

Hans Reimlinger und Maurits A. Peiren

Synthesen mit heterocyclischen Aminen, II¹⁾

Reaktionen des 3-Amino-1,2,4-triazols mit Propiolsäure-methylester. Darstellung und Charakterisierung der vier isomeren Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel

(Eingegangen am 13. April 1970)



Synthesen und Eigenschaften der 4 isomeren Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine (3–6) werden beschrieben. Ihre Strukturzuordnung gründet sich auf Darstellungsweisen, ihr chemisches Verhalten sowie auf charakteristische Spektren. Oxo-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (3, 5) sind die stabileren Isomeren, die durch thermische oder basenkatalysierte Umlagerung aus den [4,3-*a*]-Isomeren (4, 6) entstehen können. Aus 3-Amino-1,2,4-triazol (I) und Propiolsäure-methylester erhält man die beiden Isomeren 4 und 3, in denen die Carbonyl-Gruppe der Amino-Gruppe benachbart ist, und, abhängig von den Reaktionsbedingungen, verschiedene Nebenprodukte. Die Struktur eines 1:1-Additionsproduktes (7a) wird aus dem NMR-Spektrum abgeleitet.

Syntheses with Heterocyclic Amines, II¹⁾

Reactions of 3-Amino-1,2,4-triazole with Methyl Propiolate. Preparation and Characterization of four Isomeric Oxo-dihydro-*s*-triazolopyrimidines

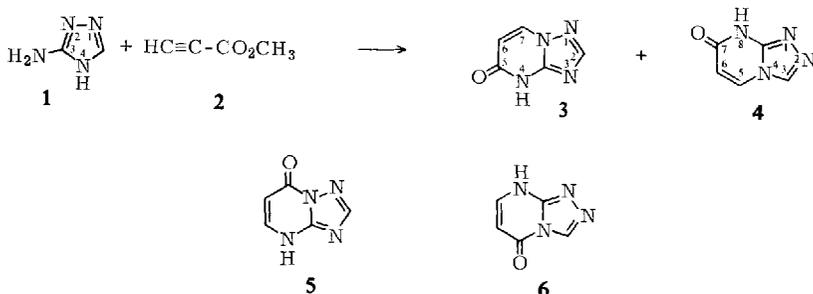
The syntheses and properties of the four isomeric oxo-dihydro-*s*-triazolopyrimidines (3–6) are described. Their structure determination is based on their formation, their chemical behaviour, and their characteristic spectra. Oxo-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines (3, 5) are the more stable isomers which can be formed by thermal or base-catalysed rearrangement of the [4,3-*a*]-isomers (4, 6). From 3-amino-1,2,4-triazole (I) and methyl propiolate the isomers 4 and 3 are obtained in which the carbonyl group is adjacent to the amino group. The structure of an 1:1-addition product (7a) has been derived from its n.m.r. spectrum.



In der I. Mitteilung¹⁾ zeigten wir, daß sich 3(5)-Amino-pyrazol an α,β -ungesättigte Carbonsäureester in β -Stellung zur Carbonyl-Gruppe am Ringstickstoff addiert. Im Falle des Tetrolesters wurde außerdem ein Produkt erhalten, das auf eine Addition an der Amino-Gruppe zurückgeführt werden kann. Anschließende Kondensation der Ester-Gruppe führte zu Oxo-dihydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinen. Dieses Verhalten des Amino-pyrazols veranlaßte uns, die Reaktivität weiterer Aminoheterocyclen gegenüber α,β -ungesättigten Estern zu untersuchen.

¹⁾ I. Mittel.: H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. 103, 3252 (1970), vorstehend.

Bei der Reaktion von 3-Amino-1.2.4-triazol (**1**), einem Vertreter des Typs **C**¹⁾, mit Propiolsäureester **2** sind vier verschiedene Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine denkbar. Die Addition am Ringstickstoff-Atom N-2 sollte zum 5-Oxo-4.5-dihydro-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**3**), am N-4 zum 7-Oxo-7.8-dihydro-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin (**4**) führen (**D**-Typ¹⁾); die Addition an der Amino-Gruppe mit anschließender Kondensation am N-2 oder N-4 sollte das 7-Oxo-4.7-dihydro-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**5**) bzw. 5-Oxo-5.8-dihydro-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin (**6**) liefern (**E**-Typ¹⁾). Die Addition am N-1 führt nicht zum Bicyclus.



Bei Beginn unserer Untersuchungen waren unsubstituierte *s*-Triazolo[2.3-*a*]pyrimidone beschrieben²⁾. Ihre Darstellung läßt vermuten, daß es sich um Oxo-Derivate des *s*-Triazolo[4.3-*a*]pyrimidins oder des [1.5-*a*]-Isomeren handelt. Die Synthesen sind jedoch meistens nicht eindeutig und führen häufig zu Isomeren-Gemischen unsicherer Struktur. Die leichte Isomerisierung gewisser Typen, falsche Namengebung sowie die Tatsache, daß die Zersetzungspunkte stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängen und sich daher nicht zur Charakterisierung eignen, führten zu widersprechenden Angaben. Versuche, das Problem der Strukturzuordnung isomerer *s*-Triazolo-pyrimidone mit Hilfe physikalischer Methoden zu lösen³⁾, lieferten z. T. nicht ganz befriedigende Ergebnisse.

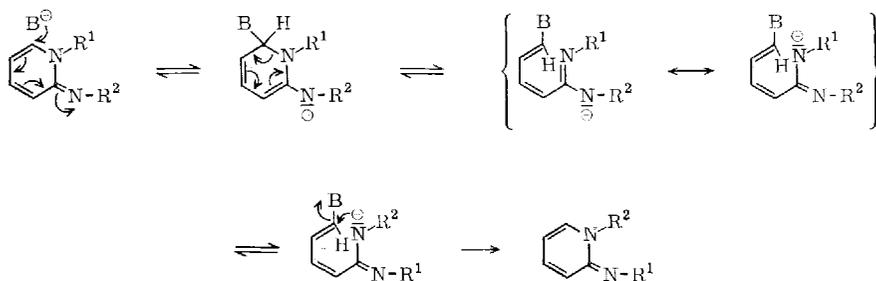
Beispiele basenkatalysierter Isomerisierungen von *s*-Triazolo[4.3-*a*]-Verbindungen zu den [1.5-*a*]-Isomeren sind beim **D**-Typ¹⁾ und beim **E**-Typ¹⁾ bekannt. Isomerisierungen **D** → **E** oder **E** → **D** wurden dagegen nie beobachtet. Die Umlagerung der [4.3-*a*]- in die [1.5-*a*]-Isomeren geht zurück auf eine von Rathke⁴⁾ beobachtete scheinbare Wanderung von Alkylgruppen vom heterocyclischen Stickstoff zur α -Amino- oder Iminogruppe. Diese Isomerisierungen, später als Dimroth-Umlagerung⁵⁾ bezeichnet, sind basenkatalysiert und verlaufen nach dem allgemeinen Schema:

2) ^{2a)} K. Shirakawa, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **79**, 899 (1959), C. A. **54**, 557 (1960); ^{2b)} ebenda **80**, 952 (1960), C. A. **54**, 24762 (1960); ^{2c)} Y. Makisumi, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **9**, 801 (1961), C. A. **57**, 1606 (1962); ^{2d)} Shionogi & Co. Ltd. (Erf. H. Kano und Y. Makisumi), Jap. Patent 4238 (1962), C. A. **58**, 7956 (1963); ^{2e)} Shionogi & Co. Ltd. (Erf. H. Kano und K. Ogata), Jap. Patent 1289 (1962), C. A. **58**, 7957 (1963); ^{2f)} I. A. Levine, A. P. Fedotava und U. A. Kouchtin, Zh. Obshch. Khim. **34**, 499 (1964), C. A. **60**, 13242 (1964).

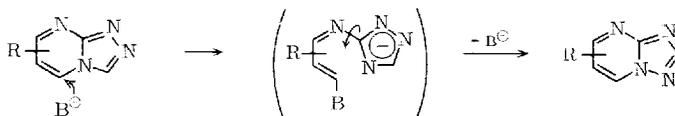
3) C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, T. F. Tinker und J. A. Van Allan, J. org. Chemistry **24**, 779 (1959); A. H. Beckett, R. G. W. Spickett und S. H. B. Wright, Tetrahedron [London] **24**, 2839 (1968).

4) B. Rathke, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 867 (1888).

5) O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. **364**, 183 (1909).



Entsprechend:



Aus weiteren Untersuchungen^{6a,b)} ging hervor, daß die Tendenz zur Umlagerung von drei Faktoren abhängt: Von der Elektronendichte am Kohlenstoff-Atom, das dem Ringstickstoff oder dem beiden Ringen gemeinsamen Stickstoff benachbart ist, sowie vom Unterschied des nucleophilen Charakters der Stickstoff-Atome und der Stabilität der Isomeren.

Sämtliche bislang beobachteten Isomerisierungen verliefen irreversibel, d. h. es sind nur Umlagerungen vom [4.3-*a*]- zum [1.5-*a*]-Isomeren bekannt und nicht umgekehrt.

Eine Isomerisierung von Oxo-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin unter sauren Bedingungen wurde in drei Fällen beobachtet^{6b,7,8)}.

In der Hoffnung auf eine eindeutige Strukturzuordnung der bei der Reaktion von **1** mit **2** entstehenden Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine stellten wir sämtliche Isomeren **3**–**6** dar, untersuchten ihre Isomerisierungsfähigkeit und versuchten, in ihren Spektren charakteristische Unterscheidungsmerkmale zu finden.

Reaktionen des 3-Amino-1.2.4-triazols mit Propionsäure und ihrem Ester

Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches aus **1** und **2** hing von Reaktionsbedingungen und Solvens ab (Tab. I). Ein und dasselbe Oxo-dihydro-triazolo-pyrimidin (**4**) als Hauptprodukt wird in zwei Versuchen von wenig eines Isomeren (**3**) begleitet. Daneben isolierten wir etwas 1:1-Additionsprodukt und Verbindungen der vermuteten Formel $(C_{10}H_{12}N_4O_4)_n$ (vielleicht 1:2-Addukte). In DMSO/THF bei 65° tritt noch ein Produkt der vermuteten Formel $(C_{27}H_{32}N_{16}O_9)_n$ (Reaktion von 4 Mol **1** und 5 Mol **2** unter Eliminierung von 1 Mol Methanol) zu 21 % auf. Ein Versuch bei Raumtemperatur lieferte daneben eine Verbindung $(C_{14}H_{12}N_8O_4)_n$ (einem Produkt aus 2 Mol Oxo-*s*-triazolo-pyrimidin und 1 Mol **2** entsprechend).

6) 6a) G. B. Elion, *The Chemistry and Biology of Purins*, S. 44, Churchill Ltd., London 1957; D. J. Brown und J. S. Harper, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 1276; C. F. H. Allen, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und L. A. Williams, *J. org. Chemistry* **25**, 361 (1960); K. T. Potts, H. R. Burton und S. K. Roy, ebenda **31**, 265 (1966), dort frühere Literatur.

6b) C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. Van Allan, *J. org. Chemistry* **24**, 787 (1959).

7) L. A. Williams, *J. chem. Soc. [London]* **1960**, 1830.

8) R. G. W. Spickett und S. H. B. Wright, *J. chem. Soc. [London]* **C 1967**, 498.

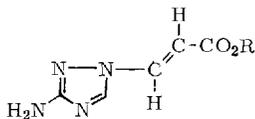
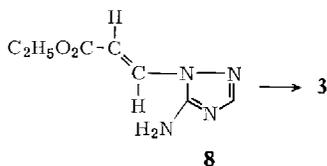
Tab. 1. Reaktion von 3-Amino-1.2.4-triazol (**1**) mit Propiolsäure-methylester. Reaktionsbedingungen und Ausbeuten

Reaktionsbedingungen	4	3	Add.-Produkt			
			1:1 (7a)	(C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄) _n	(C ₁₄ H ₁₂ N ₈ O ₄) _n	(C ₂₇ H ₃₂ N ₁₆ O ₉) _n
Raumtemp. Solvens: DMSO/THF Dauer: 3 Tage	13%	—	—	—	3.5%	5.5%
Raumtemp. Solvens: Äthanol/H ₂ O Dauer: 3 Tage	22%	1%	2.5%	0.3%*	—	—
Temp.: 65° Solvens: DMSO/THF Dauer: 24 Stdn.	11%	1.5%	3%	0.5%**	—	21%
Temp.: 78° Solvens: absol. Äthanol Dauer: 24 Stdn.	40%	—	1%	0.6%**	—	—

*) Zers.-P. 192–196°.

**) Schmp. 231–234°.

Das 1:1-Addukt **7a** ließ sich ebensowenig wie die Säure **7b** bei längerem Erhitzen in ein Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidin überführen, im Gegensatz zum isomeren **8**⁹⁾, das zum bekannten^{2c, 2f)} **3** cyclokondensiert wurde⁹⁾. Im NMR-Spektrum des Esters **7a** treten die beiden *trans*-ständigen olefinischen Protonen als Dubletts bei τ 1.83 und 3.02 mit $J = 13.5$ Hz, das Triazolproton als Singulett bei τ 2.44 und die NH₂-Protonen mit breitem Resonanzbereich der erwarteten Intensität auf. Die Strukturen der vermutlichen 2:1-Addukte sowie die der anderen Nebenprodukte harren noch der Aufklärung.

**7a**: R = CH₃**b**: R = H**8**

3, jedoch als 6-Oxo-1.2.4-triazolo[2.3-*a*]pyrimidin bezeichnet^{2f)}, wurde bereits aus **1** und β -Äthoxy-acrylsäure-äthylester in äthanolischer Lauge dargestellt und erwies sich durch Spektrenvergleich als identisch mit unserem Isomeren, das in zwei Versuchen in geringen Mengen anfiel. **3** ist basenstabil und sollte außerdem durch basenkatalysierte Isomerisierung von **4** zugänglich sein^{6a)}. Dafür sind zwei Beispiele bekannt: Die Isomerisierung des 3-Mercapto-5.6-dimethyl-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidins in 1proz. Natronlauge¹⁰⁾ und die sehr rasche Umlagerung des 5-Methyl-8-benzyl-Derivates von **4** in siedendem Piperidin¹⁰⁾.

In der Tat ließ sich **4**, das Hauptprodukt aus der Reaktion von **1** mit **2**, in siedendem Piperidin zu 55% in das Isomere **3** überführen. Bei 3stdg. Erhitzen in siedender 2*n* KOH erhielt man 20% Isomeres **3** neben undefinierten Zersetzungsprodukten. Nach *Spickett* und *Wright*⁸⁾ erfolgt diese Isomerisierung besonders leicht, wenn der elektrophile Charakter von C-5 durch eine benachbarte Alkoxycarbonyl-Gruppe

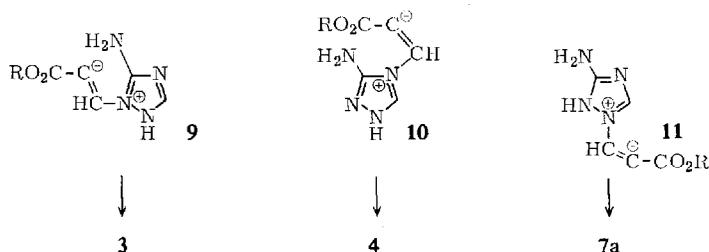
9) R. G. W. *Spickett* und S. H. B. *Wright*, J. chem. Soc. [London] C 1967, 503.10) K. *Shirakawa*, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] 80, 1542 (1960), C. A. 55, 10450 (1961).

erhöht wird. Entsprechend sollte die Alkoxy-carbonyl-Gruppe in 5-Stellung einen desaktivierenden Effekt ausüben. In der Tat ließ sich 7-Oxo-5-methoxycarbonyl-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin nicht mehr mit Base isomerisieren¹¹⁾. Die für 7-Oxo-6-äthoxycarbonyl-*s*-triazolo[4.3-*a*]pyrimidin beschriebene⁸⁾ säurekatalysierte Isomerisierung konnte nicht auf das unsubstituierte **4** übertragen werden. Es wurde nach 20stdg. Erhitzen in einer 5proz. HCl-Lösung in Eisessig unverändert wiedergewonnen.

Die Empfindlichkeit von **4** und dessen Derivaten gegenüber Basen verlangt, daß ihre Darstellung unter neutralen und möglichst milden Bedingungen erfolgt. Die *s*-Triazolo[1.5-*a*]pyrimidine **3** sind die stabilen Isomeren. **1** bildet mit Propiolsäure in siedendem Äthanol **4** und in Gegenwart von Natriumäthanolat oder in wäßriger Natronlauge erwartungsgemäß das Isomere **3**.

Die allgemein niedrigen Ausbeuten an **4** bei der Reaktion von **1** mit **2** sind auf die Bildung höhermolekularer Additionsprodukte zurückzuführen¹⁾. Sie entstehen im Falle von **1** in noch größerer Menge als beim 3(5)-Amino-pyrazol¹⁾, was wohl durch die Anwesenheit eines weiteren nucleophilen Stickstoffs bedingt ist.

Wir vermuten, daß die Bildung von **4** und von **3**, wie im Falle der Reaktion von **2** mit 3(5)-Amino-pyrazol¹⁾, auf eine einleitende Addition an dem entsprechenden Ringstickstoff zurückgeht. Eine Isomerisierung **4** → **3** ist unter den Reaktionsbedingungen nicht sehr wahrscheinlich, wie die Stabilität von **4** gegen wäßriges Ammoniak zeigte. Auch hier, wie beim 3(5)-Amino-pyrazol, kann sich das tautomere **1** ohne Verlust der cyclischen Mesomerieenergie an die Dreifachbindung von **2** zu **9**, **10** oder **11** addieren.



Die im folgenden diskutierten Wechselbeziehungen der Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine sowie die anschließende Diskussion der Spektren sollen der Sicherung der Strukturen dienen.

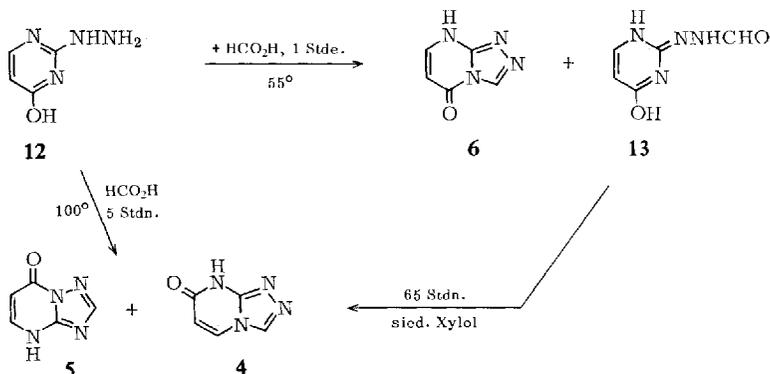
Wechselbeziehungen der Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine

Wir wählten 2-Hydrazino-4-hydroxy-pyrimidin (**12**)¹²⁾ als Ausgangsprodukt zur Synthese der vier Isomeren **3**–**6**. Die Anwendung der auf *Marckwald* und *Meyer*¹³⁾ zurückgehenden Synthese kondensierter *s*-Triazole aus cyclischen Amidrazonen und Ameisensäure sollte mit **12** zum entsprechenden Derivat des **D**- und **E**-Typs führen. Unter den sauren Bedingungen war u. U. eine gleichzeitige Isomerisierung der [4.3-*a*]-Verbindungen zu den [1.5-*a*]-Isomeren zu erwarten^{6b,7,8)}. Das Reaktionsschema faßt die Ergebnisse zusammen.

¹¹⁾ Unveröffentlichte Versuche.

¹²⁾ *Y.-F. Chi* und *Y.-L. Wu*, *Hua Hsüeh Hsüeh Pao* **23**, 145 (1957), *C. A.* **52**, 14626 (1958).

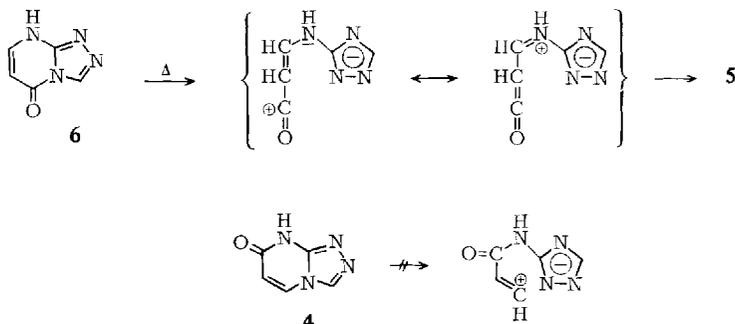
¹³⁾ *W. Marckwald* und *E. Meyer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **33**, 1885 (1900).



Nach 1stdg. Erwärmen von **12** in Ameisensäure bei 55° isolierten wir zu 35% das Formyl-Derivat **13**, dessen Struktur durch die Spektren (s. Versuchsteil) sowie durch Kondensationsreaktionen (s. unten) gestützt wurde. Daneben entstand zu 15% das noch unbekannte **6**, das sich unter partiellem Schmelzen umwandelte, um sich dann wie **5** bei $\sim 294\text{--}297^\circ$ (abhängig von der Erhitzungsgeschwindigkeit) zu zersetzen. Letzteres, von den Autoren als 7-Hydroxy-1.2.4-triazolo[2.3-*a*]pyrimidin bezeichnet, sollte nach einem japanischen Patent^(d) aus **12** in siedender Ameisensäure entstehen. Wir erhielten unter denselben Bedingungen 28% eines Gemisches aus **5** und **4**. **4** wurde durch fraktionierte Kristallisation rein erhalten. Dieselben Produkte — 20% **5** und 20% **4** — isolierten wir nach 65stdg. Erhitzen von **13** in siedendem *o*-Xylol.

Nach Shirakawa^{2a)} zersetzt sich **5** bei $293\text{--}295^\circ$ und entsteht bei 10° aus **1** und Äpfelsäure in rauchender Schwefelsäure. Außerdem bildet sich dasselbe Produkt bei der Decarboxylierung des 6-Carboxy-Derivates von **5**, das aus **1** und Äthoxymethylenmalonester durch anschließende Verseifung bereitet wurde^{2b)}.

Aus den Ergebnissen folgt, daß sich **6** thermisch oder unter dem Einfluß von Ameisensäure^{6b,7,8)} in **5** umlagert. Aus der quantitativen Isomerisierung **6** \rightarrow **5** bei 72stdg. Erhitzen in siedendem *o*-Xylol (142°) sowie aus der Beobachtung, daß in Ameisensäure bei 55° noch keine Umlagerung erfolgte, ging hervor, daß keine Säurekatalyse vorliegt. Das thermische Spaltprodukt kommt in den Genuß ausreichender Mesomeriestabilisierung im Gegensatz zum Isomeren **4**, für dessen Spaltprodukt keine Stabilisierung erwartet wird.



Es scheint nicht möglich zu sein, **6** und **4** zugleich aus **13** zu erhalten, da unter den Bildungsbedingungen von **4** die Isomerisierung von **6** zu **5** abzulaufen scheint. Die Isomerisierung verlief erwartungsgemäß in der polaren Ameisensäure rascher als in Xylol.

Spektroskopische Eigenschaften der isomeren Oxo-dihydro-s-triazolo-pyrimidine

UV-Spektren

Tab. 2 zeigt die Wellenlängen und molaren Extinktionskoeffizienten der UV-Absorptionsbanden isomerer Oxo-dihydro-s-triazolo-pyrimidine und einiger Methyl-Derivate³⁾. Sie sind in die charakteristischen drei Bereiche a, b und c unterteilt⁶⁾.

Tab. 2. Wellenlängen und Extinktionskoeffizienten der UV-Absorptionsmaxima isomerer Oxo-dihydro-s-triazolo-pyrimidine in Methanol

Verbindung	λ_a nm (ϵ)	λ_b nm (ϵ)	λ_c nm (ϵ)	ϵ_c/ϵ_b
5-Oxo-4,5-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin (3)	203 (37 400)	270 (4 800) 245 (4 000)*)	—	—
7-Oxo-7,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin (4)	210 (15 600)	242 (4 500)	—	—
7-Oxo-5-methyl-7,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin ³⁾	210 (22 700)	248 (7 000)	—	—
7-Oxo-3,5-dimethyl-7,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin ³⁾	210 (23 000)	248 (6 600)	—	—
7-Oxo-4,7-dihydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin (5)	202 (19 800)	242 (4 600)	275 (9 080)	1,97
5-Oxo-5,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin (6)	202 (13 800)	238 (4 800)	295 (9 500) 310 (5 500)*)	1,98
5-Oxo-7-methyl-5,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin ³⁾	210 (17 700)	246 (4 800)	294 (6 800)	1,40
5-Oxo-3,7-dimethyl-5,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin ³⁾	210 (23 500)	238 (2 800)	272 (9 500)	3,75

*) Schulter.

Auffallend ist das Fehlen der c-Bande bei den Derivaten, deren Carbonyl-Gruppe der Amino-Gruppe benachbart ist (**D**-Typ¹⁾), wie bei den entsprechenden Oxo-pyrazolo-pyrimidinen¹⁾. Die Intensitäten ihrer a-Banden sind größer als die der Isomeren (**E**-Typ¹⁾), die der b-Banden, mit Ausnahme von **4**, ebenfalls und außerdem längerwellig.

Die c-Bande kann demnach als Kriterium für die Zuordnung zum **E**- bzw. **D**-Typ gewertet werden. Eine Unterscheidung zwischen den [4,3-*a*]- und [1,5-*a*]-Isomeren ist dagegen mit Hilfe des UV-Spektrums nicht möglich.

IR-Spektren

Sie zeigen weniger charakteristische Unterschiede. Ihre durch Wasserstoffbrückenbindung stark verbreiterten NH-Absorptionen sind im Falle von **3** und **4** stärker strukturiert und breiter als bei **5** und **6**, die dafür intensiver sind. Im Spektrum der beiden Isomeren **5** und **6** des **E**-Typs (Tab. 3) sind die Absorption bei 1635/cm und eine breite Bande bei 1590/cm mit drei Schultern charakteristisch. Die Carbonyl-Gruppe der Isomeren des **D**-Typs (in **3** und **4**) absorbieren etwas längerwellig als die Verbindungen des **E**-Typs (**5** und **6**).

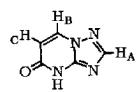
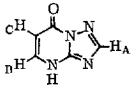
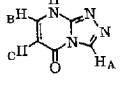
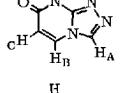
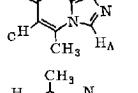
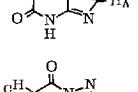
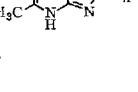
Tab. 3. Lage der charakteristischen Absorptionsmaxima im IR-Spektrum der isomeren Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine (im KBr-Preßling)

Verbindung	Absorptionsbanden in cm^{-1}						
3	1700 vs	1695 vs	1575 s	1512 s	834 s	752 s	712 m
4	1715 vs	1685 vs	1595 s	1515 s	829 s	746 s	704 m
5	1725 + 1695 vs	1635 s	1590 vs (+ 1580 + 1563 + 1545)	1470 m	813 s (breit)	748 s	719 + 710 m (breit)
6	1725 vs	1635 s	1590 vs (+ 1580 + 1563 + 1545)	1500 m	827 s (breit)	753 s	709 + 703 m (breit)

NMR-Spektren

Beim Vergleich der NMR-Spektren der Isomeren treten sowohl zwischen D- und E-Typ als auch zwischen den [4.3-*a*]- und [1.5-*a*]-Isomeren charakteristische Unterschiede zutage (Tab. 4). Einerseits sind die τ -Werte des Protons im *Triazol-Teil* der [4.3-*a*]-Isomeren (H_A) < 1 und niedriger als die der [1.5-*a*]-Isomeren mit $\tau > 1$. Dies mag darauf zurückzuführen sein, daß das eine benachbarte Stickstoff-Atom im ersteren

Tab. 4. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den NMR-Spektren der isomeren Oxo-dihydro-*s*-triazolo-pyrimidine und einiger Methyl-Derivate³⁾ in Deuterio-trifluoressigsäure

Verbindung	τ_A	τ_B	τ_C	τ_{CH_3}	J_{BC} (Hz)
	1.19 (s)	1.16 (d)	2.95 (d)	—	9.0
	1.16 (s)	1.60 (d)	3.38 (d)	—	8.0
	0.76 (s)	1.75 (d)	3.52 (d)	—	8.0
	0.81 (s)	1.35 (d)	3.06 (d)	—	8.0
	0.87 (s)	—	3.20 (q)	7.12 (q)	1.0 [*])
	1.23 (s)	—	3.04 (q)	7.05 (q)	1.0 [*])
	1.23 (s)	—	3.48 (q)	7.30 (q)	1.0 [*])

* $J_{\text{CH}_3/\text{H}_C}$.

Fall durch seine Beteiligung an der Säureamid-Mesomerie seinen Abschirmeffekt weniger ausübt. Die τ -Werte der Protonen im *Pyrimidin-Teil* hängen von der Stellung der Carbonyl-Gruppe ab. Ist diese der NH-Gruppe benachbart (**D-Typ**¹⁾), so liegen sie bei niedrigerem Feld als die Werte der Isomeren mit der Carbonyl-Gruppe am Brückenstickstoff (**E-Typ**¹⁾). Dieser Effekt wurde bereits bei den Oxo-dihydro-pyrazolo-pyrimidinen diskutiert¹⁾. Erwartungsgemäß liegen die τ -Werte der Protonen in α -Stellung zum NH höher als diejenigen in Nachbarstellung zum Brückenstickstoff.

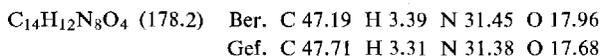
Die Zuordnung der Strukturen der Oxo-dihydro-s-triazolo-pyrimidine konnten nicht unabhängig, allein mit Hilfe der Spektren, getroffen werden, sondern nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Syntheseweges und des chemischen Verhaltens. Nachdem die charakteristischen spektralen Unterschiede zwischen **D**- und **E**-Typ und zwischen [4,3-*a*]- und [1,5-*a*]-Isomeren aufgezeigt sind, sollte es jedoch möglich sein, künftige Zuordnungen zu diesen Verbindungsklassen aufgrund eines Spektrenvergleichs treffen zu können.

Beschreibung der Versuche

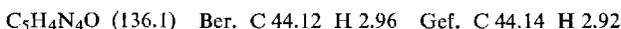
Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Fräulein *D. Graf* und Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode¹⁰⁾ durchgeführt. Die Registrierung der IR-Spektren geschah mit einem Perkin-Elmer-Gerät PE 21, die der NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard) und die der UV-Spektren in methanolischer Lösung mit einem Cary 14-Gerät.

Reaktionen von 3-Amino-1,2,4-triazol (1) mit Propiolsäure-methylester (2)

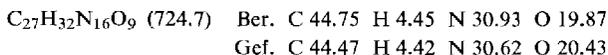
a) In *DMSO/THF* bei Raumtemp.: Zu 8.4 g (0.10 Mol) **1** in 30 ccm Dimethylsulfoxid und 30 ccm Tetrahydrofuran fügte man 9.0 g (0.11 Mol) **2**. Nach 3 Tagen bei Raumtemp. wurde der farblose Niederschlag abfiltriert und in heißem Wasser aufgenommen. Die lösliche Fraktion wurde aus Wasser, zweimal aus Äthanol und schließlich aus Dioxan umkristallisiert. 0.60 g (3.5 %) eines Produktes ($C_{14}H_{12}N_8O_4$)_n, farblose Kristalle, Zers.-P. 233–236°.



Die in heißem Wasser unlösliche Fraktion wurde mit heißem Dioxan extrahiert und der unlösliche Rückstand aus viel Wasser umkristallisiert. 1.8 g (13 %) 7-Oxo-7,8-dihydro-s-triazolo[4,3-*a*]pyrimidin (**4**), Zers.-P. $\sim 300^\circ$. — UV, IR und NMR: s. Tab. 2–4.



Die in Dioxan unlösliche Fraktion wurde mit dem Niederschlag vereinigt, der nach weiteren 24 Stdn. Stehenlassen der filtrierten Reaktionslösung entstand (IR-Spektren übereinstimmend), und aus wenig Dioxan umkristallisiert. 0.81 g (5.5 %) eines Produktes ($C_{27}H_{32}N_{16}O_9$)_n, Zers.-P. 217–220°.



b) In Äthanol/Wasser bei Raumtemp.: Zu 4.2 g (0.05 Mol) **1** in 20 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser fügte man 4.5 g (54 mMol) **2** und eine Spatelspitze Hydrochinon. Nach 3 Tagen Stehenlassen bei Raumtemp. filtrierte man einen farblosen Niederschlag ab, der aus Wasser umkristallisiert wurde. 1.4 g (22 %) **4**, identifiziert durch IR-Vergleich mit Produkt aus a).

¹⁰⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Dioxan gelöst und auf eine Silicagel-Säule gegeben. Danach wurde mit Benzol, Methylenchlorid und Chloroform gewaschen und mit Äther die 1. Fraktion eluiert. 0.20 g (2.5%) *trans-3-[3-Amino-1.2.4-triazolyl-(1)]-acrylsäure-methylester (7a)*, Schmp. 259–260.5°. — NMR (DMSO-d₆): τ 1.83 (d; Vinylproton =CHN–), 2.44 (s; Triazolproton), 3.02 (d; Vinylproton =CH–C=O), 2.74 (s; breit, NH₂) und 6.31 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 2 : 3. $J_{\text{vinyl}} = 13.5$ Hz.

C₆H₈N₄O₂ (168.2) Ber. C 42.85 H 4.80 N 33.32 O 19.03

Gef. C 42.83 H 4.85 N 33.51 O 19.34

Die 2. Fraktion wurde mit Essigester eluiert, mit Äther angerieben, filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. 70 mg (1%) *5-Oxo-4.5-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (3)*, Zers.-P. 282–284°. — UV, IR und NMR: s. Tab. 2–4.

C₅H₄N₄O (136.1) Ber. C 44.12 H 2.96 N 41.17 O 11.76

Gef. C 44.21 H 2.97 N 41.18 O 12.15

Die 3. Fraktion wurde mit mehr Äthylacetat eluiert und aus Äthanol umkristallisiert. 20 mg (0.3%) eines anderen Produktes (C₁₀H₁₂N₄O₄)_n, Zers.-P. 192–196°.

C₁₀H₁₂N₄O₄ (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 Gef. C 47.62 H 4.82 N 22.16

c) In DMSO/THF bei 65°: Zu 8.4 g (0.10 Mol) **1** in 30 ccm Dimethylsulfoxid und 30 ccm Tetrahydrofuran gab man eine Spatelspitze Hydrochinon und 9.0 g (0.11 Mol) **2** und erhitzte 24 Stdn. unter Rückfluß. Der Niederschlag wurde noch heiß abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. 1.5 g (11%) **4** (IR-Vergleich mit Produkt aus a)).

Der Niederschlag im abgekühlten Filtrat wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen, mit dem Verdampfungsrückstand aus dem DMSO-Filtrat vereinigt und danach aus Dioxan umkristallisiert. 3.0 g (21%) (C₂₇H₃₂N₁₆O₉)_n, Zers.-P. 216–219° (IR-Vergleich mit dem Produkt aus a)). Aus der Mutterlauge von Dioxan wurde 1.0 g polymerer Produkte isoliert.

Sämtliche Mutterlaugen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Dioxan gelöst und an Silicagel chromatographiert. Mit Benzol wurde die 1. Fraktion eluiert. 0.70 g (0.5%) eines Produktes (C₁₀H₁₂N₄O₄)_n, Schmp. 231–234°.

C₁₀H₁₂N₄O₄ (252.2) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22 O 25.37

Gef. C 47.67 H 4.88 N 21.75 O 25.70

Die 2. Fraktion eluierte man mit Methylenchlorid, wusch mit wenig Methanol und kristallisierte aus Wasser um. 0.50 g (3%) **7a** (identifiziert durch IR-Vergleich mit Produkt aus b)).

Aus der wäßrigen Mutterlauge von **7a** kristallisierten nach längerem Stehenlassen 0.20 g (1.5%) **3** (IR-Vergleich mit Produkt aus b)).

d) In Äthanol bei 78°: Zu 4.2 g (0.05 Mol) **1** in 40 ccm absol. Äthanol gab man eine Spatelspitze Hydrochinon sowie 5.0 g (0.06 Mol) **2** und erwärmte 24 Stdn. unter Rückfluß. Nach 30 Min. schieden sich farblose Kristalle ab, die nach 24 Stdn. heiß abfiltriert, mit 100 ccm heißem Dioxan extrahiert und aus Wasser umkristallisiert wurden. 2.65 g (40%) **4** (identifiziert durch IR-Vergleich mit Produkt aus a)).

Die Filtrate und die Mutterlaugen wurden eingedampft, die Rückstände vereinigt, in Dioxan gelöst und an Silicagel chromatographiert. Mit Benzol wurde die 1. Fraktion eluiert. 49 mg (0.6%) des Produktes (C₁₀H₁₂N₄O₄)_n (IR-Vergleich mit Produkt aus c)).

Mit Chloroform wurde eine 2. Fraktion eluiert. 0.1 g einer polymeren, nicht identifizierten Verbindung.

Äther-Elution ergab eine 3. Fraktion, 0.10 g (1%) **7a** (IR-Vergleich mit Produkt aus b)).

5-Oxo-5.8-dihydro-s-triazolo[4.3-a]pyrimidin (6) und 4-Oxo-2-[2-formyl-hydrazino]-3,4-dihydro-pyrimidin (13): In 3 ccm (80 mMol) Ameisensäure wurden 2.0 g (16 mMol) *4-Hydroxy-*

2-hydrazino-pyrimidin (**12**) 1 Stde. auf 55° erwärmt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert. 0.35 g (15%) **6** vom Zers.-P. 294–297° (Umwandlungs-P. bei 220–240° unter partiellem Schmelzen).

$C_5H_4N_4O$ (136.1) Ber. C 44.12 H 2.96 N 41.17 Gef. C 43.71 H 2.87 N 41.40

Die wäßrigen Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand aus 60proz. Äthanol umkristallisiert: 0.65 g (35%) **13** vom Zers.-P. 235–238°. — IR (KBr): 3450–2500 (NH); 1696 und 1675/cm (CO).

$C_5H_6N_4O_2$ (154.1) Ber. C 38.96 H 3.92 O 20.76 Gef. C 38.49 H 3.74 O 20.48

7-Oxo-4.7-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (**5**) und 7-Oxo-7.8-dihydro-s-triazolo[4.3-a]-pyrimidin (**4**)

a) In 8 ccm (0.21 Mol) Ameisensäure wurden 1.20 g (0.01 Mol) **12** 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach dampfte man i. Vak. zur Trockne und kristallisierte viermal aus Wasser um. 0.12 g (8%) **5**, Zers.-P. 294–298° (Lit. ^{2d}): 286–287°).

Die wäßrigen Mutterlaugen wurden eingedampft und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. 0.25 g (20%) Gemisch aus **4** und wenig **5**. **4** wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und zuletzt aus Wasser rein erhalten und durch IR-Vergleich mit authent. Produkt identifiziert.

b) Die Suspension von 0.50 g (32 mMol) **13** wurde 65 Stdn. in 5 ccm *o*-Xylol unter Rückfluß gekocht, danach filtriert und aus 2 ccm Wasser umkristallisiert. 0.10 g (20%) **5**, identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Produkt⁵).

Zur Mutterlauge fügte man 2 ccm Äthanol und erhielt beim Anreiben 0.11 g (20%) farblose Kristalle von **4** (IR-Vergleich mit authent. Produkt).

7-Oxo-4.7-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (**5**) aus **6**: Die Suspension von 0.15 g **6** in 25 ccm *o*-Xylol wurde 72 Stdn. unter Rückfluß gekocht, danach abfiltriert und aus 80proz. Äthanol umkristallisiert. 0.15 g (100%) **5** vom Zers.-P. 295–299° (IR-Vergleich).

Isomerisierungsversuche

Isomerisierung von **4**

a) In Piperidin: 40.0 g (0.294 Mol) **4** wurden in 800 ccm Piperidin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach dampfte man i. Vak. ein, löste in Wasser und neutralisierte mit konz. Salzsäure, wobei ein farbloser Niederschlag entstand. Dieser wurde mit Wasser extrahiert, die wäßrige Lösung mit dem Filtrat vereinigt und angesäuert. Den Niederschlag filtrierte man ab und kristallisierte aus Äthanol um. 22.0 g (55%) **3** (IR-Vergleich).

b) In 5proz. Ammoniumhydroxid: 0.50 g (3.7 mMol) **4** wurden in 25 ccm 5proz. Ammoniumhydroxid bei Raumtemp. 90 Stdn. stehengelassen. Beim Ansäuern wurde das Ausgangsprodukt quantitativ wiedergewonnen.

c) In 2n KOH: 0.50 g (3.7 mMol) **4** in 15 ccm 2n KOH wurden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, danach abgekühlt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Den Niederschlag filtrierte man ab und kristallisierte aus Äthanol um. 0.10 g (20%) **3** (IR-Vergleich).

d) In 5proz. Salzsäure: 0.50 g (3.7 mMol) **4** in 50 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure wurden 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. 0.50 g **4** (IR-Vergleich mit dem Ausgangsprodukt).

4 aus **1** und Propiolsäure: 4.2 g (50 mMol) **1** in 40 ccm absol. Äthanol erhitzte man mit 3.9 g (56 mMol) Propiolsäure 24 Stdn. unter Rückfluß und filtrierte heiß: 2.4 g (35%) **4** (IR-Vergleich).

3 aus 1 und Propiolsäure: Zu 2.1 g (53 mMol) *NaOH* in 20 ccm Wasser und 20 ccm Äthanol gab man unter Eiskühlung 3.9 g (56 mMol) *Propiolsäure*, 4.2 g (50 mMol) **1** und eine Spatelspitze Hydrochinon. Man erhitzte 20 Stdn. unter Rückfluß, kühlte ab, säuerte an und filtrierte ab. 0.90 g (14%) **3** (IR-Vergleich).

trans-3-[3-Amino-1.2.4-triazolyl-(1)]-acrylsäure (7b): 168 mg (1.0 mMol) **7a** wurden in 10 ccm 2proz. *Natronlauge* suspendiert und bei Raumtemp. 4 Stdn. gerührt, wobei sich alles löste. Anschließend fügte man konz. *Salzsäure* bis pH 5–6 zu, filtrierte den Niederschlag ab und kristallisierte aus Wasser um. 105 mg (68%) vom Zers.-P. 262–263.5°. — NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): τ 1.73 (d; Vinylproton = CHN), 1.88 (s; Triazolproton), 3.28 (d; Vinylproton = CHCO) im Verhältnis 1 : 1 : 1; $J_{\text{vinyl}} = 13.5$ Hz. 3 Protonen ausgetauscht.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (154.1) Ber. C 38.96 H 3.92 Gef. C 38.71 H 3.80

Cyclisierungsversuche von 7a: Die Suspension von 106 mg **7a** in 10 ccm Methylenchlorid wurde 28 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach filtrierte man 100 mg Ausgangsmaterial ab, die in 10 ccm Xylol suspendiert und 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt wurden, wobei 20 mg **7a** erhalten wurden. Der Rückstand bestand aus polymeren Schmierern.

[136/70]