

Alfred Kreutzberger

Kondensationen mit Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamidin, III<sup>1)</sup>

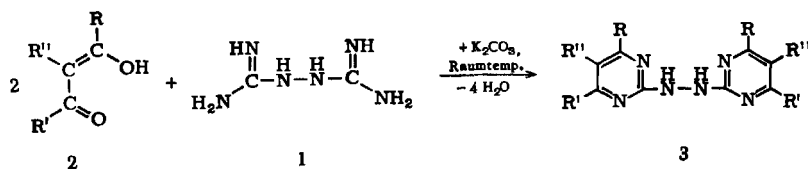
### *s*-Triazolo[4.3-*a*]pyrimidine und *s*-Triazolo[1.5-*a*]pyrimidine<sup>2)</sup>

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Münster

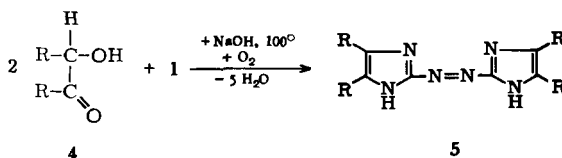
(Eingegangen am 16. Dezember 1965)

Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamidin (**1**) cyclisiert mit Acetylaceton (**2**) bei Raumtemperatur in alkalischem Medium zu **6**, einem Vertreter der carcinostatisch wirksamen 2.2'-Hydrazopyrimidine, bei 100° hingegen zum 2-Amino-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin **13**. Dessen Bildung läßt sich durch Umlagerung des intermediär entstehenden 3-Amino-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin-Systems **10** erklären, die sich unter geeigneten Bedingungen sowohl unter dem Einfluß von Alkalien und Säuren als auch thermisch vollzieht. **10** ist aus dem 2-Hydrazino-pyrimidin **8** und Bromcyan zugänglich. Die Struktur von **13** wird durch Synthese aus **2** und 3.5-Diamino-*s*-triazol (**14**) bewiesen.

Amidine gewinnen in der Arzneistoffsynthese ständig an Bedeutung. Die einfachsten Vertreter dieser Stoffklasse, wie Formamidin und Guanidin, sind toxisch<sup>3)</sup>. Da sich bei Formamidin und Guanidin durch Ringschluß die toxischen Eigenschaften mindern lassen, wurden mit dem ebenfalls toxischen Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamidin (**1**) Cyclisierungsversuche durchgeführt. So ergibt **1** mit  $\beta$ -Dicarboxylverbindungen **2** die 2.2'-Hydrazopyrimidine **3**<sup>4)</sup>. Diese Verbindungsklasse zeigt cancerostatische Eigenschaften. So bewirken im Tierversuch mit Sarcoma 180 6 mg/kg 6.6'-Dimethyl-4.4'-diäthyl-2.2'-hydrazopyrimidin (**3**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H) einen Tumorrückgang um 36% ohne toxische Nebenwirkungen.



Die analoge Kondensation von **1** mit  $\alpha$ -Hydroxyketonen (**4**) führte in alkalischem Medium erst bei 100° zu den stark farbigen 2.2'-Azoimidazolen (**5**)<sup>1)</sup>.



1) II. Mittel.: A. Kreutzberger, J. org. Chemistry **27**, 886 (1962).

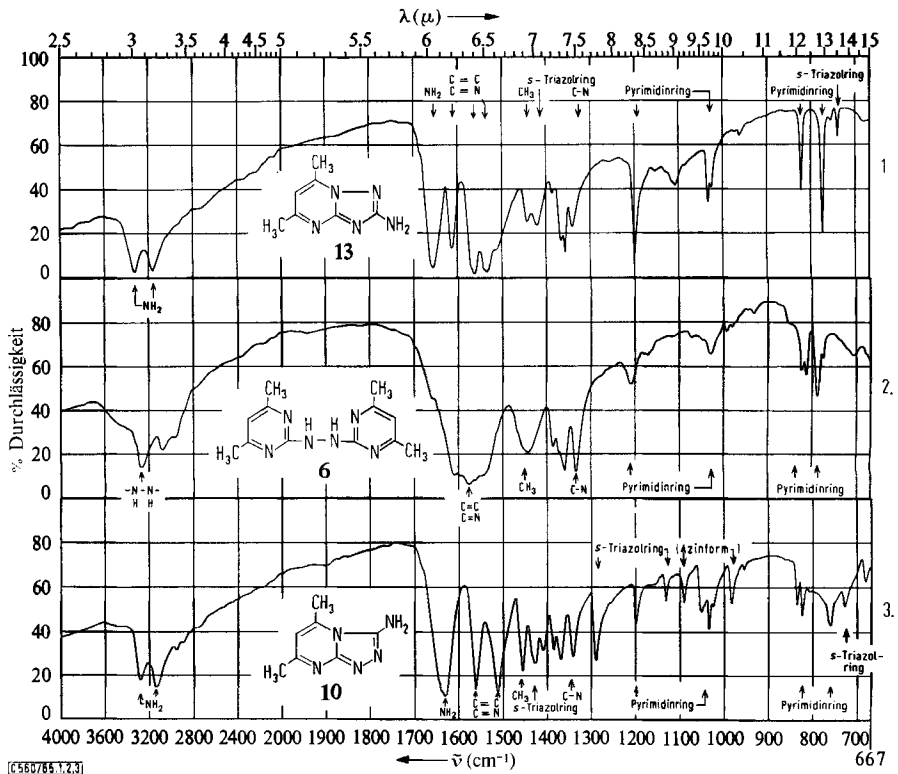
2) Vortragen anlässlich der 75-Jahr-Feier der Gründung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Berlin, Oktober 1965.

3) F. Gergens und E. Baumann, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **12**, 205 (1876); A. M. Harvey, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **68**, 494 (1940).

4) A. Kreutzberger, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6017 (1959).

Unter den Darstellungsbedingungen für 5<sup>1)</sup> entstanden aus **1** und **2** überraschenderweise keine 2,2'-Azopyrimidine. Aus den bei Raumtemperatur farblosen Lösungen von **1** und **2** in Natronlauge fielen beim Erhitzen auf 100° farblose, kristalline Substanzen aus, die mit **3** nicht identisch waren.

Der IR-Vergleich des bei 100° erhaltenen Produktes **13** mit dem bei Raumtemperatur gebildeten 2,2'-Hydrazopyrimidin **6** (Abbild. 1, 2) legt das Vorhandensein des Pyrimidinringes in **13** nahe: C=C- und C=N-Valenzschwingungen im Gebiete 1620 bis 1520/cm<sup>5)</sup>, Ringschwingungen zwischen 1230—1200<sup>6)</sup>, 1080—900<sup>7)</sup> und 840—770/cm. In beiden Stoffen machen die asymm. C—H-Deformationsschwingung zwischen 1440—1425/cm und die entsprechende symm. bei 1370/cm Methylgruppen am Pyrimidinkern wahrscheinlich.



Abbild. 1—3. IR-Spektren von 1. 2-Amino-5,7-dimethyl-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (**13**), 2. 4,6,4',6'-Tetramethyl-2,2'-hydrazopyrimidin (**6**) und 3. 3-Amino-5,7-dimethyl-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyrimidin (**10**)

Während im Frequenzbereich 3380—3200/cm bei **6** die Hydrazogruppe eine einzige Bande liefert, zeigt **13** zwei Banden, die als symm. und asymm. N—H-Valenz-

5) I. A. Brownlie, J. chem. Soc. [London] 1950, 3062.

6) A. Kreutzberger, Z. physik. Chem. [Frankfurt/M.] 24, 368 (1960).

7) C. W. Whitehead und J. J. Traverso, J. Amer. chem. Soc. 80, 2185 (1958).

schwingung für eine primäre Aminogruppe sprechen; eine neuauftretende Bande bei 1660/cm ist als zugehörige N—H-Deformationsschwingung zu deuten. Da aus der Summenformel  $C_7H_9N_5$  für das bei 100° gebildete Reaktionsprodukt eine Umsetzung von **1** und **2** im Molverhältnis 1 : 1 und nicht 1 : 2 wie bei Raumtemperatur folgt, können die bei **13** auftretenden zusätzlichen Banden bei 1420 und 740/cm, die denen beim *s*-Triazinring<sup>8)</sup> entsprechen, mit einem *s*-Triazolring zusammenhängen. Dies weist auf ein Amino-*s*-triazolopyrimidin hin.

Das bei der Hitzekondensation daneben gebildete Hydrazopyrimidin **6** legt nahe, als gemeinsames Zwischenprodukt die 2-Guanylhydrazino-pyrimidin-Struktur **7** anzunehmen. Deren Cyclisierung unter Austritt von Ammoniak müßte zu 3-Amino-5.7-dimethyl-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin (**10**) führen. Eine Klärung der Strukturverhältnisse erschien durch Kondensation von **2** mit 3.5-Diamino-*s*-triazol (**14**) möglich.

Bülow<sup>9)</sup> hatte gezeigt, daß Kondensationen mit 3-Amino-*s*-triazol an N-2 stattfinden. Durch einen falsch interpretierten Ringschluß von Hydrazino-pyrimidinen mittels Ameisensäure kamen später Bower und Doyle<sup>10)</sup> zu dem Schluß, daß Kondensationen mit 3-Amino-*s*-triazol sich an N-4 vollziehen. Erst die Durchführung desselben Ringschlusses unter Ausschluß von Säure durch Williams<sup>11)</sup> erbrachte die Bestätigung der ursprünglichen Hypothese von Bülow<sup>9)</sup>.

Aus **2** und **14** bildet sich bei 100° in alkalischem Medium ein mit **13** identisches Kondensationsprodukt, dem wir auf Grund der eben erörterten Analogie die Struktur eines 2-Amino-5.7-dimethyl-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidins (**13**) zuschreiben. Dieser Befund bedeutet, daß das aus **1** und **2** über **7** entstehende Triazolo[4.3-*a*]pyrimidin **10** unter den Reaktionsbedingungen eine Umlagerung zu **13** erfährt.

Zum Beweis stellten wir **10** unabhängig aus 2-Hydrazino-4.6-dimethyl-pyrimidin (**8**) dar. Dabei war alkalisches Medium auszuschließen; auch bei der Cyclisierung mit Ameisensäure findet gleichzeitig Umlagerung des *s*-Triazolo[4.3-*a*]pyrimidin-Systems in das *s*-Triazolo[1.5-*a*]pyrimidin-System statt<sup>12)</sup>. Als geeignetes Reagens erwies sich Bromcyan (**9**), das bereits mit Hydrazin selbst die Amino-*s*-triazolstruktur<sup>13)</sup> ergab. Wir erhielten 91 % **10**, wenn wir den frei werdenden Bromwasserstoff sofort abfingen, beispielsweise durch Natriumcarbonat.

Eine wesentliche Stütze für **10** ergibt sich aus dem IR-Spektrum (Abbild. 3), das weitgehend mit dem von **13** übereinstimmt. Zusätzliche Banden bei 1290, 1140, 1090 und 980/cm sind mit der azinartigen Struktur des *s*-Triazolringes<sup>14)</sup> vereinbar.

Die neue bicyclische Verbindung **10** ist bei Raumtemperatur stabil, lagert sich in Kontakt mit verdünnten Alkalien jedoch rasch in **13** um. 5-proz. Salzsäure lagert bereits bei Raumtemperatur zu **13** um, während **10** in Gegenwart von 1*n* Essigsäure bei Raumtemperatur beständig ist. In siedendem Eisessig oder siedender Ameisensäure

8) A. Kreuzberger, Fortschr. chem. Forsch. **4**, 273 (1963).

9) C. Bülow, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2599, 3555, 4429 (1909); C. Bülow und K. Haas, ebenda **42**, 4638 (1909).

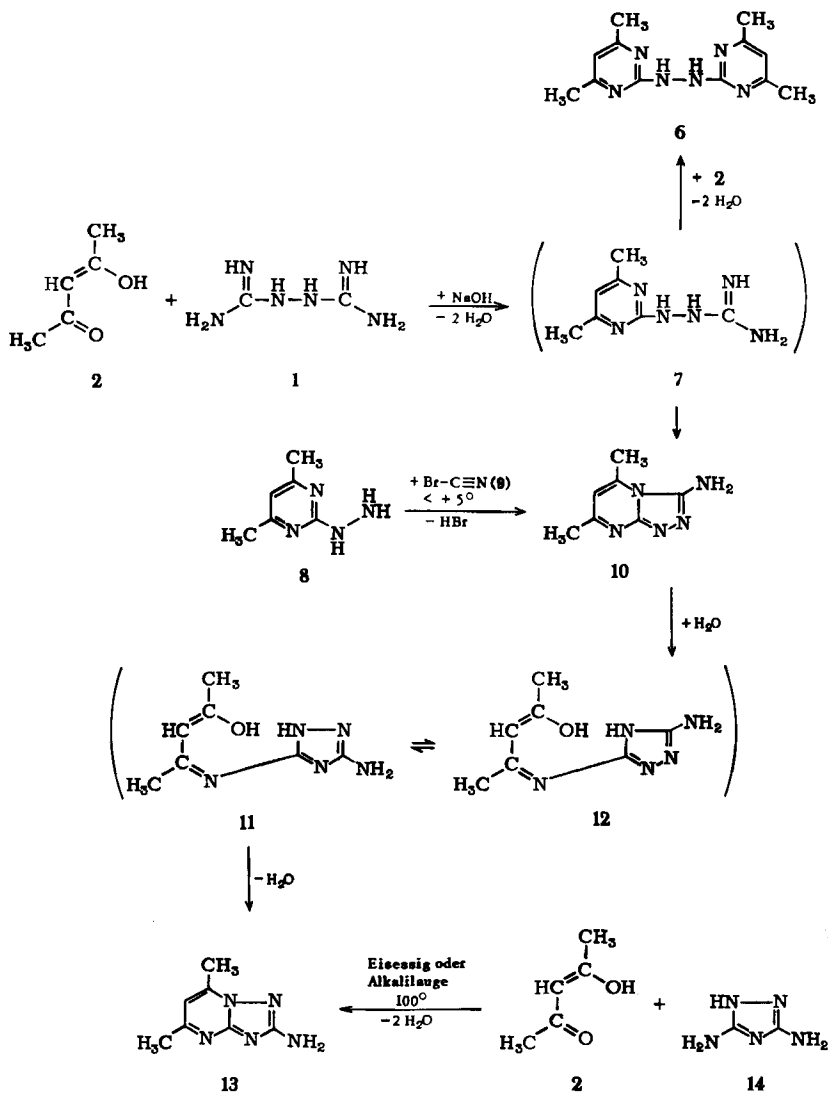
10) J. D. Bower und F. P. Doyle, J. chem. Soc. [London] **1957**, 727.

11) L. A. Williams, J. chem. Soc. [London] **1960**, 1829.

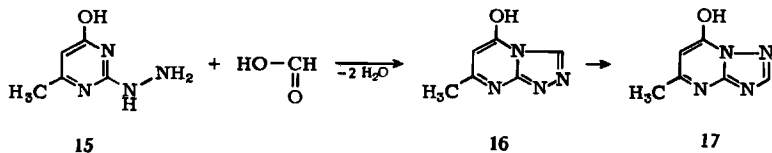
12) K. Shirakawa, Yakugaku Zasshi **78**, 1395 (1958); C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. VanAllan, J. org. Chemistry **24**, 787 (1959).

13) G. Pellizzaro und C. Cantoni, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 283 (1905); R. Stollé, J. prakt. Chem. [2] **75**, 423 (1907).

14) W. Otting, Chem. Ber. **89**, 2895 (1956).



vollzieht sich die Umlagerung 10→13 glatt. Sowohl aus siedendem Wasser als auch aus siedendem Dimethylformamid kann 10 ohne Veränderung umkristallisiert werden. Hingegen erfolgt beim trockenen Erhitzen unter Atmosphärendruck bei 260° Umlagerung zu 13. Dieses seinerzeit noch nicht bekannte Verhalten erklärt die falsche



Strukturzuweisung von **16** durch *Birr* und *Walther*<sup>15)</sup>; tatsächlich hielten diese Autoren das umgelagerte Produkt **17** in Händen<sup>12)</sup>.

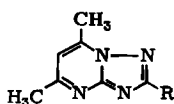
Die Umlagerung **10**→**13** läßt sich durch eine zu **12** führende Ringöffnung erklären. Über die tautomere Zwischenverbindung **11** entsteht durch erneuten Ringschluß, nunmehr mit N-2 des *s*-Triazolringes, das stabile Endprodukt **13**. Dessen Beständigkeit in siedendem Eisessig läßt auch unter Verwendung dieses Solvens die Bildung aus **2** und **14** zu<sup>16)</sup>.

Chemisch läßt sich die Aminogruppe in **10** durch Bildung Schiffischer Basen mit Benzaldehyd oder Salicylaldehyd in heißem Methanol nachweisen.

Die geringere Reaktionsfreudigkeit der Aminogruppe in **13** zeigt sich darin, daß unter denselben Bedingungen wie oben mit Benzaldehyd oder Salicylaldehyd keine Schiffischen Basen erhalten werden. Auch die Kondensation in siedendem Pyridin versagt im Falle von Chloral. Erst Zinkchlorid oder Arbeiten in siedendem Eisessig führen mit Benzaldehyd oder *p*-Nitro-benzaldehyd zu den Schiffischen Basen **18** und **19**. Selbst unter diesen Bedingungen gelingt die Kondensation mit *p*-Nitroso-dimethylanilin oder Nitrosobenzol nicht. Mit KOH in Dimethylformamid wird ein zweiter Benzylidenrest eingeführt; welche der beiden Methylgruppen von **13** reagiert hat, bedarf noch der weiteren Klärung. Bei der Umsetzung von **13** mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in Gegenwart von Piperidin in Dimethylformamid bildet sich die Schiffische Base; die Elementaranalyse spricht für ein Addukt von **13** mit der Schiffischen Base.

Als Vertreter aliphatischer Aldehyde wurde Formaldehyd mit **13** umgesetzt, mit dem Ziel der Darstellung eines Derivates der Klasse der Methylolamine, unter denen sich Verbindungen mit wachstumshemmender Wirkung auf Tumorzellen finden<sup>17)</sup>. Erst bei Siedetemperatur entsteht **20**. Eine  $\beta$ -Hydroxyäthylierung mit Äthylenoxid gelang selbst bei erhöhter Temperatur unter Druck nicht. Die *N*-Acetylierung von **13** zu **21** erfolgt mit heißem Acetanhydrid; **22** wird mit Benzoylchlorid in Pyridin erhalten.

Die Darstellung des Sulfonamids aus **13** mit *N*-Acetyl-sulfanilsäure-chlorid ist nicht erfolgreich. Hingegen entsteht mit *p*-Toluolsulfochlorid unter den entsprechenden Bedingungen das zu erwartende *N*-Tosyl-Derivat **23**.



**18**: R = N=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**19**: R = N=CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-(*p*)

**20**: R = N(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>

**21**: R = NHAc

**22**: R = NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**23**: R = NH-Ts-(*p*)

Da die neuen Triazolopyrimidine **10** und **13** insofern mit dem Purinsystem isoster sind, als alle drei Verbindungsklassen in einem gleich großen bicyclischen System die gleiche Anzahl von Stickstoffatomen enthalten, dürften von **10** und **13** interessante biologische Eigenschaften zu erwarten sein.

Für die Durchführung der biologischen Testserien möchte der Autor den *National Institutes of Health*, Bethesda/Maryland (USA), danken.

<sup>15)</sup> E. *Birr* und W. *Walther*, Chem. Ber. **86**, 1401 (1953).

<sup>16)</sup> P. *Papini*, S. *Cecchi* und M. *Ridi*, Gazz. chim. ital. **87**, 931 (1957).

<sup>17)</sup> F. L. *Rose*, J. A. *Hendry* und A. L. *Walpole*, Nature [London] **165**, 993 (1950).

## Beschreibung der Versuche<sup>18)</sup>

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 an KBr-Preßlingen mit  $1.0 \pm 0.1$  mg Substanz pro 150 mg Kaliumbromid aufgenommen.

### A) Das *s*-Triazolo[1.5-*a*]pyrimidin-System

#### 2-Amino-5.7-dimethyl-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin (13)

a) 52 g (0.2 Mol) *Hydrazin-N,N'*-dicarbonsäure-diamidin-dinitrat-monohydrat<sup>4)</sup> (1) werden in 160 ccm Äthanol suspendiert und mit 40 g (0.4 Mol) *Pentandion-(2.4)* (2) sowie 160 g 10-proz. wäbr. *Natronlauge* (0.4 Mol) auf dem Wasserbad gekocht; in wenigen Min. entsteht eine klare Lösung. Nach etwa 1 stdg. Sieden scheidet sich ein farbloser Feststoff ab; nach 8 Stdn. läßt man erkalten. Das Produkt wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und nach Trocknen aus 1000 ccm Dimethylformamid umkristallisiert zu 28.2 g Nadeln (86%). Die Substanz ist bei Raumtemp. löslich in 5-proz. Salzsäure und 5-proz. Salpetersäure und kann außer aus DMF auch aus Eisessig, Nitrobenzol, *o*-Dichlorbenzol und aus 130 Tln. Wasser oder 50 Tln. Äthanol umgelöst werden. Schmp. 373–374°.

$C_7H_9N_5$  (163.2) Ber. C 51.52 H 5.56 N 42.92 Gef. C 51.63 H 5.38 N 43.03

Wird das Dimethylformamid-Filtrat bis fast zur Trockne eingedampft, so gibt der Rückstand aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 224–225°, identisch mit 4.6.4'.6'-*Tetramethyl-2.2'*-hydrazopyrimidin<sup>4)</sup> (6). Ausb. 4.1 g (8.4%).

b) Beim Kochen eines Gemisches von 4.95 g (50 mMol) 3.5-Diamino-*s*-triazol<sup>19)</sup> (14), 40 ccm Äthanol, 10 g (0.1 Mol) 2 und 40 g 10-proz. wäbr. *Natronlauge* (0.1 Mol) fällt bereits nach 10 Min. ein farbloser Feststoff aus. Wie oben erhält man 8.0 g (98% bezogen auf 14) Rohprodukt. Aus Dimethylformamid farblose Nadeln vom Schmp. 373–374°.

c) Unter Verwendung von Eisessig (20 ccm) als Kondensationsmedium<sup>16)</sup> setzt die durch Erwärmung erkennbare Reaktion bereits beim Zusammengeben von 4.95 g (50 mMol) 14 und 10 g (0.1 Mol) 2 ein. Man erhitzt 2 Stdn. im Ölbad zum Sieden, saugt dann ab und trocknet: 6.8 g (83%). Aus Eisessig oder Dimethylformamid farblose Nadeln, Schmp. 373–374°. Die Identität mit den nach a) und b) dargestellten Substanzen ergibt sich aus dem unveränderten Misch-Schmp. von 373–374°.

**13-Hydrochlorid:** Die derben Prismen schmelzen nach Umlösen aus 5-proz. Salzsäure bei 371–372°.

IR:  $NH_3^{\oplus}$ -Schwingungen: 3270 (NH-Valenz), 1670 (asymm. Deformation), 1270 (symm. Deformation), 760/cm (Rocking).

$C_7H_{10}N_5Cl \cdot H_2O$  (217.7) Ber. C 38.63 H 5.55 Cl 16.29 N 32.18  
Gef. C 38.60 H 5.60 Cl 16.32 N 31.99

**13-Sulfat:** Aus 2n  $H_2SO_4$  farblose Nadeln mit Schmp. 222–223°.

$(C_7H_{10}N_5)_2[SO_4 \cdot H_2O]$  (442.5) Ber. C 38.00 H 5.02 N 31.65 S 7.25  
Gef. C 37.95 H 5.09 N 31.41 S 7.49

**13-Pikrat:** Feine gelbe Nadeln mit Schmp. 240–241°.

$C_7H_{10}N_5[C_6H_2N_3O_7]$  (392.3) Ber. C 39.81 H 3.08 N 28.57  
Gef. C 39.88 H 3.07 N 28.33

***N*-Benzyliden-Derivat 18:** 3.3 g (20 mMol) 13 werden mit 12.8 g (0.12 Mol) *Benzaldehyd* in 25 ccm Eisessig gekocht, wobei in 10 Min. eine klare, intensiv gelbe Lösung entsteht. Nach

<sup>18)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden im Linström-Kupferblock bestimmt und nach Standardtabellen korrigiert.

<sup>19)</sup> K. A. Hofmann und O. Ehrhart, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2731 (1912).

2 Stdn. läßt man erkalten und zieht das Lösungsmittel ab. Der gelbliche Sirup kristallisiert durch und wird auf einer Tonplatte abgepreßt: 4.7 g (95 %) gelbe Nadelchen, Schmp. 185 bis 186° (Acetonitril).

$C_{14}H_{13}N_5$  (251.3) Ber. C 66.91 H 5.22 N 27.87 Gef. C 66.69 H 5.27 N 27.64

*N*-[4-Nitro-benzyliden]-Derivat **19**: 3.3 g (20 mMol) **13** und 9.1 g (60 mMol) *p*-Nitrobenzaldehyd in 30 ccm Eisessig werden 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird der gelbe, feinkristalline Niederschlag abgesaugt und getrocknet: 4.3 g (72 %). Nach Behandeln mit Äthanol Schmp. 295–296°.

$C_{14}H_{12}N_6O_2$  (296.3) Ber. C 56.75 H 4.08 N 28.37 Gef. C 56.63 H 4.03 N 28.13

2-Benzylidenamino-5(7)-methyl-7(5)-styryl-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin: In die siedende Lösung von 3.4 g (60 mMol) Kaliumhydroxid und 3.3 g (20 mMol) **13** in 250 ccm Dimethylformamid trägt man 12.8 g (0.12 Mol) Benzaldehyd ein. Nach 10stdg. Kochen wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen und mit Aceton trockengesaugt: 4.9 g (71 %). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Nitrobenzol gelbe Nadelchen, Schmp. 265–266°.

$C_{21}H_{17}N_5$  (339.4) Ber. C 74.31 H 5.05 N 20.64 Gef. C 74.07 H 5.06 N 20.59

Addukt aus **13** und 2-[*p*-Dimethylamino-benzylidenamino]-5.7-dimethyl-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin: Unter allmählicher Rotfärbung tritt Bildung einer klaren Lösung ein, wenn 3.3 g (20 mMol) **13**, 9.0 g (60 mMol) *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, 120 ccm Dimethylformamid und 30 Tropfen Piperidin auf dem Ölbad zum Sieden erhitzt werden. Nach 60stdg. Sieden wird das orangefarbene Filtrat i. Vak. konzentriert. Nach mehrmaliger Behandlung mit Äther 4.2 g (45 %) Abdampfrückstand. Aus Dimethylformamid feine, rosafarbene Nadelchen vom Schmp. 275–276°.

$C_{16}H_{18}N_6 \cdot C_7H_9N_5$  (457.5) Ber. C 60.38 H 5.94 N 33.68 Gef. C 60.50 H 6.09 N 33.49

2-[Bis-hydroxymethyl-amino]-5.7-dimethyl-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**20**): 3.3 g (20 mMol) **13** lösen sich in 20 ccm 40-proz. Formalin beim Sieden in wenigen Min.; nach 15 Min. beginnt die Abscheidung farbloser, feiner Kristalle. Nach 3stdg. Erhitzen wird noch heiß abgesaugt und mit Äthanol gewaschen: 2.6 g (58 %) mit Schmp. 362–363°.

IR: 3410/cm breite Bande der OH-Valenzschwingung, 1310/cm OH-Deformations-schwingung.

$C_9H_{13}N_5O_2$  (223.2) Ber. C 48.42 H 5.87 N 31.38 Gef. C 48.68 H 5.68 N 31.59

*N*-Acetyl-Derivat **21**: 1.6 g (10 mMol) **13** werden mit 30 ccm Acetanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wird i. Vak. konzentriert und der hierbei ausgefallene Feststoff unter Nachwaschen mit Eisessig trockengesaugt: 2.0 g (97 %) feine farblose Nadeln vom Schmp. 224–225° (Eisessig).

$C_9H_{11}N_5O$  (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.51 H 5.43 N 33.91

*N*-Benzoyl-Derivat **22**: Aus 20 mMol **13** und 40 mMol Benzoylchlorid in 30 ccm siedendem Pyridin erhält man wie üblich 4.4 g (81 %). Aus Toluol mit wenig Kohle feine, beigefarbene Nadeln vom Schmp. 191–192°.

IR: CO<sup>20</sup>) 1680, Benzolkern<sup>21</sup>) 1490 (C=C-Valenz), 730, 720 und 710 (nichtebene C–H-Deformation), sekundäres Amin<sup>22</sup>) 3200/cm.

$C_{14}H_{13}N_5O$  (267.3) Ber. C 62.91 H 4.90 N 26.20 Gef. C 62.85 H 4.81 N 26.07

<sup>20</sup>) H. W. Thompson und P. Torkington, J. chem. Soc. [London] **1945**, 640.

<sup>21</sup>) D. H. Whiffen und H. W. Thompson, J. chem. Soc. [London] **1945**, 268; D. H. Whiffen, ebenda **1956**, 1350.

<sup>22</sup>) R. A. Heacock und L. Marion, Canad. J. Chem. **34**, 1782 (1956).

*N-Tosyl-Derivat* **23**: Zu 3.3 g (20 mMol) **13** und 30 ccm wasserfreiem *Pyridin* werden 4.2 g (20 mMol + 10%) *p-Toluolsulfochlorid* so getropft, daß 40° nicht überschritten werden. Nach 1stdg. Sieden wird heiß filtriert. Beim Abkühlen fällt ein gelblicher Niederschlag aus, der abgesaugt und getrocknet wird. Nach Aufarbeiten des Filtrats 2.7 g (42%). Aus Dioxan feine farblose Nadelchen vom Schmp. 239–240°.

IR: Sulfonamidbanden bei 1300 und 1160/cm.

$C_{14}H_{15}N_5O_2S$  (317.4) Ber. C 52.98 H 4.76 N 22.07 S 10.10  
Gef. C 52.78 H 4.95 N 22.04 S 9.98

## B) Das *s*-Triazolo[4.3-*a*]pyrimidin-System

*3-Amino-5.7-dimethyl-s-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin* (**10**): In 860 ccm Äthanol/Wasser (3:10) werden 11.0 g (80 mMol) *2-Hydrzino-4.6-dimethyl-pyrimidin*<sup>23)</sup> (**8**) und 17.0 g (80 mMol) Natriumcarbonat gelöst. Bei –5 bis –6° wird unter Rühren eine Lösung von 8.5 g (80 mMol) *Bromcyan* in dem Maße zugetropft, daß nach Beendigung der Zugabe die Temperatur 0 bis +2° beträgt (ca. 45 Min.). Die abgeschiedene gelbliche, kristalline Substanz saugt man nach Rühren bei Raumtemp. ab: 2.9 g **10**; Konzentrieren des Filtrats i. Vak. bei Raumtemp. liefert weitere 9.0 g, zusammen 91%. **10** ist unlöslich in Äther, Petroläther und Aceton und kann aus Methanol, Äthanol und Wasser umkristallisiert werden. Aus Methanol blaßgelbe Nadeln, die bei 247–249° unter Bräunung sintern, sich in diesem Bereich zu **13** unter Festwerden umlagern und dann endgültig bei 373–374° schmelzen.

$C_7H_9N_5$  (163.2) Ber. C 51.52 H 5.56 N 42.92 Gef. C 51.65 H 5.70 N 43.03

*N-Benzyliden-Derivat* von **10**: 3.3 g (20 mMol) **10** in 100 ccm Methanol werden mit 2.6 g (20 mMol + Überschuß) *Benzaldehyd* 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren gelbe Nadeln; nach Aufarbeiten des Filtrats 3.6 g (71%) mit Schmp. 235–236° (Methanol).

$C_{14}H_{13}N_5$  (251.3) Ber. C 66.91 H 5.22 N 27.87 Gef. C 66.70 H 5.45 N 28.01

*N-Salicyliden-Derivat* von **10**: 3.0 g (20 mMol + 25% Überschuß) *Salicylaldehyd* werden mit 3.3 g (20 mMol) **10** in 100 ccm Methanol 8 Stdn. gekocht. Ausb. 4.2 g (78%) goldgelbe Nadeln (aus Dimethylformamid) vom Schmp. 250–251°.

IR: Breite Bande bei 3450/cm, die auf Wasserstoffbrückenbildung der OH-Gruppe<sup>24)</sup> hinweist; OH-Deformation und CO-Valenz bei 1250/cm.

$C_{14}H_{13}N_5O$  (267.3) Ber. C 62.91 H 4.90 N 26.20 Gef. C 62.75 H 5.15 N 26.06

## C) Umlagerung des *s*-Triazolo[4.3-*a*]- in das *s*-Triazolo[1.5-*a*]pyrimidin-System

a) *Durch Alkalien*: Beim Erwärmen von 1.6 g (10 mMol) **10** in 16 g 5-proz. *Natronlauge* (0.1 Mol) tritt zunächst klare Lösung ein, doch fällt innerhalb weniger Min. ein kräftiger Niederschlag aus. Man erwärmt noch 1/2 Stde. auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Wasser alkalifrei gewaschen und getrocknet. Ausb. nahezu quantitativ. Schmp. und Misch-Schmp. mit **13** 373–374°.

b) *Durch Salzsäure*: 1.6 g (10 mMol) **10** lösen sich bei Raumtemperatur in 110 ccm 5-proz. *Salzsäure*. Das klare Filtrat wird ohne Temperaturerhöhung i. Vak. zur Trockne abgedampft. Es hinterbleiben 1.6 g (100%) farbloser, kristalliner Abdampfrückstand. Aus siedendem Wasser farblose Nadeln, Schmp. 373–374°. Misch-Schmp. mit authent. **13** ohne Depression.

<sup>23)</sup> M. P. V. Boarland, J. F. W. McOmie und R. N. Timms, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4694.

<sup>24)</sup> A. E. Martin, Nature [London] **166**, 474 (1950).



c) *Durch Eisessig*: Bereits bei Raumtemperatur löst sich der größere Teil von 1.6 g (10 mMol) **10** in 12 ccm *Eisessig*. Vollständige Lösung tritt auf dem Wasserbad ein. Der noch heißen Lösung werden 25 ccm Wasser zugesetzt, wobei ein beigefarbener Niederschlag ausfällt. Eine weitere Fraktion kann nach 24 Stdn. abgesaugt werden; Ausb. 0.9 g (56%). Aus Dimethylformamid farblose Nadeln vom Schmp. 373–374°. Misch-Schmp. mit authent. **13** ohne Depression.

d) *Durch Ameisensäure*: Eine Lösung von 1.6 g (10 mMol) **10** in 16 ccm 98-proz. *Ameisensäure* wird 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und dann mit 30 ccm Wasser versetzt. Unter Aufarbeiten des Filtrats werden 1.0 g (62%) Produkt erhalten. Aus Dimethylformamid farblose Nadeln, Schmp. 373–374°. IR-Spektrum und Misch-Schmp. identifizieren mit **13**.

e) *Thermisch*: 1.6 g (10 mMol) **10** werden in einem Rundkolben im Sandbad auf 270° erhitzt. Bei 245° sintert die Substanz unter Dunkelfärbung, wird aber danach wieder fest. Während des 1stdg. Erhitzens bildet sich oberhalb der erhitzten Substanz ein farbloses Sublimat mit Schmp. 373–374°. Der Bodenkörper wird in Dimethylformamid gelöst, die Lösung mit Kohle behandelt und filtriert. Die gebildeten farblosen Nadeln schmelzen bei 373–374°. Die Identität sowohl des Sublimats als auch der umkristallisierten Substanz mit **13** läßt sich durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum beweisen. Ausb. 1.2 g (75%).

[560/65]