

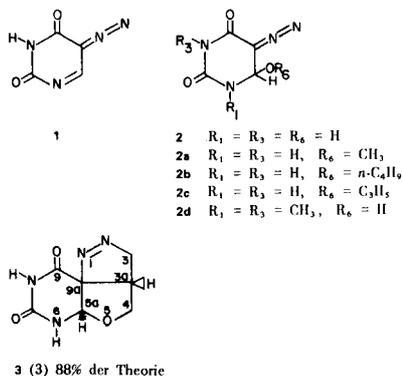
Sigrun Romani, P. Schönholzer (1) und W. Klötzer*

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,
A-6020 Innsbruck, Austria
Eingegangen am April 12, 1978

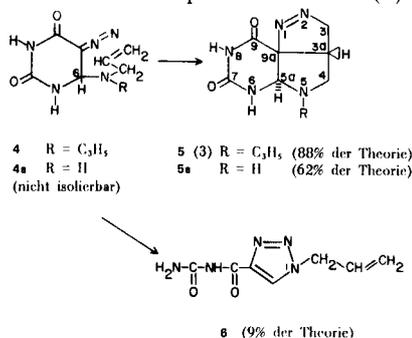
The non-isolable allyl alcohol adduct **2c** of 5-diazouracil **1** undergoes intramolecular [3+2] cycloaddition to afford the tricyclic pyrazolofuropyrimidine **3**. In a similar way the reaction of the 5-diazouracils **2**, **2a** and **2d** with allylamine and diallylamine proceeds via the 6-amino-adducts to provide the tricyclic pyrazolopyrrolopyrimidines **5**, **5a**, **7** and **7a**. With allylamine and **2a**, the 1,2,3-triazole derivative **6** is obtained as a byproduct.

J. Heterocyclic Chem., 16, 293 (1979).

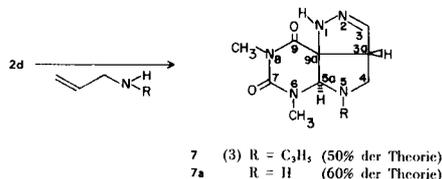
Aus 5-Diazourazil **1** und seinem Hydrat **2** (**2**) erhält man durch Erwärmen in überschüssigen Alkoholen die 5-Diazo-6-alkoxy-1,6-dihydrourazile **2a** (**2**) oder **2b**. Die Reaktion mit Allylalkohol jedoch führt über das in diesem Falle nicht isolierbare 6-Alkoholaddukt **2c** hinaus unter intramolekularer [3+2]Cycloaddition zum 3a,4,5a,6,8,9-Hexahydro-3H,7H-pyrazolo[3',4':3,4]furo-[2,3-d]pyrimidin-7,9-dion **3**.



Bei der Reaktion von **2** oder **2a** mit Diallylamin erhält man ähnlicherweise über ein nicht fassbares 6-Aminaddukt **4** (**4,5**) das 5-Allyl-3a,4,5,5a,6,7,8,9-octahydro-3H-pyrazolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7,9-dion **5**. Desgleichen reagiert **2a** auch mit Allylamin über **4a** zu **5a**. In diesem Falle erhält man aber als Nebenprodukt den [(1-Allyl-1,2,3-triazol-4-yl)carbonyl]harnstoff **6** als Resultat einer Reaktionsweise die mit gesättigten primären Aminen zur Hauptreaktion wird (**6**).



Auch 5-Diazo-6-hydroxy-1,3-dimethyl-1,6-dihydrourazil **2d** (**5**) reagiert analog mit Diallylamin und Allylamin zu den intramolekularen [3+2]Cycloaddukten **7** und **7a** wobei aber zusätzlich die Doppelbindung in die 2,3-Stellung verschoben wird.



Als repräsentativer Vertreter für die tricyclischen Reaktionsprodukte wurde **5a** einer Röntgenstrukturanalyse zugeführt: **5a** kristallisiert als Monohydrat in der Raumgruppe $P2_1/c$, $M = 213,19$; $a = 10,000$ Å, $b = 7,617$ Å, $c = 12,041$ Å, $A; \beta = 91,52$ °, $Z = 4$; $d_{ber} = 1,54$ g/cm³. Die Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer mit $MoK\alpha$ -Strahlung (Zr-Filter) gemessen: 1313 Reflexe mit $I > 2\sigma$ wurden zur Strukturbestimmung mittels einer direkten Methode und zur Verfeinerung mit "full matrix least squares" (**7**) bis zur Konvergenz bei $R = 4,42\%$ verwendet.

EXPERIMENTELLER TEIL

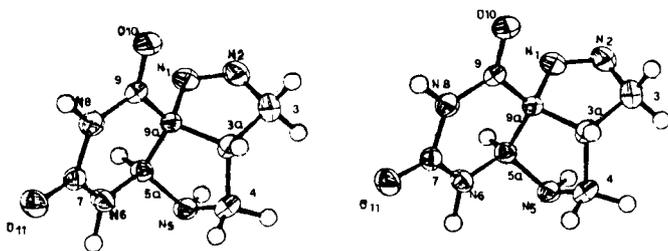
Die Schmelzpunkte wurden in der Kofler Heizmikroskop Schmelzpunktapparatur bestimmt, die ¹H-NMR Spektren mit Jeol C-60-HL. Wo nicht anders angegeben wurden alle Spektren in DMSO-d₆/TMS bestimmt, δ in ppm. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckmann Accu-Lab 2 hergestellt, die UV-Spektren mit dem Perkin Elmer 137.

5-Diazo-6-n-butoxy-1,6-dihydrourazil (**2b**).

5-Diazo-6-hydroxy-1,6-dihydrourazil **2** (**2**) (0,5 g.) wird in 20 ml. 1-Butanol in der Wärme gelöst und die Lösung filtriert. Beim Abkühlen erhält man 0,64 g. **2b** (94% d. Th.), Zersp. 130°. IR (Kalium-bromid): C=N=N 2150, C=O 1720 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 3,3-3,6 t 2H(CH₂O), 5,78 d H(6), 8,65 d H(1), $J_{1,6} = 3,75$ Hz, 10,26 s H(3).

Anal. Ber. für C₈H₁₂N₄O₃ (212,21): C, 45,28; H, 5,70; N, 26,40. Gef. C, 45,18; H, 5,81; N, 26,47.

Tabelle 1

OR-TEP Stereoprojektion von **5a**

Die Koordinaten der Atome sind in der Tabelle zusammengestellt

Atom	x	y	z
N(1)	0,2838 (2)	0,3480 (3)	-0,2060 (2)
N(2)	0,3811 (2)	0,2685 (3)	-0,2426 (2)
C(3)	0,4488 (3)	0,1592 (3)	-0,1578 (2)
C(3a)	0,3650 (2)	0,1645 (3)	-0,0545 (2)
C(4)	0,2815 (2)	-0,0011 (3)	-0,0335 (2)
N(5)	0,1509 (2)	0,0240 (2)	-0,0899 (1)
C(5a)	0,1229 (2)	0,2105 (3)	-0,0805 (2)
N(6)	0,0645 (2)	0,2411 (2)	0,0277 (1)
C(7)	0,0877 (2)	0,3784 (3)	0,0935 (2)
N(8)	0,1893 (2)	0,4931 (2)	0,0646 (1)
C(9)	0,2739 (2)	0,4726 (3)	-0,0215 (2)
C(9a)	0,2592 (2)	0,3032 (3)	-0,0870 (2)
O(10)	0,0241 (2)	0,4109 (2)	0,1772 (1)
O(11)	0,3579 (2)	0,5803 (2)	-0,0436 (2)
H(1)-C(3)	0,4569	0,0256	-0,1868
H(2)-C(3)	0,5475	0,2104	-0,1387
H-C(3a)	0,4296	0,1851	0,0176
H(1)-C(4)	0,2687	-0,0184	0,0546
H(2)-C(4)	0,3309	-0,1150	-0,0667
H-N(5)	0,1597	-0,0014	-0,1668
H-C(5a)	0,0544	0,2580	-0,1445
H-N(6)	-0,0043	-0,1432	0,0570
H-N(8)	0,2026	0,6090	0,1154

Kristallwasser:

Atom	x	y	z
O	0,2044 (2)	0,7701 (2)	0,2274 (2)
H(1)	0,8701	0,2943	0,2431
H(2)	0,7576	0,3748	0,2531

3a,4,5a,6,8,9-Hexahydro-3*H*,7*H*-pyrazolo[3',4':3,4]furo[2,3-*d*]pyrimidin-7,9-dion (**3**).

5-Diazo-6-methoxy-1,6-dihydrourazil **2a** (2) (0,5 g.) wird in 10 ml. Allylalkohol auf 60° erwärmt. Beim Abkühlen der Lösung erhält man 0,5 g. (88% d. Th.) **3**, Zersp. 198° (aus Wasser); IR (Kalium-bromid): C=O 1770, 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2,9 m H(3a), 3,5-4,2 m 2H(4), 4,7 d 2H(3), 5,4 s H(5a), 8,36 s H(6), 10,7 s H(8).

Anal. Ber. für C₇H₈N₄O₃ (196,17): C, 42,86; H, 4,11; N, 28,56. Gef: C, 42,69; H, 4,08; N, 28,36.

5-Allyl-3a,4,5,5a,6,7,8,9-octahydro-3*H*-pyrazolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7,9-dion (**5**).

Verbindung **2a** (0,5 g.) wird in 20 ml. Tetrahydrofuran gelöst mit 2,5 ml. Diallylamin versetzt und für 8 Stunden bei 45° gehalten. Die beim Abkühlen auf 0° erhaltenen Kristalle werden

aus Wasser umgelöst. Man erhält 0,6 g. (88% d. Th.) **5**, Zersp. 160-164° (getrocknet über Phosphorpentoxid); IR (Kalium-bromid): NH 3250, C=O 1720 cm⁻¹; UV (Ethanol): λ max 214 nm, ε = 4752; ¹H-NMR: δ 2,1 m H(3a), 2,5-3,5 m 2H(4), 4,5 d 2H(3), 4,1 d H(5a), 8,2 d H(6), J_{5a,6} = 2,5 Hz, 9,8 s H(8).

Anal. Ber. für C₁₀H₁₃N₅O₂ (235,24): C, 51,06; H, 5,57; N, 29,77. Gef: C, 51,04; H, 5,70; N, 29,51.

3a,4,5,5a,6,7,8,9-Octahydro-3*H*-pyrazolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7,9-dion (**5a**) und [(1-Allyl-1,2,3-triazol-4-yl)carbonyl]-harnstoff (**6**).

Die Lösung von 5,0 g. **2a** in 500 ml. Tetrahydrofuran wird mit 20 ml. Allylamin versetzt und 48 Stunden bei 20° gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle (3,2 g. eines Gemisches aus **5a** und **6**) werden isoliert und das Filtrat auf die Hälfte seines Volumens eingeeengt wobei weitere 1,1 g. **5a** erhalten werden. Das Gemisch aus **5a** und **6** wird mit 30 ml. Wasser zum Sieden erhitzt, wobei **6** ungelöst bleibt. Das durch Abkühlen des Filtrates erhaltene **5a** wird zusammen mit dem Anteil aus der Tetrahydrofuranmutterlauge aus Wasser umgelöst. Man erhält 3,5 g. **5a** (62% d. Th.), Zersp. 189°; IR (Kalium-bromid): NH 3330, C=O 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ 2,5-3,3 m 4H(3a,4,5), 4,6 d 2H(3), 4,92 H(5a), 7,55 s H(6), 10,6 s H(8).

Anal. Ber. für C₇H₉N₅O₂ (195,18): C, 43,08; H, 4,65; N, 35,88. Gef: C, 43,00; H, 4,65; N, 36,30.

Die Verbindung **5a** enthält 1 Mol Kristallwasser. Die gefundenen Werte sind auf die wasserfreie Verbindung umgerechnet.

Die Verbindung **6** wird zur Reinigung aus *N* Natrium-hydroxid/*N* Salzsäure umgefällt. Man erhält 510 mg. (9% d. Th.), Schmp. 227-230°; IR (Kalium-bromid): NH 3380, C=O 1690 cm⁻¹; UV (Ethanol): 227 nm (schwerlöslich); ¹H-NMR: δ 5-6,2 (Allyl), 7,2-7,9 d (CONH₂), 8,8 s (aromat), 9,88 s (NH).

Anal. Ber. für C₇H₉N₅O₂ (195,18): C, 43,08; H, 4,65; N, 35,88. Gef: C, 42,99; H, 4,70; N, 35,63.

5-Allyl-6,8-dimethyl-3a,4,5,5a,6,7,8,9-octahydro-3*H*-pyrazolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7,9-dion (**7**).

Eine Lösung von 920 mg. 5-Diazo-6-hydroxy-1,3-dimethyl-1,6-dihydrourazil **2d** (5) in 10 ml. Wasser wird mit 600 mg. Diallylamin versetzt und nach 8 tägigem Aufbewahren bei 20° im Dunkeln dreimal mit je 10 ml. Essigester extrahiert. Der ölige Eindampfrückstand der Essigesterlösung kristallisiert beim Digerieren mit Äther. Man erhält 500 mg. (50% d. Th.) **7**, Schmp. 117° (aus Methanol); IR (Kalium-bromid): NH 3350, C=O 1715 cm⁻¹; UV (Ethanol): 223 nm, ε = 6688; ¹H-NMR: δ 2,5-3,3 m 2H(4), 3,1 s 3H(6-CH₃), 3,25 s 3H(8-CH₃), 3,3-3,7 m 2H(5-CH₂), 3,7-4 m H(3a), 4 s H(5a), 6,2 s H(1), 6,7 d H(3), J_{3,3a} = 1,5 Hz.

Anal. Ber. für C₁₂H₁₇N₅O₂ (263,30): C, 54,74; H, 6,51; N, 26,60. Gef: C, 54,82; H, 6,39; N, 26,52.

6,8-Dimethyl-3a,4,5,5a,6,7,8,9-octahydro-3*H*-pyrazolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7,9-dion (**7a**).

Eine Lösung von 920 mg. **2d** in 5 ml. Wasser wird mit 400 mg. Allylamin versetzt für 20 Tage bei 20° unter Lichtausschluss gehalten und dann 5 mal mit je 10 ml. Essigester extrahiert. Der Eindampfrückstand der Essigesterlösung kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Man erhält 660 mg. **7a** (60% d. Th.), Zersp. 175° (aus Methanol); IR (Kalium-bromid): NH 3320, C=O 1695 cm⁻¹; UV (Ethanol): 212 nm, ε = 2790; ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ 2,4 s H(5), 3,05 s 3H(6-CH₃), 3,15 s 3H(8-CH₃), 3,3-3,4 d 2H(4), 3,5-3,7 m H(3a), J_{3a,4} = 4,5 Hz, 4,5 s H(5a), 6,2 s H(1), 6,7 d H(3) J_{3,3a} = 1,5 Hz.

Anal. Ber. für C₉H₁₃N₅O₂ (223,24): C, 48,42; H, 5,87; N, 31,37. Gef: C, 48,35; H, 5,83; N, 31,22.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) F. Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz. Wir danken den Firmen Hoffman-La Roche Wien und Basel für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit.
- (2) T. C. Thurber und L. B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 629 (1972).
- (3) Die angegebene Struktur stellt ein Enantiomeres des anfallenden Racemates dar.
- (4) Tertiäres *N*-Dimethylallylamin gibt mit **2** oder **2a** auch unter verschärften Bedingungen kein [3+2]Cycloaddukt (die vorangehende 6-Adduktbildung ist in diesem Falle nicht möglich!). Der glatte Verlauf der Reaktion mit sekundärem und primärem Allylamin ist daher mit der verringerten Aktivierungsentropie der intramolekularen Cycloaddition nach 6-Adduktbildung zu **4** und **4a** gut erklärbar.
- (5) T. C. Thurber und L. B. Townsend, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 711 (1975); *ibid.*, **9**, 629 (1972). Die Reaktion der 5-Diazourazile mit gesättigten sek. Aminen führt, abweichend von unseren Befunden mit ungesättigten Vertretern, zu 5-(3-Dialkyltriazen)urazilen, wobei von den Autoren ein nucleophiler Angriff des Amins an der 5-Diazogruppe angenommen wird.
- (6) S. Romani und W. Klötzer, *J. Heterocyclic Chem.*, im Druck.
- (7) G. M. Sheldrick, University of Cambridge, England, SHELX-System.