

3-Chlor-5-dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadiennitril, Synthese und Umsetzungen mit Nucleophilen

Kurt Klemm^{*a}, Wolfgang Prüsse^a, Lothar Baron^a und Ewald Daltrozzo^b

Forschungslaboratorien der Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH^a,
Postfach 6500, D-7750 Konstanz, und
Fakultät für Chemie, Universität Konstanz^b,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 16. Oktober 1980

3-Chlor-5-dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadiennitril (**7**) wird aus dem Iminiumperchlorat **1** durch partielle Hydrolyse hergestellt. In **7** können an den elektrophilen Zentren (1, 3, 5) mit sekundären Alkylaminen, Arylaminen und Hydrazinderivaten regioselektive Umsetzungen durchgeführt werden. Dabei entstehen 3-amino-substituierte Formylazapentadiennitrile und (Hydrazonomethyl)azapentadiennitrile sowie durch intramolekulare Cyclisierung Triazol-βetaine, Pyrazole und 1,4-Dihydropyrimidine.

3-Chloro-5-dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadienenitrile, Synthesis and Reactions with Nucleophiles

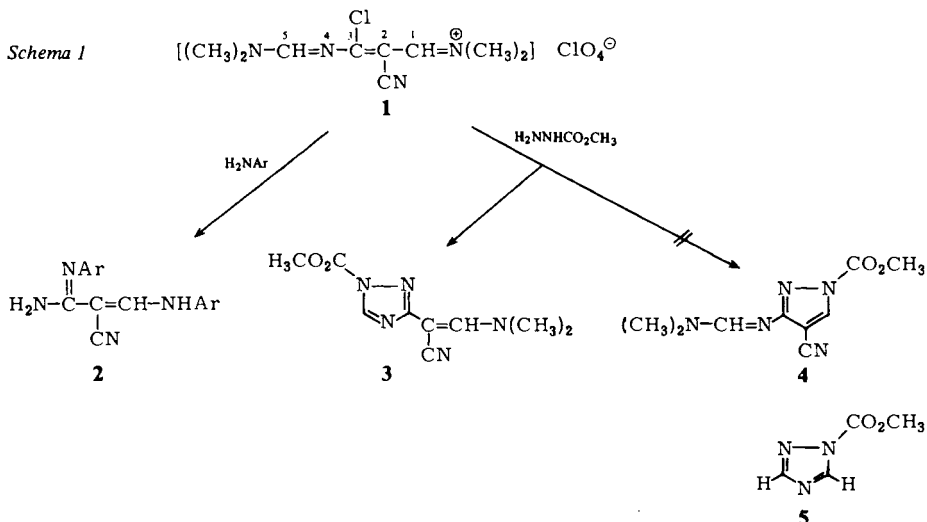
3-Chloro-5-dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadienenitrile (**7**) is prepared by partial hydrolysis of the iminium perchlorate **1**. In **7** the electrophilic centres (1, 3, 5) regioselectively react with secondary alkylamines, arylamines, and hydrazine derivatives to yield 3-amino-substituted formylazapentadienenitriles and (hydrazonomethyl)azapentadienenitriles. Intramolecular cyclisation leads to triazole βetaines, pyrazoles, and 1,4-dihydropyrimidines.

Die Umsetzungen des aus Malononitril¹⁾ oder Cyanacetamid²⁾, Dimethylformamid und Phosphoroxchlorid leicht zugänglichen Iminiumsalses **1** mit primären Arylaminen zeigen, daß zuerst das Chloratom substituiert und dann die terminalen Dimethylaminogruppen ausgetauscht werden. Dabei entstehen durch nachfolgende Fragmentierung 3-Arylamino-2-cyanacrylamidine **2**³⁾.

Die bevorzugte Substitution des Chloratoms in **1** erinnert an das Reaktionsverhalten von 3-Aryl-3-chlor-*N,N*-dimethyl-2-propen-1-iminium-perchlorat, das sich in Methanol glatt mit 4-(4-Nitrobenzyl)pyridin unter Substitution des 3-Chloratoms zu den entsprechenden Vinylpyridiniumsalzen umsetzt, während die korrespondierenden 3-Chlorvinylaldehyde nicht oder nur träge reagieren⁴⁾.

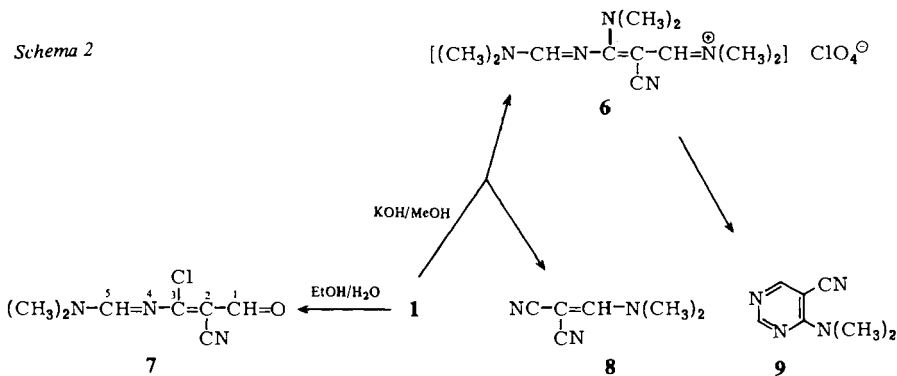
Im Gegensatz dazu verlaufen die Umsetzungen von **1** mit Hydrazinhydrat oder Arylhydrazinen uneinheitlich. Erst durch die Verwendung des in seiner Nucleophilie stark abgeschwächten Hydrazincarbonsäure-methylesters gelingt es in Dichlormethan bei 40°C, das Triazolderivat **3** in 67proz. Ausbeute zu isolieren.

Die zu **2** und **3** führenden Umsetzungen zeigen eine phänomenologische Übereinstimmung: Nach der Substitution des Chloratoms durch das Nucleophil scheint das elektrophile Zentrum 5 gegenüber 1 an Reaktivität zu gewinnen. Die Bildung des Pyrazolderivates **4** wurde nicht beobachtet.



Die Stellung der Methoxycarbonylgruppe in **3** ergibt sich aus dem Vergleich der Lage des Protons am Triazolkern von $\delta = 9.10$ im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3** mit den für den 1,2,4-Triazol-1-carbonsäure-methylester (**5**) gemessenen chemischen Verschiebungen von $\delta = 8.22$ für das 3-H und $\delta = 9.20$ für das 5-H.

Um in dem azavinylogenen Amidiniumsalz **1** eine für die Synthese von Heterocyclen wünschenswerte größere Abstufung der Reaktivität der elektrophilen Zentren (1, 3, 5) der Azapentamethinkette zu erreichen, versuchten wir, aus **1** durch partielle Hydrolyse unter Erhalt des Chloratoms das Formylazapentadiennitril **7** herzustellen.



1. Synthese

Schema 2 gibt einen Überblick über die unter verschiedenen Bedingungen aus **1** entstehenden Solvolyseprodukte: Mit 1 Moläquiv. 0.5 *N* KOH in absol. Methanol erhält man bei 0–5°C in mäßiger Ausbeute (25%) das Perchlorat **6**, das durch Erhitzen in

Ammoniakwasser⁵⁾ in 4-Dimethylamino-5-pyrimidincarbonitril (**9**)¹⁾ übergeht; als Hauptprodukt (66%) entsteht das [(Dimethylamino)methylen]malononitril (**8**).

Dieser Reaktionsverlauf weist darauf hin, daß die Solvolyse von **1** am C-5 sehr rasch erfolgen muß, da nur unter diesen Umständen das dabei freigesetzte Dimethylamin mit noch nicht umgesetztem **1** unter Substitution des Chloratoms zu **6** reagieren kann. Die bevorzugte Bildung von **8** ist nur verständlich, wenn man annimmt, daß die Solvolyse von **1** mit Kaliumhydroxid/Methanol am C-5 und nicht am C-1 erfolgt und das primär gebildete Imidchlorid unter Abspaltung von Chlorwasserstoff schließlich **8** ergibt.

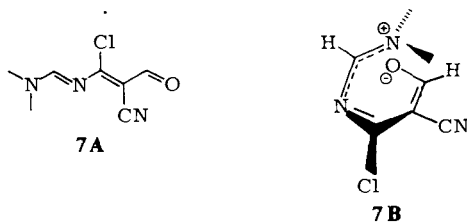
Führt man dagegen die Solvolyse von **1** ohne Zusatz von Basen in H₂O/Acetonitril (1 : 1) oder H₂O/Ethanol (1 : 1) durch, so entsteht **7**. Die UV-spektroskopische Verfolgung dieser Reaktion bei Raumtemp. zeigt, daß die Absorption von **1** [λ_{\max} (lg ϵ) 380 nm (4.7)] nach 1. Ordnung ($k \approx 2.7 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$; $t_{1/2} \approx 35 \text{ min}$) zugunsten der Absorption des protonierten **7** [λ_{\max} (lg ϵ) 354 nm (4.6)] abnimmt.

Für die zu **7** führende Solvolyse ist offenbar ein schwach saures Medium notwendig. Während unter den Bedingungen der spektroskopischen Untersuchung ($c \leq 10^{-4} \text{ M}$) in einer Pufferlösung von pH 5 (H₂O/Methanol 1 : 1) lediglich die Bildung von **7** beobachtet wird, entsteht in einer Pufferlösung von pH 6.8 (H₂O/Methanol 1 : 1) bevorzugt **8**.

Die Darstellung von **7** im präparativen Maßstab gelingt in 71proz. Ausbeute durch Hydrolyse von **1** in 60proz. Ethanol (1 h, 25–30°C) unter Zusatz von Pyrogallol⁶⁾. Unter diesen Bedingungen kristallisiert **7** aus dem Reaktionsgemisch aus.

2. Struktur von **7**

In allen untersuchten Lösungsmitteln liegt **7** in zwei Formen **7A** und **7B** vor. Nach ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen ist die *trans*-Struktur **7A** ($\delta_{1\text{-H}}$ 10.1, $\delta_{5\text{-H}}$ 8.2) immer bevorzugt; der Anteil der *cis*-Form **7B** ($\delta_{1\text{-H}}$ 9.8, $\delta_{5\text{-H}}$ 8.4), dargestellt in einer spiralartig verdrehten mesomeren Grenzstruktur, beträgt 20–35%. Andere Alternativstrukturen⁷⁾ als **7B** sind weder mit den ¹H-NMR- noch mit den UV-spektroskopischen Daten und deren Lösungsmittelabhängigkeit zu vereinbaren.



Die Umwandlung der beiden Isomeren **7A** \rightleftharpoons **7B** ist langsam bezüglich der ¹H-NMR-Zeitskala; wegen der Labilität von **7** bei Temperaturen $>50^\circ\text{C}$ kann die Höhe der Isomerisierungsbarriere **7A** \rightarrow **7B** leider nicht bestimmt werden.

3. Umsetzungen von **7** mit Nucleophilen

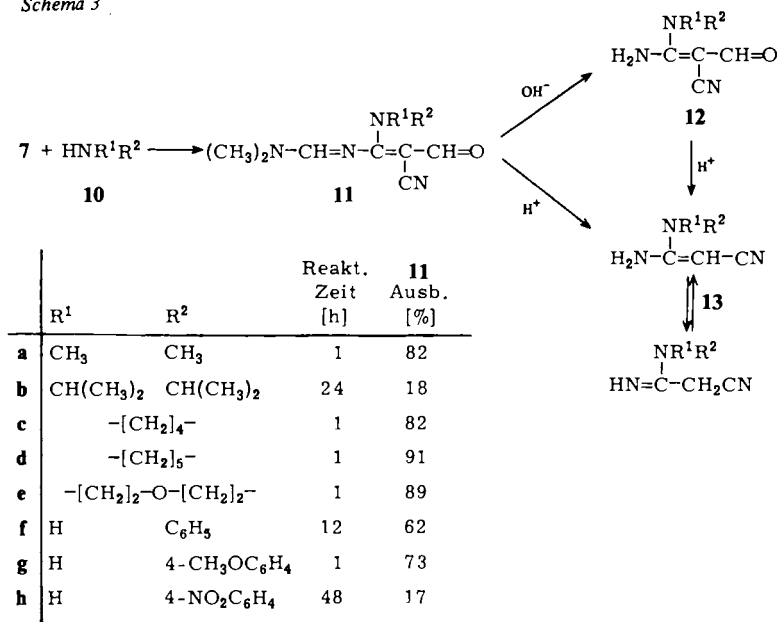
Die Ergebnisse der nachstehend beschriebenen Umsetzungen von **7** mit Alkyl- und Arylaminen sowie Hydrazinderivaten beweisen die vielseitige Reaktionsfähigkeit von **7** gegenüber Nucleophilen, die für die Synthese von Heterocyclen genutzt werden kann.

Die Reaktivität von **7** sollte mit derjenigen von 3-Chlorvinylaldehyden vergleichbar sein, die sich abhängig von der Art der Substituenten, den Reaktionsbedingungen und der Natur des Nucleophils entweder bevorzugt an der Carbonylgruppe oder unter Substitution des Chloratoms umsetzen⁸⁻¹⁰.

3.1. Alkyl- und Arylamine

Aus **7** entstehen bei der Umsetzung mit 2 Moläquiv. sekundärer Alkylamine **10a-e** oder mit 1 Moläquiv. Arylaminen **10f-h** in Gegenwart von Triethylamin in Dichlormethan bei Raumtemperatur ausschließlich die Substitutionsprodukte **11** (Schema 3). Dabei scheinen Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute maßgebend von den jeweiligen Substituenten im Arylamin und, wie **10b** zeigt, auch von der Raumbeanspruchung der Alkylgruppe bestimmt zu werden.

Schema 3

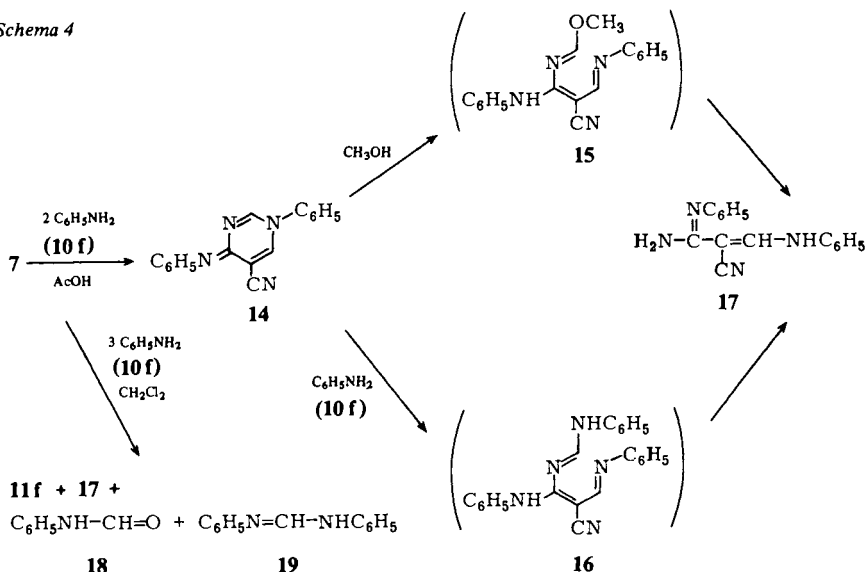


Durch 1 N NaOH kann die terminale Amidgruppe in **11** hydrolytisch gespalten werden; die Reaktionsprodukte **12** liegen bevorzugt in der Chelatform vor. Sie lassen sich mit 1 N HCl zu **13** decarbonylieren. Bei der sauren Hydrolyse von **11** entsteht direkt **13**.

Die substituierten Propennitrile **12** und **13** sind — außer **13f** — bereits von Clark und Mitarbb.¹¹) bei der alkalischen Hydrolyse von 4-(subst. Amino)-6-chlor-5-pyrimidincarbonitrilen erhalten worden.

Wie stark jedoch das Reaktionsergebnis von den jeweiligen Bedingungen abhängig sein kann, zeigt die Umsetzung von Anilin (**10f**) mit **7** (Schema 4).

Schema 4



Mit 2 Moläquvv. Anilin (**10f**) erhält man in Eisessig bei Raumtemperatur in 46proz. Ausbeute das Imino-1,4-dihydropyrimidin **14**, das beim Umkristallisieren aus Methanol oder durch Umsetzung mit Anilin in Gegenwart von Anilin-hydrochlorid — vermutlich über die intermediären Ringaufspaltungsprodukte **15** bzw. **16** — das Acrylamidin **17** ergibt. Mit 3 Moläquvv. Anilin schließlich erhält man aus **7** ohne die Hilfsbase Triethylamin in Dichlormethan **11f** (29%) und **17** (54%) sowie die Fragmentierungsprodukte **18** (28%) und **19** (24%). Dabei erfolgt die Umsetzung von **7** zu **17** nicht über **11f** und nachfolgende Anlagerung von Anilin an dessen terminale Doppelbindung; die chromatographische Verfolgung der Reaktion zeigt vielmehr, daß **17** über die Reaktionsfolge **7** → **14** gebildet wird, wobei **18** und **19** offenbar Folgeprodukte der Aminolyse von **14** durch Anilin (**10f**) sind. Bemerkenswert ist, daß **11f** bei der Umsetzung mit **10f** in Dichlormethan unter vergleichbaren Bedingungen kein **17** ergibt, während in Eisessig, wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen läßt, **14**, **17** und **12f** in etwa gleichen Mengen entstehen. Dies weist darauf hin, daß für die Bildung von **14** und ebenso **17** eine nucleophile Substitution der terminalen Dimethylaminogruppe in **7** durch Anilin Voraussetzung ist. Diese scheint besonders dann bevorzugt, wenn durch Protonierung der Amidingruppe in **7** die Reaktivität am C-5 erhöht wird.

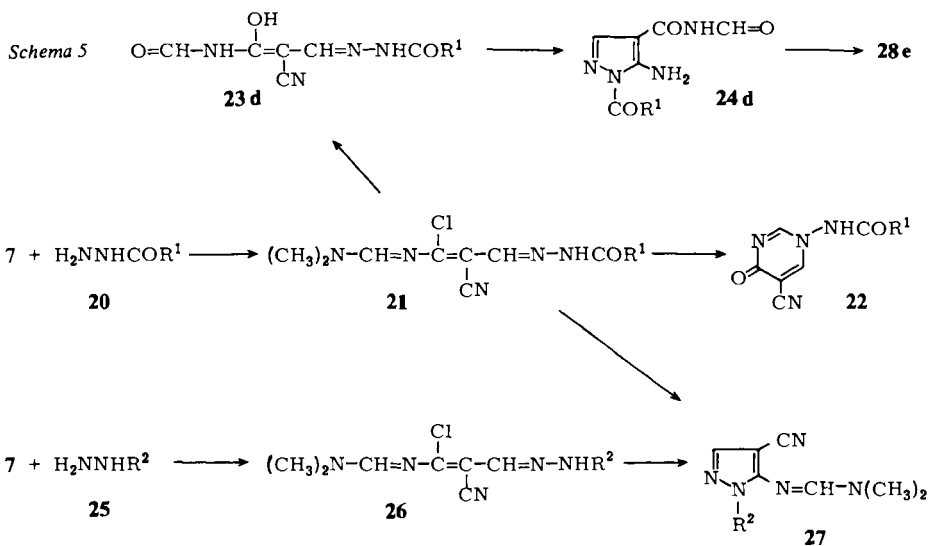
Lediglich unter aprotischen Bedingungen in Gegenwart einer tertiären Base ist, analog zur Umsetzung sekundärer Amine, mit Arylaminen die Substitution des Chloratoms bevorzugt. Unter diesen Bedingungen zeigt das Formylazapentadiennitril **7** dieselbe Selektivität bei der Umsetzung mit Nucleophilen wie das Iminiumsalz **1**. Während jedoch in **7** gegenüber **1** die Substitution des Chloratoms langsamer erfolgt, ist bei der Reaktionsfolge **7** → **14** → **17** eine deutliche Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber **1** → **17** zu beobachten.

Die Konstitution von **14** ergibt sich aus dem Vergleich der UV- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten mit denen von 1-substituierten 4(1*H*)-Pyrimidinonen¹²⁾. UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 275 (4.35), 310 nm (sh,

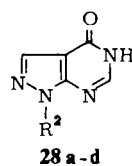
4.17). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$: $\delta = 8.50$ (d, $^4J = 2.9$ Hz; 1H, 2-H), 8.15 (d, $^4J = 2.9$ Hz; 1H, 6-H).

3.2. Hydrazinderivate

Mit *Acyhydrazinen* **20** erhält man aus **7** in Ethanol bei 20°C in 50–90proz. Ausbeute die entsprechenden Hydrazone **21** (Tab. 5), die Ausgangsprodukte für die Synthese von 1-acylamino-substituierten 4(1*H*)-Pyrimidinonen **22** sind¹³). Die weiteren Umsetzungen von **21** sind am Beispiel des Methylesters **21d** untersucht worden.



20-24	R ¹	20-24	R ¹	25, 26 27, 28	R ²
a	CH ₃	h	O[(CH ₂) ₁₁ CH ₃]	a	C ₆ H ₅
b	C ₆ H ₅	i	OC(CH ₃) ₃	b	4-CH ₃ C ₆ H ₄
c	4-C ₆ H ₄ N	k	OC ₆ H ₅	c	4-ClC ₆ H ₄
d	OCH ₃	l	OCH ₂ C ₆ H ₅	d	4-NO ₂ C ₆ H ₄
e	OC ₂ H ₅	m	N(CH ₃) ₂	e	H
f	OCH(CH ₃)C ₂ H ₅	n	NHC ₆ H ₅		
g	O[(CH ₂) ₂ OCH ₃]				



Durch partielle Hydrolyse bei pH 3.0–3.5 (70°C) entsteht aus **21d** in 77proz. Ausbeute unter Substitution des Chloratoms und Verlust der terminalen Dimethylamino-gruppe **23d** (als Natriumsalzes isoliert) neben wenig **24d**. (Ausb. 5%). **23d** ergibt beim Erhitzen (90°C) in alkalischer Lösung (pH 8.0–8.5) in einer sehr wahrscheinlich über **24d** verlaufenden zweifachen Cyclisierung überraschend leicht das Pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin **28e**¹⁴) (Ausb. 58%). Die Umsetzung von **21d** zu **28e** kann auch als

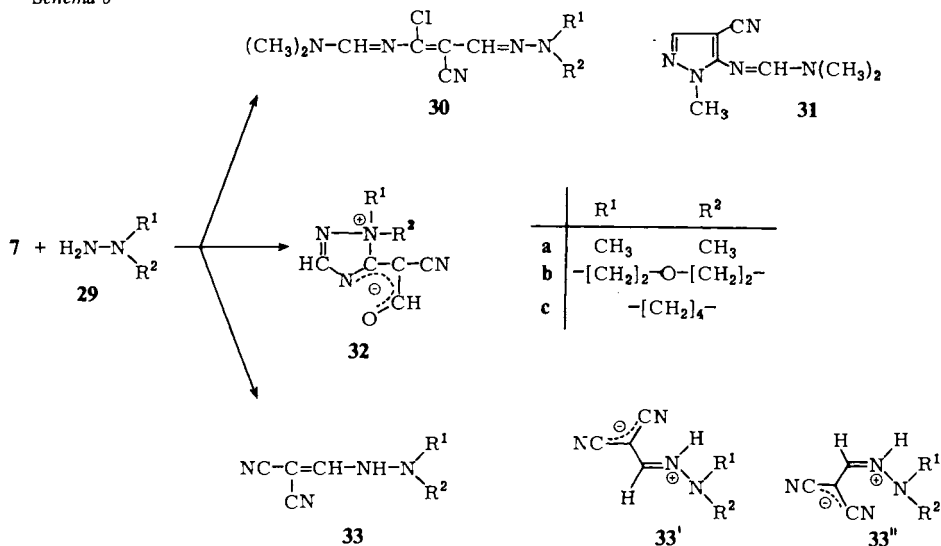
Eintopfreaktion durchgeführt werden (Ausb. 44%). Im Gegensatz zur Hydrolyse bei pH 3.0–3.5 setzt sich **21d** in Acetonitril unter Zusatz von 1 Moläquiv. NaHCO₃ ohne Reaktionsbeteiligung der Cyangruppe zu **27e** um.

Mit *Arylhydrazinen* **25** entstehen aus **7** bei Raumtemperatur in 2 N CH₃CO₂H die Hydrazone **26**, von denen jedoch wegen ihrer Instabilität lediglich **26a** in analysenreiner Form isoliert werden konnte. Die Hydrazonestruktur ist durch ¹H-NMR- und IR-Spektren gesichert. Beim Erwärmen in Dimethylformamid oder Dichlormethan gehen die Hydrazone **26** sehr leicht unter Substitution des Chloratoms in die Pyrazole **27** über (Tab. 6). Diese können durch Erhitzen in 75proz. Schwefelsäure (20 min, 100°C) in die mit Ausnahme von **28b** bereits bekannten Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine **28a–d**¹⁴⁾ übergeführt werden.

Die Cyclisierung **27** → **28**, die auch mit konz. Salzsäure möglich ist, beschränkt sich auf 1-substituierte Pyrazole **27a–d**. Das 1*H*-Pyrazol **27e** läßt sich in 75proz. Schwefelsäure nicht zu dem Pyrazolopyrimidin **28e** umsetzen. Der Ablauf des Ringschlusses **27** → **28** ist unklar. Da das aus **27a** durch Verseifung mit konz. Schwefelsäure (3 h, 50°C) erhaltene Amid unter den genannten Bedingungen kein **28a** ergibt, nehmen wir an, daß die Cyclisierung über intermediär gebildete Nitriliumsalze^{15, 16)} verläuft.

1,1-Dialkylhydrazine **29** ergeben mit **7** — abhängig von der Art der Substituenten R¹, R² und den Reaktionsbedingungen — **30–33** (Schema 6).

Schema 6



Die eingehend untersuchte Umsetzung mit 1,1-Dimethylhydrazin (**29a**) führt zu den Produkten **31**, **32a** und **33a**. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß bei „normaler Arbeitsweise“ — Zutropfen von **29a** zu **7** — vorwiegend das 1-Methylpyrazol **31** neben geringen Mengen des Triazol-betains **32a** entsteht. Mit abnehmender Umsetzungstemperatur, Erhöhung der Moläquiv. **29a** und bei „inverser Arbeitsweise“ — Eintragen von **7** in

29a — wird bevorzugt **32a** gebildet. Eine 85proz. Ausbeute an **32a** erhält man durch Zugabe von 1 Moläquiv. Essigsäure. Die Bildung des (Hydrazinomethylen)malononitrils **33a** scheint bei 0–25 °C unter Bedingungen, die eine relativ hohe Konzentration an **29a** im Reaktionsgemisch gewährleisten, gegenüber **31** und **32a** bevorzugt zu sein.

Tab. 1. Umsetzung von **7** mit **29a** (in Methanol)

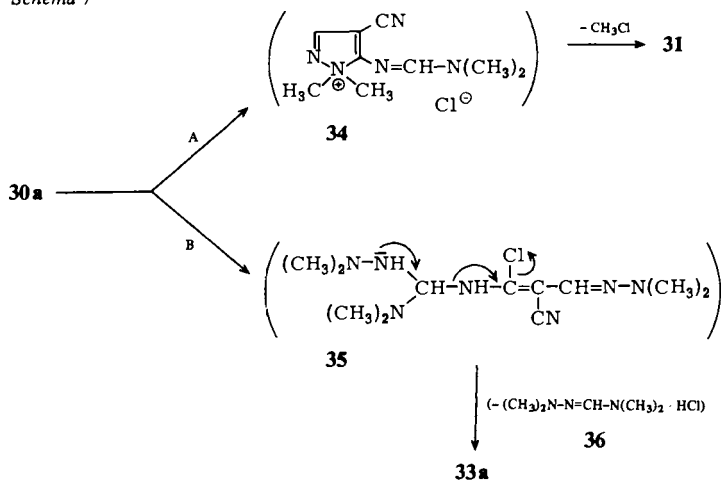
Moläquivv. 7 : 29a	vorgelegt	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeuten [%]		
				31	32a	33a
1:1	7	25	2	56	2	9
1:1	7	-5	1.5	31	26	5
1:2	7	0	3	7	25	46
1:1	29a	25	1.5	11	8	37
1:2	29a	25	1	8	2	37
1:1	29a	-15	4	11	66 ^{a)}	8
1:2	29a	-15	1.5	—	70 ^{a)}	—
1:1	29a	-15	1.5	—	85 ^{b)}	—

a) In Dichlormethan unter gleichen Bedingungen: Ausb. 54%. — b) In Gegenwart von 1 Moläquiv. Eisessig.

Aus den ¹H-NMR-Spektren folgt, daß **33** in den *E/Z*-Isomeren **33'** und **33''** vorliegt, wobei die Aktivierungsbarriere der *E/Z*-Isomerisierung sich in [D₆]DMSO nach der Koaleszenzmethode zu ca. 75 kJ · mol⁻¹ abschätzen läßt. Die Elektronenverteilung der Verbindungen **33** wird demnach am besten durch die Betainstruktur wiedergegeben¹⁷⁾.

Die Entstehung von **31** erfordert die Umsetzung von **29a** an der Carbonylgruppe von **7**. Bereits nach Zugabe von **29a** ist in der methanolischen Lösung **7** chromatographisch nicht mehr nachweisbar, während **31** relativ langsam entsteht.

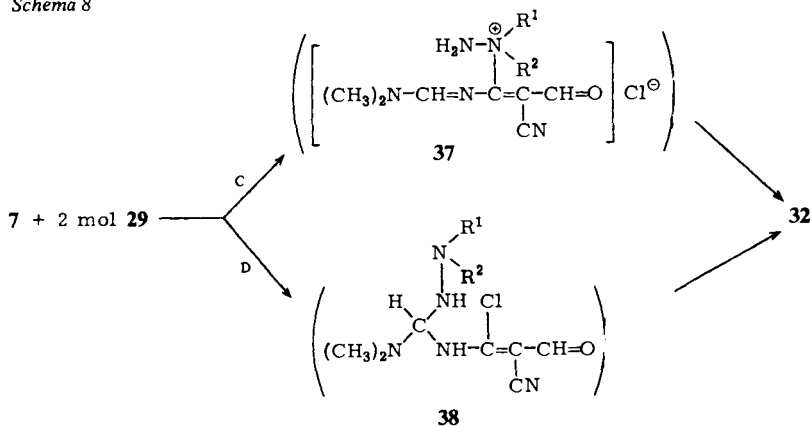
Schema 7



Wir nehmen deshalb an, daß das aus **7** und **29a** gebildete, aber nicht isolierbare Hydrazon **30a** entsprechend Weg A (Schema 7) sehr rasch in das quartäre Pyrazolderivat **34** übergeht, das sich

allmählich unter Abspaltung des allerdings nicht nachgewiesenen Methylchlorids zu **31** umsetzt. Wie die Bildung von **33a** zeigt, kann jedoch **30a** bei niedriger Temperatur und in Gegenwart von **29a** auch noch in anderer Weise (Weg B) unter Addition von **29a** an die C=N-Doppelbindung der Amidgruppe von **30a** reagieren, wobei aus dem Addukt **35** durch Abspaltung des Formamidozons **36** schließlich **33a** entsteht.

Schema 8



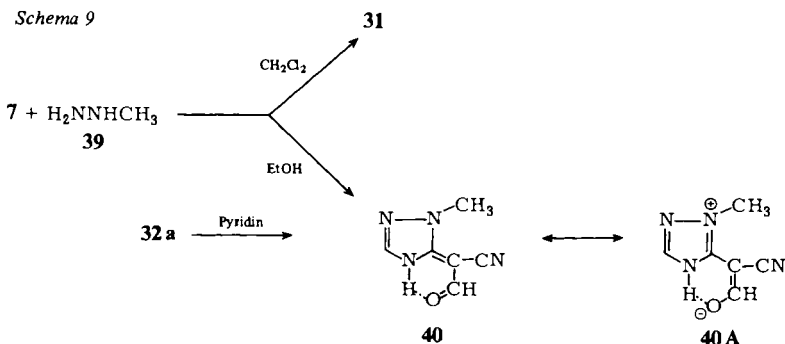
Das bei -15°C und „inverser“ Arbeitsweise gebildete Triazol-betain **32** (Tab. 1) kann über die Reaktionswege C oder D entstehen. Obwohl zwischen diesen beiden Möglichkeiten aufgrund der experimentellen Ergebnisse nicht entschieden werden kann, geben wir wegen der bei Orthoamidinderivaten beobachteten Tendenz zur Fragmentierung³⁾ der Reaktionsfolge $7 \rightarrow 37 \rightarrow 32$ (Weg C) den Vorzug.

Die Struktur der Betaine **32** wurde aus den UV- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **32a** abgeleitet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 3.6$ [s, $\overset{\ominus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$], 9.8 (s, $\text{CH}=\text{O}$), 8.4 (s, CH). UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 246 (3.57), 350 nm (4.38). IR (KBr): 2200 cm^{-1} (CN). Das Dipolmoment [$\bar{\mu} = 7.3 \pm 0.2$ Debye (1,4-Dioxan)] ist demjenigen mesoionischer Verbindungen¹⁸⁾ ähnlich. Bestätigt wird die Struktur **32** durch die Einkristallröntgenstrukturanalyse von **32a**¹⁹⁾, aus der hervorgeht, daß die negative Ladung auf die endo- und exocyclischen Heteroatome verteilt ist.

Im Gegensatz zu **29a** setzt sich 4-Aminomorpholin (**29b**) mit **7** langsamer und weniger einheitlich um. So erhält man z. B. mit 1 Moläquiv. **29b** in Methanol bei Raumtemperatur nach der chromatographischen Trennung des Reaktionsgemisches bereits 34% **33b** neben 27% **7** (vgl. Schema 6). Mit 2 Moläquiv. **29b** setzt sich **7** vollständig um, und **33b** entsteht in 62proz. Ausbeute; die Bildung von **30b** ist chromatographisch nur in Spuren feststellbar. Dieses Reaktionsergebnis weist darauf hin, daß unter diesen Bedingungen die Weiterreaktion **30b** mit **29b** zu **33b** rascher erfolgt als die Hydrazonbildung $7 \rightarrow 30b$. Bemerkenswert ist, daß mit 1 Moläquiv. **29b** in Gegenwart von 1 Moläquiv. Essigsäure in Methanol bei $0-5^\circ\text{C}$ als Reaktionsprodukte sowohl das Betain **32b** (29%) als auch das Hydrazon **30b** (27%) entstehen und **33b** nur in untergeordnetem Maße gebildet wird. Unter analogen Bedingungen erhält man aus **7** mit 1-Aminopyrrolidin (**29c**) in 56proz. Ausbeute **32c**.

In ähnlicher Weise wie bei 1,1-Dialkylhydrazinen ist auch bei der Umsetzung von **7** mit Methylhydrazin (**39**) ein ausgeprägter Lösungsmittelleffekt beobachtbar: Während in Dichlormethan bei 0°C in 72proz. Ausbeute das Pyrazol **31** entsteht, erhält man in Ethanol als Hauptprodukt das Triazolderivat **40** (60%) neben wenig **31** (10%). Die Bildung von **40** zeigt, daß unter diesen Bedingungen eine Umsetzung von **39** an der Carbonylgruppe von **7** weitgehend unterbleibt. Der Konstitutionsbeweis für **40** ergibt sich aus der Entmethylierung des Betains **32a** in Pyridin (74%).



40 zeigt eine schwache negative Solvatochromie. Dies weist, zusammen mit den $^1\text{H-NMR}$ -Daten und dem in 1,4-Dioxan gemessenen Dipolmoment von $\bar{\mu} = 4.7$ Debye, darauf hin, daß am Elektronengrundzustand dieser Verbindung die dipolare Form **40 A** beteiligt ist.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) bzw. dem Gerät Fus-O-mat (Fa. Heraeus) bestimmt und sind nicht korrigiert. — Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey & Nagel bzw. F 1500 LS 254 Kieselgel der Fa. Schleicher & Schüll mit den angegebenen Fließmitteln verwendet. Säulenchromatographische Trennungen erfolgten an neutralem Kieselgel der Fa. Macherey & Nagel bzw. Woelm (Korngröße 0.05 bis 0.2 mm). Bei Mischungen von Elutionsmitteln beziehen sich die Angaben immer auf Volumenverhältnisse. — Elektronenspektren: Spektralphotometer Zeiss PMQ III bzw. Cary 118. Lösungsmittel [D_3]Acetonitril. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Spektrometer Varian EM-390 (interner Standard: Tetramethylsilan). Lösungsmittel [D_6]DMSO, wenn nicht anders angegeben.

3-[1-Cyan-2-(dimethylamino)vinyl]-1,2,4-triazol-1-carbonsäure-methylester (3): In die Lösung von 11.8 g (0.13 mol) Hydrazincarbonsäure-methylester in 1.3 l Dichlormethan werden bei Siedetemp. des Lösungsmittels 20.4 g (0.065 mol) **1** gegeben. Nach 20 min wird abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 30 ml Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 9.7 g (67%), Schmp. 134–136°C. — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 210 (3.94), 398 nm (4.42). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 9.10$ (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.20 (s, 6H).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (221.2) Ber. C 48.87 H 5.01 N 31.66 Gef. C 49.26 H 5.08 N 31.76

1,2,4-Triazol-1-carbonsäure-methylester (5): 3.2 g (0.046 mol) 1,2,4-Triazol werden mit 2.18 g (0.023 mol) Chlorkohlensäure-methylester in 150 ml Aceton 15 h bei 22°C gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand 2 mal mit

je 150 ml Cyclohexan extrahiert. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand mit Ether unter Zusatz von Cyclohexan um. Ausb. 1.1 g (38%), Schmp. 68–70°C. — $^1\text{H-NMR}$: δ = 9.20 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ (127.1) Ber. C 37.80 H 3.97 N 33.06 Gef. C 37.56 H 3.93 N 33.23

2-Cyan-3,5-bis(dimethylamino)-N,N-dimethyl-4-aza-2,4-pentadien-1-iminium-perchlorat (6) und [(Dimethylamino)methylen]malononitril (8): Zu der auf 0°C gekühlten Suspension von 7.8 g (0.025 mol) **1** in 250 ml Methanol wird innerhalb 3 min eine Lösung von 1.4 g (0.025 mol) Kaliumhydroxid in 50 ml absol. Methanol getropft. Man dampft i. Vak. bei 22–25°C ein, extrahiert 3mal mit je 100 ml Chloroform und reinigt den Rückstand der vereinigten Exytrakte (ca. 6 g) säulenchromatographisch (Fließmittel anfangs Chloroform, später Chloroform/Ethanol 10:1). Man erhält aus den ersten Fraktionen 2.0 g (66%) **8**, Schmp. 82°C (aus Ether, Lit.²⁰ 82°C). Aus den späteren Fraktionen werden 2.0 g (25%) **6** isoliert; Schmp. 139–141°C (aus Ethylacetat).

6: $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_5]\text{ClO}_4$ (321.8) Ber. C 41.06 H 6.26 Cl 11.02 N 21.76
Gef. C 41.40 H 6.29 Cl 11.38 N 21.38

8: $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3$ (121.1) Ber. C 59.49 H 5.82 N 34.69
Gef. C 59.49 H 5.73 N 34.94

3-Chlor-5-dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadiennitril (7): a) 100 g (0.32 mol) **1** werden in einem Gemisch aus 400 ml Acetonitril und 400 ml Wasser gelöst. Man rührt 6 h bei 20–22°C, extrahiert 2 mal mit jeweils 400 ml Chloroform und anschließend die vereinigten Chloroformphasen 2 mal mit jeweils 1000 ml Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und durch Abdestillieren des Lösungsmittels bei 30–35°C auf 1/4 des ursprünglichen Volumens eingengt. Man läßt 1 h bei 0°C stehen, saugt von den ausgeschiedenen, schwach gelben Kristallen ab und kristallisiert aus Ethylacetat um. Ausb. 36 g (61%), Schmp. 155–157°C (Zers.). DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 40:1): R_F = 0.5. — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 228 (4.03), 260 sh (3.81), 354 nm (4.61). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) Form **A**: Form **B** = 3:1. **A**: δ = 10.1 (s, 1H), 8.22 (m, 4J = 0.9 Hz + 4J = 0.6 Hz; 1H), 3.28 (d, 4J = 0.6 Hz; 3H), 3.21 (d, 4J = 0.9 Hz; 3H). **B**: δ = 9.89 (s; 1H), 8.44 (m, 4J = 0.9 Hz + 4J = 0.6 Hz; 1H), 3.29 (d, 4J = 0.6 Hz; 3H), 3.24 (d, 4J = 0.9 Hz; 3H).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ (185.6) Ber. C 45.29 H 4.34 Cl 19.10 N 22.64
Gef. C 45.35 H 4.35 Cl 19.12 N 22.52

b) 31.4 g (0.1 mol) **1** und 0.1 g Pyrogallol werden in 140 ml Wasser und 200 ml Ethanol 1 h bei 25–30°C gerührt. Man vervollständigt die Ausfällung des Reaktionsproduktes durch Zugabe von 500 g Eis, saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet bei 20°C über P_2O_5 . Ausb. 13.2 g (71%), Schmp. 155–157°C (Zers., aus Ethylacetat).

4-Dimethylamino-5-pyrimidincarbonitril (9): Eine Probe **6** wird mit konz. Ammoniakwasser auf dem Wasserbad 15 min erhitzt. Die nach Erkalten isolierten Kristalle haben einen Schmp. von 114–115°C (Lit.¹ 114°C).

3-Substituierte 5-Dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadiennitrile (11)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (a bis e): Die Mischung aus 0.01 mol **7** und 0.02 mol **10a–e** in 40 ml Dichlormethan wird bei 23°C gerührt (Reaktionszeit s. Schema 3), das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (100–200 g Kieselgel, Fließmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 20:1 bzw. 40:1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (f bis h): Zur Lösung von 0.03 mol **7** in 300 ml Dichlormethan werden 0.033 mol **10f–h** und 0.12 mol Triethylamin gegeben und bei 22°C gerührt (Reaktionszeit s. Schema 3). Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird mit Toluol aufgenommen, der

unlösliche Rückstand abfiltriert, das Filtrat entweder mit verd. Salzsäure extrahiert, neutralgewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft (**11f**) oder nach Abdestillieren des Toluols einer säulenchromatographischen Reinigung (Fließmittel Ethylacetat) unterworfen (**11g, h**) (Tab. 2).

Tab. 2. 3-Substituierte 5-Dimethylamino-2-formyl-4-aza-2,4-pentadiennitrile **11**

11	R ¹ + R ²	Ausb. [%] DC/R _F ^{a)}	Schmp. [°C] umkrist. aus	Summen- formel (Molmasse)	Analysen			
					C	H	N	
a	Dimethylamino-	82 0.4	136 – 137 i-PrOH	C ₉ H ₁₄ N ₄ O (194.2)	Ber. Gef.	55.65 55.88	7.27 7.18	28.85 29.02
b	Diisopropylamino-	18 0.6	141 – 143 i-PrOH	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O (250.4)	Ber. Gef.	62.37 62.16	8.86 8.73	22.38 22.30
c	(1-Pyrrolidiny)-	82 0.4	148 – 150 Ethylacetat	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O (220.3)	Ber. Gef.	59.98 60.06	7.32 7.38	25.44 25.64
d	(1-Piperidino)-	91 0.4	144 – 145 i-PrOH	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O (234.3)	Ber. Gef.	61.51 61.63	7.74 7.75	23.91 23.89
e	(4-Morpholino)-	89 0.3	175 – 177 Ethylacetat	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ (236.3)	Ber. Gef.	55.91 55.91	6.83 6.78	23.72 23.81
f	Phenylamino-	62 0.6	95 – 96 Toluol/Ether	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O (242.3)	Ber. Gef.	64.44 64.19	5.82 5.81	23.13 22.83
g	(4-Methoxyphenyl- amino)-	73 0.6	116 – 118 Ethylacetat	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ (272.3)	Ber. Gef.	61.75 61.59	5.92 5.98	20.58 20.52
h	(4-Nitrophenyl- amino)-	17 0.7	220 – 222 EtOH	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₃ (287.3)	Ber. Gef.	54.35 54.32	4.56 4.54	24.38 24.26

a) Fließmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH (10:1).

3-Substituierte 3-Amino-2-formyl-2-propennitrile **12**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.01 mol **11** werden mit 20 ml 1 N NaOH 0.5 – 2.5 h bei 23 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert (Tab. 3).

Tab. 3. 3-Substituierte 3-Amino-2-formyl-2-propennitrile **12**

12	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	umkrist. aus	Schmp. Lit. ^{11a)} [°C]
a	78	114 – 116	Ethylacetat	114 – 116
c	73	163 – 165	—	162 – 163
d	91	168 – 169	—	169 – 170
e	33	213 – 215	EtOH	214 – 216
f	81	148 – 149	Ethylacetat	149 – 150

3-Substituierte 3-Amino-2-propennitrile **13**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 0.005 mol **12** werden mit 5 ml 1 N HCl 0.5 h auf 90 °C erhitzt; nach Erkalten wird mit überschüssiger 6 N NaOH versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert (Tab. 4).

1,4-Dihydro-1-phenyl-4-phenylimino-5-pyrimidincarbonitril (14): Zu der Lösung von 3.7 g (0.02 mol) **7** in 20 ml Eisessig wird innerhalb 10 min bei 15 °C eine Lösung von 3.6 ml (0.04 mol)

Tab. 4. 3-Substituierte 3-Amino-2-propennitrile **13**

13	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	umkrist. aus	Schmp. Lit. ^(11b) [°C]
a	75 ^{a)}	85 – 87	Benzol	83 – 84
c	73	147 – 149	–	146
d	59	164 – 166 (Hydrochlorid)	i-PrOH	165 – 166 (Hydrochlorid)
e	52	104 – 106	–	103 – 104
f	45	175 – 177 ^{b)} (Hydrochlorid)		

^{a)} **13a** aus **11a**: 0.005 mol **11a** werden mit 15 ml 1 N HCl 64 h bei 23 °C gerührt, mit überschüssiger 6 N NaOH versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 52%, Schmp. und Misch.-Schmp. 85 – 87 °C.

^{b)} **13f** · HCl: C₉H₉N₃ · HCl (195.7) Ber. C 55.25 H 5.15 Cl 18.12 N 21.48
Gef. C 55.34 H 5.35 Cl 17.65 N 21.57

Anilin in 20 ml Eisessig getropft. Man destilliert bei maximal 45 °C i. Vak. das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in 300 ml Ethylacetat auf und reinigt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, 80 g). Ausb. 2.5 g (46%), Schmp. 173 – 174 °C (aus Ethylacetat). DC (Ethylacetat): R_F = 0.6. — UV: λ_{max} (lg ε) = 275 (4.35), 310 nm (sh, 4.17). — ¹H-NMR: δ = 8.50 (d, ⁴J = 2.9 Hz; 1 H), 8.15 (d, ⁴J = 2.9 Hz; 1 H), 7.50 (m; 5 H), 7.20 (m; 2 H), 7.00 (m; 3 H).

C₁₇H₁₂N₄ (272.3) Ber. C 74.98 H 4.44 N 20.58 Gef. C 75.07 H 4.38 N 20.34

2-Cyan-N²-phenyl-3-(phenylamino)acrylamidin (17), N-Formylanilin (18), N¹,N²-Diphenylformamidin (19): In die auf 0 °C gekühlte Suspension von 9.3 g (0.05 mol) **7** in 200 ml Dichlormethan werden 14 g (0.15 mol) Anilin in 50 ml Dichlormethan getropft. Nach 30 min Rühren bei 22 °C wird mit NaHCO₃-Lösung extrahiert und die organische Phase eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man durch fraktionierende Fällung aus Methanol zuerst 7.0 g (54%) **17**, Schmp. 173 – 174 °C (aus Methanol; Lit.³⁾ 172 – 173 °C), und anschließend 2.4 g (24%) **19**, Schmp. 138 – 139 °C (aus Methanol; Lit.²¹⁾ 138 – 139 °C). Der Rückstand der Mutterlauge wird chromatographiert (Fließmittel anfangs Dichlormethan, später Dichlormethan/Methanol 24 : 1). Man erhält 3.5 g (29%) **11f**, Schmp. 95 – 96 °C (aus Toluol/Ether), sowie 1.7 g (28%) **18**, Schmp. 40 – 42 °C (aus Cyclohexan; Lit.²²⁾ 47 °C).

17: C₁₆H₁₄N₄ (262.3) Ber. C 73.26 H 5.38 N 21.36 Gef. C 73.15 H 5.28 N 21.40

18: C₇H₇NO (121.1) Ber. C 69.40 H 5.82 N 11.57 Gef. C 69.20 H 5.74 N 12.11

19: C₁₃H₁₂N₂ (196.3) Ber. C 79.56 H 6.16 N 14.28 Gef. C 79.76 H 6.12 N 14.36

17 aus 14

a) 0.5 g (1.84 mmol) **14** werden aus 40 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (62%) **17**, Schmp. und Misch.-Schmp. 173 – 174 °C.

b) 0.28 g (1.03 mmol) **14** werden mit 0.1 ml (1.0 mmol) Anilin und 130 mg (1.0 mmol) Anilinhydrochlorid in 20 ml Dichlormethan suspendiert und 20 h bei 23 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel Dichlormethan bzw. Dichlormethan/Ethylacetat 9 : 1). Ausb. 0.17 g (65%) **17**, Schmp. und Misch.-Schmp. 172 – 174 °C.

2-Acylhydrazonomethyl-3-chlor-5-dimethylamino-4-aza-2,4-pentadiennitrile 21

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Das Gemisch aus je 0.05 mol **7** und **20** in 60 bis 100 ml Ethanol wird 1 – 4 h bei 20 – 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird entweder der ausgefallene Niederschlag abfiltriert oder die Lösung i. Vak. eingeeengt und der Rückstand (meistens aus Acetonitril) umkristallisiert. Die Reinheit der Substanzen wird mittels DC geprüft (Fließmittel: Chloroform/Acetonitril 6 : 4) (Tab. 5).

Tab. 5. 2-Acylhydrazonomethyl-3-chlor-5-dimethylamino-4-aza-2,4-pentadiennitril **21** aus 7

21	Acylrest COR ¹	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse			
					C	H	Cl	N
a	Acetyl-	78	136	C ₉ H ₅ ClN ₅ O ₂ (241.7)	Ber. 44.72 Gef. 44.90	5.01 4.91	14.67 14.57	28.98 28.98
b	Benzoyl-	75	162 – 163	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O (303.7)	Ber. 55.35 Gef. 55.53	4.65 4.67	11.67 11.58	23.06 23.06
c	Isonicotinoyl-	70	167 – 169 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₆ O (304.7)	Ber. 51.24 Gef. 51.15	4.30 4.22	11.63 11.72	27.58 27.40
d	Methoxy-carbonyl-	83	173 – 174 (Zers.)	C ₉ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ (257.7)	Ber. 41.95 Gef. 42.15	4.70 4.78	13.76 13.86	27.18 27.33
e	Ethoxy-carbonyl-	78	148 (Zers.)	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₅ O ₂ (271.7)	Ber. 44.20 Gef. 44.44	5.20 5.24	13.05 13.05	25.78 25.51
f	(<i>sec</i> -Butoxy-carbonyl)-	33	134	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ (299.8)	Ber. 48.07 Gef. 47.94	6.05 5.97	11.83 11.90	23.35 23.26
g	(2-Methoxy-ethoxy-carbonyl)-	54	143	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ (301.7)	Ber. 43.79 Gef. 43.81	5.35 5.33	11.75 11.58	23.21 23.42
h	Dodecyloxy-carbonyl-	80	122	C ₂₀ H ₃₄ ClN ₅ O ₂ (412.0)	Ber. 58.31 Gef. 58.50	8.32 8.39	8.61 8.60	17.00 16.83
i	(<i>tert</i> -Butoxy-carbonyl)-	94	126 (Zers.)	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ (299.8)	Ber. 48.07 Gef. 47.91	6.05 5.98	11.83 11.91	23.36 23.26
k	Phenoxy-carbonyl-	84	136 – 138 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₂ (319.8)	Ber. 52.58 Gef. 52.36	4.41 4.47	11.09 10.96	21.90 21.65
l	Benzyl-oxycarbonyl-	83	159 – 160	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ (333.8)	Ber. 54.00 Gef. 53.85	4.84 4.96	10.63 10.69	21.00 20.75
m	Dimethyl-amino-carbonyl	52	144 – 145	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₆ O (270.7)	Ber. 44.37 Gef. 44.33	5.59 5.60	13.10 12.98	31.05 31.15
n	Phenylamino-carbonyl-	81	168	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₆ O (318.8)	Ber. 52.75 Gef. 53.26	4.74 4.80	11.12 10.45	26.36 25.35

3-Formylamino-3-hydroxy-2-[(methoxycarbonyl)hydrazonomethyl]-2-propennitril (**23d**), 5-Amino-4-formylcarbamoyl-1-pyrazolcarbonsäure-methylester (**24d**): 10.0 g (0.039 mol) **21d** werden in 150 ml 70 °C heißes Wasser eingetragen; durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung wird der pH bei 3.0 – 3.5 gehalten. Nach 1.5 h Rühren bei 70 °C können 0.4 g (5%) **24d** abfiltriert werden, Schmp. 191 °C (Zers., aus Ethylacetat). DC (CHCl₃/Methanol 9 : 1): R_F = 0.4. — IR (KBr): 3465 cm⁻¹ (NH₂). — ¹H-NMR: δ = 7.52 (s, 2 H, NH₂). — MS (70 eV): m/e = 212 (100%, M⁺).

C₇H₈N₄O₄ (212.2) Ber. C 39.63 H 3.80 N 26.41 Gef. C 39.91 H 4.03 N 26.01

Man trägt in das gekühlte Filtrat 4.0 g NaHCO₃ und 12.0 g NaCl ein und filtriert den Niederschlag nach 40 min. Ausb. 7.0 g (77%) des Natriumsalzes von **23d**. Mit 2 N HCl erhält man **23d**, Schmp. 138 – 140 °C (aus Isopropylalkohol). DC (CHCl₃/Methanol 9 : 1): R_F = 0.3. — IR (KBr): 2220 cm⁻¹ (CN). — MS (70 eV): m/e = 212 (87 %, M⁺).

C₇H₈N₄O₄ (212.2) Ber. C 39.63 H 3.80 N 26.41 Gef. C 39.70 H 4.04 N 26.57

3-Chlor-5-dimethylamino-2-phenylhydrazonomethyl-4-aza-2,4-pentadiennitril (**26a**): 2.25 g (12.2 mmol) **7** und 1.5 ml (15 mmol) Phenylhydrazin in 50 ml 2 N CH₃CO₂H werden 45 min bei

22 °C gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 3.0 g (90%), Schmp. 118 °C (Zers., aus Ethanol). DC (Chloroform/Methanol 40:1): $R_F = 0.6$. — IR (KBr): 3260 (NH), 2220 cm^{-1} (CN). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 10.2$ (s, 1 H, NH), 8.1 (s, 2 H), 7.4 bis 6.5 (m, 5 H), 3.2 (s, 3 H), 3.1 (s, 3 H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_5$ (275.7) Ber. C 56.62 H 5.11 N 25.40 Gef. C 56.71 H 4.81 N 24.90

5-[(Dimethylamino)methylenamino]-4-pyrazolcarbonitril (27e): 1.0 g (3.88 mmol) **21 d** wird in 50 ml Acetonitril und 20 ml Wasser mit 0.33 g NaHCO_3 12 h bei 22 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird in Wasser aufgenommen und filtriert. Ausb. 0.35 g (55%), Schmp. 169–170 °C (aus Benzol). Misch.-Schmp. mit aus 5-Amino-4-pyrazolcarbonitril und Dimethylformamid-dimethylacetal hergestellter Substanz 168–170 °C. DC (Chloroform/Acetonitril 6:4): $R_F = 0.2$.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5$ (163.2) Ber. C 51.52 H 5.56 N 42.92 Gef. C 51.83 H 5.51 N 42.82

1,5-Dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (28e)

a) In 100 ml 90 °C heißes Wasser werden 2.0 g (23.6 mmol) NaHCO_3 und 5.0 g **23 d** (Natriumsalz, 21.4 mmol) eingetragen und 40 min gerührt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag isoliert. Ausb. 1.7 g (58%), Schmp. >350 °C. DC (Ethylacetat/Isopropylalkohol/Wasser 65:23:12): $R_F = 0.6$. Das IR-Spektrum stimmt mit dem eines authentischen Produktes¹⁴⁾ überein.

b) 300 g (1.165 mol) **21 d** werden in 6 l 70 °C heißes Wasser eingetragen. Durch Zugabe von 20proz. Natronlauge wird der pH der Lösung bei 3.0–3.5 gehalten. Nach 30 min wird der pH durch Zugabe weiterer Natronlauge auf 8.5 gebracht und weitere 30 min bei 70 °C und gleichem pH gerührt. Es wird heiß filtriert und das Filtrat durch Zugabe konz. Salzsäure auf pH 5.5 gestellt. Nach Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausb. 69 g (44%) **28 e**, Schmp. >350 °C.

1-Aryl-5-[(dimethylamino)methylenamino]-4-pyrazolcarbonitrile 27

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10.0 mmol **7** werden in 15 ml 2 N $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ suspendiert. Man gibt 10.0 mmol **25 a–d** in 10 ml 2 N $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ zu und rührt 0.5–1 h bei 22 °C. Der abfiltrierte und getrocknete Niederschlag wird bei **27 a, d** in 10 ml Dimethylformamid 15 min auf 150 °C erhitzt, mit Wasser versetzt und abfiltriert; bei **27 b, c** wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.5 ml etherischem Chlorwasserstoff 15 min unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wird aus Methanol oder Ethanol umkristallisiert (Tab. 6).

Tab. 6. 1-Arylsubstituierte 5-[(Dimethylamino)methylenamino]-4-pyrazolcarbonitrile **27** aus **7**

27	Arylrest R ²	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse				
					C	H	Cl	N	
a	Phenyl-	87	82–84	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5$ (239.3)	Ber.	65.25	5.48		29.27
					Gef.	64.68	5.42		29.17
b	(4-Methylphenyl)-	62	129–130	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5$ (253.3)	Ber.	66.38	5.97		27.65
					Gef.	66.22	5.98		28.20
c	(4-Chlorphenyl)-	73	167–168	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_5$ (273.7)	Ber.	57.04	4.41	12.96	25.59
					Gef.	57.23	4.42	13.24	25.13
d	(4-Nitrophenyl)-	76	241–242	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ (284.3)	Ber.	54.92	4.25		29.56
					Gef.	54.71	4.23		29.53

1-Aryl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one 28

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 8.0 mmol **27** werden in 10 ml 75proz. Schwefelsäure 20–30 min auf 90 °C erhitzt, anschließend auf 20 g Eis gegossen und der Niederschlag durch Umfällen gereinigt.

28a (Aryl = C₆H₅): Ausb. 78%, Schmp. 295–298 °C (Lit.¹⁴) 299 °C).

28b (Aryl = 4-CH₃C₆H₄): Ausb. 67%, Schmp. 314–323 °C.

C₁₂H₁₀N₄O (226.2) Ber. C 63.70 H 4.46 N 24.77 Gef. C 63.53 H 4.36 N 24.65

28c (Aryl = 4-ClC₆H₄): Ausb. 67%, Schmp. 346–348 °C (Lit.¹⁴) Schmp. >300 °C).

28d (Aryl = 4-NO₂C₆H₄): Ausb. 80%, Schmp. 351–353 °C (Lit.¹⁴) Schmp. >300 °C).

5-[(Dimethylamino)methylenamino]-1-methyl-4-pyrazolcarbonitril (31), Cyan(1,1-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl)io)formylmethanid (32a), [(2,2-Dimethylhydrazino)methylen]malononitril (33a): Unter Stickstoff werden in die auf –5 °C gekühlte Suspension von 7.3 g (40 mmol) **7** und 80 ml Methanol 2.4 g (40 mmol) 1,1-Dimethylhydrazin (**29a**) in 20 ml Methanol getropft. Man rührt 1 h nach und filtriert den Niederschlag ab. Ausb. 1.8 g (26%) **32a**, Schmp. 141–142 °C (Zers., aus Methanol). DC (Chloroform/Ethanol 6:1): R_F = 0.4. — IR (KBr): 3050, 2200, 1640, 1580 cm⁻¹. — UV: λ_{max} (lg ε) = 246 (3.57), 350 nm (4.38). — ¹H-NMR: δ = 9.84 (s; 1 H), 8.44 (s; 1 H), 3.63 (s; 6 H). — μ = 7.3 Debye (in 1,4-Dioxan).

C₇H₈N₄O (164.2) Ber. C 51.21 H 4.91 N 34.13 Gef. C 51.21 H 4.82 N 34.29

Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft und säulenchromatographisch über 380 g Kieselgel (Fließmittel Chloroform/Ethanol 40:1) aufgetrennt. Man erhält 2.2 g (31%) **31**, Schmp. 106 °C (aus Cyclohexan). DC (Chloroform/Ethanol 6:1): R_F = 0.7, und 0.3 g (5%) **33a**, Schmp. 131–132 °C (aus Benzol; Lit.²³) 131–134 °C). DC (Chloroform/Ethanol 6:1): R_F = 0.5.

31: C₈H₁₁N₅ (177.2) Ber. C 54.22 H 6.26 N 39.53 Gef. C 54.14 H 6.11 N 39.92

33a: C₆H₈N₄ (136.2) Ber. C 52.92 H 5.92 N 41.16 Gef. C 53.09 H 5.72 N 41.64

5-[(Dimethylamino)methylenamino]-1-methyl-4-pyrazolcarbonitril (31): In die auf 0 °C gekühlte Lösung von 1.9 g (10.2 mmol) **7** in 120 ml Dichlormethan werden 0.92 g (20 mmol) Methylhydrazin, gelöst in 80 ml Dichlormethan, getropft. Nach 15 min wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel Ethylacetat). Ausb. 1.3 g (72%), Schmp. und Misch.-Schmp. 106–107 °C.

Cyan(1,1-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl)io)formylmethanid (32a)

a) 2.0 g (33 mmol) 1,1-Dimethylhydrazin (**29a**) in 60 ml Methanol werden mit 1.9 ml (33 mmol) Eisessig vermischt, auf –10 °C gekühlt und 5.6 g (30 mmol) **7** eingetragen. Man rührt 1 h bei 0 °C nach und filtriert ab. Ausb. 4.2 g (85%), Schmp. und Misch.-Schmp. 140–142 °C (Zers.).

b) In eine auf –15 °C gekühlte Lösung von 3.0 g (50 mmol) 1,1-Dimethylhydrazin (**29a**) in 100 ml Dichlormethan werden portionsweise 4.6 g (25 mmol) **7** eingetragen. Nach 1 h wird der Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Ausb. 2.2 g (54%), Schmp. und Misch.-Schmp. 140–142 °C.

(Morpholinoaminomethylen)malononitril (33b): Zu einer Lösung von 2 ml (20 mmol) 4-Aminomorpholin (**29b**) in 30 ml Methanol werden bei 22 °C 1.85 g (10 mmol) **7** zugesetzt und gerührt, bis eine klare, gelbe Lösung entstanden ist. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über 80 g Kieselgel mit Ethylacetat als Fließmittel gereinigt. Ausb. 1.1 g (62%), Schmp. 185–187 °C (aus Ethylacetat).

C₈H₁₀N₄O (178.2) Ber. C 53.92 H 5.66 N 31.45 Gef. C 54.03 H 5.73 N 31.34

3-Chlor-5-dimethylamino-2-morpholinoiminomethyl-4-aza-2,4-pentadiennitril (**30b**), Cyanformyl[spiro[morpholin-4,1'-[1H-1,2,4]triazol-5'-ylid]]methanid (**32b**): Zum Gemisch aus 2 ml (20 mmol) 4-Aminomorpholin (**29b**) und 1.1 ml (20 mmol) Eisessig in 50 ml Methanol werden bei 0–5 °C 3.7 g (20 mmol) **7** gegeben. Nach 4 h Nachrühren bei 0–5 °C wird die gelbe Suspension abfiltriert, der Rückstand mit 25 ml Chloroform verrührt und der nicht gelöste Anteil abgesaugt. Ausb. 1.2 g (29%) **32b**, Schmp. 175 °C (Zers., aus Acetonitril).

$C_9H_{10}N_4O_2$ (206.2) Ber. C 52.42 H 4.89 N 27.18 Gef. C 52.62 H 4.92 N 26.97

Das Filtrat wird mit 60 ml Ethylacetat versetzt und das entstehende Kristallisat isoliert. Ausb. 1.5 g (27%) **30b**, Schmp. 172 °C (Zers., aus Acetonitril).

$C_{11}H_{16}ClN_5O$ (269.7) Ber. C 48.98 H 5.98 Cl 13.14 N 25.96
Gef. C 49.18 H 6.30 Cl 13.35 N 25.90

Cyanformyl[spiro[pyrrolidin-1,1'-[1H-1,2,4]triazol-5'-ylid]]methanid (**32c**): In die auf –10 °C gekühlte Lösung von 0.9 g (10 mmol) 1-Aminopyrrolidin (**29c**) in 20 ml Methanol und 0.6 ml (10 mmol) Eisessig werden 1.9 g (10 mmol) **7** gegeben und die Suspension 1 h bei gleicher Temperatur nachgerührt. Nach Isolierung des Niederschlags erhält man 1.06 g (56%) **32c**, Schmp. 110 °C (Zers., aus Acetonitril). DC (Chloroform/Methanol 6 : 4): $R_F = 0.5$.

$C_9H_{10}N_4O$ (190.2) Ber. C 56.83 H 5.30 N 29.46 Gef. C 56.81 H 5.10 N 29.52

2-(4,5-Dihydro-1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yliden)-2-formylacetonitril (**40**)

a) In eine auf –10 °C gekühlte Suspension von 3.7 g (20 mmol) **7** in 20 ml Ethanol wird eine Lösung von 0.92 g (20 mmol) Methylhydrazin in 10 ml Ethanol eingerührt und 1 h bei –10 °C und 0.5 h bei 20 °C nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert. Ausb. 1.8 g (60%) **40**, Schmp. 210–212 °C (aus Acetonitril). — UV: λ_{max} (lg ϵ) = 220 (4.01), 289 nm (4.2). — 1H -NMR (CD_3CN): $\delta = 8.93$ (s; 1H), 8.06 (s; 1H), 3.99 (s; 3H). — $\mu = 4.7$ Debye (in 1,4-Dioxan).

$C_6H_6N_4O$ (150.2) Ber. C 47.99 H 4.03 N 37.32 Gef. C 47.89 H 3.83 N 37.69

Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ether extrahiert. Aus den Extrakten erhält man 0.4 g (10%) **31**, Schmp. und Misch.-Schmp. 106–107 °C.

b) 20.0 g (0.122 mol) **32a** werden in 100 ml Pyridin suspendiert und langsam auf 40–50 °C erwärmt. Es wird 0.5 h bei dieser Temperatur nachgerührt und anschließend das Pyridin i. Vak. abdestilliert. Man verrührt den Rückstand mit 100 ml Ethanol und konz. Salzsäure (pH 4) und filtriert. Ausb. 13.5 g (74%), Schmp. und Misch.-Schmp. 211–213 °C (Zers., aus Acetonitril).

¹⁾ Ch. Jutz und W. Müller, *Angew. Chem.* **78**, 1059 (1966); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5**, 1042 (1966).

²⁾ *Byk Gulden Lomberg Chem. Fabrik GmbH* (Erf. K. Klemm und E. Langenscheid), DE-OS 1801862 (27. Mai 1970) [*Chem. Abstr.* **73**, 24955y (1970)].

³⁾ K. Klemm, H. Schaefer und E. Daltrozzo, *Chem. Ber.* **112**, 484 (1979).

⁴⁾ G. W. Fischer, *J. Prakt. Chem.* **317**, 779 (1975).

⁵⁾ Z. Arnold, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **25**, 1308 (1960).

⁶⁾ *Byk Gulden Lomberg Chem. Fabrik GmbH* (Erf. K. Klemm, E. Langenscheid, R. Hermann), DE-OS 2344728 (4. April 1974) [*Chem. Abstr.* **81**, 3395r (1974)].

⁷⁾ J. Jukáč und H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1236 (1979).

⁸⁾ J. M. F. Gagan und D. Lloyd, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 2488.

⁹⁾ M. Weißenfels, H. Schurig und G. Hühsam, *Chem. Ber.* **100**, 584 (1967).

¹⁰⁾ R. E. Schulte, J. Reisch und U. Stoess, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **305**, 523 (1972).

¹¹⁾ ^{11a)} J. Clark, B. Parvizi und R. Colman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1004. — ^{11b)} J.

Clark, B. Parvizi und I. W. Southon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 125.

¹²⁾ K. Klemm und E. Daltrozzo, Publikation in Vorbereitung.

- ¹³⁾ *Byk Gulden Lomberg Chem. Fabrik GmbH* (Erf. K. Klemm, E. Langenscheid und G. Ludwig), DE-OS 2344738 (4. April 1974) [Chem. Abstr. **81**, 3393p (1974)]; DE-OS 2344757 (11. April 1974) [Chem. Abstr. **81**, 13552d (1974)]; DE-OS 2440776 (6. März 1975) [Chem. Abstr. **82**, 170126f (1975)].
- ¹⁴⁾ C. C. Cheng und K. Robins, *J. Org. Chem.* **21**, 1240 (1956).
- ¹⁵⁾ G. Simchen und W. Krämer, *Chem. Ber.* **102**, 3656 (1969).
- ¹⁶⁾ G. Simchen und M. Häfner, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1802.
- ¹⁷⁾ E. Daltrozzo, Publikation in Vorbereitung.
- ¹⁸⁾ R. A. W. Hill und L. E. Sutton, *J. Chem. Phys.* **46**, 244 (1949).
- ¹⁹⁾ R. N. Hanley, W. D. Ollis, C. A. Ramsden, G. Rowlands und L. E. Sutton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 600; D. Gieren und V. Lamm, *Acta Crystallogr., Sect. B* **34**, 312 (1978) [Chem. Abstr. **88**, 113690k (1978)].
- ²⁰⁾ H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961).
- ²¹⁾ R. M. Roberts, R. H. De Wolfe und J. H. Ross, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2277 (1951).
- ²²⁾ O. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 2459 (1903).
- ²³⁾ M. S. Brown, *J. Chem. Eng. Data* **12**, 612 (1967).

[336/80]