

Helmut Dorn und Alfred Zubek

Potentielle Cytostatica, XVI¹⁾

Bicyclische Systeme aus Acetessigester und 5-Amino-1-methyl-, 5-Amino-1-benzyl- sowie 3(5)-Amino-pyrazol

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 28. März 1968)

Acetessigester liefert mit 5-Amino-1-methyl- (**1b**) bzw. 5-Amino-1-benzyl-pyrazol (**1c**) die Pyrazolo[3.4-*b*]pyridine **6b** bzw. **6c**. Die Substituentenverteilung in **6** wird durch Isolierung und Cyclisierung der primär entstehenden β -Amino-crotonsäureester **5** ermittelt, NMR- und IR-Spektren werden diskutiert. Die Struktur von **1c**, das über sein 4-Äthoxycarbonyl-Derivat (**20b**) gewonnen wird, folgt aus dem Vergleich der Kopplungskonstante $J_{3,4}$ von **1c** mit denen strukturell festgelegter Verbindungen. Aus der Größe der Kopplungskonstante der CH-Protonen kann geschlossen werden, daß 3(5)-Amino-pyrazol vorwiegend in der Form **1a** existiert. Aus **1a** und Acetessigester entsteht 7-Hydroxy-5-methyl-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**12**). Die Cyclisierung des aus Acetessigester und **1a** bzw. 5-Amino-1-*p*-toluolsulfonyl-pyrazol hergestellten β -Amino-crotonsäureesters **5a** bzw. **10** ergibt ebenfalls **12** und kein 4-Hydroxy-6-methyl-1*H*-pyrazolo[3.4-*b*]pyridin (**6a**). **6a** wird durch Debenzylierung von **6c** synthetisiert. **3**, **4** und **7** sind Purin-Antagonisten.

Im Pyrazolo[3.4-*b*]pyridin-System ist im Vergleich zum Purin ein N-Atom des Pyrimidinringes durch CH ersetzt und ein N-Atom des Imidazolringes um eine Stelle verschoben. Wir synthetisierten deshalb eine Reihe von Pyrazolo[3.4-*b*]pyridinen des Typs **3**, **4**, **6** und **7**, von denen sich einige als beachtliche Purin-Antagonisten erwiesen.

Man kann das Pyrazolo[3.4-*b*]pyridin-System ausgehend von einem substituierten Pyridinderivat aufbauen, z. B. aus 2-Chlor-nicotinsäure²⁾ oder deren Ester³⁾, aus 3-Cyan-pyridin-sulfonsäure-(2)⁴⁾ bzw. aus 2-Chlor-3-cyan-pyridin⁵⁾ und Hydrazin, wobei man Derivate mit einer OH- bzw. NH₂-Gruppe in 3-Stellung erhält. Einfacher sind Synthesen, die vom Pyrazolteil des Pyrazolo[3.4-*b*]pyridin-Systems und 1.3-Dicarbonylverbindungen ausgehen. Sie setzen gut zugängliche Amino-pyrazol-Deri-

¹⁾ XV. Mittel.: H. Dorn und H. Dilcher, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ G. M. Badger und R. P. Rao, Austral. J. Chem. **18**, 1267 (1965), C. A. **63**, 9940 (1965).

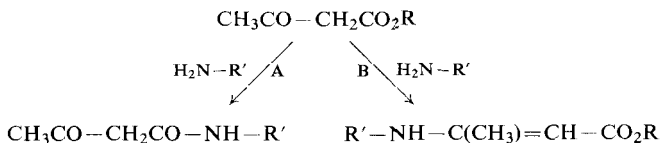
³⁾ P. Schmidt, K. Meier und J. Druey, Angew. Chem. **70**, 344 (1958).

⁴⁾ U. Schmidt und G. Giesselmann, Chem. Ber. **93**, 1590 (1960).

⁵⁾ T. L. P. Hatt und J. D. R. Vass, Chem. Commun. **1966**, 294.

vate voraus und wurden aus diesem Grunde bisher mit 5-Amino-3-hydroxy-pyrazol (5-Imino-pyrazolidon-(3))^{4,6-8} und mit 5-Amino-1-phenyl-pyrazol (**1e**) bzw. dessen Derivaten⁹⁻¹² studiert.

Wie wir zeigten, reagiert 3(5)-Amino-pyrazol (**1a**) mit elektrophilen Partnern am N-1 oder am exocyclischen N-Atom (Sulfonylierung)¹³ sowie am C-4 (Halogenierung, Nitrierung)¹⁴. Die 1-substituierten 5-Amino-pyrazole, z. B. **1b** \rightleftharpoons **16b**, werden sowohl am exocyclischen N-Atom als auch am N-2 sulfonyliert¹⁵ und am C-4 nitrosiert¹. Als Endprodukte der Reaktion von **1** mit dem elektrophilen Partner Acet-



essigester sind deshalb, auch wenn man als erste Stufe einen β -Amino-crotonsäure-ester (Weg B) annimmt und ein Acetessigsäureamid (Weg A) ausschließt, verschiedene isomere Bicyclen zu erwarten.

Aus Acetessigester und **1a** könnte **6a** (Weg C) bzw. **12** (Weg F) über einen primären elektrophilen Angriff am exocyclischen N-Atom entstehen, weiterhin **17** durch Angriff am N-2 (Weg K) oder das **12** bzw. **17** analoge Ringsystem mit vertauschter Substituentenstellung durch Primärangriff am N-1 oder schließlich **15a** durch Primärreaktion am C-4 (Weg I). Für die Bicyclen aus Acetessigester und 1-substituierten 5-Amino-pyrazolen, z. B. **1b** und **1c**, kommen nur die Strukturen **6** (Primärangriff am exocyclischen N; Weg C) und **15** (Primärangriff am C-4; Weg I) in Frage. Wir konnten die Strukturen aller uns interessierenden Bicyclen aus Acetessigester und 3(5)-Amino-pyrazol (**1a**), 5-Amino-1-methyl- (**1b**) und 5-Amino-1-benzyl-pyrazol (**1c**) eindeutig festlegen. Dagegen gibt es in der Literatur über die Reaktion von Acetessigester mit 5-Amino-3-hydroxy-pyrazol bzw. mit **1e** einander widersprechende Ansichten.

5-Amino-3-hydroxy-pyrazol reagiert mit Acetessigester in siedendem Eisessig zu 3,6-Dihydroxy-4-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (Weg I) und einem Isomeren, dessen Struktur-beweis als 3,4-Dihydroxy-6-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (Weg C) nicht überzeugend ist⁶. Das Natriumsalz des 5-Amino-3-hydroxy-pyrazols soll mit Acetessigester in Wasser nach l. c.⁶ 100% 3,4-Dihydroxy-6-methyl- (Weg C), nach l. c.⁷ 98% 3,6-Dihydroxy-4-methyl-

⁶ E. C. Taylor und J. W. Barton, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2448 (1959).

⁷ A. Dornow und M. Siebrecht, Chem. Ber. **93**, 1106 (1960).

⁸ M. Ridi, P. Papini und S. Checchi, Gazz. chim. ital. **91**, 973 (1961), C. A. **58**, 11361 (1963).

⁹ C. Bülow, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 3401 (1910).

¹⁰ S. Checchi, P. Papini und M. Ridi, Gazz. chim. ital. **85**, 1160 (1955), C. A. **50**, 10097 (1956); ebenda **85**, 1558 (1955), C. A. **50**, 10731 (1956).

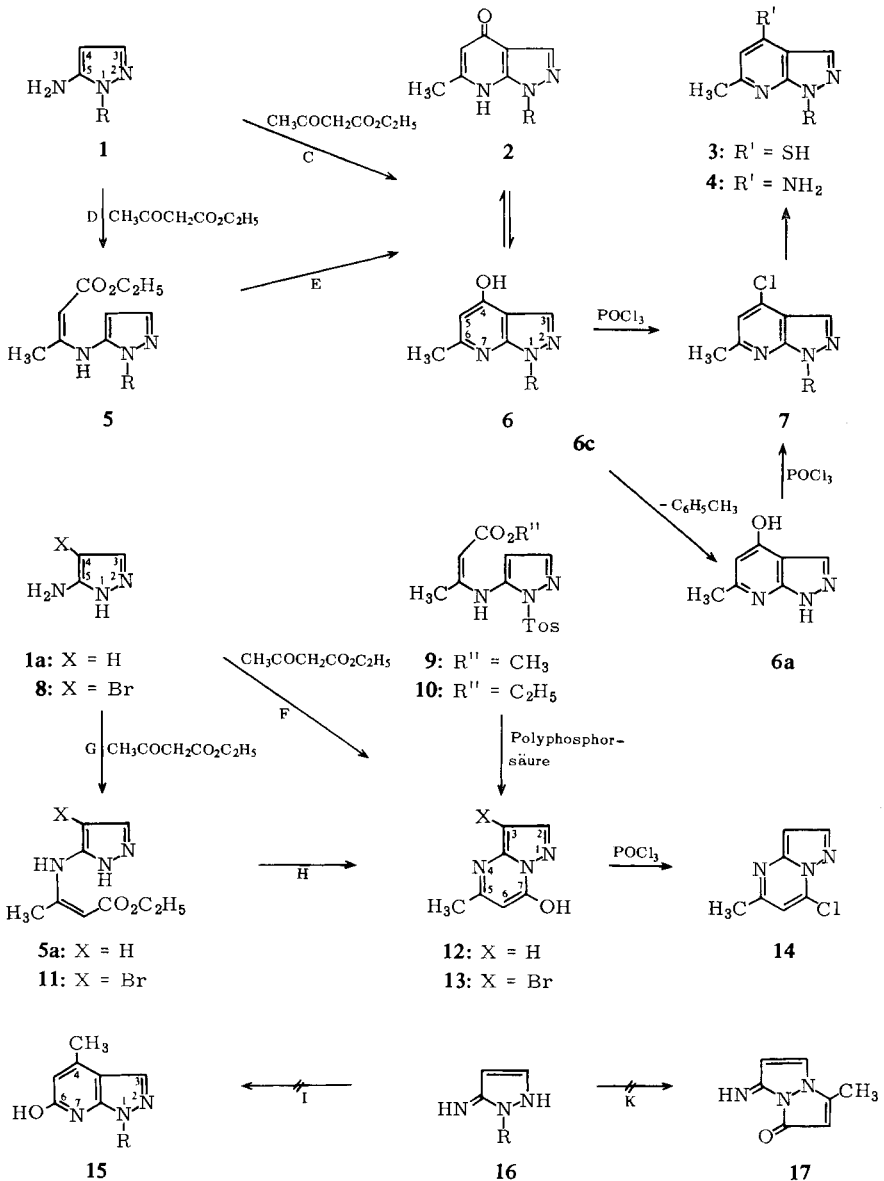
¹¹ Y. Makisumi, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **10**, 612 (1962), C. A. **58**, 13949 (1963).

¹² Ss. W. Tabak, I. I. Grandberg und A. N. Kosst, Chim. getericikličeskich Soedinenij **1965**, 116, C. A. **63**, 5626 (1965).

¹³ H. Dorn, G. Hilgetag und A. Zubek, Chem. Ber. **99**, 183 (1966).

¹⁴ H. Dorn und H. Dilcher, Liebigs Ann. Chem. **707**, 141 (1967).

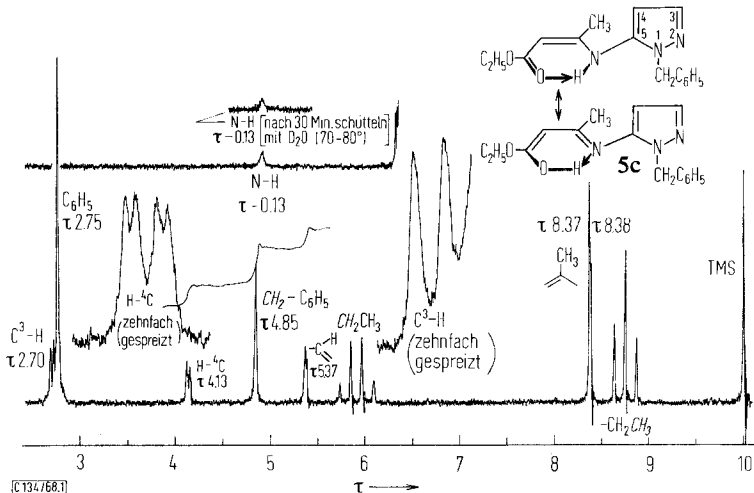
¹⁵ H. Dorn, Chem. Ber. **101**, 3278 (1968), nachstehend.



a: R = H b: R = CH₃ c: R = CH₂C₆H₅ d: R = COCH₃ e: R = C₆H₅

1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Weg I) liefern. Widersprüchlich sind auch die Literaturangaben über die Reaktionsprodukte 1-substituierter 5-Amino-pyrazole mit Acetessigester. Nach I. c.¹¹⁾ gibt **1e** mit Acetessigester in siedendem Eisessig **6e** (Weg C), nach I. c.¹²⁾ dagegen **15e** (Weg I). In beiden Fällen wurde nach der Cyclisierung von **5e** in siedendem Eisessig¹¹⁾ bzw. in Diphenyläther/Biphenyl (1 : 1)¹²⁾ **6e** (Weg E) isoliert.

Durch Vermischen von Acetessigester mit **1a** erhielten wir 100% **5a**, aus äquimolaren Mengen von **1b**, **1c** bzw. 4-Brom-3(5)-amino-pyrazol (**8**) und Acetessigester in siedendem Äthanol **5b**, **5c** bzw. **11** (Weg D bzw. G). Aus den NMR-Spektren von **5a**—**c** geht hervor (Abbild. 1), daß kein Primärangriff am C-4 erfolgte. Sie enthalten zwei Dubletts für die Protonen am C-3 und C-4 sowie alle für β -Amino-crotonsäure-ester-Derivate zu erwartenden Signale (s. Tab. 1). Das NMR-Spektrum von **11**, in dem das Proton am C-4 durch Brom substituiert ist, zeigt nur noch ein Singulett für das Proton am C-3, das erwartungsgemäß¹⁴⁾ bei niederem Feld zu finden ist. Als Modellsubstanz führen wir zum Vergleich β -Anilino-crotonsäure-methylester (**18**)¹⁶⁾ auf.



Abbild. 1. Protonenresonanz (60 MHz) von 5-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-1-benzyl-pyrazol (**5c**) in CCl_4 (TMS)

Die als Ausgangsstoffe benötigten Aminopyrazole **1a**¹⁷⁾, **1b**¹⁸⁾ und **8**¹⁴⁾ sind neuerdings leicht zugänglich geworden. **1c** synthetisierten wir durch Verseifen von 5-Amino-1-benzyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (**20b**) zur Carbonsäure **20c** und anschließendes Decarboxylieren; **20b** stellten wir aus Äthoxymethylen-cyan-essigester und Benzylhydrazin¹⁹⁾ in siedendem Äthanol her. Unter analogen Reaktionsbedingungen^{18, 20)} entstand mit Methylhydrazin von den beiden möglichen Isomeren (**20a** bzw. **22a**) das 5-Amino-1-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (**20a**), was durch eindeutige Synthese von **22a** bewiesen wurde²⁰⁾. Benzylhydrazin liefert unter den von uns angewandten Bedingungen mit Äthoxymethylen-cyan-essigester tatsächlich **20b** und nicht das isomere **22b**, denn die Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ des über **20b** gewonnenen **1c** und des strukturell gesicherten **1b**^{18, 20)} sowie $J_{3,4}$ von **5c** und **5b** (Tab. 1) sind nahezu

16) M. Conrad und L. Limpach, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1968 (1888).

17) H. Dorn und A. Zubek, Z. Chem. **5**, 456 (1965).

18) H. Dorn, G. Hilgetag und A. Zubek, Chem. Ber. **98**, 3368 (1965).

19) J. H. Biel, A. E. Drukker, Th. F. Mitchell, E. P. Sprengeler, P. A. Nuhfer, A. C. Conway und A. Horita, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2805 (1959).

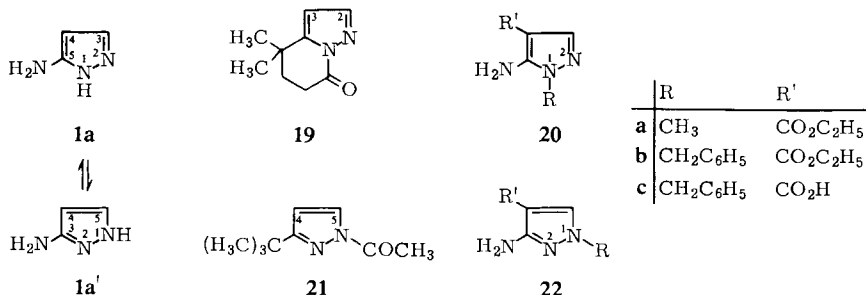
20) P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm und J. Druey, Helv. chim. Acta **42**, 353 (1959).

Tab. 1. Protonenresonanz (60 MHz) von 5-Amino-pyrazolen (1a-c), von 5-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-pyrazolen (5a-c, 9, 10, 11) und von $C_6H_5-NH-C(CH_3)=CH-CO_2CH_3$ (18); τ -Werte bezogen auf $(CH_3)_3Si(CH_2)_3SO_3Na$ bzw. auf Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard

Signal	1a ^{a)}	1a ^{b)}	1b ^{b)}	1c ^{b)}	1c ^{e)}	5a ^{e)}	5a ^{d)}	5b ^{d)}	5c ^{d)}	9 ^{d)}	10 ^{d)}	11 ^{e)}	18 ^{d)}
$-C^3-H$ 	2.49 (d)	2.74 (d)	2.92 (d)	g ^{e)}	g ^{e)}	2.46 (d)	2.36 (d)	2.80 (d)	2.70 (d)	g ^{e)}	g ^{e)}	2.12 (s)	—
H-C ⁴ - 	4.21 (d)	4.48 (d)	4.62 (d)	4.53 (d)	4.47 (d)	4.02 (d)	4.04 (d)	4.17 (d)	4.13 ^{b)} (d)	4.03 (d)	4.07 (d)	—	—
J _{3,4} ^{f)}	2.40	2.30	1.90	1.90	1.95	2.35	2.35	1.95	2.00	2.80	—	—	—
H ₃ C ^{g)} 	—	—	—	—	—	7.93	7.89 7.90	8.13	8.37 8.38	7.73	7.75	7.83	8.03
H-C ^{g)} 	—	—	—	—	—	5.33 (q)	5.38 (q)	5.32 (q)	5.37 (q)	5.35 (q)	5.39 (q)	5.28 (q)	5.40 (q)
H-N exocycl.	h)	4.92 (3H)	5.97 ^{k)} (2H)	6.65 (2H)	6.17 (2H)	-0.68 (1H)	-0.68 (1H)	-0.20	-0.13 ^{b)}	-0.80	-0.63	-0.37	-0.40
H-N ⁱ⁾ H ₃ C-N ⁱ⁾ -CH ₂ -N ⁱ⁾	—	—	6.47	4.88	4.83	—	—	—	—	—	—	—	—
mg in 0.50 ccem	34.0	34.0	75.0	50.0	61.8	50.0	50.1	50.9	68.0	40.0	40.0	48.8	55.2

a) In D₂O; b) CD₂CN; c) CDCl₃; d) CCl₄; e) (CH₃)₂SO; f) D ± 0.05 Hz; g) Durch Signale der Phenyl-(1c) bzw. der p-Tolylgruppe (9, 10) überdeckt; h) Im AX-System für die Protonen an C-3 und C-4 von 5e ist, im Gegensatz zu 1c, der bei höherem Feld liegende Teil nochmals aufgespalten (s. Abbild. 1), wahrscheinlich durch Kopplung mit CH₃. Das H-N-Proton läßt sich infolge starker Wasserstoffbrückenbindung durch Schütteln mit D₂O bei 70–80° nicht austauschen; i) H ist gegen D ausgetauscht; k) Wird durch Schütteln mit D₂O bei 20° durch D ersetzt.

gleich. *Williams*²¹⁾ fand an den fixierten Systemen **19** ($J_{2,3} = 1.6$ Hz) bzw. **21** ($J_{4,5} = 2.9$ Hz) einen deutlichen Unterschied der Kopplungskonstanten, der auch bei Isomeren des Typs **20** und **22** auftreten müßte.



Ein Vergleich der Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ bzw. $J_{2,3}$ von **1b**, **1c**, **5a**, **5b** und **5c** (Tab. 1) bzw. von **12** und **14** (Tab. 2) mit derjenigen von 3(5)-Amino-pyrazol (**1a**) (Tab. 1) ergibt das interessante Resultat, daß sie wenig unterschiedlich sind. Für 3(5)-Amino-pyrazol stehen, wie wir zeigten¹⁴⁾, die tautomeren Formen **1a** und **1a'** zur Diskussion. Wenn man das Kriterium der signifikant unterschiedlichen Kopplungskonstanten $J_{3,4}$ und $J_{4,5}$ ²¹⁾ anwenden darf, so sollte 3(5)-Amino-pyrazol überwiegend als 5-Amino-pyrazol (**1a**) existieren. **12** und **14** sind fixierte **1a**-Systeme, und auch 5-Amino-1-methyl-pyrazol muß ganz überwiegend in der Aminoform **1b** existieren; denn **1b** verhält sich gegenüber Sulfochloriden analog vielen anderen, ganz überwiegend in der Aminoform existierenden Amino-N-heterocyclen²²⁾: *N,N'*-Bis-arylsulfonyl-Derivate der Iminoform **16b** lassen sich leicht in die stabilen Bis-arylsulfonyl-Derivate der Aminoform **1b** umlagern¹⁵⁾. Derartige Umlagerungen erfolgen nur dann, wenn die Tendenz zur Erhaltung des heteroaromatischen Systems, z. B. **1b**, groß ist²³⁾.

In siedendem Äthylenglykol-monoäthyläther cyclisieren **5b** zu **6b** und **5c** zu **6c** (Weg E). **6b** bzw. **6c** entstehen mit 80% Ausbeute auch direkt aus **1b** bzw. **1c** und Acetessigester in siedendem Eisessig (Weg C). Das auf dem Wege C und das über D und E gewonnene **6b** bzw. **6c** ergaben mit Phosphoroxychlorid das gleiche 4-Chlor-1.6-dimethyl- (**7b**) bzw. 4-Chlor-6-methyl-1-benzyl-1*H*-pyrazolo[3.4-*b*]pyridin (**7c**).

Die NMR-Spektren von **6b**, **6c**, **7b** und **7c** (Tab. 2) enthalten in Übereinstimmung mit der Formulierung ein Singulett mit der zu erwartenden¹⁴⁾ chemischen Verschiebung für das Pyrazol-Proton am C-3, ein infolge Kopplung mit der Methylgruppe am C-6 zu einem Quadruplett aufspaltbares Signal für das Proton am C-5 sowie ein aufgespaltenes Signal für die Methylgruppe am C-6. Die starke Verschiebung des =CH-Signals (q) nach niederem Feld von den offenkettigen Verbindungen **5** (τ 5.3–5.4; Tab. 1) über die Bicyclen **6** (τ 3.9–4.0; Tab. 2) zu den Bicyclen **7** (τ 3.0–3.2; Tab. 2) ist bemerkenswert; analog verhalten sich die =CH(q)-Signale von **12** und **14** (Tab. 2).

Die Debenzylierung von **6c** sollte das aus **1a** nicht zugängliche 4-Hydroxy-6-methyl-1*H*-pyrazolo[3.4-*b*]pyridin (**6a**) liefern. Bei der Hydrierung (10proz. Palladium/Kohle-

²¹⁾ J. K. Williams, J. org. Chemistry **29**, 1377 (1964).

²²⁾ H. Dorn, G. Hilgetag und A. Rieche, Angew. Chem. **73**, 560 (1961).

²³⁾ H. Dorn und G. Hilgetag, Chem. Ber. **97**, 695 (1964).

Katalysator, Normaldruck) von **6c** in Eisessig von 50° erhielten wir mit geringer Ausbeute ein Produkt vom Schmp. 319–322°, das sich aus 2*n* NaOH mit Essigsäure unverändert ausfällen ließ und dessen NMR-Spektrum in D₂O/NaOD der Struktur **2a** \rightleftharpoons **6a** entsprach (Tab. 2). In einigen Hydrieransätzen fiel mit 50% Ausbeute ein Produkt vom Schmp. 237–240° an, das in D₂O/NaOD dasselbe NMR-Spektrum hatte, wie **6a**, dagegen in (CD₃)₂SO neben dem zu einem Dublett aufgespaltenen 6-Methyl-Signal (vgl. Tab. 2) ein zweites, bei tieferem Feld (τ 7.35) liegendes Methylsignal (COCH₃) zeigte. Im IR-Spektrum (Abbild. 2) erschien eine scharfe Carbonylbande bei 1749/cm. Auf Grund dieser relativ hohen Carbonylfrequenz sowie der schnellen hydrolytischen Abspaltung der Acetylgruppe ordnen wir der Substanz vom Schmp. 237–240° die Struktur **6d** zu. Ähnlich hohe Carbonylfrequenzen und labile *N*-Acetyl-Gruppen wurden bei einer Reihe *N*-acylierter fünfgliedriger *N*-Heterocyclen beobachtet²⁴. Löst man **6d** in 2*n* NaOH von 20° und neutralisiert, so fällt **6a** aus; in D₂O/NaOD erfolgt ein so schneller H/D-Austausch, daß man das NMR-Spektrum von **6a** beobachtet. In nahezu quantitativer Ausbeute erhielten wir schließlich **6a** durch Debenzylisieren von **6c** mit Natrium in flüssigem Ammoniak.

Die Tautomerie **2** \rightleftharpoons **6** haben wir nicht eingehend untersucht, da das Ziel dieser Arbeit die Synthese potentieller Antimetabolite war. Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir für **3**, **4**, **6** und **7** die gleiche Nomenklatur, nämlich Pyrazolo[3.4-*b*]pyridine, gewählt. Es ist zu erwarten, daß die 4-Hydroxy-Verbindungen **6**, genauso wie 4-Hydroxy-pyridin, -chinolin und ähnliche Systeme²⁵, vorwiegend in der tautomeren 4-Oxo-Form **2** existieren. Dies zeigt sehr deutlich ein Vergleich der IR-Spektren (Abbild. 2) der nicht mehr tautomeriefähigen Pyrazolo[3.4-*b*]pyridine **7a** und **7b** mit denen von **6a** und **6d**. Zwischen 1500–1700/cm findet man bei **7a** und **7b** nur Ringvalenzschwingungen, die innerhalb dieses Bereiches für das Pyrazol-System um 1600 und um 1560/cm^{26,27} und für das Pyridin-System um 1580 und 1600/cm²⁵ beobachtet wurden. Die IR-Spektren von **6a** bzw. **6d** zeigen dagegen zusätzlich eine sehr intensive, breite Carbonylbande bei 1650 bzw. 1655/cm.

7a erhielten wir aus **6a** mit Phosphoroxychlorid unter Zusatz von Diäthylanilin. Das NMR-Spektrum (Tab. 2) entspricht der Formulierung **7a** und ist dem von **7b** und **7c** ähnlich. **7a** bzw. **7b** lieferten mit konz. Ammoniak im Autoklaven in guter Ausbeute **4a** bzw. **4b**; **7b** ergab mit Natriumhydrogensulfid in siedendem Äthylenglykol-monoäthyläther **3b**.

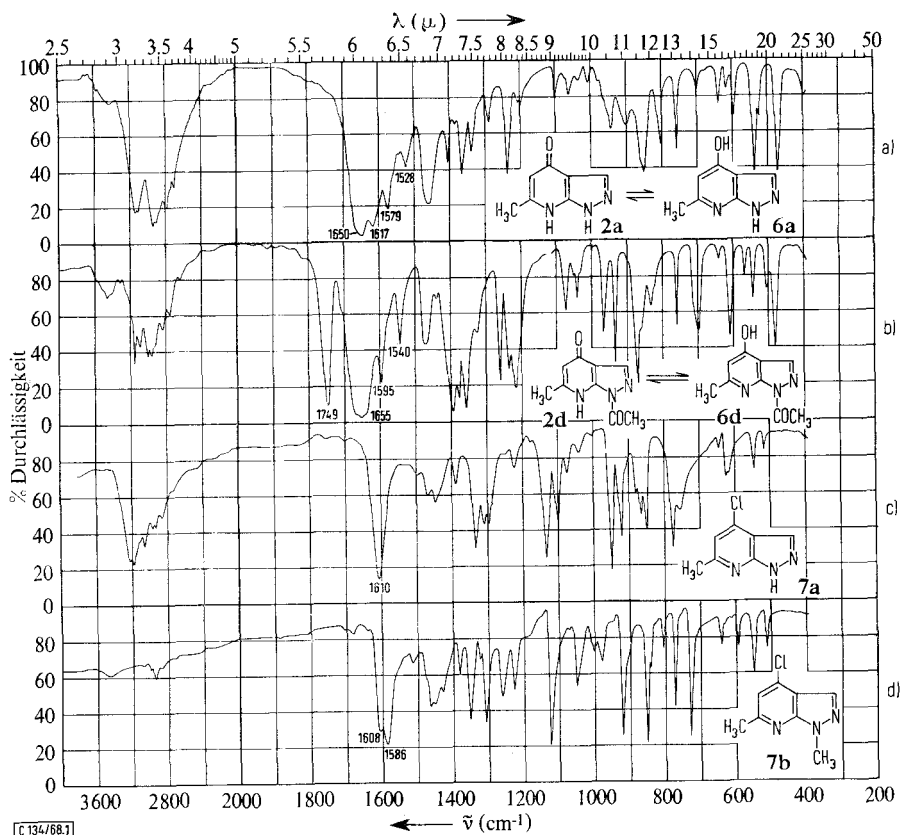
Für 5-Amino-pyrazole mit Wasserstoff am N-1, wie z. B. **1a**, gibt es, wie oben ausgeführt wurde, im Vergleich zu **1b** und **1c** zusätzliche Möglichkeiten der Reaktion mit elektrophilen Partnern. Das NMR-Spektrum (Tab. 1) von 3(5)-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-pyrazol (**5a**) zeigte, daß kein Primärangriff des Acetessigesters am C-4 erfolgt; mögliche Primärreaktionen am N-1 bzw. am N-2 konnten

²⁴ H. A. Staab, Angew. Chem. **74**, 407 (1962); W. Otting, Chem. Ber. **89**, 1940 (1956).

²⁵ A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, Advances Heterocyclic Chem., Vol. 1, S. 339, Academic Press, New York and London 1963.

²⁶ H. Dorn, G. Hilgetag und A. Zubek, Chem. Ber. **99**, 178 (1966).

²⁷ A. R. Katritzky, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. II, S. 232, Academic Press, New York and London 1963.



Abbild. 2. IR-Spektren von **6a**, **6d**, **7a** und **7b** in KBr, aufgenommen mit dem Spektrometer-
Zeiss UR 10

wir durch Cyclisierungsreaktionen ausschließen. **5a** liefert durch Erhitzen auf 120° sowie in siedender *n* NaOH das gleiche Produkt (**12**), dessen NMR-Spektrum (Tab. 2), genauso wie das von **5a** (Tab. 1), ein AX-System für zwei Pyrazol-Protonen enthält. Im NMR-Spektrum des in 3-Stellung mit Brom substituierten **13**, das aus **11** in siedendem Äthanol entsteht, erscheint nur noch ein Singulett bei niederem Feld für das Proton am C-2. **12** entsteht auch direkt aus **1a** und Acetessigester in siedendem Eisessig. **17** (Weg K) oder ein **17** analoges Ringsystem (Primärangriff am N-1) kann sich nicht gebildet haben, denn **12** ergibt mit Phosphoroxychlorid ein Produkt, dessen NMR-Spektrum der Formel **14** entspricht (Tab. 2).

Die Substituentenverteilung in **12** konnten wir schließlich dadurch beweisen, daß **10** in Polyphosphorsäure bei Raumtemperatur zu **12** cyclisierte. Die 5-[1-Methyl-2-alkoxycarbonyl-vinylamino]-1-*p*-toluolsulfonyl-pyrazole **9** und **10** erhielten wir aus 5-Amino-1-*p*-toluolsulfonyl-pyrazol¹³⁾ und Acetessigester in siedendem *n*-Propanol. Diese Reaktion erfolgt nur in Gegenwart katalytischer Mengen von Aminsalzen. Die Formel **9** bzw. **10** folgt sowohl aus den NMR-Spektren (Tab. 1) als auch aus der

Tab. 2. Protonenresonanz (60 MHz) von Pyrazolo[3.4-*b*]pyridinen (**6a**—**d**, **7a**—**c**) und von Pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidinen (**12**, **13**, **14**); τ -Werte bezogen auf CH_3CN (τ 8.00) bzw. auf TMS als inneren Standard

Signal	6a ^{a)}	6b ^{a)}	6c ^{a)}	6d ^{b)}	7a ^{c)}	7b ^{d)}	7c ^{d)}	12 ^{b)}	12a ^{b)}	13 ^{e)}	14 ^{d)}
—C—H ^{f)} N	2.18 (s)	2.45 (s)	2.27 (s)	1.27 (s)	1.85 (s)	2.22 (s)	2.17 (s)	2.17 (d)	2.13 (d)	2.18 (s)	1.97 (d)
H—C ^{g)} — 	—	—	—	—	—	—	—	3.90 (d)	3.85 (d)	—	3.47 (d)
J _{2,3} ^{g)}	—	—	—	—	—	—	—	—	2.20	—	2.30
N=C— CH ₃	7.73 7.74	7.82 7.83	7.70 7.72	7.68 7.70	7.37 7.38	7.47 7.48	7.52	7.70	7.78	7.68	7.48
H—C ^{h)} — 	3.93 (q)	3.97 (q)	3.88 (q)	3.92 (q)	3.02 (q)	3.22 (q)	3.20 (q)	4.43 (q)	4.28 (q)	4.42 (q)	3.28 (q)
H—N ⁱ⁾	—	—	— ^{d)}	— ^{k)}	—1.63	—	—	—	—	—	—
H ₃ C—N ⁱ⁾	—	6.25	—	—	—	5.97	—	—	—	—	—
—CH ₂ —N ⁱ⁾	—	—	{ 4.57 4.60	—	—	—	4.48	—	—	—	—
mg in 0.50 ccm	50.0	32.0	16.0	22.0	50.0	50.0	52.0	50.0	30.0	20.0	57.0

a) In $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$.

b) In $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$.

c) In CDCl_3 .

d) In CCl_4 .

e) In $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$.

f) C-3 für **6a**—**d** und **7a**—**c**; C-2 für **12**, **13** und **14**.

g) ± 0.05 Hz; entspricht $J_{3,4}$ für **1a**—**c** und für **5a**—**c**.

h) C-5 für **6a**—**d** und **7a**—**c**; C-6 für **12**, **13** und **14**.

i) Aufspaltungen der CH_2 -Protonen von Benzylgruppen mit unsymmetrischer Umgebung sind bekannt²⁸⁾

k) Bei $\tau = -1.73$ erscheint ein breites Signal (1 H), möglicherweise für $\text{H}-\text{N}^7$ (**2d**).

(s) = Singulett; (d) = Dublett; (q) = Quadruplett.

Cyclisierung zu **12**. Das aus **1a** auf dem Wege F bzw. über G und H sowie das aus **10** erhaltene **12** ließ sich mit Phosphoroxychlorid in das gleiche Produkt (**14**) überführen. Weder der Äthylester **10** noch der Methylester **9** ließ sich thermisch zum 1-*p*-Toluolsulfonyl-Derivat von **6a** cyclisieren.

Herrn Dr. E. Gründemann danken wir herzlich für die Aufnahme der NMR-Spektren, Herrn Dr. H.-J. Weigmann, Institut für Optik und Spektroskopie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, für die Aufnahme der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian A 60A aufgenommen.

5-Amino-1-benzyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (20b): Die Lösung von 78.3 g (0.64 Mol) *Benzylhydrazin* in 50 ccm Äthanol wird in 10 Min. unter Rühren in die Lösung von 108.6 g (0.64 Mol) *Äthoxymethylen-cyan-essigester* in 150 ccm Äthanol getropft, wobei die Temperatur auf 60° steigt. Nach 2 Stdn. Sieden unter Rückfluß kann **20b** durch Einengen der äthanol. Lösung mit 98.5% Ausb. isoliert werden. Aus Essigester Nadeln vom Schmp. 109—110°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (245.3) Ber. C 63.66 H 6.17 N 17.13 Gef. C 63.37 H 6.15 N 16.87

5-Amino-1-benzyl-pyrazol (1c): Die oben beschriebene äthanol. Lösung von **20b** wird nach Zugabe einer Lösung von 56.0 g (1.40 Mol) *NaOH* in 400 ccm Wasser und 200 ccm Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, auf das halbe Volumen eingengt und unter Kühlen mit

²⁸⁾ R. W. Horobin, J. McKenna und J. M. McKenna, *Tetrahedron* [London] Suppl. 7, 35 (1966).

147 g (1.40 Mol) konz. *Salzsäure* das *5-Amino-1-benzyl-4-carboxy-pyrazol* (**20c**) ausgefällt; nach Waschen mit je 300 ccm Wasser und Chloroform 126.2 g (90.5%), Schmp. 145–150° (Zers.), aus Äthanol Schmp. 173–175° (Zers.). — 21.7 g (0.10 Mol) des rohen **20c** werden bis zum Ende der CO₂-Entwicklung (30 Min.) im Bad von 175° erhitzt. Das verbleibende **1c** (17.3 g, 100%) kristallisiert beim Abkühlen, Schmp. 69–72°, aus Di-n-butyläther farblose Blättchen, Schmp. 70–72°.

C₁₀H₁₁N₃ (173.2) Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.25 H 6.18 N 24.52

5-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-pyrazol (**5a**): Die Mischung von 8.31 g (0.10 Mol) **1a** und 13.0 g (0.10 Mol) *Acetessigsäure-äthylester* erwärmt sich innerhalb von 30 Min. auf ca. 45° und kristallisiert nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Abziehen des entstandenen Wassers i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz verbleiben 19.5 g (100%) **5a** (Tab. 3).

5-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-1-methyl- (**5b**), *-1-benzyl-* (**5c**) und *-4-brompyrazol* (**11**): 1.94 g (20.0 mMol) **1b**, 22.0 mMol *Acetessigsäure-äthylester* und 10 ccm Äthanol werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und dann i. Wasserstrahlvak. bis zur Gewichtskonstanz eingengt (Bad von 45°). Die Lösung des verbleibenden Öls (4.05 g) in CCl₄ wird über eine Aluminiumoxidsäule (neutral, 30 g) gegeben. Das i. Vak. eingengte Eluat hinterläßt **5b** (2.70 g, 64.5%) als nahezu farbloses Öl, das für Analyse, NMR und Cyclisierung zu **6b** verwendet wurde (Tab. 3).

30.0 mMol **1c**, 30.0 mMol *Acetessigsäure-äthylester* und 20 ccm Äthanol werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingengt. 7.60 g des verbleibenden Öls (8.60 g, 100%), das über Nacht kristallisierte (Schmp. 40–42°), werden in 100 ccm Äther über eine Aluminiumoxidsäule gegeben. Das Eluat hinterläßt 6.13 g kristallines **5c**, das mit wenig Äther gewaschen wird, Schmp. 47.5–49.5° (Tab. 3).

4.05 g (25.0 mMol) *4-Brom-3(5)-amino-pyrazol* (**8**), 25.0 mMol *Acetessigsäure-äthylester* und 20 ccm Äthanol werden 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Über Nacht bei Raumtemp. kristallisieren 1.00 g (17.5%) *3-Brom-7-hydroxy-5-methyl-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin* (**13**) aus, Blättchen aus Äthanol, Schmp. in geschlossener Kapillare 260–263° (Zers.).

C₇H₆BrN₃O (228.0) Ber. C 36.86 H 2.65 Br 35.04 N 18.43
Gef. C 37.19 H 2.72 Br 34.88 N 18.45

Nach Durcharbeiten des Rückstandes aus dem i. Vak. eingengten äthanol. Filtrat von **13** mit 15 ccm CCl₄ bleiben 3.25 g **11** ungelöst, Schmp. 133–135°; weitere 0.20 g ließen sich aus der Mutterlauge isolieren, zusammen 50% (Tab. 3).

5-[1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinylamino]- (**9**) bzw. *5-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-1-p-toluolsulfonyl-pyrazol* (**10**): 23.8 g (0.10 Mol) *5-Amino-1-p-toluolsulfonyl-pyrazol*, 0.10 Mol *Acetessigsäure-methyl-* bzw. *-äthylester*, 0.10 g *Anilinhydrochlorid* und 100 ccm n-Propanol werden 30 Min. unter Rückfluß gekocht, dann i. Vak. eingengt. Nach Waschen mit 50 ccm Äther verbleiben 75.4% **9** bzw. 83.7% **10** (Tab. 3).

9 ließ sich durch Erhitzen der Schmelze bis auf 180° im Ölpumpenvak. nicht zum 1-p-Toluolsulfonyl-Derivat von **6a** cyclisieren.

4-Hydroxy-1.6-dimethyl-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin (**6b**)

a) 2.48 g (25.0 mMol) **1b**, 25.0 mMol *Acetessigsäure-äthylester* und 10 ccm Eisessig werden 2½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus der abgekühlten und mit 75 ccm Äther versetzten Mischung kristallisieren 3.02 g **6b** aus, die mit wenig Äther gewaschen werden, aus der Mutterlauge weitere 0.20 g **6b** (zusammen 79%) (Tab. 4).

Tab. 3. 5-[1-Methyl-2-alkoxycarbonyl-vinylamino]-pyrazole (**5a**—**c**, **9**—**11**)

	Schmp. ^{a)} umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			S/Br
			C	H	N	
5a	100—101° Äthanol	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (195.2)	Ber.	55.37	6.71	
			Gef.	55.52	6.49	
5b	Öl <i>n</i> _D ²⁰ 1.5430	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ (209.3)	Ber.	57.39	7.22	20.08
			Gef.	57.20	7.00	20.01
5c	47.5—49.5°	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ (285.3)	Ber.	67.35	6.72	
			Gef.	66.57	6.71	
9	124—125° Blättchen, Äthanol	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ S (335.4)	Ber.	53.72	5.11	12.52
			Gef.	53.53	4.83	12.83
10	122—123° Nadeln, Äthanol	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S (349.4)	Ber.	55.00	5.48	12.03
			Gef.	55.20	5.26	11.96
11	133—135° Äthanol	C ₉ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ (274.1)	Ber.	39.43	4.41	29.16
			Gef.	39.75	4.42	29.01

^{a)} Alle Schmp. dieser Arbeit sind auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt.

b) 2.09 g (10.0 mMol) **5b** und 10 ccm Äthylenglykol-monoäthyläther werden 6¹/₂ Stdn. unter Rückfluß gehalten. Über Nacht kristallisieren 0.29 g (18%) **6b** aus, die mit Äther gewaschen werden. Eine Mischung von **6b** nach a) und nach b) gibt keine Schmp.-Depression.

4-Hydroxy-6-methyl-1-benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (**6c**)

a) 17.3 g (0.10 Mol) **1c**, 0.11 Mol *Acetessigsäure-äthylester* und 50 ccm Eisessig werden 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus der abgekühlten und mit 350 ccm Wasser versetzten Mischung kristallisieren 83% **6c** (Tab. 4).

b) 8.56 g (30.0 mMol) **5c** und 20 ccm Äthylenglykol-monoäthyläther läßt man 8 Stdn. sieden. Über Nacht kristallisieren 4.00 g (55.8%) **6c** aus, die mit Äther gewaschen werden. Eine Mischung von **6c** nach a) und nach b) gibt keine Schmp.-Depression.

4-Chlor-1,6-dimethyl- (**7b**) bzw. 4-Chlor-6-methyl-1-benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (**7c**): 10.0 mMol **6b** bzw. **6c**, 50 ccm POCl₃ und 0.5 ccm Pyridin werden 6 Stdn. im Bombenrohr auf 160° erhitzt. Der nach Abziehen von überschüss. POCl₃ i. Vak. verbleibende Rückstand wird mit 20 ccm Eiswasser versetzt, unter Kühlen mit konz. Ammoniak auf pH 7.5 eingestellt und dann **7b** bzw. **7c** mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Der über Na₂SO₄ getrocknete und mit Aktivkohle entfärbte Ätherextrakt hinterläßt nach Einengen i. Vak. 1.45 g (80.0%) **7b** bzw. 2.20 g (85.6%) **7c** als farblose Kristalle (Tab. 4). **7b** bzw. **7c** wurde sowohl aus **6b** bzw. **6c** nach a) als auch aus **6b** bzw. **6c** nach b) hergestellt. Die jeweiligen Misch-Schmelzpunkte zeigten keine Depression, die jeweiligen NMR-Spektren stimmten überein.

4-Hydroxy-6-methyl-1-acetyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (**6d**): 2.39 g (10.0 mMol) **6c** in 50 ccm Eisessig nahmen innerhalb von 7¹/₂ Stdn. beim Schütteln in einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck und 54° in Gegenwart von 2.0 g 10proz. Palladium-Kohle 270 ccm Wasserstoff auf. Aus der heiß vom Katalysator abgessaugten Lösung kristallisierten beim Abkühlen 1.01 g (52.8%) **6d** vom Schmp. 237—240° aus (Tab. 4).

4-Hydroxy-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (**6a**)

a) Eine Lösung von **6d** in 2*n* NaOH von 20° wird nach 5 Min. mit Essigsäure neutralisiert und das ausgefallene **6a** mit Wasser gewaschen, Schmp. in geschlossener Kapillare 319—322° (Tab. 4).

b) 10.0 mMol **6c** in 40 ccm Eisessig nahmen innerhalb von 16 Std. beim Schütteln in einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck und 55° unter Zusatz von 0.10 g $PdCl_2$ auf 0.90 g Kohle 260 ccm Wasserstoff auf. Aus dem heiß vom Katalysator abgesaugten und auf 10 ccm eingeeingten Filtrat fielen 0.30 g (20%) **6a** aus, Schmp. in geschlossener Kapillare 292–296°, aus *n*-Propanol Schmp. 319–322°.

c) In die Suspension von 11.96 g (50.0 mMol) **6c** in 70 ccm flüssigem Ammoniak werden innerhalb von 20 Min. unter Rühren im Bad von –65° 3.45 g (0.15 g-Atom) Natrium und nach 30 Min. Nachrühren 9.10 g (0.17 Mol) NH_4Cl portionsweise eingetragen. Man entfernt dann das Kühlbad und läßt das Ammoniak abdampfen. Der kristalline Rückstand wird mit Wasser ausgewaschen und bei 100° getrocknet: 7.07 g (95.0%) **6a**, Schmp. in geschlossener Kapillare 312–316°.

4-Chlor-6-methyl-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin (**7a**): 7.45 g (50.0 mMol) **6a**, 100 ccm $POCl_3$ und 2.50 g Diäthylanilin werden 10 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des unumgesetzten $POCl_3$ i. Vak. erhaltene Rückstand wird mit 15 ccm Eiswasser versetzt, unter Kühlen mit konz. Ammoniak auf pH 7.5 gebracht, das dabei kristallin ausfallende **7a** (8.10 g) mit Wasser gewaschen, bei 60° getrocknet und dann im Soxhlet mit Benzol extrahiert. Der eingeeingte Benzolextrakt hinterläßt 5.20 g (62.3%) **7a** (Tab. 4).

4-Mercapto-1.6-dimethyl-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin (**3b**): 1.81 g (10.0 mMol) **7b**, 1.68 g (30.0 mMol) $NaHS$ und 15 ccm Äthylenglykol-monoäthyläther werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Aus der Lösung des nach Einengen i. Vak. verbleibenden kristallinen Rückstandes in 20 ccm Wasser fallen beim Neutralisieren mit Essigsäure 0.92 g (51%) **3b** aus, die mit Wasser gewaschen und i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet werden, Schmp. 165–173°; aus Äthanol gelbe Blättchen, Schmp. 182–188° (Tab. 4).

4-Amino-6-methyl-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin (**4a**): 6.20 g (37.0 mMol) **7a**, 70 ccm Ammoniak (d_4^{20} 0.907) und 70 ccm Äthanol werden im Autoklaven 6 Std. auf 230° erhitzt. Die klare Lösung hinterläßt nach Einengen i. Vak. ein kristallines Produkt, das mit 25 ccm Wasser ausgewaschen wird, wonach 4.00 g (73.2%) **4a** ungelöst bleiben (Tab. 4).

4-Amino-1.6-dimethyl-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin (**4b**): 7.60 g (42.0 mMol) **7b** und 150 ccm Ammoniak (d_4^{20} 0.907) werden im Autoklaven 6 Std. auf 230° erhitzt, dann i. Vak. zur Trockne eingeeingt. Man extrahiert den kristallinen Rückstand im Soxhlet-Apparat mit Benzol und erhält aus dem Extrakt 4.80 g (70.7%) **4b** (Tab. 4).

7-Hydroxy-5-methyl-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (**12**)

a) 1.95 g (10.0 mMol) **5a** hinterlassen nach 3stdg. Erhitzen auf 120° 1.49 g (100%) **12**; aus *n*-Propanol farblose Blättchen, Schmp. in geschlossener Kapillare 300–306°.

$C_7H_7N_3O$ (149.1) Ber. C 56.38 H 4.74 N 28.18 Gef. C 56.75 H 4.75 N 27.78
Mol.-Gew. 173 (kryoskop. in Wasser)

b) 1.95 g **5a** werden mit 20 ccm *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Aus der abgekühlten klaren Lösung fallen beim Neutralisieren mit Essigsäure 1.10 g (73.8%) **12** aus, die mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet werden, Schmp. in geschlossener Kapillare 302–306°.

c) 0.10 Mol **1a**, 0.11 Mol Acetessigsäure-äthylester und 40 ccm Eisessig werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Aus der abgekühlten Lösung werden mit 200 ccm Wasser 7.30 g, aus dem Filtrat weitere 3.10 g (zusammen 69.8%) **12** ausgefällt, Schmp. in geschlossener Kapillare 290–296°.

Tab. 4. Pyrazolo[3.4-*b*]pyridine (**3b**, **4a**, **4b**, **6a–d**, **7a–c**)

	Schmp. umkrist. aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	S/Cl
3b	182–188°	C ₈ H ₉ N ₃ S (179.2)	Ber.		23.44	17.89
	Blättchen, Äthanol		Gef.		23.63	17.88
4a	214–218°	C ₇ H ₈ N ₄ (148.1)	Ber.	56.74	5.44	37.82
	Nadeln, H ₂ O		Gef.	56.92	5.77	37.93
4b	145–147°	C ₈ H ₁₀ N ₄ (162.2)	Ber.		34.55	
	Äthylacetat		Gef.		34.57	
6a	319–322 ^{a)}	C ₇ H ₇ N ₃ O (149.1)	Ber.	56.38	4.74	28.18
	n-Propanol		Gef.	56.49	5.04	28.09
6b	269–271 ^{a)}	C ₈ H ₉ N ₃ O (163.2)	Ber.	58.87	5.56	25.75
	Nadeln, Äthanol		Gef.	59.19	5.71	26.08
6b - Pikrat	196–198 ^{a)}	C ₈ H ₁₀ N ₃ O]C ₆ H ₂ N ₃ O ₇ (392.3)	Ber.	42.85	3.09	21.43
	Nadeln, Äthanol		Gef.	42.76	2.79	21.94
6c	227–228°	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O (239.3)	Ber.	70.28	5.48	17.56
	Nadeln, Äthanol		Gef.	70.19	5.71	17.94
6d	237–240°	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ (191.2)	Ber.	56.53	4.75	21.98
	Nadeln, Äthanol		Gef.	56.08	4.82	22.42
7a	154–156°	C ₇ H ₆ ClN ₃ (167.5)	Ber.	50.16	3.61	25.07
	Benzol		Gef.	50.04	3.54	25.45
7b	78–79°	C ₈ H ₈ ClN ₃ (181.6)	Ber.	52.90	4.44	23.14
	Nadeln, Äther		Gef.	53.21	4.23	23.21
7c	81–82°	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ (257.7)	Ber.	65.24	4.69	13.76
	PÄ/Äther (3:1)		Gef.	65.46	4.99	13.69

PÄ = Petroläther.

^{a)} Schmp. in geschlossener Kapillare.

d) 1.74 g (5.00 mMol) **10** werden in 34 g *Polyphosphorsäure* 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, dann unter Eiskühlung mit 20 ccm Wasser versetzt und mit konz. Ammoniak neutralisiert. Dabei fallen 0.43 g (57%) **12** aus, die mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet werden, Schmp. in geschlossener Kapillare 279–283°, aus n-Propanol Schmp. 300–306°.

7-Chlor-5-methyl-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (14): 1.49 g (10.0 mMol) **12**, 20 ccm *POCl₃* und 1.0 ccm *Pyridin* werden 72 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und dann mit 70 ccm Äther verdünnt, wobei ein kristallines Produkt ausfällt. Dieses wird mit 10 ccm Wasser versetzt und unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak auf pH 7 gebracht. Das dabei ungelöst gebliebene Produkt wird mit 10 ccm Äther gewaschen, wobei 0.60 g unumgesetztes **12** zurückbleiben. Das wäßrige Filtrat wird viermal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten äther. Lösungen hinterlassen nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Äthers i. Vak. 0.55 g (55%) **14** als nahezu farbloses Öl, das nach kurzem Stehenlassen kristallisiert, Schmp. 34 bis 36°, aus Petroläther Schmp. 35.5–36.5°.

C₇H₆ClN₃ (167.6) Ber. Cl 21.16 Gef. Cl 21.19

Die Misch-Schmelzpunkte von **14** aus **12** nach a), c) bzw. d) zeigen keine Depression; die NMR-Spektren von **14** aus **12** nach c) und nach d) stimmten überein.

[134/68]