

Hans Reimlinger, Ernest de Ruiter und Maurits A. Peiren

Synthesen mit heterocyclischen Amininen, VII<sup>1)</sup>

## Über die Reaktion von Acrylsäureestern mit heterocyclischen Amininen. Struktur der Reaktionsprodukte

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1160 Brüssel \*)

(Eingegangen am 23. Juli 1971)

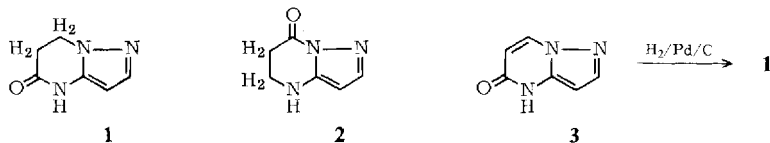
Die Addition von Acrylsäureestern an 3(5)-Amino-pyrazol, 3-Amino-1.2.4-triazol (**4**) und 3-Amino-*s*-triazolo[3.4-*a*]isochinolin (**9**) erfolgt wie im Falle des Propiolsäureesters am Ringstickstoff. Es entstehen die kondensierten Oxo-tetrahydro-pyrimidine **1**, **5**, **6** und **10**. Ihre Struktur wird durch katalytische Hydrierung der mit Propiolsäureester erhaltenen Additionsprodukte **3**, **7**, **8** und **11** bewiesen.

Syntheses with Heterocyclic Amines, VII<sup>1)</sup>

### Reactions of Acrylates with Heterocyclic Amines. The Structure of the Reaction Products

The addition of acrylic esters to 3(5)-aminopyrazole, 3-amino-1.2.4-triazole (**4**), and 3-amino-*s*-triazolo[3.4-*a*]isoquinoline (**9**) takes place at the ring nitrogen just as in the case of propiolic ester. The condensed oxo-tetrahydro-pyrimidines **1**, **5**, **6**, and **10** are formed. Their structure is proved by catalytic hydrogenation of the addition products **3**, **7**, **8**, and **11**, which have been obtained with propiolic ester.

Wie bereits mitgeteilt<sup>2)</sup>, entsteht bei der Reaktion von 3(5)-Amino-pyrazol mit Acrylsäure-methylester ein Oxo-tetrahydro-pyrazolo-pyrimidin, dessen Spektren keine Unterscheidung zwischen den Strukturen **1** und **2** zuließen.



Es gelang uns nun zu zeigen, daß die Verbindung die Struktur **1** besitzt. Die katalytische Hydrierung von 5-Oxo-4.5-dihydro-pyrazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**3**)<sup>3)</sup> lieferte nämlich dasselbe Tetrahydro-Derivat mit 86% Ausbeute. Diese selektive Hydrierung ließ sich am besten in Isopropylalkohol bei 60–80° durchführen unter Anwendung

\*) Anfrage nach Sonderdrucken bei H. R., B-1160 Brüssel, Clos des Mésanges, 42, Belgien.

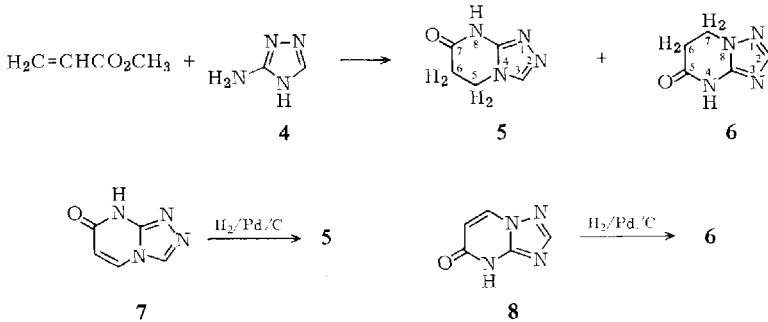
1) VI. Mittel.: H. Reimlinger, R. Jacquier und J. Daunis, Chem. Ber. **104**, 2702 (1971).

2) H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 3252 (1970).

3) H. Reimlinger und M. A. Peiren, Chem. Ber. **103**, 3266 (1970).

von 3 Teilen Katalysator (5% Pd/C) auf 5 Teile **3** und einem Wasserstoffdruck von ca. 100 at. Der Angriff des Acrylsäureesters erfolgte demnach wie im Falle des Propiolsäureesters<sup>2)</sup> am Ringstickstoff und nicht an der Aminogruppe.

Bei der Reaktion von 3-Amino-1,2,4-triazol (**4**) mit Propiolsäureester<sup>3)</sup> war 7-Oxo-7,8-dihydro-*s*-triazolo[4,3-*a*]pyrimidin (**7**) und in manchen Fällen das isomere 5-Oxo-4,5-dihydro-*s*-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin (**8**) entstanden. Es war daher zu vermuten, daß die Reaktion mit Acrylsäureester analog die entsprechenden Tetrahydro-Derivate **5** und **6** liefert.

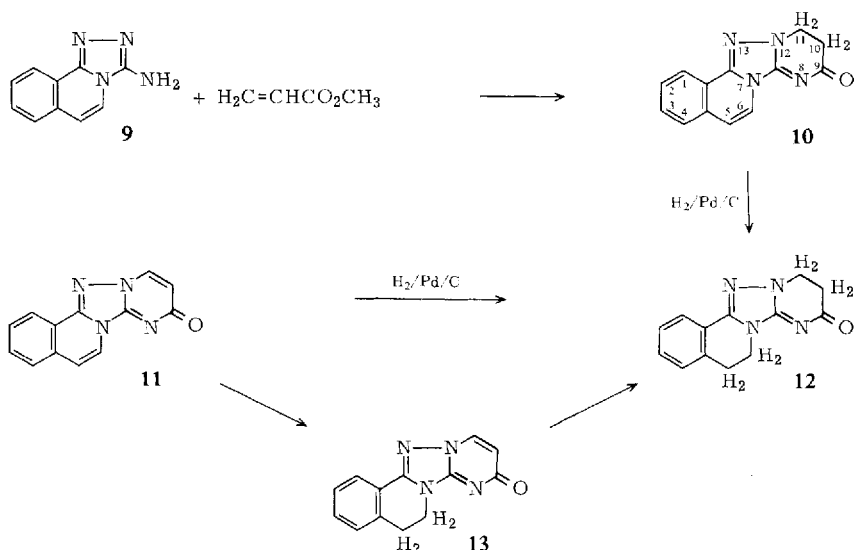


Zu deren Darstellung und Charakterisierung führten wir zunächst die katalytische Hydrierung von **7** zu **5** (50% Ausbeute) und von **8** zu **6** (57% Ausbeute) unter den gleichen Bedingungen wie bei **3** durch, wobei diejenige von **7** etwas schneller verlief als die von **8**. Die Reaktion von Acrylsäure-methylester mit 3-Amino-1,2,4-triazol (**4**) in siedendem Äthanol lieferte in sehr kleinen Ausbeuten ein Gemisch der beiden Isomeren **5** und **6**, die dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wurden. Aus dem Gemisch ließ sich **5** dickschichtchromatographisch abtrennen. Im höhersiedenden *n*-Butanol konnte die Ausbeute an **5** nicht erhöht, jedoch **6** zu 36% isoliert werden. Daß **6** nicht thermisch aus **5** entsteht, resultierte aus dem unabhängigen Versuch, bei dem letzteres nach 24stdg. Erhitzen in siedendem Butanol unverändert hervorging. Der Versuch einer basischen Isomerisierung in siedender 10proz. Natronlauge führte zu undefinierten harzigen Zersetzungsprodukten.

Zur Charakterisierung des Reaktionsproduktes **10** aus Acrylsäure-methylester und 3-Amino-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**9**)<sup>4)</sup> versuchten wir die selektive Hydrierung von 9-Oxo-9*H*-pyrimido[1',2':1,5]-*s*-triazolo[3,4-*a*]isochinolin (**11**)<sup>4)</sup>. In diesem Fall verlief jedoch die Hydrierung der Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 schneller<sup>5)</sup> als die der Doppelbindung im Pyrimidon-Teil des Moleküls. Bei 90–100° und 105 at Wasserstoffdruck unter Verwendung von 50 Gew.-% Katalysator entstand zu 7% das Dihydro- (**13**) und zu 40% das Tetrahydro-Derivat **12**. Letzteres war identisch mit dem Produkt der Hydrierung von **10** unter den gleichen Bedingungen.

<sup>4)</sup> H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. **104**, 3947 (1971).

<sup>5)</sup> Zum Verhalten der Bindung zwischen C-5 und C-6 bei Triazolo-isochinolininen s. H. Reimlinger, J. M. Gilles, G. Anthoine, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier, E. de Ruiter, R. Merényi und A. Hubert, Chem. Ber. **104**, 3925 (1971); H. Reimlinger, W. R. F. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, ebenda **104**, 3965 (1971).



Herrn Dipl.-Ing. R. Merényi danken wir für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren.

### Beschreibung der Versuche<sup>6)</sup>

*5-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (1)*: 3.7 g (27 mMol) *5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (3)*<sup>3)</sup> hydrierte man 4 Stdn. in einem Autoklaven in 25 ccm Isopropylalkohol bei 75–80° und 115 at *Wasserstoff* in Gegenwart von 2 g 5proz. Palladium auf Aktivkohle. Man filtrierte ab und extrahierte den Rückstand mit Isopropylalkohol, dampfte die vereinigten Lösungen ein und kristallisierte aus Methanol um: 3.2 g (86%) **1**, Schmp. 163–164°. Identifiziert durch IR-Vergleich mit dem nach l. c.<sup>2)</sup> dargestellten Produkt.

#### Reaktion von Acrylsäure-methylester mit 3-Amino-s-triazol (4)

a) *In Äthanol*: 8.4 g (0.10 Mol) **4** und 9.0 g (0.11 Mol) *Acrylsäure-methylester* in 80 ccm absol. Äthanol erhitzte man 24 Stdn. unter Rückfluß und dampfte das Solvens ein. Aus dem öligen Rückstand kristallisierten nach 3 Wochen 0.75 g (6%) **6**, identifiziert durch IR-Vergleich. Das Dünnschichtchromatogramm des Filtrats zeigte die Anwesenheit von fünf Produkten an, von denen zwei als **5** und **6** identifiziert wurden. **6** wurde daraus dickschichtchromatographisch abgetrennt, während **5** in zu geringer Konzentration vorlag, um durch Spektren charakterisiert zu werden.

b) *In n-Butanol*: Wie oben. Beim Abkühlen kristallisierten 4.9 g (36%) **6** aus, identifiziert durch IR-Vergleich. Dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte sehr geringe Konzentration von **5** an.

*7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin (5)*: Die Hydrierung erfolgte wie oben bei **1**, jedoch bei 65–70° und 105 at, 2 Stdn. Aus 3.9 g (29 mMol) *7-Oxo-7,8-dihydro-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin (7)* wurden 1.9 g (49%) **5** erhalten, Schmp. 284–287°. — NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): τ 2.26 (s; 3-H), 5.71 (t; 6-H) und 7.11 (t; 5-H) im Verhältnis 1 : 2 : 2; J<sub>5,6</sub> = 7 Hz.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O (138.1) Ber. C 43.47 H 4.38 N 40.56 Gef. C 43.51 H 4.54 N 40.85

<sup>6)</sup> Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode [W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961)] durchgeführt.

*5-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-s-triazolo[1,5-a]pyrimidin (6)*: Die Hydrierung von **8**<sup>3)</sup> erfolgte wie oben bei **1**, jedoch bei 80–85°, 110 at, 4 Std., und mit 1.5 g Katalysator. Ausb. 1.7 g (57%), Schmp. 237–239°. — NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\tau$  2.72 (s; 2-H), 5.8 (t; 6-H) und 7.33 (t; 7-H) im Verhältnis 1 : 2 : 2;  $J_{6,7} = 7$  Hz.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O (138.1) Ber. C 43.47 H 4.38 N 40.56 Gef. C 43.25 H 4.30 N 40.68

*9-Oxo-10,11-dihydro-9H-pyrimido[1'.2':1.5]-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (10)*: Nach l. c.<sup>4)</sup> aus **9** dargestellt. — NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):  $\tau$  1.36 (s; 1-H), 2.00 (m; 2-H, 3-H und 4-H), 2.10 (d; 6-H), 2.43 (d; 5-H), 5.00 (t; 11-H) und 6.48 (t; 10-H) im Verhältnis 1 : 3 : 1 : 1 : 2 : 2;  $J_{5,6} = 7.0$  und  $J_{10,11} = 7.5$  Hz.

*9-Oxo-5,6,10,11-tetrahydro-9H-pyrimido[1'.2':1.5]-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (12)*: 0.3 g (0.1 Mol) **10** hydrierte man 5 Std. im Autoklaven in 25 ccm Isopropylalkohol bei 90–100° und 105 at in Gegenwart von 1.5 g 5proz. Palladium auf Aktivkohle. Ausb. 0.1 g (33%) **12**, Schmp. 230–234° (Benzol). — NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):  $\tau$  1.88 (m; 1-H), 2.38 (m; 2-H, 3-H und 4-H), 5.26 (t; 10-H), 5.57 (t; 6-H) und 6.60 (tt; 5-H und 11-H) im Verhältnis 1 : 3 : 2 : 2 : 4;  $J_{10,11} = 7.5$  Hz.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O (240.3) Ber. C 64.98 H 5.03 N 23.32 Gef. C 65.32 H 4.95 N 23.03

*Hydrierung von 9-Oxo-9H-pyrimido[1'.2':1.5]-s-triazolo[3.4-a]isochinolin (11)*: 1.5 g (6.5 mMol) **11** wurden wie vorstehend mit 15.0 g 5proz. Palladium auf A-Kohle als Katalysator hydriert. Den Rückstand aus Isopropylalkohol kristallisierte man aus Acetonitril um: 0.1 g (7%) **13**, Schmp. 310–314° (Acetonitril). — NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D):  $\tau$  1.30 (d; 11-H), 1.74 (m; 1-H), 2.36 (m; 2-H, 3-H und 4-H), 2.83 (d; 10-H), 5.42 (t; 6-H) und 6.64 (t; 5-H) im Verhältnis 1 : 1 : 3 : 1 : 2 : 2;  $J_{5,6} = 7.0$  Hz;  $J_{10,11} = 7.5$  Hz.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O (238.2) Ber. C 65.53 H 4.23 N 23.52 Gef. C 65.50 H 4.10 N 23.60

Die Mutterlaugen dampfte man ein und kristallisierte den Rückstand aus Benzol um: 0.6 g (40%) **12**, identifiziert durch IR-Vergleich.

[295/71]