

Hans Reimlinger, Maurits A. Peiren und Robert Merényi

Synthesen mit heterocyclischen Aminen, VIII¹⁾

Reaktionen des 5-Amino-tetrazols mit α,β -ungesättigten Estern

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel *)

(Eingegangen am 22. September 1971)

5-Amino-tetrazol (**1**) reagiert mit Propiolsäureester zum Gemisch zweier isomerer 1:2-Addukte (**3** und **4**), mit Acrylsäureester zum 1:1-Addukt (**5a**), das thermisch oder durch alkalische Verseifung zum Oxo-tetrahydro-tetrazolo-pyrimidin **6** cyclocondensiert. Aus Acetylenedicarbonsäureester und **1** entsteht das Isomerengemisch der Oxo-methoxycarbonyl-dihydro-tetrazolo-pyrimidine **7a** und **8a** sowie ein Azido-pyrimidin **9**.

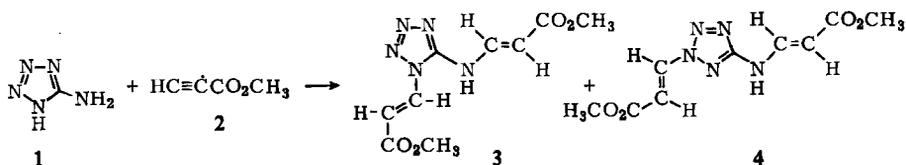
Syntheses with Heterocyclic Amines, VIII¹⁾

Reactions of 5-Aminotetrazole with α,β -Unsaturated Esters

5-Aminotetrazole (**1**) reacts with methyl propiolate to give a mixture of two isomeric 1:2-adducts (**3** and **4**). Treatment of **1** with methyl acrylate yields a 1:1-adduct (**5a**), which cyclocondenses thermally or on alkaline saponification to afford the oxo-tetrahydro-tetrazolo-pyrimidine **6**. Acetylene dicarboxylic ester reacts with **1** to give a mixture of isomeric oxo-methoxycarbonyl-dihydro-tetrazolo-pyrimidines **7a** and **8a** and an azidopyrimidine **9**.

In vorausgehenden Mitteilungen wurde über die Reaktionen α,β -ungesättigter Carbonsäureester mit Amino-azolen berichtet^{1,2)}. Im folgenden werden die Ergebnisse entsprechender Reaktionen von 5-Amino-tetrazol (**1**) aufgezeigt.

Propiolsäure-methylester (**2**) wurde mit **1** in siedendem Tetrahydrofuran/Dimethylsulfoxid umgesetzt. Nach 30 Stdn. isolierten wir zwei isomere 2:1-Addukte im Verhältnis von ca. 2:1 neben nichtkristallinen, undefinierten Produkten. Ein Tetrazolo-pyrimidin wurde unter diesen Bedingungen nicht gebildet.



*) Anfrage nach Sonderdrucken bei H. R.: B-1160 Brüssel, Clos des Mésanges, 41, Belgien.

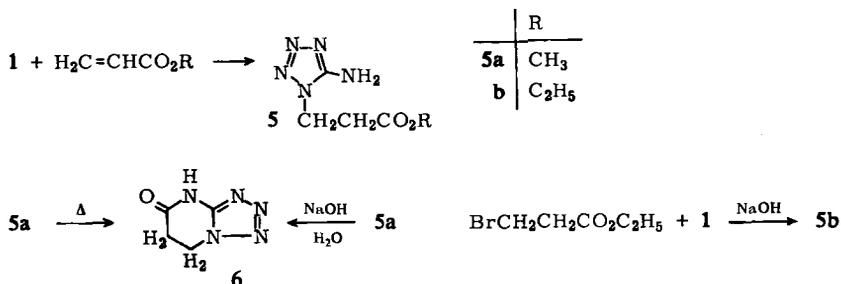
1) VII. Mittcil.: H. Reimlinger, E. de Ruiter und M. A. Peiren, Chem. Ber. 104, 3961 (1971).

2) H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. 103, 3252 (1970); H. Reimlinger und M. A. Peiren, ebenda 103, 3266 (1970); H. Reimlinger, R. Jacquier und J. Daunis, ebenda 104, 2702 (1971).

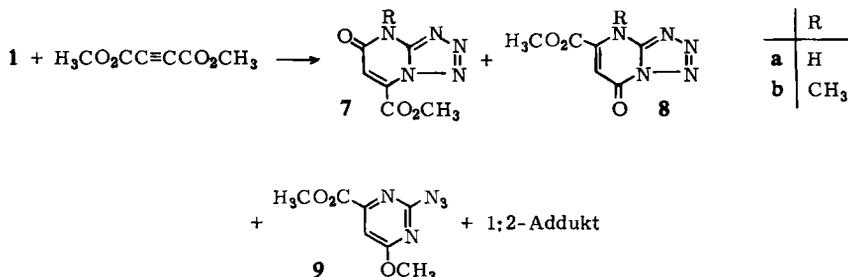
Dem Isomeren mit höherem Schmelzpunkt (206–208°) erteilen wir, allerdings ohne Beweis, die Struktur **4**. Es weist im NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid (wegen Schwerlöslichkeit bei 70°) die Kopplungskonstanten von 13.5 Hz (Vinyl an der NH-Gruppe) und 14 Hz (Vinyl am Ringstickstoff) auf und damit in beiden Fällen die *trans*-Konfiguration. Die NH-CH-Kopplungskonstante beträgt 9 Hz. Im NMR-Spektrum (in DMSO bei 80°) des Isomeren **3** vom Schmp. 122–124° findet man Kopplungskonstanten von 14 Hz (Vinyl an der NH-Gruppe) und von 10 Hz (Vinyl am Ringstickstoff). Der niedrige Wert der letzteren erlaubt keine eindeutige *trans*-Zuordnung. Auffallend sind die allgemein höheren τ -Werte sämtlicher Protonen (mit Ausnahme von CH₃) im Vergleich zu **4** (s. Versuchsteil).

24stdg. Erwärmen von **1** mit Acrylsäure-methylester bzw. -äthylester im Dampfbad lieferte das 1:1-Addukt **5a** bzw. **5b** in 54proz. bzw. 40proz. Ausbeute. **5b** entstand auch zu nur 8% aus **1** und 3-Brom-propionsäure-äthylester in wäßriger Natronlauge. Daneben wurden Ausgangsprodukte und undefinierte Zersetzungsprodukte isoliert.

Die Struktur von **5a** ging eindeutig aus dessen NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) und Reaktionen hervor. Beim Versuch, die entsprechende Carbonsäure durch alkalische Verseifung darzustellen, erfolgte bereits bei Raumtemperatur zu 45% Cyclo-kondensation zum 7-Oxo-5.6.7.8-tetrahydro-tetrazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**6**). Beim Erhitzen von **5a** in siedendem Trichlorbenzol entstand **6** zu nur 1% neben polymeren Zersetzungsprodukten.

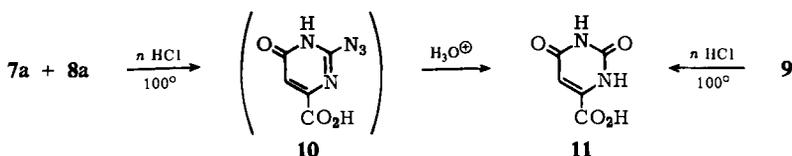


Mit Acetylcyclopropan-carbonsäure-dimethylester reagierte **1** bei Raumtemperatur. Das Hauptprodukt (31% Ausb.) bestand laut NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) aus einem ca. 1:6-Gemisch der isomeren Oxo-methoxycarbonyl-dihydro-tetrazolo-[1.5-*a*]pyrimidine **7a** und **8a**. Daneben isolierten wir zu 5% ein Azido-pyrimidin-Derivat **9** und zu 1% ein 1:2-Addukt unbekannter Struktur.



Die bisherigen Erfahrungen mit Acetylendicarbonsäureester lehren²⁾, daß dessen Addition, im Gegensatz zu Acetylenmonocarbonsäureester, sowohl am Ringstickstoff (zum D-Typ²⁾) als auch an der Amino-Gruppe von Amino-azolen (zum E-Typ²⁾) stattfinden kann. Bei der Umsetzung von **1** mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in siedendem Äthanol wurde ebenfalls neben dem 1 : 6-Gemisch von **7a** und **8a** das Azido-pyrimidin **9** isoliert. Ein 1 : 2-Addukt konnte nicht aufgefunden werden.

Bei der Reaktion des Gemisches **7a/8a** mit Diazomethan isolierten wir ein *N*-Methyl-Derivat (**7b** oder **8b**) (infrarote Carbonylbanden bei 1750 und 1715/cm), das sich weder beim Erhitzen in siedendem Äthanol noch in siedendem Xylol veränderte. Das IR-Spektrum der konzentrierten Reaktionslösungen wies keine Azid-Bande auf. Im Laufe der sauren Verseifung von **7a/8a** in *n* HCl bei 100° erfolgte jedoch 1.5-Dipolare Ringöffnung zu **10** mit nachfolgender nucleophiler Substitution der Azid-Gruppe zum 2.4-Dioxo-6-carboxy-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimidin (**11**) als Endprodukt. **11** entstand ebenfalls aus **9** bei dessen saurer Verseifung unter gleichen Bedingungen.



Spektraldaten (s. Versuchsteil) sowie die Verseifungsreaktion erlauben keine Unterscheidung zwischen **7a** und **8a**, stehen jedoch im Einklang mit den Strukturen. Bislang konnte unter den theoretisch möglichen Bildungswegen zu **9** keine sichere Entscheidung getroffen werden.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte mit dem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (TMS als innerer Standard) aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden von Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode³⁾ durchgeführt.

5-[2-Methoxycarbonyl-vinylamino]-1-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-tetrazol (**3**) und 5-[2-Methoxycarbonyl-vinylamino]-2-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-tetrazol (**4**): 12.6 g (0.15 Mol) 5-Aminotetrazol (**1**) und 14.8 g (0.18 Mol) Propiolsäure-methylester sowie eine Spur Hydrochinon in 100 ccm Tetrahydrofuran und 50 ccm Dimethylsulfoxid erhitzte man 30 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Dioxan um: 3.1 g (16%) **4**, Schmp. 206–208°. – NMR (DMSO-*d*₆; bei 70°): τ –0.8 (d; NH), 1.65 (d; >NCH=), 2.26 (dd; –NHCH=), 3.37 (d; –O₂CCH=) (*J* = 14 Hz), 4.36 (d; –O₂CCH=) (*J* = 13.5 Hz), 6.26 und 6.40 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 3 : 3; *J*_{NH/CH} = 9 Hz.

C₉H₁₁N₅O₄ (253.2) Ber. C 42.69 H 4.38 N 27.67 O 25.27
Gef. C 42.74 H 4.39 N 27.72 O 25.10

Zu den vereinigten Filtraten fügte man Wasser und dekantierte das Solvens. Den viscosen Rückstand löste man in Äthanol, fällte mit Wasser aus und kristallisierte zuerst aus Benzol/Petroläther (1 : 2), dann aus CCl₄ (mit 5% Benzol) um: 1.7 g (8%) **3**, Schmp. 122.5–124°. – NMR (DMSO-*d*₆; bei 80°): τ –0.4 (d; NH), 2.40 (dd und d; >NCH=

³⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

und $-\text{NHCH}=\text{}$), 3.78 (d; $-\text{O}_2\text{CCH}=\text{}$) ($J = 10$ Hz), 4.40 (d; $-\text{O}_2\text{CCH}=\text{}$) ($J = 14$ Hz), 6.32 und 6.40 (s; CH_3) im Verhältnis 1 : 2 : 1 : 1 : 3 : 3; $J_{\text{NH/CH}} = 9$ Hz.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$ (253.2) Ber. C 42.69 H 4.38 N 27.67 O 25.27
Gef. C 42.63 H 4.33 N 27.85 O 25.10

5-Amino-1-[2-methoxycarbonyl-äthyl]-tetrazol (5a): 6.3 g (75 mMol) **1** und 7.0 g (82 mMol) *Acrylsäure-methylester* sowie eine Spur *Hydrochinon* erhitzte man 24 Stdn. auf dem Dampfbad, destillierte überschüss. Acrylester ab und kristallisierte den Rückstand aus Methanol um: 7.0 g (54%) **5a**, Schmp. 132.5–134°. — NMR (DMSO- d_6): τ 3.31 (breit; NH_2), 5.70 (t; NCH_2-), 6.38 (s; CH_3) und 7.18 (t; CH_2) ($J = 7$ Hz) im Verhältnis 2 : 2 : 3 : 2.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ (171.2) Ber. C 35.08 H 5.30 N 18.70 O 40.92
Gef. C 35.00 H 5.37 N 18.92 O 41.07

5-Amino-1-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-tetrazol (5b)

a) *Wie 5a*: Ausb. 40%; Schmp. 116–118°.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (185.2) Ber. C 38.91 H 5.99 N 37.82 O 17.28
Gef. C 38.77 H 6.05 N 37.66 O 17.59

b) *Aus 1 und 3-Brom-propionsäureester*: 10.3 g (0.12 Mol) **1** in 20 ccm 5proz. *Natronlauge* erhitzte man unter Rückfluß und fügte während 2 Stdn. 13 ccm (0.1 Mol) *3-Brom-propionsäure-äthylester* zu, erhitzte danach weitere 3 Stdn. unter Rückfluß und ließ 4 Tage bei Raumtemp. stehen. Den Niederschlag filtrierte man ab und extrahierte mit heißem Äthylacetat. Der unlösliche Teil wurde als **1** identifiziert (IR-Vergleich) (3.0 g). Aus dem Extrakt kristallisierten bei Raumtemp. 1.1 g **5b**, die nochmals aus Äthylacetat umkristallisiert wurden. Ausb. 1.0 g (8%), identifiziert durch IR-Vergleich.

7-Oxo-5.6.7.8-tetrahydro-tetrazolo[1.5-a]pyrimidin (6)

a) *Durch Verseifung von 5a*: 0.93 g (5.4 mMol) **5a** in 11 ccm 2proz. *Natronlauge* rührte man 3 Stdn. bei Raumtemp. Danach säuerte man an, filtrierte den Niederschlag ab und kristallisierte aus Wasser um: 0.33 g (45%) **6**, Schmp. 230–231.5°. — NMR (DMSO- d_6): τ -0.75 (breit; NH), 5.86 (t; $\text{CH}_2\text{N}-$) und 6.33 (t; $\text{CH}_2\text{CO}-$) im Verhältnis 1 : 2 : 2; $J = 6.5$ Hz.

$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$ (139.1) Ber. C 34.53 H 3.62 N 50.35 O 11.82
Gef. C 34.37 H 3.61 N 50.32 O 11.82

b) *Durch Thermolyse von 5a*: 0.5 g (3 mMol) **5a** in 25 ccm Trichlorbenzol erhitzte man 2 Stdn. unter Rückfluß, dekantierte bei Raumtemp. von dunklen Harzen und verdampfte das Solvens i. Vak. Den Rückstand rieb man mit Äthylacetat an, filtrierte, löste in Dioxan/Äthylacetat und fällte mit Petroläther (60–80°). Ausb. ca. 1%, identifiziert durch IR-Vergleich mit obigem Produkt.

Reaktion von 1 mit Acetylendicarbonsäureester

a) *Bei Raumtemp.*: 6.3 g (74 mMol) **1** und 12.0 g (85 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 50 ccm Tetrahydrofuran und 25 ccm Dimethylsulfoxid ließ man 9 Tage bei Raumtemp. stehen und filtrierte 1.0 g farblose Kristalle ab. Das Filtrat dampfte man ein, extrahierte mit heißem Wasser, dekantierte bei Raumtemp. von gelben Harzen und rieb das wäßrige Filtrat bis zur Bildung von Kristallen an. Letztere wurden mit warmem Wasser aufgetrennt. Die lösliche Fraktion vereinigte man mit der 1. Kristallfraktion und extrahierte mit heißem Cyclohexan. Die beim Abkühlen des Cyclohexan-Extraktes ausfallenden Kristalle filtrierte man ab und kristallisierte nochmals aus Cyclohexan um: 0.55 g (5%) *2-Azido-6-methoxy-4-methoxycarbonyl-pyrimidin (9)*, Schmp. 137–139°. — IR (KBr): 2135 (mit

Schulter bei 2170) und 2210 (N₃), 1725/cm (CO). — NMR (CDCl₃): τ 2.85 (s; 5-H), 5.94 (s; CH₃) und 6.02 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 3 : 3.

C₇H₇N₅O₃ (209.2) Ber. C 40.19 H 3.37 N 33.48 O 22.95
Gef. C 40.17 H 3.39 N 33.50 O 23.11

Nach der Extraktion mit Cyclohexan kristallisierte man die obige in warmem Wasser lösliche Fraktion nochmals aus Wasser um: 4.5 g (31%) **7a** und **8a**, Schmp. 188–192°. — NMR (DMSO-d₆): τ 3.17 (breit; NH), 3.28 bzw. 3.47 (s; 6-H) und 6.15 bzw. 6.02 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 1 : 3 für jedes Isomere; das Intensitätsverhältnis der 6-H- und CH₃-Signale beträgt 1 : 6.

C₆H₅N₅O₃ (195.1) Ber. C 36.93 H 2.58 N 35.89 O 24.60
Gef. C 37.25 H 2.61 N 36.14 O 24.32

Die im warmen Wasser schwerlösliche Fraktion wurde aus viel Wasser umkristallisiert: 0.25 g (ca. 1%) **1:2-Addukt**.

C₁₃H₁₅N₅O₈ (369.3) Ber. C 42.28 H 4.09 N 18.97 O 34.66
Gef. C 42.43 H 3.95 N 19.05 O 34.63

b) *In siedendem Äthanol*: 12.6 g (0.15 Mol) **1** und 24.0 g (0.17 Mol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 100 ccm absol. Äthanol erhitzte man 2 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp., extrahierte den Rückstand mit heißem Cyclohexan und kristallisierte aus Wasser um: 8.3 g (29%) **7a** und **8a**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Das äthanolische Filtrat dampfte man ein. Als Rückstand hinterblieben Harze. Der Cyclohexanextrakt wurde wie oben aufgearbeitet: 2.8 g (9%) **9**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Reaktion von 7a und 8a mit Diazomethan: 5.0 g (26 mMol) des Estergemisches **7a/8a** und 1.5 g (36 mMol) *Diazomethan* in 50 ccm Äther ließ man 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtrierte ab und kristallisierte aus Benzol um: 4.4 g (81%) **7b** und **8b**, Schmp. 132–134.5°. — IR (KBr): 1750 und 1715/cm. — NMR (DMSO-d₆): τ 3.40 (s; 6-H), 6.02 (s; CH₃) und 6.05 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 3 : 3.

C₇H₇N₅O₃ (209.2) Ber. C 40.19 H 3.37 N 33.48 Gef. C 40.60 H 3.77 N 33.47

2.4-Dioxo-6-carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin (**11**)

a) *Aus 7a und 8a*: 1.0 g (5 mMol) **7a/8a** in 12 ccm *n HCl* erwärmte man 5 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. und kristallisierte aus viel Wasser um: 0.45 g (48%) **11**, Zers.-P. ca. 300°. — IR (KBr): 3500–2800, 1708 und 1665 (breit)/cm.

C₅H₄N₂O₄·H₂O (174.1) Ber. C 34.49 H 3.47 N 16.09 Gef. C 34.90 H 3.65 N 16.13

b) *Aus 9*: 1.0 g (5 mMol) wurden wie oben verseift. Ausb. 0.65 g (78%) **11**; identifiziert durch IR-Vergleich.

[366/71]