

Hans Reimlinger, Maurits A. Peiren und Robert Merényi

Synthesen mit heterocyclischen Aminen, I

## Reaktionen des 3(5)-Amino-pyrazols mit $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern. Darstellung und Charakterisierung isomerer Oxo-dihydro-pyrazolo-pyrimidine

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel

(Eingegangen am 22. Juni 1970)

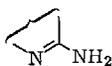
Bei der Reaktion des 3(5)-Amino-pyrazols (**3**) mit Propiolsäure- oder Phenylpropiolsäureester entstehen 5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**5**), mit Acetylendicarbonsäureester dagegen das 7-Oxo-4,7-dihydro-Derivat **6c**; mit Tetrolsäureester werden die beiden Typen **5** und **6** gebildet. Aus den Umsetzungen von **3** mit Benzoylessigester oder Äthoxymethylenmalonester gehen **6b** bzw. **10** hervor. In Eisessig reagiert **3** mit Propiolsäureester zum 4-Oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (**17**), das auch aus **3** und  $\beta$ -Äthoxy-acrylsäureester in Eisessig entsteht. Spektrale Eigenschaften sowie der Bildungsmechanismus der isomeren Oxo-dihydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine werden diskutiert.

### Syntheses with Heterocyclic Amines, I

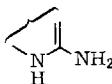
#### Reactions of 3(5)-Aminopyrazole with $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters. Preparation and Characterization of Isomeric Oxodihydropyrazolopyrimidines

3(5)-Aminopyrazole (**3**) reacts with esters of propiolic acid or phenylpropiolic acid to give 5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**5**), whereas with acetylenedicarboxylic ester the 7-oxo-4,7-dihydro derivative **6c** is formed. The reaction of **3** with tetrolic ester yields both types, **5** and **6**. Benzoylacetate or ethoxymethylenemalonate react with **3** to give **6b** and **10**, respectively. In acetic acid 4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine (**17**) is formed from propiolic ester and **3**. **17** was also prepared from **3** and  $\beta$ -ethoxyacrylic ester in acetic acid. The spectra and the mechanism of formation of the isomeric oxodihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines are discussed.

Reaktionen  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonsäureester mit Heterocyclen sowie prim. und sek. Aminen waren in jüngster Zeit Gegenstand zahlreicher Publikationen. Heterocyclen A–C mit primären Aminogruppen besitzen mehrere potentielle Zentren zur nucleophilen Addition an ungesättigte Carbonsäureester. Der Prototyp für A ist 2-Amino-pyridin, für B 2-Amino-pyrrol und für C 2-Amino-imidazol.



A



B



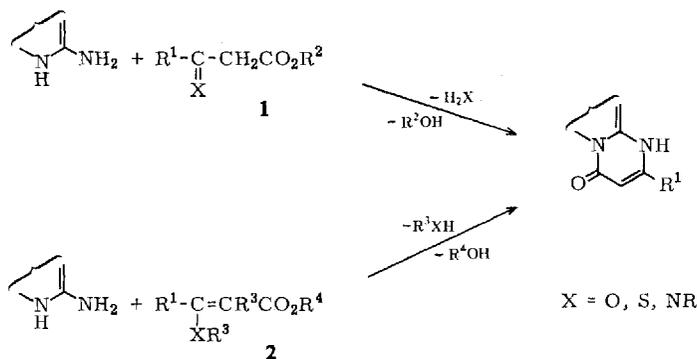
C

Vom Typ A sind Reaktionen des 2-Amino-pyridins mit Acrylsäureestern<sup>1)</sup> und dessen Derivaten<sup>2)</sup> sowie mit Propiolsäureestern<sup>3)</sup> beschrieben, während Reaktionen des Typs B und C mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureestern bei Beginn unserer Untersuchungen noch unbekannt waren. 2-Amino-pyridin vereinigt sich mit Acrylsäure-äthylester zum 2-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin, dem Endprodukt einer Addition am Ringstickstoff, und zum *N*-[Pyridyl-(2)]- $\beta$ -alanin, dem Additionsprodukt an der Amino-Gruppe. Propiolsäure-methylester liefert dagegen Produkte einer Addition am Ringstickstoff und ein 1:2-Addukt, bei dessen Bildung beide Zentren beteiligt sind.

Vor kurzem fanden *Le Berre* und *Renault*<sup>4)</sup>, daß sich Acrylsäureester und dessen Derivate mit 2-Amino- $\Delta^1$ -pyrrolin ausschließlich zu Derivaten des 2-Oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidins vereinigen, während mit  $\beta$ -Ketoestern je nach Reaktionsbedingungen sowohl 2-Oxo- als auch 4-Oxo-Derivate des 2,6,7,8- bzw. 4,6,7,8-Tetrahydro-pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidins entstehen.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen nucleophiler Additionen des Pyrazols<sup>5)</sup> interessierte uns das Verhalten von 3(5)-Amino-pyrazol (3)<sup>6)</sup> gegenüber  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern. 3 wurde erst in neuerer Zeit untersucht<sup>7)</sup> und ist präparativ einfach zugänglich<sup>8)</sup>. Es besitzt drei nucleophile Zentren, und zwar am N-1, am exocyclischen N-Atom sowie am C-4<sup>7)</sup>.

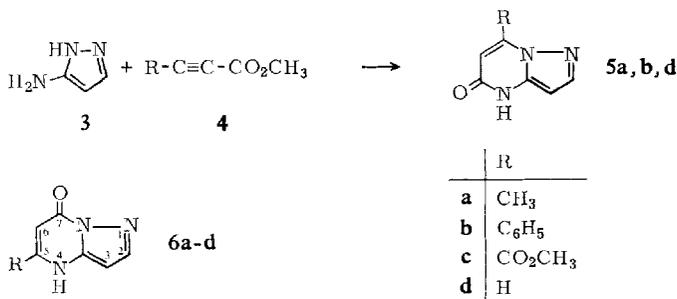
Eine große Zahl kondensierter Pyrimidone wurde aus den entsprechenden, heterocyclischen Aminen durch Kondensation mit Estern des Typs 1 oder 2 dargestellt. Dabei wurden *ausschließlich* Derivate isoliert, deren Carbonyl-Gruppe dem beiden



- 1) *R. Adams* und *I. J. Pachter*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5491 (1952); *G. R. Lappin*, *J. org. Chemistry* **23**, 1358 (1958).
- 2) *G. R. Lappin*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3348 (1948); *C. F. H. Allen*, *F. W. Spengler* und *E. R. Webster*, *J. org. Chemistry* **16**, 17 (1951).
- 3) *G. R. Lappin*, *J. org. Chemistry* **26**, 2350 (1961).
- 4) *A. LeBerre* und *C. Renault*, *Bull. Soc. chim. France* **1969**, 3139.
- 5) *H. Reimlinger* und *J. F. M. Oth*, *Chem. Ber.* **97**, 331 (1964); *H. Reimlinger* und *C. H. Moussebois*, ebenda **98**, 1805 (1965).
- 6) *L. Knorr*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **37**, 3522 (1904); *P. Schmidt* und *J. Druey*, *Helv. chim. Acta* **39**, 986 (1956); *H. Reimlinger*, *A. Van Overstraeten* und *H. G. Viehe*, *Chem. Ber.* **94**, 1036 (1961).
- 7) *H. Dorn* und *H. Dülcher*, *Liebigs Ann. Chem.* **707**, 141 (1967).
- 8) *H. Dorn*, *G. Hilgetag* und *A. Zubek*, *Chem. Ber.* **98**, 3368 (1965).

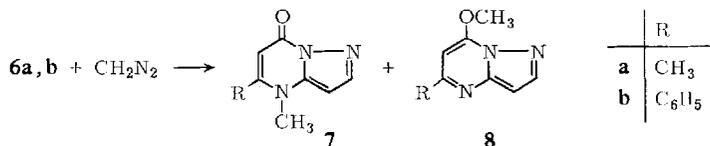
Ringens gemeinsamen Stickstoff benachbart ist. Bei Beginn unserer Untersuchungen war 7-Oxo-5-methyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**6a**) bekannt<sup>9)</sup>, dargestellt aus Acetessigsäure-äthylester und **3**; seine Struktur wurde kürzlich bewiesen<sup>10)</sup>.

Wir setzten **3** auch mit Tetrölsäure-methylester um. Nach 100 Stdn. in siedendem Äthanol wurden 28% reines **6a** als Niederschlag abgetrennt und aus dem Filtrat 12% einer isomeren Verbindung isoliert, deren Spektren mit Struktur **5a** im Einklang sind. Wie die Chromatographie der Mutterlauge zeigte, bestand der Rest aus farbigen



polymeren Schmierungen. Die NMR-Spektren von **5a** und **6a** (s. Tab. 3) enthielten beide ein AX-System für zwei Pyrazolprotonen; eine Kondensation am Ring-C-Atom war damit auszuschließen. Die Diskussion der Spektren des Typs **5** und **6** erfolgt weiter unten.

**6a** wurde mit Diazomethan nebeneinander am Stickstoff und am Sauerstoff methyliert. Es entstanden 75% *N*-Methyl-Derivat **7a**<sup>11)</sup> mit IR-Carbonyl-Absorption bei 1668/cm und 3% *O*-Methyl-Derivat **8a**, während **5a** mit Diazomethan ein untrennbares Gemisch lieferte.



Die Umsetzung von **3** mit Phenylpropionssäure-methylester (**4b**) in siedendem absol. Äthanol lieferte 38% 5-Oxo-7-phenyl-4,5-dihydro-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**5b**). Dessen Strukturzuordnung sowie die der übrigen 5-Oxo-4,5-dihydro-Derivate (**5a**<sup>12)</sup> und **d**) basiert auf einer vergleichenden Betrachtung der Spektren (s. weiter unten).

<sup>9)</sup> Y. Makisumi, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **10**, 612 (1962), C. A. **58**, 13949 (1963).

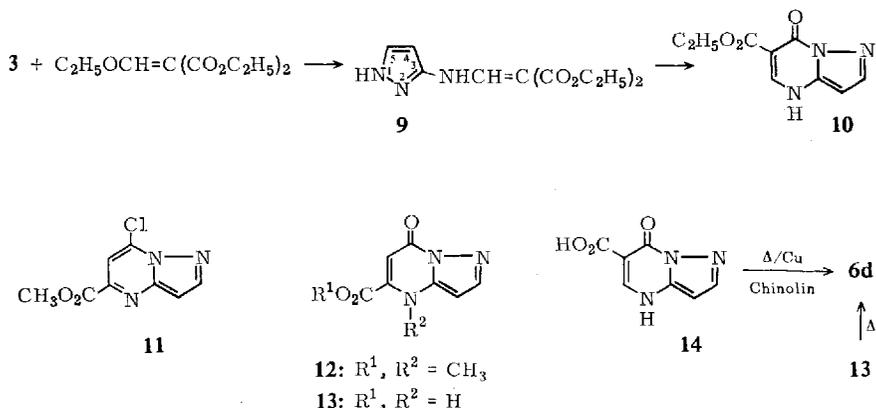
<sup>10)</sup> H. Dorn und A. Zubek, Chem. Ber. **101**, 3265 (1968). Die Verbindung wurde als 7-Hydroxy-Derivat beschrieben. Das Vorliegen einer Carbonylgruppe wurde IR-spektroskopisch (KBr-Preßling) gezeigt und auf die Tautomerie-Möglichkeit hingewiesen. Wir bevorzugen die Formulierung als 7-Oxo-Derivat.

<sup>11)</sup> Eine Methylierung am Pyrazol-Stickstoff ist a priori nicht auszuschließen, erscheint uns jedoch nicht sehr wahrscheinlich. Weder beim Übergang zu den *N*-Methyl-Derivaten noch zu den Chlor-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidinen (s. auch l. c.<sup>10)</sup>) sind wesentliche spektrale Veränderungen festzustellen (s. Versuchsteil).

<sup>12)</sup> C. F. H. Allen, R. H. Beilfuß, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. VanAllan, J. org. Chemistry **24**, 779 (1959).

Die Strukturen **6a**<sup>10)</sup> und **6d** dienen dabei als Grundlage, da bei deren Synthese die Zwischenprodukte isoliert wurden und damit der Kondensationstyp festgelegt ist. Die isomere Oxo-Verbindung **6b** entstand aus **3** und Benzoylessigsäure-äthylester in 50proz. Ausbeute neben 2% einer Verbindung der Zusammensetzung eines *N*-Benzoyl-acetyl-aminopyrazols; nach dem NMR-Spektrum handelte es sich wahrscheinlich um ein Isomeren-Gemisch. Aus **6b** und Diazomethan wurden zu 47% das *N*-Methyl-Derivat **7b**<sup>11)</sup> (mit IR-Carbonylbande bei 1668/cm) gebildet und Spuren eines anderen, nicht identifizierten Produktes. **5b** und Diazomethan lieferten ein untrennbares Gemisch.

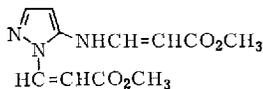
Der additionsfreudige Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**4c**) reagierte mit **3** bei Raumtemperatur in 3 Tagen zu 65% einer Verbindung **6c**, die in Eisessig in exothermer Reaktion zu 60% entstand. Das Isomere **5c** wurde unter diesen Bedingungen nicht gebildet. Wie *Makisumi*<sup>13)</sup> erhielten auch wir bei der Umsetzung von **3** mit Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester ein Isomeres **10** (60% Ausbeute). Beim Erwärmen der Komponenten ohne Solvens auf dem Wasserbad isolierte man nach 30 Min. 25% des Aminomethylenmalonester-Derivates **9** als Zwischenprodukt neben 10% **10**. **9** wurde durch sein NMR-Spektrum charakterisiert (s. Versuchsteil) und ging beim Erhitzen in **10** über. Überraschend im NMR-Spektrum von **9** war die Kopplung des Protons am Pyrazol-Stickstoff mit 4-H ( $J = 1.5$  Hz) und 5-H ( $J = 1.3$  Hz), die bislang noch nicht beobachtet wurden. Sie wurden durch Entkopplungs-Experimente gesichert.



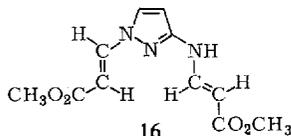
Aus **6c** wurde mit  $\text{POCl}_3$  das 7-Chlor-Derivat **11** (17% Ausb.) bereitet, und mit Diazomethan entstand das *N*-Methyl-Derivat **12** (60% Ausb.) mit 2 IR-Carbonyl-Absorptionen (1738 und 1683/cm). Diese Verschiebung der Carbonyl-Absorption um 27/cm nach höheren Wellenlängen entspricht dem beim Übergang von **6a** zu **7a** beobachteten Wert (26/cm), während die *N*-Methylierung von **6b** nur eine geringfügige Verschiebung (7/cm) zur Folge hat. Mit verd. Natronlauge wurde **6c** bei Raumtemperatur in 1 Stde. zur Säure **13** (56% Ausb.) und **10** zur Säure **14** (60% Ausb.) verseift. Beide Säuren sind bis 320° stabil; **14** wurde, wie weiter unten ausgeführt, in siedendem Chinolin mit Cu-Pulver und **13** oberhalb 330° zu **6d** decarboxyliert.

<sup>13)</sup> E. *Makisumi*, Chem. pharmac. Bull. [Tokio] **10**, 620 (1962), C. A. **58**, 13950 (1963).

**3** reagierte mit Propiolsäure-methylester (**4d**) bei Raumtemperatur recht langsam. Nach 14 Tagen isolierten wir 10% nur eines Isomeren, dem wir aufgrund seiner spektralen Eigenschaften (s. Tab. 3) sowie der weiter unten besprochenen Überführung in das „*ortho*-Kondensationsprodukt“ **24** die Struktur **5d** zuordneten; nach 20 Stdn. in siedendem Dioxan isolierte man 20% **5d**. Daneben entstand zu 1.5% ein 2:1-Addukt, an dessen Bildung zwei nucleophile Zentren beteiligt waren. Seine



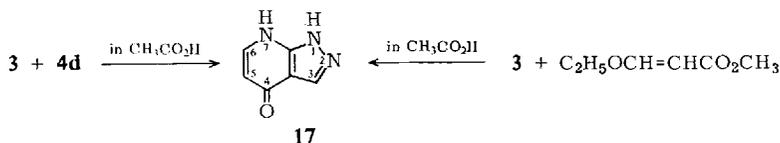
15



16

Struktur ging aus dem NMR-Spektrum hervor (s. Versuchsteil). Die Kopplungskonstante der Pyrazol-Protonen von 2.5 Hz war mit 4,5-Kopplung in Struktur **16** zu vereinbaren, womit **15** ausschied. Die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen (13.5 Hz) demonstrierten die *trans*-Konfiguration der Doppelbindungen in **16**.

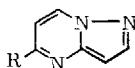
Der Versuch, durch Umsetzung von **3** mit **4d** in siedendem Eisessig zu höheren Ausbeuten an **5d** zu gelangen, führte zu 15% eines Isomeren. Aus dessen NMR-Spektrum (Resonanzsignale für nur 1 Pyrazol-Proton und 2 NH-Protonen) ging hervor, daß nicht **6d**, sondern 4-Oxo-4.7-dihydro-1*H*-pyrazolo[3.4-*b*]pyridin (**17**) entstanden war. Auch bei den Umsetzungen von **3** mit **4b–d** enthielten, wie bei der Reaktion mit **4a**, die Mutterlaugen lediglich farbige, polymere Schmierer.



17

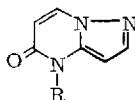
Das 5-Methyl- und das 5-Methyl-1-phenyl-Derivat von **17** wurden bereits aus den entsprechenden Acrylestern dargestellt<sup>9,10</sup>. Wir bereiteten **17** auch aus **3** und 3-Äthoxy-acrylsäure-äthylester in siedendem Eisessig (20% Ausb.). Es gelang uns bislang nicht, das isomere **6d** aus **3** direkt darzustellen. Es wurde durch Decarboxylierung von **14** in siedendem Chinolin in Gegenwart von Kupferpulver bereitet (54% Ausb.). Da für die Strukturzuordnung von **6c** das isomere **5c** nicht zum Vergleich herangezogen werden konnte, versuchten wir, nachdem die Isomeren **5d** und **6d** zum Vergleich zur Verfügung standen, unter denselben Bedingungen die Decarboxylierung von **13** zu **6d** durchzuführen, wobei jedoch nur undefinierte Zersetzungsprodukte entstanden. **6d** wurde beim Erhitzen von **13** auf  $>330^\circ$  unter Stickstoff gebildet.

**5d** lieferte mit Diazomethan 30% des *N*-Methyl-Derivates **20**<sup>11</sup>) mit IR-Carbonyl-Absorption bei 1678/cm (CO-Frequenzverschiebung **5d**  $\rightarrow$  **20** von 60/cm). Mit  $\text{POCl}_3$  wurden zu 60% 5-Chlor-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**18**) und daraus mit Hydrazin zu 85% das 5-Hydrazino-Derivat **19** dargestellt. Das Natrium-Salz von **5d** reagierte mit *p*-Chlor-benzylchlorid in Dimethylsulfoxid zum *N-p*-Chlor-benzyl-Derivat **21**<sup>11</sup>) mit IR-Carbonyl-Absorption bei 1678/cm. **17** reagierte mit Diazomethan zu einem untrennbaren Gemisch. Mit  $\text{POCl}_3$  entstand zu 30% 4-Chlor-1*H*-pyrazolo[3.4-*b*]pyridin (**22**).



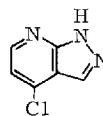
**18:** R = Cl

**19:** R = NH-NH<sub>2</sub>



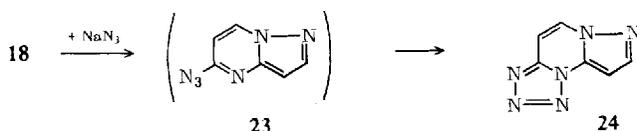
**20:** R = CH<sub>3</sub>

**21:** R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>



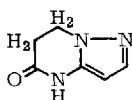
**22**

**19** war als Ausgangsprodukt für weitere Kondensationen gedacht. Uns interessierte besonders die thermische Stabilität der 5-Azido-Verbindung **23**. Beim Versuch, **23** aus **19** und salpetriger Säure darzustellen, entstanden undefinierte Schmierer. Auch die nucleophile Substitution des Chlors in **18** führte nicht zu **23**, sondern zum Produkt der 1.5-Dipolaren Cyclisierung<sup>14)</sup>, Pyrazolo[1.5-*a*]tetrazolo[1.5-*c*]pyrimidin (**24**), in 30proz. Ausbeute. Sein IR-Spektrum weist weder im KBr-Preßling noch in Chloroform eine Azid-Bande auf.

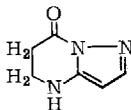


Acetyl- und Benzoylchlorid reagierten mit **19** zu Diacyl-Verbindungen unbekannter Struktur. Wir versuchten daher, das Chlor-Atom von **18** durch den Acylhydrazino-Rest zu substituieren, um zu definierten Ausgangsprodukten für die Synthese kondensierter *s*-Triazole zu gelangen. Sämtliche Versuche verliefen jedoch negativ.

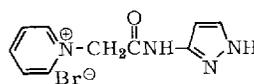
Durch Umsetzung von **3** mit Acrylsäure-methylester gelangten wir zu einem Oxo-tetrahydro-pyrazolo-pyrimidin (15% Ausb.), dessen Spektren keine Unterscheidung zwischen den beiden Strukturen **25** und **26** erlaubten. Dasselbe Produkt wurde zu 8% aus **3** und 3-Brom-propionsäure-äthylester in siedender 1proz. Natronlauge erhalten.



**25**



**26**



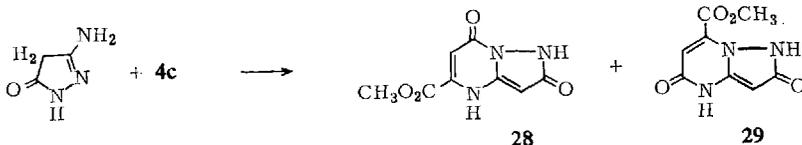
**27**

Bei der Umsetzung von **3** mit 3-Brom-propionsäure-äthylester in Pyridin entstand zu 26% das bekannte<sup>15)</sup> *N*-[2-Äthoxycarbonyl-äthyl]-pyridiniumbromid. Mit Bromessigsäure-äthylester wurde zu 15% ein Kondensationsprodukt **27** gebildet.

Aus 3(5)-Amino-pyrazolon-(5(3)) und **4c** entstand bei Raumtemperatur nach ca. 3 Tagen ein Produkt der Zusammensetzung eines Dioxo-methoxycarbonyl-tetrahydro-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidins. Sein NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) läßt auf ein Gemisch (Mengenverhältnis 4 : 1) der Isomeren **28** und **29** schließen. Daneben wurde ca. 0.1% einer Verbindung isoliert, deren Zusammensetzung einem 1 : 1-Additionsprodukt aus **4c** und **28** oder **29** entspricht.

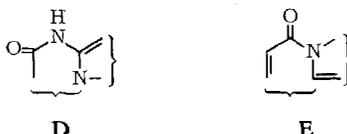
<sup>14)</sup> H. Reimlinger, Chem. Ber. **103**, 1900 (1970).

<sup>15)</sup> R. Lukex und J. Pliml, Chem. Listy **50**, 557 (1956).



### Spektroskopische Eigenschaften von Oxo-dihydro-pyrazolo-pyrimidinen

Die Spektren der isomeren Oxo-Derivate **5** und **6** des Pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidins wurden auf ihren diagnostischen Wert geprüft. Zur Vereinfachung betrachten wir die Teilstrukturen **D** und **E**. Der Typ **D** besitzt im Pyrimidonteil des Moleküls eine Carbonyl-Gruppe in Nachbarstellung zur NH-Gruppe (5-Oxo-4.5-dihydro-Derivate **5**), während im Typ **E** die Carbonyl-Gruppe sich neben dem beiden Ringen gemeinsamen Stickstoff befindet (7-Oxo-4.7-dihydro-Derivate **6**).



#### UV-Spektren

Bereits *Allen et al.*<sup>12)</sup> fanden einen charakteristischen Unterschied im Habitus der UV-Spektren kondensierter Pyrimidone des Typs **D** und **E**. Sie teilten die Spektren in drei Bereiche ein, a-Bereich (212–230 nm) mit hohen  $\epsilon$ -Werten, b-Bereich (240 bis 270 nm) und c-Bereich (300–400 nm) mit mittleren  $\epsilon$ -Werten. Es zeigte sich, daß im Spektrum des Typs **E** das Verhältnis  $\epsilon_c/\epsilon_b$  in den meisten Fällen  $>1$  ist, während es beim Typ **D** höchstens  $1/3$  beträgt oder in manchen Fällen keine Absorption im c-Bereich beobachtet wird.

In Tab. 1 sind die UV-Maxima der isomeren Oxo-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidine angegeben. Auffallend ist das Fehlen der Banden im c-Bereich beim **D**-Typ. Das in Tab. 1 aufgeführte Tetrahydro-pyrimidon-Derivat **25** bzw. **26** weist nur ein Maximum bei 245 nm auf.

#### IR-Spektren

Die IR-Maxima in Tab. 2 zeigen weniger charakteristische Unterschiede der beiden Typen als die UV-Spektren. Man erkennt jedoch gewisse Absorptionsbereiche, die von den Substituenten beeinflusst sind. Die Verbindungen weisen außerdem eine breite NH-Wasserstoffbrücken-Absorption auf.

#### NMR-Spektren

Der Vergleich der Resonanzsignale der Isomeren (Tab. 3) vom Typ **E** mit den jeweiligen Isomeren des Typs **D** (die Strukturen **6a** und **6d** sind durch ihre Synthesen gesichert, **5d** durch seine Überführung in **24**) zeigt, daß in allen Fällen die  $\tau$ -Werte der beiden Protonen im *Pyrazol-Teil* (2-H und 3-H) höher sind als die des entsprechenden Isomeren des **E**-Typs. Umgekehrt liegen die Protonen-Signale des *Pyrimidon-Teils* beim **E**-Typ bei höherem Feld als beim entsprechenden Isomeren des **D**-Typs. Für **6c** fehlt dieser Vergleich. Sein Abbau zu **6d** reiht es jedoch in den **E**-Typ ein.

Tab. 1. Wellenlängen und Extinktionskoeffizienten der UV-Absorptionsmaxima isomerer Oxo-dihydro-pyrazolo-pyrimidine in Methanol

Verbindung	$\lambda_a$ (nm) ( $\epsilon$ )	$\lambda_b$ (nm) ( $\epsilon$ )	$\lambda_c$ (nm) ( $\epsilon$ )	$\epsilon_c/\epsilon_b$	
<b>5a</b>	208 (23880)	268 (8000)		0	
<b>5b</b>	Typ D	235 (23000)	279 (9250)	0	
<b>5d</b>		230 (20000)	268 (6400)	0	
<b>6a</b>	Typ E	215 (28880)	257 (6900)	292 (7100)	1.03
<b>6b</b>		247 (36250)	277 (8000)	313 (5600)	0.70
<b>6c</b>			230 (9600)	325 (5700)	0.58
<b>6d</b>		211 (24500)	257 (7600)	297 (6200)	0.82
<b>25 bzw. 26</b>		245 (10500)			

Tab. 2. IR-Absorptionsbanden der Oxo-dihydro-pyrazolo-pyrimidine (im KBr-Preßling)

Verbindung	Absorption in $\text{cm}^{-1}$									
<b>5a</b>	1718	1680	1585	1506	1467	1420	1377	920	829	
<b>5b</b>	Typ D	1698 *) , 1665		1585	1493	1448	1431	1331	919	804
<b>5d</b>		1738	1672	1578	1511	1458	1440	1365	924	820
<b>6a</b>	Typ E	1694	1635	1580	1462	1356	1195	1154	928	762
<b>6b</b>		1675	1615	1565	1465	1356		1158	928	768
<b>6c</b>		1741	1710	1578 *)	1456	1367			920	
<b>6d</b>		1682	1624	1583	1458	1358	1198	1164	920	795

\*) Schulter.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den NMR-Spektren der Oxo-dihydro-pyrazolo-pyrimidine (in  $\text{DMSO-d}_6$ )

Verbindung	Pyrazol-Teil ( $\tau$ -Werte)		Pyrimidon-Teil ( $\tau$ -Werte)		$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{6,7}$ (Hz)	$J_{3,7}$ (Hz)	
	2-H	3-H	6-H	7(5)-H				
<b>5a</b>	2.22 (d)	4.16 (d)	4.08 (q)		2.0			
<b>5b</b>	Typ D	2.20 (d)	4.05 (d)	3.90 (s)		2.0		
<b>5d</b>		2.27 (d)	4.20 (dd)	4.07 (d)	1.55 (dd)	2.0	7.8	0.8
<b>6a</b> <sup>10)</sup>	Typ E	2.15 (d)	3.88 (d)	4.39 (s) <sup>b)</sup>		1.8		
<b>6b</b>		2.10 (d)	3.77 (d)	3.92 (s)		1.7		
<b>6c</b>		2.05 (d)	3.71 (d)	3.73 (s)		1.8		
<b>6d</b> <sup>a)</sup>		2.20 <sup>b)</sup>	3.84 <sup>b)</sup>	4.35 (d)	2.27 (d)		7.3	

a) Wegen Schwerlöslichkeit bei 120°.

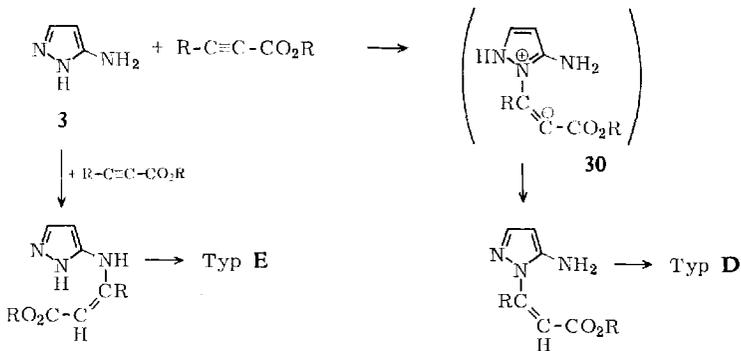
b) Verbreitert.

Es zeichnet sich durch relativ niedrige  $\tau$ -Werte aus. Auffallend ist die Fern-Kopplung zwischen 3-H und 7-H der Verbindung **5d**. Sie wurde von uns auch an anderen kondensierten Pyrazol-Systemen beobachtet<sup>16)</sup>. Die Kopplungskonstanten  $J_{2,3}$  des E-Typs sind um 0.2—0.3 Hz niedriger als beim D-Typ.

16) H. Reimlinger und R. Merényi, unveröffentlicht.

## Mechanistische Betrachtungen

Für die Bildung der Oxo-dihydro-pyrimidine aus Amino-pyrazol und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureestern nehmen wir eine Additions-Cyclokondensations-Sequenz an. Die bislang in praktisch allen Fällen beobachtete Addition an dem der  $\text{NH}_2$ -Gruppe benachbarten Ringstickstoff führt zum **D-Typ (5)**. Ein Produkt vom **Typ E** kann bei einer Addition an der  $\text{NH}_2$ -Gruppe entstehen, wie im Falle des Tetrolestere oder Acetylendicarbonsäure-dimethylesters.



Ein Alternativmechanismus mit einleitender Kondensation zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amid widerspricht den Erfahrungen. In keinem der untersuchten Fälle<sup>4, 17)</sup> wurde bislang bei Raumtemperatur bei der Reaktion eines Amins mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester Amidbildung beobachtet.

Die Addition am Ringstickstoff wird dadurch begünstigt, daß sich das tautomere 3-Amino-pyrazol ohne Verlust der cyclischen Mesomerieenergie an die Dreifachbindung zu **30** addieren kann.

## Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von *F. Billiau*)

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Fräulein *D. Graf* und Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode<sup>18)</sup> durchgeführt. Die Registrierung der IR-Spektren geschah mit einem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. Die NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard) aufgezeichnet.

Wenn nicht anders angegeben, wurden bei den Umsetzungen des 3(5)-Amino-pyrazols (**3**) am Schluß sämtliche Filtrate und Mutterlaugen eingedampft und an Silicagel chromatographiert. Dabei konnten z. T. die bei der Aufarbeitung bereits zuvor isolierten Produkte (in wenigen Fällen **3**) in unbedeutenden Mengen gewonnen werden, neben farbigen polymeren, nicht kristallinen Produkten. Letztere konnten nur mit Äthanol oder Wasser eluiert werden. Fast in allen Fällen verblieb ein Teil auf der Säule, der mit keinem Solvens eluiert werden konnte.

<sup>17)</sup> *R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, Chem. Ber. 99, 2526 (1966); K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber, ebenda 99, 2546 (1966); J. E. Dolfini, J. org. Chemistry 30, 1928 (1965); E. Winterfeldt und H. Preuss, Chem. Ber. 99, 450 (1966).*

<sup>18)</sup> *W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).*

5-Oxo-7-methyl-4,5-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**5a**) und 7-Oxo-5-methyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**6a**): 5.5 g (66 mMol) 3(5)-Amino-pyrazol (**3**) und 6.6 g (68 mMol) Tetrolsäure-methylester (**4a**) wurden in 60 ccm absol. Äthanol 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Niederschlag heiß filtriert und das Filtrat noch 60 Stdn. erhitzt. Ein 2. Niederschlag wurde ebenfalls heiß abfiltriert. Nach Umkristallisieren der vereinigten Niederschläge aus Wasser 2.7 g (28%) **6a**, Schmp. 300° (Lit.<sup>10</sup>): 300 - 306° in zugeschmolzener Kapillare). Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Produkt.

Das Filtrat kühlte man ab, filtrierte den Niederschlag ab, löste in Dimethylsulfoxid und chromatographierte an Silicagel mit Benzol. Aus Äthanol 1.2 g (12%) **5a**, Schmp. 223 bis 228°. — IR, UV und NMR: s. Tabb. 1-3.

$C_7H_7N_3O$  (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.18 O 10.73  
Gef. C 56.39 H 4.77 N 28.06 O 11.21

7-Oxo-4,5-dimethyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**7a**) und 7-Methoxy-5-methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**8a**): 0.70 g (17 mMol) Diazomethan in 30 ccm Äther fügte man zur Suspension von 1.00 g (7 mMol) **6a** in 10 ccm Äther. Nach 20 Stdn. filtrierte man ab und kristallisierte aus Benzol um: 0.86 g (75%) **7a**, Schmp. 199-203.5°. — IR (KBr): 1668/cm (CO). — UV (Methanol): 201 ( $\epsilon = 23600$ ), 273 (10800) und 309 nm (10600).

$C_8H_9N_3O$  (163.2) Ber. C 58.88 H 5.56 N 25.75 Gef. C 58.62 H 5.46 N 25.44

Das Filtrat dampfte man ein und kristallisierte den Rückstand aus Benzol um. Nach dickschicht-chromatographischer Reinigung 35 mg (3%) **8a**, Schmp. 127-128.5°. — IR (KBr): 3080, 1252 und 1098/cm.

$C_8H_9N_3O$  (163.2) Ber. C 58.88 H 5.56 N 25.75 Gef. C 59.25 H 5.85 N 25.58

5-Oxo-7-phenyl-4,5-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**5b**): 4.15 g (49 mMol) **3** und 8.00 g (50 mMol) Phenylpropionsäure-methylester in 50 ccm absol. Äthanol wurden 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde abgekühlt, Wasser zugegeben und mit Dioxan angerieben. Aus Dioxan 3.38 g (38%), Schmp. 243-247°. — IR, UV und NMR: s. Tabb. 1-3.

$C_{12}H_9N_3O$  (211.2) Ber. C 68.23 H 4.30 N 19.90 O 7.58  
Gef. C 68.27 H 4.35 N 19.89 O 8.13

7-Oxo-5-phenyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**6b**) und 3(5)-Benzoylacetaminopyrazol: 4.3 g (51 mMol) **3** und 21.5 g (112 mMol) Benzoylessigsäure-äthylester erhitzte man 4 1/2 Stdn. auf dem Wasserbad, filtrierte ab und kristallisierte aus Äthanol um: 5.3 g (50%) **6b**; Schmp. 303-306°. — IR, UV und NMR: s. Tabb. 1-3.

$C_{12}H_9N_3O$  (211.2) Ber. C 68.23 H 4.30 N 19.90 O 7.58  
Gef. C 68.02 H 4.19 N 20.07 O 7.86

Aus dem Filtrat kristallisierten nach 3 Tagen bei Raumtemp. 0.23 g (2%) farbloses Produkt, Schmp. 183-186° (2mal aus Äthanol).

$C_{12}H_{11}N_3O_2$  (229.2) Ber. C 62.87 H 4.84 N 18.33 O 13.96  
Gef. C 62.58 H 4.91 N 18.24 O 14.43

7-Oxo-4-methyl-5-phenyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**7b**): Aus 1.0 g (4.7 mMol) **6b** und 0.70 g (17 mMol) Diazomethan in 30 ccm Äther. Ausb. 0.51 g (47%), Schmp. 147-149.5°. — IR (KBr): 1668/cm (CO). — UV (Methanol): 206 ( $\epsilon = 27000$ ), 260 (32750), 285 (13500) und 324 nm (7500).

$C_{13}H_{11}N_3O$  (225.2) Ber. C 69.32 H 4.92 N 18.66 Gef. C 69.07 H 4.97 N 18.86

7-Oxo-5-methoxycarbonyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (**6c**)

a) Bei Raumtemp.: Zu 8.0 g (96 mMol) 3(5)-Amino-pyrazol (**3**) in 50 ccm Tetrahydrofuran gab man 11 g (78 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**4c**), wobei unter leichter

Erwärmung Braunfärbung eintrat. Nach 3 Tagen Stehenlassen bei Raumtemp. filtrierte man und dampfte ein. Niederschlag und Rückstand aus dem Filtrat kristallisierte man aus Methanol um. 18.5 g (65%), Zers.-P. 248°. — IR, UV und NMR: s. Tabbl. 1—3.

$C_8H_7N_3O_3$  (193.2) Ber. C 49.74 H 3.65 N 21.76 Gef. C 49.92 H 3.45 N 21.64

b) In Eisessig: Zu 8.3 g (0.10 Mol) **3** in 50 ccm Eisessig gab man bei Raumtemp. 15 g (0.11 Mol) **4c**, wobei die Lösung zum Sieden geriet und ein Niederschlag entstand. Nach Abkühlen auf Raumtemp. filtrierte man ab und kristallisierte aus Wasser um: 11.6 g (60%), Schmp. 248°. Identifiziert durch IR-Vergleich mit obigem Produkt.

*7-Oxo-6-äthoxycarbonyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (10) und 3-[2,2-Bis-äthoxycarbonyl-vinylamino]-pyrazol (9)*

a) Ohne Solvens: 4.2 g (50 mMol) **3** und 12 g (55 mMol) Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester wurden auf dem Wasserbad 30 Min. erwärmt. Danach kühlte man ab, filtrierte und kristallisierte aus Dioxan/Wasser um. 1.0 g (10%) **10**, Zers.-P. 295° (Lit.<sup>13)</sup>: 291—292°).

Die Dioxan-Mutterlauge dampfte man ein, filtrierte ab, wusch den Rückstand mit Äther, löste in Benzol und fällte mit Petroläther aus. 3.1 g (25%) **9**, Schmp. 96—98°. — NMR (DMSO- $d_6$ ): Pyrazol-Teil:  $\tau$  2.65 ppm (breit; NH), 2.26 (dd; 5-H), 3.68 (dd; 4-H);  $J_{4,5} = 2.2$ ,  $J_{4,NH} = 1.5$  und  $J_{5,NH} = 1.3$  Hz. Seitenkette: 0.78 (d; breit; NH), 1.37 (d; —CH=), 5.75 und 5.85 (q; CH<sub>2</sub>), 8.72 und 8.75 (t; CH<sub>3</sub>);  $J_{NH,CH} = 13.8$  Hz.

$C_{11}H_{15}N_3O_4$  (253.3) Ber. C 52.17 H 5.97 N 25.27 O 16.59

Gef. C 52.56 H 5.96 N 25.40 O 16.57

b) In Eisessig: 4.2 g (50 mMol) **3** und 12 g (55 mMol) Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester in 50 ccm Eisessig wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen filtrierte man ab und kristallisierte aus Dioxan/Wasser um. 6.0 g (60%) **10** (IR-Vergleich).

c) **10** aus **9**: 0.80 g (3.2 mMol) **9** wurden in 25 ccm Xylol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach filtrierte man 0.15 g (24%) vom Zers.-P. 295° (IR-Vergleich). Aus dem Filtrat wurden 0.55 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen.

0.44 g (2.2 mMol) **9** erhitzte man 3 Stdn. in 20 ccm Eisessig und filtrierte danach bei Raumtemp. ab. 0.40 g (96%) **10** vom Zers.-P. 295° (IR-Vergleich).

*7-Chlor-5-methoxycarbonyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (11)*: Die Suspension von 2.0 g (11 mMol) **6c** in 20 ccm (216 mMol) Phosphoroxchlorid wurde  $3\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach filtrierte man heiß ab (0.9 g **6c**). Aus dem kalten Filtrat kristallisierte ein farbloses Produkt, aus Benzol 0.40 g (17%) **11**, Schmp. 183—185°.

$C_8H_6ClN_3O_2$  (211.6) Ber. C 45.41 H 2.86 N 19.86 O 15.12

Gef. C 45.51 H 3.18 N 19.98 O 14.79

*7-Oxo-4-methyl-5-methoxycarbonyl-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (12)*: Aus 8.0 g (42 mMol) **6c** und 2.1 g (50 mMol) Diazomethan in 50 ccm Methanol. Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. 5.1 g (60%), Schmp. 165°. — IR (KBr): 1738 und 1683/cm (CO). Keine NH-Absorption.

$C_9H_9N_3O_3$  (207.2) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.04 H 4.41 N 20.11

*7-Oxo-5-carboxy-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (13)*: 1.0 g (5 mMol) **6c** wurden 1 Stde. bei Raumtemp. in 50 ccm 2proz. Natronlauge gerührt, danach angesäuert und der Niederschlag aus 500 ccm Wasser umkristallisiert. 0.50 g (56%), Zers.-P. 326—329°.

$C_7H_5N_3O_3$  (179.1) Ber. C 46.93 H 2.81 N 23.46 O 26.80

Gef. C 46.76 H 3.19 N 23.58 O 26.91

*7-Oxo-6-carboxy-4,7-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (14)*: Wie bei **13** aus **10**. Aus Wasser 60% Ausb., Zers.-P. 320° (Lit.<sup>13)</sup>: 319—320°).

*5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (5d)*

a) *Mit gleichzeitiger Bildung von 3-[2-Methoxycarbonyl-vinylamino]-1-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-pyrazol (16)*: Zu 14.3 g (0.17 Mol) *3(5)-Amino-pyrazol (3)* in 200 ccm Tetrahydrofuran gab man 15.0 g (0.18 Mol) *Propiolsäure-methylester (4d)*. Nach 14 Tagen Stehenlassen bei Raumtemp. filtrierte man 2.0 g farblose Kristalle ab, dampfte ein und rieb den öligen Rückstand mit wenig Methanol an, wobei weitere 6.0 g erhalten wurden. Mehrmals aus Methanol: 2.32 g (10%) **5d**, Schmp. 244°. — IR, UV und NMR: s. Tab. 1—3.

$C_6H_5N_3O$  (135.1) Ber. C 53.33 H 3.73 N 31.10 Gef. C 53.53 H 3.65 N 31.08

Die Mutterlaugen wurden eingedampft und mehrmals aus Äthanol und aus Methyläthylketon umkristallisiert. 0.30 g (~1.5%) **16**, Schmp. 200—206°. — NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\tau$  3.78 ppm (d; Pyrazol-4-H), 2.02 (d; Pyrazol-5-H) ( $J_{4,5} = 2.5$  Hz), 0.05 (d; NH), 2.22 (dd; —HN—CH=) ( $J_{NH/CH} = 11$  Hz), 4.48 (d; CH=) ( $J = 13.5$  Hz), 2.02 (d; N—CH=), 3.90 (d, CH=) ( $J = 13.5$  Hz), 6.28 und 6.40 (s;  $CO_2CH_3$ ) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 3 : 3.

$C_{11}H_{13}N_3O_4$  (251.2) Ber. C 52.58 H 5.22 N 16.73 O 25.47  
Gef. C 52.68 H 5.07 N 16.91 O 25.48

b) *In siedendem Dioxan*: 8.0 g (96 mMol) **3** und 9.0 g (106 mMol) *Propiolsäure-methylester* in 50 ccm Dioxan wurden 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Niederschlag bei Raumtemp. abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. 4.6 g (20%) **5d**, Schmp. 244° (IR-Vergleich).

*4-Oxo-4,7-dihydro-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin (17)*

a) *Aus 3-Äthoxy-acrylsäure-äthylester und 3*: 2.14 g (26 mMol) **3** und 3.68 g (26 mMol) *Ester* in 25 ccm Eisessig wurden 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Solvens abgedampft und der Rückstand mit Äthanol angerieben. Aus n-Butanol 0.70 g (20%), Schmp. 292—298°. — NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\tau$  1.89 ppm (s; Pyrazol), 3.79 (d; COCH=), 2.16 (d; NHCH=) ( $J = 9.0$  Hz) und —2.58 (s; NH breit) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 2.

$C_6H_5N_3O$  (135.1) Ber. C 53.33 H 3.73 N 31.10 Gef. C 53.18 H 3.81 N 30.51

b) *Aus Propiolsäure-methylester und 3 in siedendem Eisessig*: 4.0 g (48 mMol) **3** und 4.5 g (54 mMol) *Ester* in 50 ccm Eisessig wurden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach verdampfte man das Solvens, rieb den Rückstand mit Methanol an, filtrierte und kristallisierte aus Wasser und zuletzt aus n-Butanol um: 0.53 g (15%) **17**, Schmp. 292—298° (IR-Vergleich).

*7-Oxo-4,7-dihydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (6d)*

a) *Decarboxylierung von 14*: Zu 1.1 g (6 mMol) *7-Oxo-6-carboxy-4,7-dihydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (14)* in 15 ccm Chinolin gab man eine Spatelspitze *Cu-Pulver* und erhitzte 2½ Stdn. auf 180—190° (Badtemp.) unter Stickstoff. Danach filtrierte man ab und extrahierte den unlöslichen Teil mit heißem Wasser. In der Kälte filtrierte man 0.45 g (54%) farblose Kristalle ab, Zers.-P. 338—340°. — IR, UV und NMR: s. Tab. 1—3.

$C_6H_5N_3O$  (135.1) Ber. C 53.33 H 3.73 N 31.10 Gef. C 53.11 H 3.60 N 30.99

b) *Decarboxylierung von 13*: 50 mg *7-Oxo-5-carboxy-4,7-dihydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (13)* erhitzte man kurz auf 340° unter Stickstoff und kühlte rasch auf Raumtemp. ab. Danach wurde mit wenig heißem Wasser digeriert und heiß filtriert. Beim Erkalten kristallisierten 15 mg **6d**, Zers.-P. 335—340° (IR-Vergleich).

*5-Chlor-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (18)*: 1.0 g (7 mMol) **5d** erhitzte man in 25 ccm (0.27 Mol) *Phosphorylchlorid* 1 Stde. unter Rückfluß. Danach dampfte man das Solvens ab und fügte Wasser unter Eiskühlung zum Rückstand. Nach einigen Min. entstand ein gelber Niederschlag, der abgetrennt und aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. 0.64 g (60%) **18**, Schmp.

147–150°. — UV (Methanol): 231 ( $\epsilon = 49900$ ), 235 (47100), 274 (1910), 282 (2110), 293 (1688) und 319 nm (1245).

$C_6H_4ClN_3$  (153.6) Ber. C 46.92 H 2.62 Cl 23.09 N 27.36

Gef. C 46.91 H 2.59 Cl 23.06 N 27.62

*5-Oxo-4-methyl-4,5-dihydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin* (**20**): Zur Suspension von 1.0 g (7 mMol) **5d** in 10 ccm Äther gab man 0.7 g (17 mMol) *Diazomethan*. Nach 2 Stdn. dekantierete man von einem schmierigen Rückstand, dampfte ein und kristallisierte 3 mal aus Cyclohexan um. 0.31 g (30%), Schmp. 107.5–110°. — IR (KBr): 1678/cm (CO). — UV (Methanol): 210 ( $\epsilon = 23200$ ), 215 (18600), 250 (3750) und 271 nm (4375).

$C_7H_7N_3O$  (149.2) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.18 Gef. C 56.35 H 4.83 N 28.60

*5-Hydrazino-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin* (**19**): Die Suspension von 0.48 g (3 mMol) **18** in 10 ccm absol. Äthanol erhitze man mit 0.52 ccm (11 mMol) *Hydrazinhydrat* 90 Min. unter Rückfluß. Danach kühlte man auf Raumtemp., filtrierte und verdampfte das Solvens. Die Rückstände wurden aus Wasser umkristallisiert. 0.38 g (85%) **19**, Schmp. 201–204°.

$C_6H_7N_5$  (149.2) Ber. C 48.31 H 4.73 N 46.96 Gef. C 48.00 H 4.72 N 47.51

*Na-Salz von 5d*: Zur wäßrigen Suspension von **5d** gab man 0.7 n *NaOH* bis zum Farbumschlag von Phenolphthalein. Die Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand über  $P_2O_5$  getrocknet.

*5-Oxo-4-[p-chlor-benzyl]-4,5-dihydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin* (**21**): Das aus 1.8 g (0.13 Mol) **5d** dargestellte *Na-Salz* und 3.6 g (0.22 Mol) *p-Chlor-benzylchlorid* in 15 ccm Dimethylsulfoxid wurden 20 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abziehen des Solvens kristallisierte man aus Wasser um. 0.34 g (10%) **21**, Schmp. 120–122°. — IR (KBr): 1678/cm (CO). — UV (Methanol): 221 ( $\epsilon = 27730$ ), 226 (28400), 269 (7660) und 271 nm (7620).

$C_{13}H_{10}ClN_3O$  (259.7) Ber. C 60.12 H 3.88 Cl 13.65 N 16.18

Gef. C 60.40 H 4.28 Cl 13.63 N 16.45

*4-Chlor-1H-pyrazolo[3.4-b]pyridin* (**22**): 1.0 g (7 mMol) **17** wurden in 10 ccm (0.108 Mol) *Phosphoroxchlorid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, das Solvens verdampft und der Rückstand in Eis/Wasser gelöst. Man stellte auf pH 4.5 ein, filtrierte den Niederschlag ab und extrahierte ihn mit heißem Benzol. Der in Benzol unlösliche Rückstand enthielt 0.40 g **17**, das aus *n*-Butanol umkristallisiert wurde. Aus der Benzol-Lösung kristallisierte in der Kälte ein farbloses Produkt, das nochmals aus Benzol umkristallisiert wurde. 0.32 g (30%) **22**, Schmp. 188–190°.

$C_6H_4ClN_3$  (153.6) Ber. C 46.92 H 2.62 N 27.36 Gef. C 47.10 H 2.78 N 27.08

*Pyrazolo[1.5-a]tetrazolo[1.5-c]pyrimidin* (**24**): 1.0 g (7 mMol) **18** und 1.0 g (15 mMol) *Natriumazid* wurden in 10 ccm Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen kristallisierende Produkt wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert. Beim Eindampfen der wäßrigen Lösung erhielt man 0.50 g **18** zurück. Ausb. 0.15 g (30%) **24**, ber. auf umgesetztes **18**; Schmp. 160.5–162.5°. Die Verbindung kristallisierte mit  $\frac{1}{4}$  Mol Wasser.

$[C_6H_4N_6]_4 \cdot H_2O$  (658.6) Ber. C 43.77 H 2.75 N 51.05 Gef. C 44.11 H 2.83 N 50.99

*Diacetyl-5-hydrazino-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin*: Zur Suspension von 2.0 g (13 mMol) **19** in 100 ccm  $CH_2Cl_2$  und 80 ccm Dioxan gab man 1.2 ccm (17 mMol) *Acetylchlorid* und erhitze 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß. Man filtrierte heiß ab, wusch den unlöslichen Teil mit Wasser (1.2 g Ausgangsprodukt **19**) und dampfte das Filtrat zur Trockne. Den Rückstand des Filtrats kristallisierte man aus Äthanol um. 0.60 g (35%), Schmp. 226–230°. — IR (KBr): 1740, 1695/cm.

$C_{10}H_{11}N_5O_2$  (233.2) Ber. C 51.49 H 4.75 N 30.05 O 13.72

Gef. C 51.53 H 4.74 N 30.52 O 14.44

*Dibenzoyl-5-hydrazino-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin*: Zur Suspension von 1.0 g (7 mMol) **19** in 10 ccm *Pyridin* gab man 1.0 g (7 mMol) *Benzoylchlorid* während 54 Min. bei 0°. Nach 1 Stde. Rühren und Aufwärmen auf Raumtemp. goß man auf 50 ccm Eis/Wasser, filtrierte den Niederschlag und kristallisierte aus Acetonitril um. 0.70 g (82%), Schmp. 222–225°. IR (KBr): 1740, 1695/cm.

$C_{20}H_{15}N_5O_2$  (357.4) Ber. C 67.22 H 4.23 N 19.60 Gef. C 67.05 H 4.36 N 19.80

*5-Oxo- bzw. 7-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (25 bzw. 26)*

a) *Aus 3 und Acrylsäure-methylester*: 8.0 g (96 mMol) **3** und 10.0 g (0.116 Mol) *Ester* in 50 ccm Tetrahydrofuran ließ man 10 Tage bei Raumtemp. stehen, dampfte danach das Solvens ab und destillierte den Rückstand i. Vak.: 1. Fraktion: Sdp.<sub>11</sub> 157–161°, 1.2 g **3**; 2. Fraktion: Sdp.<sub>0.05</sub> 148–160°. Sie erstarrte beim Stehenlassen und wurde aus Methanol umkristallisiert. 2.07 g (15%) **25** bzw. **26**, Schmp. 167–168°. — NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\tau$  2.72 ppm (d; 2-H), 4.40 (d; 3-H), 7.20 und 5.76 (t; 2 H<sub>2</sub>) und –0.70 (s; breit, NH) im Verhältnis 1:1:2:2:1.

$C_6H_7N_3O$  (137.1) Ber. C 52.54 H 5.15 N 30.64 Gef. C 52.34 H 5.00 N 30.58

b) *Aus 3 und 3-Brom-propionsäure-äthylester*: 4.15 g (50 mMol) **3** und 9.05 g (50 mMol) *Ester* erhitze man 7 Stdn. auf dem Wasserbad, goß in 800 ccm 1 proz., wäßrige *Natronlauge* und erhitze 1 Stde. unter Rückfluß. Danach kühlte man ab, säuerte an und verdampfte das Wasser i. Vak. Den Rückstand nahm man in Dioxan auf und chromatographierte über Aluminiumoxid mit Chloroform und Äther. Das Äther-Eluat dampfte man ein und kristallisierte aus Methanol um. 0.55 g (8%), Schmp. 167–168° (IR-Vergleich).

*3(5)-[Pyridinioacetamino]-pyrazol-bromid (27)*: Zu 6.1 g (73 mMol) **3** in 75 ccm *Pyridin* gab man 13.0 g (78 mMol) *Bromessigsäure-äthylester*, wobei sich die Lösung auf ~50° erwärmte. Nach 6 Tagen Stehenlassen bei Raumtemp. filtrierte man *Pyridinhydrobromid* ab und engte ein. Nach einigen Tagen filtrierte man ab und kristallisierte aus Methanol um. 3.0 g (15%) **27**; Schmp. 252–253°. — NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\tau$  2.30 ppm (d; Pyrazol-3(5)-H), 3.55 (d; Pyrazol-4-H) ( $J = 2.5$  Hz), 4.22 (s; CH<sub>2</sub>), 0.80 (d; Pyridin-2.6-H), 1.70 (m; Pyridin-3.5-H), 1.20 (m; Pyridin-4-H) im Verhältnis 1:1:2:2:2:1.

$C_{10}H_{11}N_4O]Br$  (283.1) Ber. C 42.42 H 3.92 Br 28.22 N 19.79

Gef. C 41.80 H 3.77 Br 28.61 N 20.24

*Reaktion von 3(5)-Amino-5(3)-oxo-4.5(3.4)-dihydro-pyrazol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (4c)*: 10.0 g (0.10 Mol) des *Pyrazols* und 14.5 g (0.10 Mol) **4c** ließ man in 150 ccm Eisessig 65 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Danach filtrierte man den gelben Niederschlag ab und kristallisierte aus Wasser um. 1.5 g (7%) *2.5-Dioxo-7-methoxycarbonyl-1.2.4.5-tetrahydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (29)* und *2.7-Dioxo-5-methoxycarbonyl-1.2.4.7-tetrahydro-pyrazolo[1.5-a]pyrimidin (28)* vom Schmp. 246–249°. — NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\tau$  3.75 ppm (s; 6-H<sup>19</sup>), 4.40 (s; 3-H), 6.05 (s; CH<sub>3</sub>) und  $\tau$  3.85 ppm (s; 6-H<sup>10</sup>), 4.68 (s; 3-H), 6.05 (s; CH<sub>3</sub>) im Mengenverhältnis ~1:4. Verhältnis der Intensitäten in beiden Isomeren 1:1:3.

$C_8H_7N_3O_4$  (209.2) Ber. C 45.94 H 3.37 N 20.09 O 30.60

Gef. C 45.48 H 3.36 N 20.00 O 30.63

Das Eisessig-Filtrat dampfte man ein, löste den Rückstand in Dioxan, chromatographierte an Silicagel mit Benzol und kristallisierte aus Äthanol um. Ausb. 75 mg vom Schmp. 220 bis 222°.

$C_{14}H_{13}N_3O_8$  (351.3) Ber. C 47.87 H 3.73 N 11.96 O 36.44

Gef. C 47.90 H 3.78 N 12.28 O 36.26

<sup>19)</sup> Vgl. Tab. 3.