

Über Heterocyclen, 22. Mitt.:

3,4,6,7-Tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2(1*H*),5-dione*

Von

G. Zigeuner und Ch. Knopp

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität in Graz

(Eingegangen am 9. März 1970)

Tetrahydro-6-brommethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester reagieren mit Ammoniak bzw. Benzylamin zu Tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2(1*H*),5-dionen. Mit 2-Aminopyridin (A) bilden sich Tetrahydro-6-(2'-pyridylaminomethyl)-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester, Tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2(1*H*),5-dione sowie 5-Äthoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-2-oxospiro(pyrimidin-4(1*H*),2'(3'*H*)-1'*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium)bromide.

Heterocycles XXII: 3.4.6.7-Tetrahydro-5H-pyrrolo[3.4-d]-pyrimidine-2(1H)-5-diones

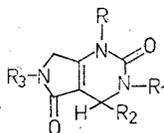
Tetrahydro-6-bromomethyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylates react with ammonia and benzylamine, resp., to give tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2(1*H*),5-diones. With 2-aminopyridine (A) tetrahydro-6-(2'-pyridylaminomethyl)-2-oxopyrimidine-5-carboxylates, tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine-2(1*H*),5-diones as well as 5-ethoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-2-oxospiro(pyrimidin-4(1*H*)-2'(3'*H*)-1'*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium)bromides are formed.

1,2,3,4-Tetrahydro-6-brommethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureäthylester (1—7)¹ sind einer Reihe von S_N-Reaktionen, wie z. B. der Umsetzung mit sekundären Aminen zu den entsprechenden Tetrahydro-6-dialkylaminomethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern, zugänglich. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Einwirkung von Ammoniak bzw. primären Aminen auf die 6-Brommethylverbindungen 1—7.

Gegenüber wässrigem bzw. alkoholischem Ammoniak bei 20° bzw. flüssigem Ammoniak in der Kälte verhalten sich 1—7 indifferent: bei

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke und H. Sterk, Mh. Chem. **97**, 1408 (1966).

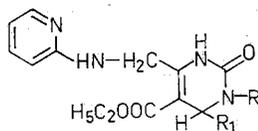


- | | |
|---|---|
| 1: R=R ₁ =R ₂ =H | 8: R=R ₂ =CH ₃ , R ₁ =R ₃ =H |
| 2: R=R ₁ =H, R ₂ =CH ₃ | 9: R=CH ₃ , R ₁ =R ₃ =H, R ₂ =C ₆ H ₅ |
| 3: R=R ₁ =H, R ₂ =C ₆ H ₅ | 10: R=R ₁ =R ₂ =H, R ₃ =Benzyl |
| 4: R=R ₂ =H, R ₁ =CH ₃ | 11: R=R ₁ =H, R ₂ =CH ₃ , R ₃ =Benzyl |
| 5: R=R ₁ =H, R ₂ =Thienyl | 12: R=R ₁ =H, R ₂ =C ₆ H ₅ , R ₃ =Benzyl |
| 6: R=R ₂ =CH ₃ , R ₁ =H | 13: R=R ₂ =H, R ₁ =CH ₃ , R ₃ =Benzyl |
| 7: R=CH ₃ , R ₁ =H, R ₂ =C ₆ H ₅ | 14: R=R ₂ =CH ₃ , R ₁ =H, R ₃ =Benzyl |
| | 15: R=CH ₃ , R ₁ =H, R ₂ =C ₆ H ₅ , R ₃ =Benzyl |

100° im Autoklaven werden 1—5 zersetzt, 6 bzw. 7 jedoch in die Tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-5-dione 8 bzw. 9 umgewandelt. Mit Benzylamin in siedendem Methanol bzw. beim Verschmelzen mit 2-Aminopyridin reagieren 1—7 glatt zu den 6-Benzyltetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidindionen 10—15, bzw. 6-(2'-Pyridyl)verbindungen 21—26. Hingegen zeigen sich deutliche Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit von 1—5 bzw. der Tetrahydro-6-brommethyl-1-methyl-2-oxopyrimidincarbonsäureester 6, 7 gegenüber 2-Aminopyridin in methanolischer Lösung. Hier werden bei 20° lediglich 6 bzw. 7 in die Tetrahydro-6-(2'-pyridyl)-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2(1*H*),5-dione (21, 22) übergeführt, während 1—5 unverändert bleiben. Bei analoger Behandlung in der Siedehitze verhalten sich auch 1, 2, 5 bzw. 3, 4 unterschiedlich; 1, 2, 5 greifen das 2-Aminopyridin primär am Kernstickstoff unter Alkylierung an; sekundär erfolgt Addition der am Pyridinring gebundenen NH₂-Gruppe an die C=C-Doppelbindung des Tetrahydro-pyrimidinringes zu den 5-Äthoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-2-oxo-6-R-spiro(pyrimidin-4(1*H*)-2'(3'*H*)-1'*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridinium)-6-(2'-aminopyridiniummethyl)-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester)-bromiden 18—20. 3 bzw. 4 geben hingegen (wohl unter Umlagerung der primär entstehenden Tetrahydromethylverbindungen) die Tetrahydro-6-(2'-pyridylaminomethyl)-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester 16 bzw. 17. Beim Verschmelzen mit 2-Aminopyridin zersetzen sich 18—20; 16 bzw. 17 gehen in die Pyrrolopyrimidine 23 bzw. 24 über.

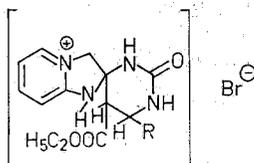
Die NMR-Spektren sind mit den Strukturen 18—20 verträglich.

Die Bildung der Tetrahydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidin-2(1*H*),5-dione 8—15 und 21—26 verläuft über die 6-Aminomethylverbindungen (16, 17), die unter Aminolyse der Äthoxycarbonylgruppe in 8—15 bzw. 21—26 umgewandelt werden. Wie die Bildung der Tetrahydro-5*H*-pyrrolopyrimidine 21, 22 bzw. der Tetrahydro-6-(2'-pyridylaminomethyl)-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureester 16, 17 aus 6, 7 bzw. 3, 4 und 2-Aminopyridin in siedendem Methanol zeigt, geht die Amino-



16: R=H, R₁=C₆H₅

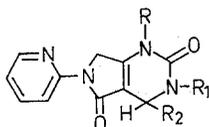
17: R=CH₃, R₁=H



18: R=H

19: R=CH₃

20: R=Thienyl



21: R=R₂=CH₃, R₁=H

22: R=CH₃, R₁=H, R₂=C₆H₅

23: R=R₁=H, R₂=CH₃

24: R=R₁=H, R₂=C₆H₅

25: R=R₁=R₂=H

26: R=R₂=H, R₁=CH₃

lyse von in Pos. 1 methylierten Tetrahydro-1-aminomethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern zu **21**, **22** leichter vor sich als diejenige der in Kernstelle 1 nicht substituierten Verbindungen **16**, **17**. Hier zeigen sich deutliche Parallelen zum Verhalten von Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern bzw. ihren 1-Methylderivaten gegenüber verseifenden Agentien².

Ebenso wie der Furanonring von 4,7-Dihydrofuro[3,4-*d*]pyrimidin-2,5(1*H*,3*H*)-dionen setzt das Pyrrolinonsystem von **10**—**13** und **23**—**26** die Azidität der NH-Gruppe 1 im Vergleich zu den Tetrahydro-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureestern deutlich hinauf. So werden z. B. **23** bzw. **24** durch Dimethylsulfat in wäßr. NaOH glatt in die 1-Methylverbindungen **21** bzw. **22** übergeführt.

Experimenteller Teil

1. 1,2,3,4-Tetrahydro-6-brommethyl-2-oxo-4-(2'-thienyl)pyrimidin-5-carbonsäureäthylester **5**

a) 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-4-(2'-thienyl)pyrimidin-5-carbonsäureäthylester. 5,6 g Thiophen-2-aldehyd, 3 g Harnstoff und 8,2 g Acetessigeste werden in 50 ml absol. Methanol mit 0,7 ml konz. HCl 2 Stdn. unter Rühren und Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt; beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus und wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 7 g, Plättchen, Schmp. 111°.

C₁₂H₁₄N₂O₃S. Ber. N 14,52, S 12,04. Gef. N 14,40, S 11,93.

b) 2,66 g Tetrahydro-6-methyl-2-oxo-4-(2'-thienyl)pyrimidin-5-carbonsäureäthylester werden in 30 ml CHCl₃ suspendiert und unter Rühren mit

² G. Zigeuner und Mitarb., unveröffentlicht, vgl. Ch. Knopp, Dissertat. Univ. Graz (1966).

1,6 g Br₂ (gelöst in 15 ml CHCl₃) tropfenweise versetzt. Nach 24 Stdn. wird eingengt, der Rückstand mit Äthanol angerieben und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2,8 g **5**; Nadeln, Schmp. 175°.

C₁₂H₁₃BrN₂O₃S. Ber. N 8,12, Br 23,15. Gef. N 8,04, Br 23,26.

2. *3,4,6,7-Tetrahydro-1,4-dimethyl-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2(1H),5-dion (8)*

2,9 g **6** werden mit 50 ml konz. Ammoniak 2 Stdn. im Autoklaven bei 100° erhitzt, im Vak. auf ein Viertel des Volumens eingengt, wobei **8** kristallin anfällt. Ausb. 1,3 g; Stäbchen aus 20proz. Äthanol, Schmp. 228°.

C₈H₁₁N₃O₂. Ber. C 53,03, H 6,12, N 23,19.
Gef. C 52,93, H 6,10, N 22,75.

3. *3,4,6,7-Tetrahydro-1-methyl-4-phenyl-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2(1H),5-dion (9)*

Man erhitzt 0,8 g **9** in 30 ml konz. NH₃ im Autoklaven 3 Stdn. auf 100°, engt ein und reibt den verbleibenden Rückstand mit Äthanol—H₂O (1 : 1) an; Rhomben aus 80proz. Äthanol, Ausb. 0,4 g, Schmp. 244°.

C₁₃H₁₃N₃O₂. Ber. C 64,19, H 5,39, N 17,27.
Gef. C 64,07, H 5,47, N 17,15.

4. *6-Benzyl-3,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2(1H),5-dione (10—15)*

0,01 Mol Tetrahydro-6-brommethyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureäthylester (**1—4, 6, 7**) wird mit 0,02 Mol Benzylamin in 50 ml absol. Methanol unter Rückflußkühlung mehrere Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf die Hälfte des Volumens eingengt und die anfallende Verbindung (**10—15**) aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Vgl. Tab. 1.

Tabelle 1

Nr.	Summenformel	Ber. N	Gef. N	Schmp.	An- merkung	Ausb., % d. Th.
10	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	17,27	17,26	235°	Nadeln	69
11	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	16,33	15,83	255°	Nadeln	40
12	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	13,16	13,22	248°	Nadeln	47
13	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	16,33	16,34	208°	Nadeln	74
14	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂	15,49	15,50	159°	Stäbchen	66
15	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	12,60	12,68	172°	Rhomben	75

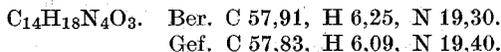
5. *1,2,3,4-Tetrahydro-6-(2'-pyridylaminomethyl)-2-oxo-4-phenyl-pyrimidin-5-carbonsäureäthylester (16)*

Man läßt 3,4 g **3** und 2 g 2-Aminopyridin in 50 ml absol. Methanol 4 Stdn. unter Rückfluß sieden, engt im Vak. ein, nimmt den öligen Rückstand mit Aceton auf und fällt **16** mit Wasser aus. Ausb. 1,7 g; Nadeln aus Äthanol, Schmp. 195°.

C₁₉H₂₀N₄O₃. Ber. C 64,76, H 5,72, N 15,90.
Gef. C 64,94, H 5,62, N 16,01.

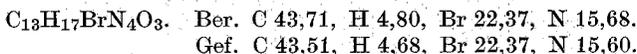
6. *1,2,3,4-Tetrahydro-3-methyl-6-(2'-pyridylaminomethyl)-2-oxopyrimidin-5-carbonsäureäthylester (17)*

2,8 g **4** und 2 g 2-Aminopyridin werden wie sub 5) umgesetzt. Ausb. 1,5 g, Prismen aus Äthanol, Schmp. 158°.



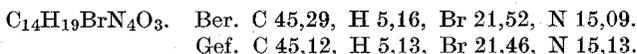
7. *5-Äthoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-2-oxospiro(pyrimidin-4(1H)-2'(3'H))-1'H-imidazo[1,2-a]pyridinium)bromid (18)*

5,3 g **1** und 3,8 g 2-Aminopyridin werden mit 100 ml absol. Methanol 8 Stdn. zum Sieden erhitzt, im Vak. eingengt und der ölige Rückstand mit Aceton angerieben. Ausb. 3 g, Hexaeder aus Äthanol, Schmp. 214°.



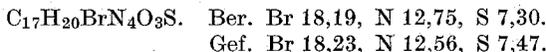
8. *5-Äthoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-6-methyl-2-oxospiro(pyrimidin-4(1H)-2'(3'H))-1'H-imidazo[1,2-a]pyridinium)bromid (19)*

2,8 g **2** und 2 g 2-Aminopyridin geben, wie sub 7) behandelt, 2 g **19**. Rhomben aus absol. Äthanol, Schmp. 202°.



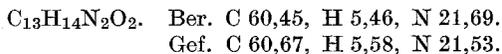
9. *5-Äthoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-6-(2'-thienyl)-2-oxospiro(pyrimidin-4(1H)-2'(3'H))-1'H-imidazo[1,2-a]pyridinium)bromid (20)*

Aus 3,5 g **5** und 2 g 2-Aminopyridin erhält man nach 7stdg. Kochen in 50 ml Methanol und Aufarbeitung wie sub 7) 2,2 g **20**; Prismen aus absol. Äthanol, Schmp. 220°.



10. *3,4,6,7-Tetrahydro-6-(2'-pyridyl)-5H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2(1H),5-dione (21—26)*

a) **21**: 2,9 g **6**, 2 g 2-Aminopyridin (**A**) werden in 50 ml absol. Methanol 24 Stdn. bei 20° geschüttelt bzw. 2 Stdn. zum Sieden erhitzt; nach Einengen im Vak. wird mit 50proz. Äthanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1,3 bzw. 1,5 g, Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 213°.

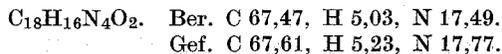


2,9 g **6** und 3 g **A** werden 12 Stdn. unter Rückflußkühlung bei 80—90° erhitzt, nach dem Abkühlen mit Äthanol durchgerieben und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1,9 g, Schmp. 213°.

1 g **23** wird in 10 ml 2*n*-NaOH und 15 ml Dioxan gelöst, unter Rühren mit 1 ml Dimethylsulfat versetzt und nach 10 Min. mit 20 ml 2*n*-NH₃ so lange gerührt, bis **21** ausfällt. Ausb. 0,6 g.

b) **22**: 3,5 g **7** und 2 g **A** in 50 ml absol. Methanol geben nach 72 Stdn. Schütteln bei 20° bzw. 24stdg. Sieden 2,6 g bzw. 1,7 g **22**; Prismen aus Äthanol, Schmp. 248°. Beim Verschmelzen von 3,5 g **7** und 4 g **A**, wie sub 10 a), entstehen 2,1 g **22**.

Aus 1 g **24** und 1 ml Dimethylsulfat, wie sub 10 a), bilden sich 0,6 g **22**.



c) **23**: 2,8 g **2** und 3 g **A** werden wie sub 10 a) verschmolzen und aufgearbeitet. Ausb. 1 g, Nadeln aus *DMF*, Schmp. 360°.



d) **24**: 3,4 g **3** und 3 g **A** wie sub 10 c). Ausb. 1,3 g, Nadeln aus Essigsäure, Schmp. 288°.



Aus 1,7 g **16** und 3 g **A** werden bei gleicher Behandlung 1,1 g **24** erhalten.

e) **25**: 2,6 g **1** und 3 g **A** geben beim Verschmelzen wie sub 10 a) 1,4 g **25**. Nadeln aus Äthanol/Butanol/H₂O (20 : 1 : 10), Schmp. 270°.



f) **26**: 2,8 g **4** und 3 g **A** wie 10 c). Ausb. 1 g, Prismen aus Essigsäure, Schmp. 278°.



26 entsteht auch beim Verschmelzen von 1,5 g **17** mit 3 g **A**, wie sub 10 a); Ausb. 0,9 g.

NMR-Spektren

13: NH 0,65^b ppm; arom. H 2,67^m ppm; 2 —CH₂—N 5,48^s, 5,90^s ppm; C₆H₅—CH₂—N 6,18^s ppm; NCH₃ 7,10^s ppm.

16: NH/1 1,45^b ppm; NH/3 3,5^b ppm; NH—CH₂ 3,78^t, 5,32^d ppm; H/6 (Pyridin) 1,92^{d, b} ppm; Aromat + 1 Pyridin-H 2,5—2,9^m ppm; 2 Pyridin-H 3,45^m ppm; H/4 4,70^d ppm; COOCH₂CH₃ 5,95^a, 8,85^t ppm.

19: 3 NH 0,44^b, 2,58^b, 3,23^b ppm; 4 Pyridin-H 1,8—3,03^m ppm; CH₂/3' 5,21 (*AB*) ppm; COOCH₂CH₃ 5,85^a, 8,82^t ppm; H/5 6,25^b ppm; H/6 6,55^d ppm.

23: NH/1 0,4^s ppm; NH/3 2,84^{s, b} ppm; 4 Pyridin-H 1,76^m, 2,31^m, 3,3^d ppm; CH₂/7 5,54^{s, b} ppm; CHCH₃ 5,65^{a, b}, 8,67^d ppm.

Weitere NMR-Spektren vgl. *Ch. Knopp*, Dissertat. Univ. Graz, 1966.