24c**): 0.57 g (2.5 mmol) **8** werden in einer Lösung von 0.3 g (3 mmol) Acetylaceton und 0.5 ml Triäthylamin in 10 ml Äthanol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. 450 mg (62%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 134–135°C. – UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 343, 299, 288, 245, 239, 221 nm (3.69, 3.73, 3.77, 4.59, 4.52, 4.52).

$C_{15}H_{18}N_2O_4$  (290.3) Ber. C 62.06 H 6.24 Gef. C 62.02 H 6.17

[16/76]