

Chem. Ber. **118**, 4473–4485 (1985)

Heterocyclische β -Enaminoester, 38¹⁾

Vergleichende Untersuchungen an heterocyclischen β -Enaminonitrilen. Synthese heterokondensierter Pyrimidine

Heinrich Wamhoff* und Heinz-Albrecht Thiemiq²⁾

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

Eingegangen am 6. Februar 1985

β -Enaminonitrile der Furan- (**1a–e**), Thiophen- (**2**) und Pyrrolreihe (**3**) entstehen aus Malonodinitril und Oxirane, Thiiran und *N*-Tosylaziridin in Gegenwart von Basen; im letzteren Falle erhält man je nach den Bedingungen auch (1:2)- (Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin **4**) und (2:1)-Addukte (2,7-Diazaspiro[4.4]nonan **5**). ¹³C-NMR-Daten zeigen signifikante Unterschiede in der Elektronenverteilung im Vergleich zu den analogen Enaminoestern. Isocyanate führen unter Heterocyclisierung zu den 4-Amino-2-oxofuro- (**12a–l**), -thieno- (**13a, b**) und -pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen (**14a, b**). Einige für heterocyclische β -Enaminoester typische Reaktionen bleiben bei **1–3** aus. Das Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin **4** ergibt mit Phenylisocyanat ein Pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin (**18**).

Heterocyclic β -Enamino Esters, 38¹⁾

Comparative Investigations on Heterocyclic β -Enamino Nitriles. Synthesis of Heterocondensed Pyrimidines

β -Enamino nitriles of the furan- (**1a–e**), thiophene- (**2**), and pyrrole series (**3**) are obtained from malonodinitrile and oxiranes, thiirane, and *N*-tosylaziridine in the presence of bases; depending on the reaction conditions in the latter case also (1:2)- (pyrrolo[2,3-*b*]pyridine **4**) and (2:1)-adducts (2,7-diazaspiro[4.4]nonane **5**) are obtained. ¹³C NMR data reveal significant differences of the electron distribution in comparison to the enamine ester analogs. With isocyanates heterocyclization occurs to give 4-amino-2-oxofuro- (**12a–l**), -thieno- (**13a, b**), and -pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines (**14a, b**). Some reactions typical for heterocyclic β -enamino esters fail with **1–3**. The pyrrolo[2,3-*b*]pyridine **4** is converted with phenyl isocyanate into the pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **18**.

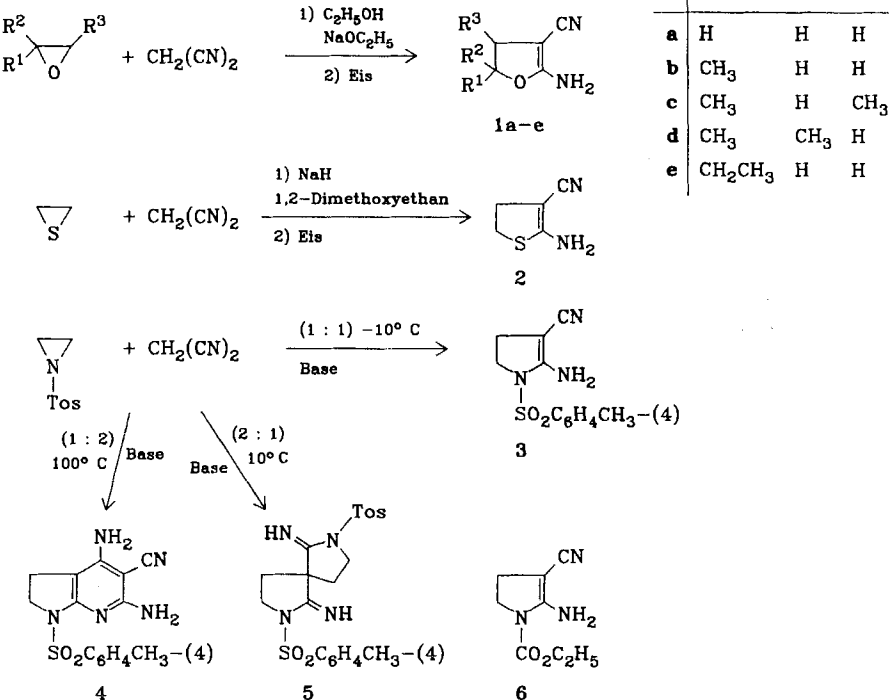
Heterocyclische β -Enaminoester verdanken ihren Synthoncharakter ihrer vielseitigen Einsetzbarkeit zur Darstellung neuartiger heterokondensierter Systeme; hierüber haben wir in zwei zusammenfassenden Arbeiten berichtet^{1,3)}. Bis jetzt stehen noch vergleichende Untersuchungen an heterocyclischen β -Enaminonitrilen aus.

I. Synthese

Die für diese Untersuchungen benötigten Ausgangsverbindungen sind zum Teil beschrieben; einige in der Patentliteratur angegebene Darstellungen bedürfen der

Modifizierung. Die 2-Amino-4,5-dihydro-3-furancarbonitrile **1a–e** werden ähnlich Lit.⁴⁾ dargestellt (Lit.-Ausb. 91%⁴⁾ von **1a** nicht reproduzierbar). 2-Amino-4,5-dihydro-3-thiophencarbonitril (**2**) entsteht analog aus Thiran und Malonodinitril⁵⁾.

Schema 1



Bei Syntheserversuchen zum 2-Amino-4,5-dihydro-1-tosyl-3-pyrrolcarbonitril (**3**) aus *N*-Tosylaziridin⁶⁾ und Malonodinitril erhält man, anders als bei dem kürzlich beschriebenen 2-Amino-3-cyan-4,5-dihydro-1-pyrrolcarbonsäure-ethylester (**6**)⁷⁾, je nach den Reaktionsbedingungen das gewünschte (1:1)-Addukt **3**, ein (1:2)-Addukt: 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin **4** oder ein (2:1)-Addukt: 2,7-Ditosyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1,6-diimin (**5**). (Die 1-Tosylaziridin-Synthese⁸⁾ wurde bedeutend verbessert.) Spektroskopische Daten von **1a–e** und **2–5** siehe Tabellen 1 und 2.

2:1-Additionsprodukte des Typs **5** sind aus der Reaktion von Oxiranen⁹⁾ und 1-(Phenylsulfonyl)aziridin¹⁰⁾ mit Malonsäureestern bekannt.

II. Vergleich heterocyclische β -Enaminoester/ β -Enaminonitrile

Bekanntlich besitzt die Nitrilfunktion im Vergleich zur Estergruppe einen stärkeren elektronenziehenden Effekt¹¹⁾; dies wird auch beim Vergleich der ¹³C-NMR-Daten der Enaminoester **7a–d**, **8** und **9**^{1,12)} mit den Enaminonitrilen **1a–e**, **2** und **3** deutlich (siehe Tab. 2).

Tab. 1. UV-, IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen 1–5

Verb.	UV(CHCl ₃) λ_{max} [nm] (lg ϵ)	IR(KBr) [cm ⁻¹]			$^1\text{H-NMR}$ (Solvens: $\underline{1}$ $\underline{2}=\underline{3}$, $\underline{4}$ und $\underline{5}$ CDCl ₃ ; $\underline{2}$ und $\underline{4}$ DMSO; δ -Werte, J [Hz] in Klammern)							
		NH ₂	C=N	C=C	4-H	5-H	6-H	7-H	7,7'-H	8,8'-H	10-H	15-H
<u>1b</u>	249(2.99)	3420 3320 1635	2170	1585	3.10dd* 2.55dd	4.5-5.0m	1.35d (7)					4.90s
<u>1c</u>	241(3.41)	3395 3330 1645	2170	1593	2.9-3.4m	4.6-5.1m	1.33d (7)	1.06d (7)				4.80s
<u>1d</u>	240(3.39)	3425 3330 1655	2180	1600	2.65s		1.40s	1.40s				4.80s
<u>1e</u>	255(4.12)	3400 3330 1640	2180	1595	2.85dd* 2.45dd	4.30-4.87m	1.52q (7)	0.93t (7)				5.00s
<u>2</u>	277(4.08)	3410 3330	2180	1630 1570	2.8-3.0m	3.1-3.4m						4.70s
<u>3</u>	230(3.79) ⁺ 270(3.99) ⁺ 285(4.04)	3450 3350	2200	1635 1600	2.36t (8)	3.69t (8)			7.83d (8)	7.51d (8)	2.44s	6.80s
<u>4</u>	223(4.26) ⁺ 242(4.06) ⁺ 264(5.64) ⁺ 318(4.02)	3465 3380	2210	1625 1595	2.65t (8)	3.89t (8)			8.00d (8)	7.34d (8)	2.35s	6.39s
<u>5</u>	236(4.37)	3320		1595	2.16 ^a _b 1.80 ^b	3.5-4.0m			7.68d	7.30d	2.47s	8.51s

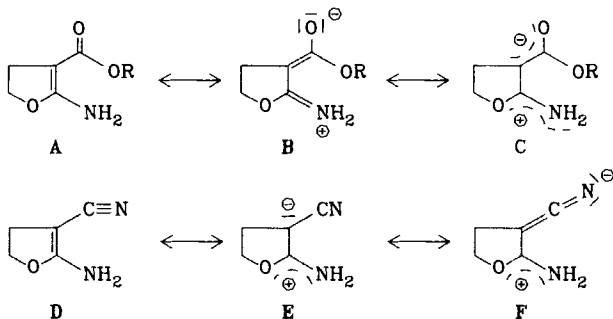
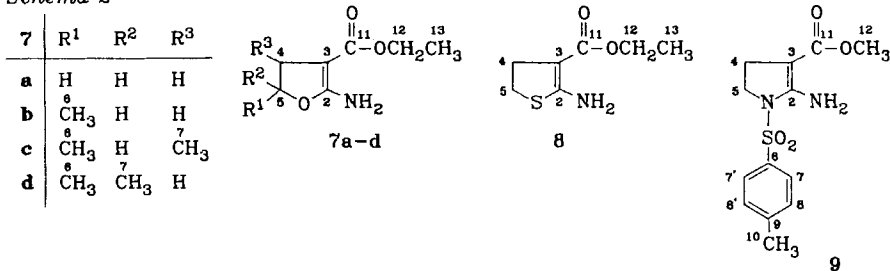
* 1b; ABX-System mit $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, $J_{\text{AX}} = 8$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6$ Hza) $J_{\text{BB}'} = 13$ Hz, $J_{\text{BA}'} = 7$ Hz, $J_{\text{BA}} = 4$ Hz1e; ABX-System mit $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9$ Hz, $J_{\text{BX}} = 8$ Hzb) $J_{\text{BB}'} = 13$ Hz, $J_{\text{BA}'} = J_{\text{B}'\text{A}} = 8.5$ Hz.

+ Schulter

Tab. 2. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten der Verbindungen 1–5 und 7–9 (Solvens: 1e, 2, 5, 7a–d, 8 und 9 CDCl₃; 1a–d, 3 und 4 DMSO; δ -Werte, J [Hz] in Klammern)

Verb.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14
<u>1a</u>	168.7s	47.1s	26.5t (134.6)	70.0t (149.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	120.3s
<u>1b</u>	167.8s	46.5s	35.6t (135.5)	78.7t (151.0)	21.9q (127.7)	—	—	—	—	—	—	—	120.3s
<u>1c</u>	167.3s	54.8s	38.4q (130.9)	81.2d (150.1)	14.8q	14.8q	—	—	—	—	—	—	120.0s
<u>1d</u>	166.8s	46.2s	41.3t	86.3s	27.6q (130)	27.6q (130)	—	—	—	—	—	—	120.4s
<u>1e</u>	167.6s	49.6s	33.6t	84.6d	28.1t	8.7q	—	—	—	—	—	—	119.9s
<u>2</u>	164.2s	65.2s	31.3t	33.4t	—	—	—	—	—	—	—	—	118.8s
<u>3</u>	154.8s	57.5s	24.1t	48.4t	132.8s	130.2d	127.5d	145.1s	21.0q	—	—	—	118.8s
<u>4</u>	161.5s	93.5s	22.0t	48.5t	134.6s	129.2d	128.3d	143.9s	20.9q	153.3s	68.8s	157.3s	117.0s
<u>5</u>	162.1s	55.5s	29.8s	46.8t	134.2s	129.7d	127.3d	145.1s	21.7q	—	—	—	—
<u>7a</u>	168.1s	73.6s	27.5t	70.7t	—	—	—	—	—	168.1s	58.7t	14.9q	—
<u>7b</u>	166.1s	72.7s	34.1t	79.1d	21.5q	—	—	—	—	167.4s	58.2t	14.6q	—
<u>7c</u>	167.6s	80.6s	37.1d (135.6)	82.3d (143.0)	14.4q (126.4)	13.8q (126.4)	—	—	—	168.3s	58.0t (144.0)	14.4q (126.4)	—
<u>7d</u>	167.0s	73.6s	40.9t	87.6t	28.3q	28.3q	—	—	—	169.1s	58.8t	14.9q	—
<u>8</u>	165.5s	92.3s	29.3t	31.6t	—	—	—	—	—	168.7s	58.4t	12.9q	—
<u>9</u>	154.5s	80.4s	23.3t	50.3t	133.4s	127.6d	130.0d	145.0s	21.5q	168.2s	47.8q	—	—

Schema 2



Besonders auffallend ist die Verschiebungsdifferenz des jeweiligen C-3 um durchschnittlich 27 ppm zu höherem Feld beim Übergang von Enaminoester zu Enaminonitril. Die Verschiebungswerte dieser C-Atome 3 nähern sich damit deutlich dem Bereich gesättigter C-Atome¹³; diese Hochfeldverschiebung wird dadurch erklärt, daß für die Enaminoester bzw. -nitrile die deutlich unterschiedlichen Grenzformen **B** bzw. **E** maßgeblich an der Mesomerie im Chromophor beteiligt sind. Ferner läßt sich aus diesen Daten ablesen, daß bei den Enaminonitrilen die 2,3-Doppelbindung stärker polarisiert ist als bei den analogen Estern. Erwartungsgemäß zeigen **1a–e**, **2** und **3** in ihren IR-Spektren nicht die für heterocyclische β -Enaminoester typischen Gruppenfrequenzen¹⁴. Aus diesen Befunden lassen sich signifikante Unterschiede im chemischen Verhalten dieser Verbindungsklassen erwarten.

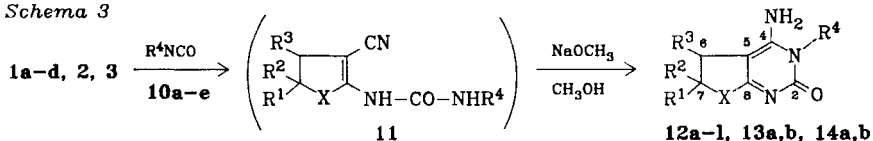
III. Furo-, Thieno- und Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

Ähnlich den heterocyclischen β -Enaminoestern^{1,3} reagieren die β -Enaminonitrile **1a–d**, **2** und **3** glatt mit den Isocyanaten **10a–e** zu den intermediären Harnstoffstoffen **11**, die mit Natriummethylat/Methanol zu den 4-Amino-2-oxofuro-(**12a–l**), -thieno- (**13a, b**) und -pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen (**14a, b**) ringgeschlossen werden.

In einigen Fällen kristallisieren die intermediären Harnstoffderivate **11** spontan aus oder werden nach Addition weiterer Isocyanatmoleküle als Feststoffe (wie z. B. **15–17**) isoliert. Unter den Bedingungen des basischen Ringschlusses ent-

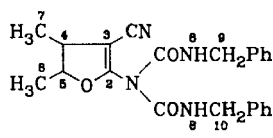
stehen sodann unter Abspaltung der zusätzlichen Carbamoylreste die gewünschten heterokondensierten Pyrimidine **12i**, **14a, b**.

Schema 3

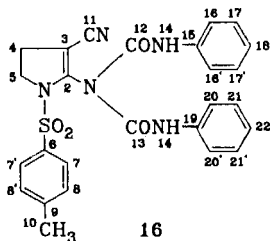


10	a	b	c	d	e
R ⁴	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄

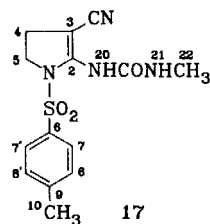
	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
12a	O	²¹ CH ₃	H	H	⁹ CH ₃	12i	O	²¹ CH ₃	²² CH ₃	H		
b	O	²¹ CH ₃	H	H		j	O	²¹ CH ₃	H	²³ CH ₃	⁹ CH ₃	
c	O	²¹ CH ₃	H	H		k	O	²¹ CH ₃	H	²³ CH ₃		
d	O	²¹ CH ₃	H	H		l	O	²¹ CH ₃	H	²³ CH ₃		
e	O	²¹ CH ₃	H	H		13a	S	H	H	H	⁹ CH ₃	
f	O	H	H	H	⁹ CH ₃	b	S	H	H	H		
g	O	H	H	H		14a			H	H	H	⁹ CH ₃
h	O	²¹ CH ₃	²² CH ₃	H	⁹ CH ₃	b	N	H	H	H		
							Tos					



15



16



17

Die Konstitutionen von **12**–**17** werden durch die spektroskopischen Daten gesichert; sie stimmen in allen wesentlichen Punkten mit den aus den Enaminonestern **7a**–**d**, **8** und **9** schon früher dargestellten heterokondensierten Pyrimidinen^{15,16} überein (siehe Tabellen 3–5).

Tab. 3. UV- und IR-Daten von **12**–**18**

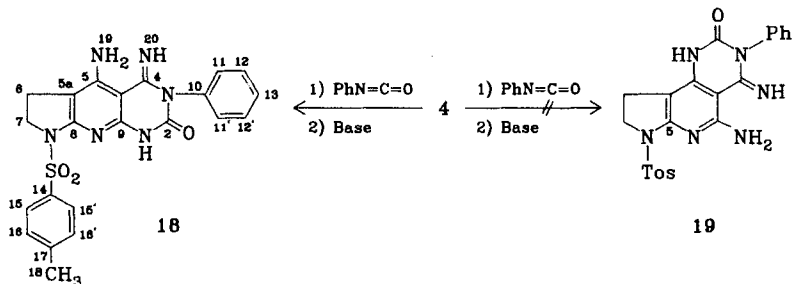
	UV(CHCl ₃)					IR(KBr)[cm ⁻¹]						
	λ_{\max} [nm]	(lg ϵ)	NH ₂	CN	C=O	C=C	λ_{\max} [nm]	(lg ϵ)	NH ₂	CN	C=O	C=C
<u>12a</u>	279(4.24)		3430	--	1680	1560	<u>12k</u>	283(4.17)	3410	--	1680	1615
	226(3.91)		3180					3310				
<u>12b</u>	281(3.22)		3440	--	1695	1590	<u>12l</u>	284(4.22)	3380	--	1670	1590
			3280					3320				
<u>12c</u>	282(4.22)		3460	--	1675	1560	<u>12a</u>	233(3.92)	3480	--	1675	1625
	230(3.91)		3340					313(4.04)	3320			
<u>12d</u>	285(4.39)		3470	--	1700	1560	<u>12b</u>	235(4.13)	3270	--	1660	1610
	217(4.50)		3300					253(4.10)	3130			1585
<u>12e</u>	282(4.36)		3480	--	1675	1560	<u>12a</u>	318(4.28)	3340	--	1670	1610
	223(4.43)		3300					3150				1600
<u>12f</u>	280(4.38)		3490	--	1675	1580	<u>12b</u>	245(2.82)	3400	--	1665	1610
	228(4.01)		3420					306(3.53)	3160			
<u>12g</u>	284(4.32)		3420	--	1690	1590	<u>12</u>	260(3.16)	3330	2240	1725	--
			3300					3230			1665	
<u>12h</u>	278(4.16)		3380	--	1685	1555	<u>12</u>	243(4.51)	3330	2270	1710	1625
	222(3.69)		3340					304(4.20)			1660	1600
<u>12i</u>	283(4.14)		3480	--	1690	1605	<u>12</u>	225(4.06)	3350	2255	1680	1640
	255(4.06)		3300					240(4.02)	3260	--	--	1600
<u>12j</u>	281(4.29)		3440	--	1680	1550	<u>12</u>	237(4.41)	3400	--	1700	1600
	227(3.90)		3300					254(4.37)	3340			1580
								314(4.03)				

Im Falle des Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-enaminonitrils **4** kann bei Reaktion mit Phenylisocyanat grundsätzlich die Entstehung von zwei isomeren Heterocyclisierungsprodukten **18** und **19** diskutiert werden.

18 und **19** lassen sich durch ihre ¹³C-NMR-Spektren klar unterscheiden: bei **18** sollte das C-9-Signal im gekoppelten Spektrum zu einem Dublett, bei **19** entsprechend das C-5-Signal zu einem Triplet aufgespalten werden. Man findet im gekoppelten ¹³C-NMR-Spektrum das entsprechende Signal bei $\delta = 159.3$ zu einem Dublett aufgespalten, was eindeutig auf das Vorliegen des Pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidins **18** hinweist (siehe Tabellen 3–5).

Über eine alternative, mehrstufige Synthese dieses Ringgerüsts aus Lactamacetalen und Aminopyrimidinen mit Ringschluß der intermediären Schiff-Basen wurde kürzlich¹⁷⁾ berichtet.

Schema 4



Tab. 4. $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **12**–**18** (Solvens: **12a**–**l**, **13a**, **b**, **14b**, **15**, **17** und **18** DMSO, **16** CDCl_3 , **14a** $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$; δ -Werte, J [Hz] in Klammern)

Verb.	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	9-H	10-H	(11–13)-H	14-H	(15–16)-H	(15–17)-H	18-H	19-H	20-H	21-H	22-H	23-H				
12a			2.3–3.2m	4.7–5.1m		3.28s								7.17s	1.35d						
12b			2.3–3.2m	4.7–5.2m			7.1–7.6m							6.45s	1.35d						
12c			2.3–3.2m	4.7–5.1m								5.11s		7.12s	1.35d						
12d			2.3–3.2m	4.7–5.1m						7.23d(10)	7.2–7.5m			6.63s	1.35d						
12e			2.3–3.2m	4.7–5.1m						7.65d(10)				6.63s	1.35d						
12f			2.85t (8)	4.47t (8)		3.25s				6.9–7.4m			4.97q (7)	1.38t	6.50s	1.40q					
12g			2.89t (8)	4.36t (8)			7.1–7.7m							7.15s							
12h			2.67s			3.28s								6.52s							
12i			2.71s				7.1–7.7m							7.05s	1.25s	1.25s					
12j			3.4–3.6m	4.8–5.4m		3.55s								6.49s	1.43s	1.43s					
12k			3.1–3.4m	4.6–5.1m										7.43s	1.63d		1.25d (7)				
12l			3.1–3.6m	4.7–5.0m			7.1–7.7m			7.1–7.5m				7.10s	1.35d		0.99d (7)				
13a			2.8–3.1m	3.1–3.5m ⁺		3.23s								6.47s	1.35s		0.99d (7)				
13b			2.8–3.2m ⁺	3.2–3.6m ⁺			7.1–7.7m							7.19s							
14a			3.01t (8)	4.18t (8)		3.66s								5.52s							
14b			2.69t (8)	4.00t (8)			7.1–7.7m			7.94d(8)				4.09s							
15	3.48quin (7)	4.86quin (6.5)	1.37d (6.5)	1.23d (7)	5.58s	4.48d (4)	4.41d (4)			7.96d(8)				6.54s							
16	3.2–3.5m	3.8–4.3m		7.74d (8)	7.06d (8)	2.10s				7.19d(8)				7.30s	7.27s						
17	2.4–2.8m ⁺	3.7–4.2m		7.96d (8)	7.48d (8)	2.42s					7.1–7.7m										
18		2.63t (8)	3.84t (8)				7.0–7.7m							2.53s	5.47s	9.80s	6.33s				
																	7.61s	8.56q	2.56d	(4.5)	(4.5)

Tab. 5. ¹³C-NMR-Daten von **12**–**14**, **16** und **18** (Solvens DMSO, δ-Werte)

	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-5a	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12
12a	153.3s	—	157.2s	—	87.1s	—	31.9t	78.3d	174.4s	29.3q	—	—	—
12b	153.5	—	157.3	—	79.4	—	37.9	86.3	173.4	29.4	—	—	—
12d	153.1s	—	157.0s	—	86.2s	—	34.5d	81.3d	173.9s	29.3q	—	—	—
12k	152.7	—	156.9	—	86.3	—	34.5d	81.3	174.3	—	—	—	—
12s	151.7s	—	155.1a	—	94.1s	—	29.2t	29.4t	177.0s	29.4q	—	—	—
14b	152.9s	—	155.5s	—	82.9s	—	21.1t	48.6t	161.1s	—	135.9s	128.8d	129.5d
16	160.2s	52.0s	31.6t	—	46.7t	—	133.4s	129.5d	128.6d	145.5s	21.1q	115.0s	157.4s
18	157.2s	—	155.9s	91.0s	156.0s	95.5s	22.2t	48.6t	161.3s	159.3s	137.1s	129.4d	129.6d
	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-20	C-21	C-22	C-23		
12a	—	—	—	—	—	—	—	—	21.8q	—	—		
12b	—	—	—	—	—	—	—	—	28.2	28.2	—		
12d	—	—	—	—	—	—	—	—	14.8q	—	12.8q		
12k	—	137.0	126.4	128.2	126.8	44.3	—	—	14.8	—	12.8		
12s	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
14b	127.8d	135.3s	129.8d	128.8d	144.2s	21.0q	—	—	—	—	—		
16	155.7s	—	138.8s	124.5d	128.6d	120.6d	137.7s	123.3d	128.6d	119.6d	—		
18	127.7d	134.0s	129.9d	127.7d	143.6s	20.9q	—	—	—	—	—		

Im Vergleich zu den beschriebenen typischen Reaktionen der heterocyclischen β-Enaminoester zeigen die obigen heterocyclischen β-Enaminonitrile keine Reaktion mit Imidsäureestern^{15,18)} sowie keine Cycloadditionstendenz von 1,3-Dipolen, wie z. B. Phenylazid¹⁹⁾. Auch mit Alkan-1,2- und -1,3-diaminen²⁰⁾ sowie bei UV-Bestrahlung²¹⁾ findet keine Reaktion statt. Mit Formamid wird keine einheitliche Reaktion gefunden; man isoliert Di- und Trimerisierungsprodukte²²⁾. Lactimether führen zu anellierten Tricyclen sowie nach Dimroth-Umlagerung zu heterokondensierten Pyrimidophanen²³⁾; hierüber werden wir an anderer Stelle berichten.

Dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG danken wir sehr für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 157-G. — UV-Spektren: Cary-15 und -17. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 und Bruker WH-90. — ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH-90 und WP-80. — MS: MS-9 und MS-30 der A. E. I. (Kratos). — Schmelzpunkte: nicht korrigiert. — Elementaranalysen: Analytische Abteilung des Instituts und Mikroanalytisches Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn.

Die Enaminonitrile **1a**–**e** werden ähnlich Lit.⁴⁾, jedoch unter Verwendung von Eis statt Eiswasser dargestellt (analyt. Daten siehe Tab. 6).

2-Amino-4,5-dihydro-3-thiophencarbonitril (**2**): Zu 15.8 g (0.66 mol) Natriumhydrid in 750 ml 1,2-Dimethoxyethan werden portionsweise unter Argon 43.5 g (0.66 mol) Malono-

Tab. 6. Analytische Daten von **1b–e**, **12a–l**, **13a, b** und **14a, b**

	Name	Ausb. [%] Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Molmasse (MS)	Analysen C H N		
1b	2-Amino-4,5-dihydro-5-methyl-3-furan- carbonitril	40 105–107	C ₆ H ₈ N ₂ O (124,1)	124	Ber. 58,05 Gef. 58,01	6,50 6,44	22,55 22,18
1c	2-Amino-4,5-dihydro-4,5-dimethyl-3-fu- rancarbonitril	39 122–124	C ₇ H ₁₀ N ₂ O (138,1)	138	Ber. 60,85 Gef. 61,07	7,30 7,20	20,27 20,31
1d	2-Amino-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-3-fu- rancarbonitril	45 97–98	C ₇ H ₁₀ N ₂ O (138,1)	138	Ber. 60,85 Gef. 60,99	7,30 7,21	20,27 20,59
1e	2-Amino-5-ethyl-4,5-dihydro-3-furancar- bonitril	19 75–76	C ₇ H ₁₀ N ₂ O (138,1)	138	Ber. 60,85 Gef. 60,99	7,30 7,46	20,27 19,85
12a	4-Amino-5,6-dihydro-3,6- dimethylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	31 233 (Zers.)	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ (181,2)	181	Ber. 53,02 Gef. 52,86	6,12 6,13	23,21 22,33
12b	4-Amino-5,6-dihydro-6-methyl-3- phenylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	37 271–273 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ (243,3)	243	Ber. 64,19 Gef. 64,38	5,39 5,47	17,26 17,49
12c	4-Amino-3-benzyl-5,6-dihydro-6- methylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	22 215 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ (257,3)	257	Ber. 65,35 Gef. 65,24	5,88 5,87	16,33 16,36
12d	4-Amino-3-(4-chlorphenyl)-5,6-dihydro-6- methylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	67 270 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (277,7)	277	Ber. 56,22 Gef. 56,12	4,36 4,34	15,13 15,03
12e	4-Amino-3-(4-ethoxyphenyl)-5,6-dihydro- 6-methylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	34 249–250 (Zers.)	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ (287,3)	287	Ber. 62,70 Gef. 62,58	5,96 5,93	14,64 14,65
12f	4-Amino-5,6-dihydro-3-methylfuro- [2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	40 250 (Zers.)	C ₇ H ₉ N ₃ O ₂ (167,2)	167	Ber. 50,28 Gef. 50,13	5,42 5,33	25,15 24,76
12g	4-Amino-5,6-dihydro-3-phenylfuro- [2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	36 278–280 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ (229,2)	229	Ber. 62,85 Gef. 63,23	4,84 4,80	18,34 18,34

Tab. 6 (Fortsetzung)

	Name	Ausb. [%] Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Molmasse (MS)	Analyse C H N
12h	4-Amino-5,6-dihydro-3,6,6-trimethylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	50 225–227 (Zers.)	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (195.2)	195	Ber. 55.37 6.71 21.52 Gef. 54.80 6.65 21.37
12i	4-Amino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-3-phenylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	38 248–250 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ (257.3)	257	Ber. 65.35 5.88 16.33 Gef. 65.00 5.81 16.39
12j	4-Amino-5,6-dihydro-3,5,6-trimethylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	45 261–262 (Zers.)	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (195.2)	195	Ber. 55.37 6.71 21.52 Gef. 55.47 6.76 21.51
12k	4-Amino-3-benzyl-5,6-dihydro-5,6-dimethylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	58 268 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ (271.2)	271	Ber. 66.38 6.32 15.50 Gef. 66.44 6.43 15.28
12l	4-Amino-5,6-dihydro-5,6-dimethyl-3-phenylfuro[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	46 263–265 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ (257.3)	257	Ber. 65.35 5.88 16.33 Gef. 65.02 5.87 16.38
13a	4-Amino-5,6-dihydro-3-methylthieno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	39 269–271 (183.1)	C ₇ H ₉ N ₃ OS (183.1)	183	Ber. 45.88 4.95 22.95 Gef. 44.98 4.26 22.30
13b	4-Amino-5,6-dihydro-3-phenylthieno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2(3 <i>H</i>)-on	82 271–273 (245.1)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OS (245.1)	245	Ber. ^{b)} 54.73 4.98 Gef. 54.67 4.14
14a	4-Amino-3,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-7-tosyl-2 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-on	71 > 300	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S (320.2)	320	Ber. ^{a)} 51.04 5.21 Gef. 51.29 5.11
14b	4-Amino-3,5,6,7-tetrahydro-3-phenyl-7-tosyl-2 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-on	82 284–285 (Zers.)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S (382.2)	382	Ber. 59.66 4.75 14.66 Gef. 59.43 4.55 14.60

a) Mit 0.5 mol H₂O. — b) Mit 1 mol H₂O.

dinitril bei -20°C gegeben. Unter gutem Rühren versetzt man mit 38.3 g (0.66 mol) Ethylensulfid. Nach 2 h Rühren bei -20°C wird vom Unlöslichen abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Eis versetzt; der ausfallende Niederschlag wird aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 17 g (23%), farblose Plättchen vom Schmp. 146 bis 147°C . — MS: $m/z = 126$ (M^+) (spektroskop. Daten siehe Tab. 1 und 2).

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ (126.1) Ber. C 47.60 H 4.80 N 22.22 Gef. C 47.39 H 4.80 N 22.17

N-Tosylaziridin⁸: In einem 2-l-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem kräftigen Rührer, werden zu 60 ml (1.16 mol) Aziridin in 800 ml 10proz. Natronlauge schnell 184 g (1.06 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die Reaktion wird mit Hilfe eines Eisbades so gesteuert, daß eine Innentemp. von 60°C nicht überschritten wird. Nach 15 min ist die Reaktion beendet. Der entstandene Feststoff wird bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 179.2 g (92%); aus Petrolether ($50-70^{\circ}\text{C}$) Schmp. 65°C (Lit.²⁴ $66-66.5^{\circ}\text{C}$).

2-Amino-4,5-dihydro-1-tosyl-3-pyrrolcarbonitril (3): Zu 7.2 g (0.30 mol) Natriumhydrid in 300 ml 1,2-Dimethoxyethan werden bei -10°C portionsweise 19.8 g (0.30 mol) Malonodinitril gegeben. Unter kräftigem Rühren werden in kurzer Zeit 60.3 g (0.30 mol) *N*-Tosylaziridin hinzugefügt. Nach 2 h Reaktionsdauer bei -10°C wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Der nach Verdampfen des Chloroforms anfallende Feststoff wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 13 g (16.5%), Schmp. $132-133^{\circ}\text{C}$. — MS: $m/z = 263$ (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (263.1) Ber. C 54.73 H 4.98 N 15.97 Gef. C 55.16 H 5.10 N 15.59

4,6-Diamino-2,3-dihydro-1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbonitril (4): Zu 15.0 g (0.15 mol) Kalium-*tert*-butylat in 200 ml *tert*-Butylalkohol werden bei 40°C 9.9 g (0.15 mol) Malonodinitril gegeben. Dann wird mit 29.6 g (0.15 mol) *N*-Tosylaziridin versetzt. Nach 24 h Rückflußsieden wird das Solvens verdampft und der Rückstand mit Eis versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 13.5 g (27%), Schmp. $245-247^{\circ}\text{C}$. — MS: $m/z = 329$ (M^+) (spektroskop. Daten siehe Tab. 1 und 2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (329.2) Ber. C 54.69 H 4.59 Gef. C 54.34 H 4.82

2,7-Ditosyl-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1,6-diimin (5): Zu 15.0 g (0.15 mol) Kalium-*tert*-butylat in 200 ml 1,2-Dimethoxyethan werden bei 10°C nacheinander 9.9 g (0.15 mol) Malonodinitril und 29.6 g (0.15 mol) *N*-Tosylaziridin gegeben. Nach 3 h Reaktionsdauer bei 10°C wird das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen und die Lösung mit Petrolether ($50-70^{\circ}\text{C}$) extrahiert. Nach Verdampfen des Petrolethers wird das zurückbleibende Öl aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 6.9 g (20%), Schmp. $151-152^{\circ}\text{C}$. — MS: $m/z = 460$ (M^+) (spektroskop. Daten siehe Tab. 1 und 2).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (460.2) Ber. C 54.76 H 5.26 N 12.17 Gef. C 54.84 H 5.05 N 11.51

2-[Bis(benzylcarbamoyl)amino]-4,5-dihydro-4,5-dimethyl-3-furancarbonitril (15): 3.0 g (2.1 mmol) des Enaminonitrils **1e** werden mit 7 ml **10c** versetzt und 11 h in Diethylether unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten fällt **15** in Form farbloser Nadeln aus. Ausb. 3.13 g (37%), Schmp. 145°C . — MS: $m/z = 404$ (M^+) (spektroskop. Daten siehe Tab. 3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (404.2) Ber. C 68.32 H 5.99 N 13.87 Gef. C 68.38 H 6.01 N 13.79

2-[Bis(phenylcarbamoyl)amino]- (16) und 2-[(Methylcarbamoyl)amino]-4,5-dihydro-1-tosyl-3-pyrrolcarbonitril (17): Jeweils 1.05 g (4.0 mmol) **3** werden mit 2 ml der Isoocyanate **10a, b** in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan 20 h auf 110°C erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert.

16: Ausb. 1.76 g (88%), Schmp. 182–183°C (Zers.). – MS: $m/z = 382$ ($M^+ - 119$) (spektroskop. Daten siehe Tab. 3–5).

$C_{26}H_{23}N_5O_4S$ (501.2) Ber. C 62.25 H 4.63 N 13.97 Gef. C 62.37 H 4.72 N 13.34

17: Ausb. 0.88 g (69%), Schmp. 204–205°C. – MS: $m/z = 320$ (M^+).

$C_{14}H_{16}N_4O_3S$ (320.2) Ber. C 51.04 H 5.21 Gef. C 50.76 H 4.90

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Furo[2,3-d]pyrimidine 12a–l: 2.0 g der Enaminonitrile **1a–d** werden mit 5 ml der Isocyanate **10a–e** in 30 ml Ether 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ether i. Vak. verdampft, das anfallende Öl in Methanol gelöst und durch Zugabe äquimolarer Mengen Natriummethylat sowie durch 4 h Rückflußsieden in **12a–l** übergeführt. Die nach Einengen ausfallenden Verbindungen werden aus Ethanol umkristallisiert (analyt. Daten siehe Tab. 6, spektroskop. Daten Tab. 3–5).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Thieno[2,3-d]pyrimidine 13a, b: 0.63 g (5.0 mmol) des Enaminonitrils **2** werden mit 3 ml der Isocyanate **10a, b** in 20 ml Ether 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Solvens wird der Rückstand in Methanol gelöst. Durch Zugabe äquimolarer Mengen Natriummethylat wird zu den Thieno[2,3-d]pyrimidinen ringgeschlossen, indem 3 h zum Rückflußsieden erhitzt wird. Die anfallenden Produkte werden aus Ethanol umkristallisiert (analyt. Daten siehe Tab. 6, spektroskop. Daten Tab. 3–5).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine 14a, b: 1.05 g (4.0 mmol) des Enaminonitrils **3** werden mit 2 ml der Isocyanate **10a, b** in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan 20 h auf 110°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in Methanol gelöst und die Lösung mit äquimolaren Mengen Natriummethylat 3 h zum Rückflußsieden erhitzt. Der nach Erkalten ausfallende Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert (analyt. Daten siehe Tab. 6, spektroskop. Daten Tab. 3–5).

5-Amino-1,3,4,6,7,8-hexahydro-4-imino-3-phenyl-8-tosyl-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-on (**18**): 1.15 g (3.5 mmol) **4** werden mit 2 ml Phenylisocyanat (**10b**) in 30 ml 1,2-Dimethoxyethan 24 h auf 110°C erhitzt. Anschließend wird das Solvens entfernt und der Rückstand in 10 ml Methanol gelöst. 2 h Erhitzen mit äquimolaren Mengen Natriummethylat (189 mg) führt zur Bildung eines Niederschlages, der aus Aceton umkristallisiert wird. Ausb. 0.82 g (52%), Schmp. 259–260°C. – MS: $m/z = 448$ (M^+).

$C_{22}H_{20}N_6O_3S \cdot 1.5 H_2O$ (448.1) Ber. C 55.56 H 4.88 Gef. C 55.32 H 4.12

¹⁾ 37. Mittel.: H. Wamhoff, Adv. Heterocycl. Chem. **38**, 299 (1985).

²⁾ Aus Diplomarbeit und Dissertation H. A. Thiemiß, Univ. Bonn 1978/82.

³⁾ H. Wamhoff in R. N. Castle und S. W. Schneller (eds.), Lect. Heterocycl. Chem. **5**, 61 (1980).

⁴⁾ Hisamitsu Seiyaku Co. (Erf. K. Yamazaki und T. Matsuda), Jap. Pat. 7205255 (15. Febr. 1972) [Chem. Abstr. **76**, 140492 (1972)]; vgl. auch S. Morgenlie, Acta Chem. Scand. **24**, 365 (1970).

⁵⁾ Hisamitsu Seiyaku Co. (Erf. T. Matsuda, K. Yamazaki, H. Ide, K. Noda und K. Yamagata), Jap. Pat. 7413164 (5. Febr. 1974) [Chem. Abstr. **81**, 13375 (1975)]; K. Yamagata, Y. Tomioka, M. Yamazaki, T. Matsuda und K. Noda, Chem. Pharm. Bull. **30**, 4396 (1982) [Chem. Abstr. **98**, 179135 (1983)].

⁶⁾ J. Lehmann und H. Wamhoff, Synthesis **1973**, 546.

⁷⁾ M. Sonoda, N. Kuriyama, Y. Tomioka und M. Yamazaki, Chem. Pharm. Bull. **30**, 2357 (1982) [Chem. Abstr. **97**, 162744 (1982)].

⁸⁾ C. C. Howard und W. Marckwald, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **32**, 2036 (1899).

⁹⁾ K. G. Pakendorf, C. R. Acad. Sci. USSR **25**, 387 (1939) [Chem. Abstr. **34**, 4382 (1940)].

- ¹⁰⁾ *M. Kojima, T. Kawakita und K. Kudo, Yakugaki Zasshi* **92**, 465 (1972) [Chem. Abstr. 77, 34230 (1972)].
- ¹¹⁾ ^{11a)} Vgl. *G. Kohnstam und D. L. H. Williams in S. Patai (ed.), The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, S. 765, Wiley-Interscience, New York 1969. — ^{11b)} *W. A. Sheppard in Z. Rappoport (ed.), The Chemistry of the Cyano Group*, S. 209, Wiley-Interscience, New York 1970.
- ¹²⁾ *H. Wamhoff, G. Haffmanns und G. Hendrikx*, unveröffentlicht; *H. Wamhoff und L. Lichthenthaler*, Chem. Ber. **111**, 2813 (1978).
- ¹³⁾ *E. Breitmaier und G. Bauer, ¹³C-NMR-Spektroskopie*, Thieme, Stuttgart 1977.
- ¹⁴⁾ *H. Wamhoff, H. W. Dürbeck und P. Sohár*, Tetrahedron **27**, 5873 (1971).
- ¹⁵⁾ *H. Wamhoff*, Chem. Ber. **101**, 3377 (1968).
- ¹⁶⁾ *H. Wamhoff und B. Wehling*, Chem. Ber. **109**, 2983 (1976).
- ¹⁷⁾ *V. G. Granik, N. B. Marchenko und R. G. Glushkov*, Khim. Geterosykl. Soedin **1978**, 1549 [Chem. Abstr. **90**, 121 529 (1979)].
- ¹⁸⁾ *H. Wamhoff*, Chem. Ber. **102**, 2739 (1969).
- ¹⁹⁾ *H. Wamhoff und P. Sohár*, Chem. Ber. **104**, 3510 (1971).
- ²⁰⁾ *Z.-T. Huang und H. Wamhoff*, Chem. Ber. **117**, 622, 1856, 1926 (1984).
- ²¹⁾ *H. Wamhoff*, Chem. Ber. **105**, 748 (1972).
- ²²⁾ *H. Wamhoff, H. A. Thiemig, H. Puff und E. Friedrichs*, Chem. Ber., in Vorbereitung.
- ²³⁾ *H. Wamhoff und H. A. Thiemig*, in Vorbereitung.
- ²⁴⁾ *F. A. L. Anet, R. D. Trepka und D. J. Cram*, J. Am. Chem. Soc. **89**, 357 (1967).

[25/85]