

James M. Sinambela [1], Werner Zimmermann, Hermann J. Roth und Kurt Eger*

Pharmazeutisches Institut der Universität, Auf der Morgenstelle 8,
7400 Tübingen, West Germany
Eingegangen am 14 Mai 1985

Es wird über die Möglichkeit berichtet, natürlich vorkommende Aminosäuren als bifunktionelle Bausteine zur Heterocyclensynthese einzusetzen.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 393 (1986).

Bei der Umsetzung von α -Aminoketonen intermediär aus α -Hydroxyketonen und primären Aminen zugänglich mit Malonsäuredinitril sind *N*-substituierte 2-Amino-3-cyano-pyrrole zugänglich [1a], die sich leicht zu biologisch aktiven Heterobicyclen ringschließen lassen [2,3].

1979 berichteten wir erstmals über die Möglichkeit mit funktionellen primären aromatischen Aminen in einer Eintopfreaktion Pyrrolo- bzw. Tetrahydroindolo[1,2-*a*]chinazolinone zu erhalten, sowie mit γ -Aminobuttersäuremethylester Pyrrolo[1,2-*c*]pyrimidine.

1984 publizierten Sowell und Mitarbeiter ein ähnliches Verfahren unter Verwendung von β -Aminopropionsäure als Aminkomponente [4]. In Fortführung unserer Arbeiten beschäftigten wir uns mit der Frage, welche der natürlichen α -, β -, γ - und δ -Aminosäuren und ihrer Derivate als Ringschlußkomponenten zur Synthese von [1,2-*a*]annelierten Heterobicyclen geeignet waren [5].

Von den eingesetzten Aminosäuren: Glycin, β -Alanin, γ -Aminobuttersäure und δ -Aminovaleriansäure ließ sich nur β -Alanin in einem Gemisch aus Benzol/*t*-Butanol (3:2) mit Acetoin (Ia) und Malononitril (III) zur Umsetzung bringen (Vc).

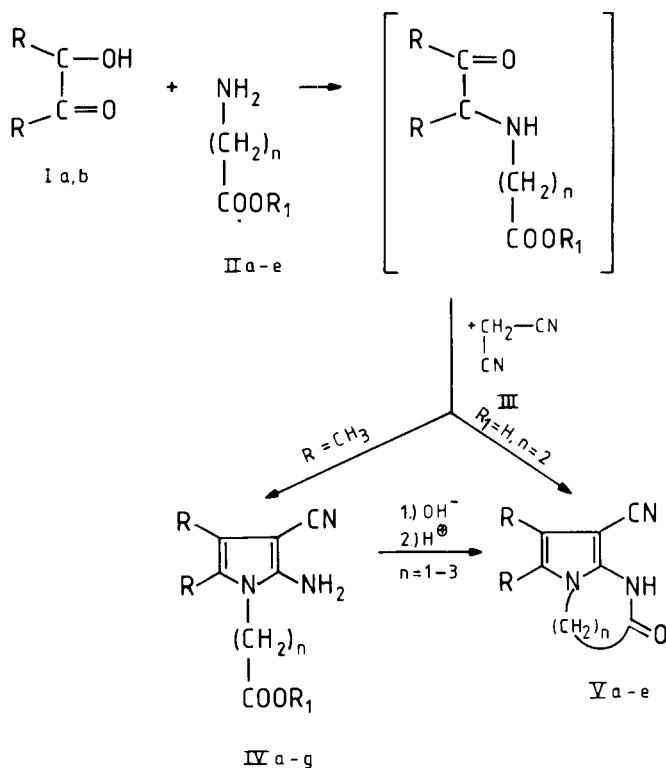
Es wurde deshalb versucht, die Aminosäureester zur Reaktion zu bringen, da sie in Form ihrer Salze handelsüblich sind, wurden die Basen intermediär freigesetzt und mit dem Acyloin sowie der methylen-aktiven Komponente cyclisiert. Wurde bei der Verwendung von β -Alanin sofort der Heterobicyclus Vc erhalten, so fand bei Verwendung der Aminosäureester zunächst nur Ringschluß zum Pyrrol (IV) statt (Tabelle 1).

Die erneute Cyclisierung gelang am besten nach Ester-verseifung mit ethanolischer Lauge und Isolierung des Kaliumsalzes. Letzteres wurde in Wasser gelöst und mit Salzsäure oder Essigsäure bis zum Ausfallen der Cyclisierungsprodukte Va-e versetzt (Tabelle 2). Lediglich bei IV g kam es nur zur Verseifung des Esters ohne nachfolgende Cyclisierung.

Das Pyrrolo[1,2-*a*][1,3]diazepin Ve, das sich aus γ -Aminobuttersäure-ethylester als Aminkomponente bildet, stimmte in seinen physiko-chemischen Daten nicht mit denen von Sowell und Blanton überein, die den Hetero-

cyclus auf anderem Weg synthetisiert hatten [6]. Wir sind der Meinung, daß den Autoren bei der Synthese eine N^2, N^2 -anstelle einer N^2, N^1 -Cylisierung unterlaufen ist. Sie haben deshalb anstatt dem Heterobicyclus Ve ein Pyrrolo-2-yl- γ -butyrolactam erhalten [7,8]. Setzte man, ohne zu verseifen, die Pyrrole IVa-c, e mit einem Gemisch aus Formamid/Dimethylformamid/Ameisensäure (50:10:5) nach

Schema 1



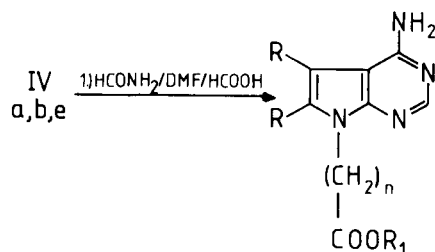
I a, R = CH₃
b, R = -(CH₂)₄

II a, R₁ = H, n = 2
b, R₁ = Et, n = 1
c, R₁ = Et, n = 2
d, R₁ = Et, n = 3
e, R₁ = Et, n = 4

Tabelle 1

Verbindung Nr.	Fp. °C	Ausbeute (%)	Summenformel	Analyse (%)	
				Ber.	Gef.
IVa (R = CH ₃ , R ₁ = Et, n = 1)	125	66	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂	C 64,36 H 7,37	64,56 7,41
IVb (R = -(CH ₂) ₄ , R ₁ = Et, n = 1)	145	68	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	H 20,47 C 64,72 H 4,60	20,31 64,68 4,64
IVc (R = CH ₃ , R ₁ = Et, n = 2)	75	57	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂	N 17,42 C 61,25 H 7,28	17,32 61,12 7,32
IVd (R = -(CH ₂) ₄ , R ₁ = Et, n = 2)	79	65	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	N 17,86 C 64,34 H 7,33	17,96 64,43 7,12
IVe (R = CH ₃ , R ₁ = Et, n = 3)	70	42	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	N 16,08 C, 62,62 H 7,68	16,17 62,49 7,43
IVf (R = -(CH ₂) ₄ , R ₁ = Et, n = 3)	72	46	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	N 16,86 C 65,43 H 7,69	16,72 65,34 7,79
IVg (R = CH ₃ , R ₁ = Et, n = 4)	76-8	58	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	N 15,26 C 63,85 H 8,04	15,03 63,58 8,13
				N 15,96	16,00

[2] um, so erhielt man aus IVa,b und e in guter Ausbeute die Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine vom Typ VI (Tabelle 3).



- VI a (R = CH₃, R₁ = Et, n = 1)
 b (R = -(CH₂)₄, R₁ = Et, n = 1)
 c (R = CH₃, R₁ = Et, n = 3)
 d (R = CH₃, R₁ = H, n = 1)
 e (R = -(CH₂)₄, R₁ = H, n = 1)
 f (R = CH₃, R₁ = H, n = 3)

Es ist demnach möglich, je nach Wahl der Reaktionsbedingungen [1,2-a] bzw. [2,3-d] anellierte Heterobicyclen zu erhalten.

Eine Ausnahme war lediglich bei IVc zu verzeichnen, hier war der Ringverschluß zum Pyrrolo [1,2-a] pyrimidin Vc thermodynamisch bevorzugt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktapparat nach Tottoli

ermittelt und sind unkorrigiert. Die ¹H-NMR-Spektren sind mit dem Varian-Spektrometer T 60 aufgenommen worden. Als interner Standard diente Tetramethylsilan. Soweit nichts anderes angegeben, wurde d₆-DMSO als Lösungsmittel verwendet. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckmann-Spektrometer "IR-33", Laufzeit 9 Minuten, als KBr-Preßlinge vermessen. Die Elementaranalysen wurden von der Zentralanalytik der Chemischen Institute der Universität Bonn ausgeführt. Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf dem Sorptionsmittel Kieselgel "G" Merck entwickelt.

Allgemeines Verfahren zur Synthese der 2-Amino-3-cyano-4,5-disubstituierten-pyrrol-1-carbonsäure-ethylester IVa-g am Beispiel IVa.

Eine Mischung von Acetoin (8,8 g, 0,1 Mol), Glycinethylester-hydrochlorid (13,95 g, 0,1 Mol) und Piperidin (9,35 g, 0,11 Mol) wurde in 100 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde ausgefallenes Piperidinhydrochlorid abgesaugt, dem Filtrat Malonitril (6,6 g, 0,1 Mol) zugesetzt und erneut (ca. 40 Min.) unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende braune Öl kristallisierte spontan. Umkristallisiert wurde aus Ethanol; IR: (cm⁻¹) 3400, 2180, 1740; ¹H-NMR: δ (ppm) 1,23 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 1,9 (s, 6 H, 2 × CH₃), 4,15 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 4,57 (s, 2H, -CH₂-), 5,58 (s, 2H, NH₂).

8-Cyano-6,7-dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin (Vc).

Acetoin (8,8 g, 0,1 Mol), β-Alanin (8,9 g, 0,1 Mol) und p-Toluolsulfonsäure (0,2 g) wurden in 100 ml einer Mischung aus Benzol, t-Butanol (3:2) am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hatte. Zur abgekühlten Lösung wurden Malonitril (6,6 g, 0,1 Mol) zugesetzt und 40 Min. am Rückfluß erhitzt. Beim Einengen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert Vc spontan aus. Umkristallisiert wurde aus Ethanol; IR (cm⁻¹) 3210, 2200, 1720 ¹H-NMR: δ (ppm) 2,0 (s, 3H, C₇-CH₃), 2,08 (s, 3H, C₆-CH₃), 2,67 (t, 2H, C₃-CH₂), 3,98 (t, 2 H, C₄-CH₂), 11,09 (breit s, 1 H, NH).

Allgemeines Verfahren zur Synthese der Pyrrolo[1,2-a]heterobicyclen Va-e am Beispiel Va.

2-Amino-3-cyano-4,5-dimethyl-1-pyrrolessigsäure-ethylester (4,42 g,

Tabelle 2

Verbindung Nr.	Fp. °C	Ausbeute (%)	Summenformel	Analyse (%)	
				Ber.	Gef.
Va (R = CH ₃ , n = 1)	245	63	C ₉ H ₉ N ₃ O	C 61,70 H 5,18 N 23,99	61,58 5,13 24,32
Vb (R = -(CH ₂) ₄ , n = 1)	244	80	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O	C 65,67 H 5,51 N 20,88	65,97 5,44 20,77
Vc (R = CH ₃ , n = 2)	231	78	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O	C 63,47 H 5,86 N 22,21	63,26 5,88 22,15
Vd (R = -(CH ₂) ₄ , n = 2)	218	76	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O	C 66,95 H 6,09 N 19,52	66,37 6,09 19,28
Ve (R = CH ₃ , n = 3)	217	72	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	C 65,00 H 6,45 N 20,68	65,31 6,50 20,19

Tabelle 3

Verbindung Nr.	Fp. °C	Ausbeute (%)	Summenformel	Analyse (%)	
				Ber.	Gef.
VIa (R = CH ₃ , R ₁ = Et, n = 1)	233	41	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	C 58,05 H 6,50 N 22,57	58,00 6,42 22,83
VIb (R = -(CH ₂) ₄ , R ₁ = Et, n = 1)	284	62	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	C 61,29 H 6,61 N 20,43	61,20 6,73 20,47
VIc (R = CH ₃ , R ₁ = Et, n = 3)	125	61	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₂	C 60,85 H 7,30 N 20,28	61,02 7,42 20,32
VId (R = CH ₃ , R ₁ = H, n = 1)	349	70	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂	C 54,54 H 5,49 N 25,44	54,60 5,53 25,50
VIe (R = -(CH ₂) ₄ , R ₁ = H, n = 1)	300	88	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂	C 58,52 H 5,73 N 22,75	58,72 5,81 22,68
VI f (R = CH ₃ , R ₁ = H, n = 3)	248	85	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	C 58,05 H 6,50 N 22,57	58,00 6,53 22,61

0,02 Mol) wurden in 25 ml Ethanol unter Beifügung von 10 ml ethanolscher Kalilauge (10%) gelöst. Nach ca. 30 Min. wurde das ausgefallene Kaliumsalz abfiltriert, in Wasser gelöst und mit Salzsäure (10%) bis zum Neutralpunkt versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde wiederum abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; IR: (cm⁻¹) 3150, 2195, 1745; ¹H-NMR: δ (ppm) 2,05 (s, 6H, C_{5,6}-CH₃), 4,47 (s, 2 H, CH₂), 11,67 (breit s, 1 H, NH).

Allgemeines Verfahren zur Synthese der Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine VIa-f am Beispiel VIa,d.

4-Amino-5,6-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-essigsäure-ethylester (VIa).

2-Amino-3-cyano-4,5-dimethyl-1-pyrrolessigsäure-ethylester (11,05 g, 0,05 Mol) wurden in einer Mischung von Formamid (25,0 g), Dimethylformamid (5,0 g) und Ameisensäure 85% (2,5 g) zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausfallende Substanz wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; IR: (cm⁻¹) 3460, 1735; ¹H-NMR: δ (ppm) 1,24 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 2,24 (s, 3 H, C₅-CH₃), 2,37 (s, 3 H, C₆-CH₃), 4,15 (q, 2 H, -CH₂-CH₃), 4,98 (s, 2H, CH₂), 6,43 (s, 2 H, NH₂), 7,99 (s, 1 H, CH).

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

[1] (Neue Adresse) TL. Tebet Utara II E/Nr. 4, Jakarta 12820, In-

donesia.

[1a] H. J. Roth und K. Eger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **308**, 179 (1975).

[2] H. J. Roth und K. Eger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **308**, 252 (1975); W. Zimmermann, K. Eger und H. J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **309**, 597 (1976).

[3] W. Zimmermann und K. Eger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 552 (1979).

[4] S. M. Bayoni, D. Y. Haddad und J. W. Sowell, Sr. *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1367 (1984).

[5] Diss. J. M. Sinambela, Bonn, 1983.

[6] J. W. Sowell, Sr., und C. De Witt Blanton, Jr., *J. Pharm. Sci.*, **65**, 908 (1976).

[7] W. Zimmermann, K. Eger, H. J. Roth und J. M. Sinambela, "Zur Synthese eines Pyrrolo[1,2-a]diazepins - eine Richtigestellung", in "Fort-schritte in der Arzneimittelforschung", Abstractband, 126 (1983).

[8] W. Zimmermann, J. M. Sinambela, H. J. Roth und K. Eger, *J. Heterocyclic Chem.*, **23** (1986).

English Summary.

A synthetic method is reported to use naturally occurring amino acid derivatives as bifunctional synthones for the synthesis of heterocyclic compounds.