

230. Synthese von 1,3,4-Oxadiazolen und 4,5-Dihydro-1,2,4-triazinen aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin und Carbohydraziden

von Helmut Link

Pharmazeutische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(21.VIII.78)

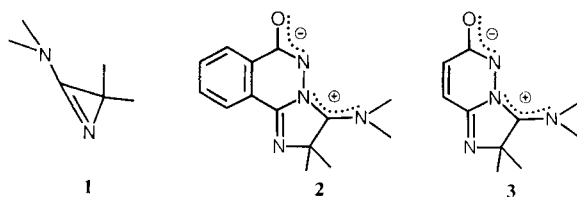
Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles and 4,5-Dihydro-1,2,4-triazines from 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirine and Carbohydrazides

Summary

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirine (**1**) reacts with aromatic carbohydrazides to give 2-(1-amino-1-methylethyl)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles (**7**, **10**, **11**). With ethyl carbazate the azirine **1** forms the aminoester **15**, which is easily cyclized to the 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)-one **16**. From the reaction of **1** with oxamohydrazide (**17**) and oxalodihydrazide **19** the 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-carboxamide **18** and the symmetric compound **20**, respectively, have been isolated. Reactions supporting the structures of the new compounds are described.

In einer früheren Arbeit [1] haben wir über die Reaktionen von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1**) mit den *N,N'*-diacylierten Hydrazinen Phthalo- und Maleohydrazid berichtet, die zu den Zwitter-Ionen **2** bzw. **3** führen (Schema 1). In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir unsere Erfahrungen, welche wir beim Studium des Reaktionsverhaltens von monoacylierten Hydrazinen, nämlich Aroylhydrazinen, Carbaminsäure-äthylester (**14**), Oxamohydrazid (**17**) und Oxalodihydrazid (**19**) gegenüber **1** machten.

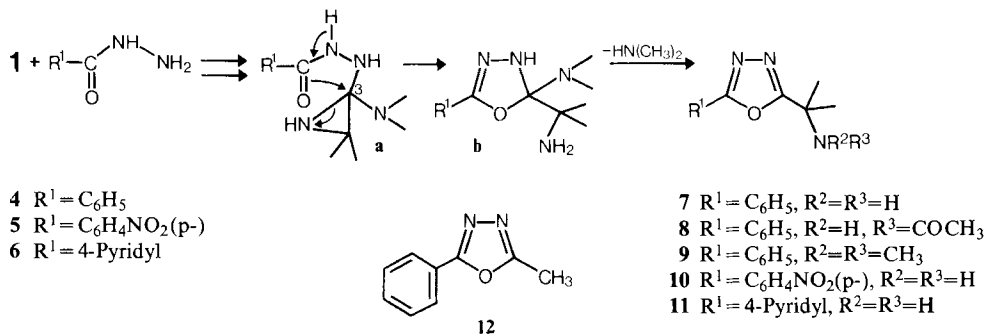
Schema 1



1. Reaktion von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1**) mit Benzohydrazid (**4**).** - Aus einer Lösung von **1** und Benzohydrazid (**4**) in Dimethylformamid (24 Std. bei 60°)¹⁾ entsteht unter Abspaltung von Dimethylamin in 73% Ausbeute Verbindung **7**, C₁₁H₁₃N₃O, vom Smp. 74-75° (Schema 2). Das Produkt weist im IR.-

¹⁾ Bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel betrug die Reaktionsdauer unter Rückflussbedingungen ca. 2½ Wochen.

Schema 2



Spektrum (KBr) NH-Banden bei 3386 und 3334 cm^{-1} auf; im Carbonylbereich absorbiert es nicht. Im 1H -NMR.-Spektrum ($CDCl_3$)²⁾ sind neben den Signalen der aromatischen Protonen des Benzolringes lediglich Singulette bei 1,93 (2 H) und 1,60 ppm (6 H) zu beobachten. Während letzteres der $(CH_3)_2C$ -Gruppierung zugeschrieben werden kann, weist die Lage des ersteren im Einklang zum IR.-Spektrum auf zwei NH-Protonen hin. Ihre Zugehörigkeit zu einem primären Amin kann durch Acetylierung desamins 7 zum *N*-substituierten Amid 8 und Methylierung von 7 zur Dimethylaminoverbindung 9 gezeigt werden (s. unten). Im UV.-Spektrum (Äthanol) von 7 liegt das Absorptionsmaximum bei 251 nm (4,29). Dieser Wert stimmt mit dem von Huisgen *et al.* [2] angegebenen Wert von 250 nm (4,27) für 2-Methyl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (12) gut überein. Für das Vorliegen eines in 2-Stellung alkylierten 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazols spricht auch das im Massenspektrum auftretende Fragment $C_6H_5CO^+$ bei m/e 105 [3].

Das Acetylierungsprodukt 8 vom Smp. 150–151° (s. exper. Teil) weist im IR.-Spektrum (KBr) NH-Banden bei 3300 und 3210 und eine Carbonylbande bei 1677 cm^{-1} auf, die zu einem *N*-substituierten Amid passen.

Die Methylierung desamins 7 zu 9 erfordert milde Bedingungen, da 1,3,4-Oxadiazole säuren- und basenempfindlich sind³⁾. Sie kann nach Borch & Hassid [5] mit Formalin und Natriumcyanoborhydrid in Acetonitril durchgeführt werden, wobei durch Zugabe von Eisessig ein nahezu neutrales Milieu eingehalten wird. Wie aus dem fast unveränderten UV.-Maximum bei 251 nm (4,26) hervorgeht, bleibt der 5-phenyl-2-alkylsubstituierte 1,3,4-Oxadiazol-Ring erhalten. Die *N*-Methylgruppen von 9 erscheinen im 1H -NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) als scharfes *s* bei 2,30 ppm. Im MS. treten Fragmente bei m/e 188 ($M^+ - CH_2 = N - CH_3$) und 86 ($(CH_3)_2C = N(CH_3)_2^+$) auf, welche auf die Gruppierung $(CH_3)_2N(CH_3)_2C$ hinweisen. Folglich besitzt der C(2)-Substituent in Verbindung 7 die Struktur $H_2N(CH_3)_2C$.

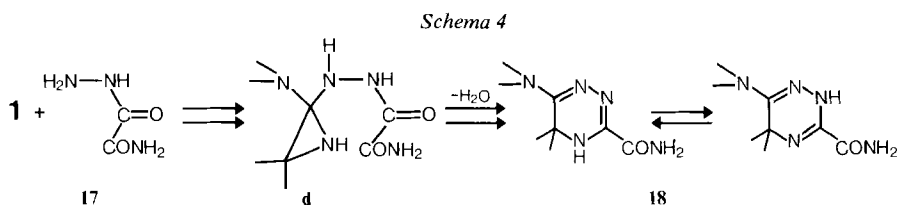
Aufgrund der spektroskopischen Daten und der Überführung in die Verbindungen 8 und 9 leiten wir für 7 die in Schema 2 angegebene Struktur ab. Die Ver-

2) Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezogen auf internes Tetramethylsilan (TMS); Kopplungskonstanten *J* in Hz; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quartett und *m* = Multiplett.

3) Vgl. [4] und dort zit. Lit.

Die Aminoester **15**⁴⁾ sind die isolierbaren Primärprodukte der Addition von Carbazinsäure-äthylester (**14**) an **1**. Auf den ersten Blick mag es erstaunlich sein, dass sich beide Isomere in der Schmelze (*ca.* 130°) oder in Dimethylformamid bei 70° zum Sekundärprodukt **16** cyclisieren. Die Reaktionsbedingungen scheinen jedoch für eine vorhergehende Isomerisierung zu dem im *Schema 3* angegebenen Isomeren **15**, welches die für eine Cyclisierung richtige Geometrie besitzt, auszureichen.

3. Reaktion von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2 H-azirin (1) mit Oxamohydrazid (17). - Eine Lösung von **17** und **1** in 2-Propanol wird 40 Std. auf 70° erhitzt. Aus dem Gemisch, welches noch 21% **17** enthält (*s. exper. Teil*), wird durch fraktionierte Kristallisation Verbindung **18**, C₈H₁₅N₅O, Smp. 172-173°, in 20proz. Ausbeute isoliert (*Schema 4*). Im IR.-Spektrum (KBr) von **18** sind NH-Banden bei 3456, 3330 und 3282 zu sehen. Absorptionen bei 1697, 1676 und 1623 cm⁻¹ weisen auf Amid- und (C=N)-Gruppen hin. Im ¹H-NMR.-Spektrum (DMSO-d₆) erscheinen breite Signale bei 10,3 und 7,8-7,3 ppm, welche zu HN-Protonen passen; zudem lassen sich Singulette bei 2,74 und 1,28 ppm der (CH₃)₂N- und (CH₃)₂C-Gruppe zuordnen. Im Massenspektrum deutet der Basispeak bei *m/e* 165 (*M*⁺ - CH₃ - NH₃) auf das Vorliegen eines *N*-unsubstituierten Amides hin. Mit diesen Daten im Einklang steht Struktur **18** (*Schema 4*). Ein möglicher Reaktionsmechanismus wird unter Kap. 5 angegeben.

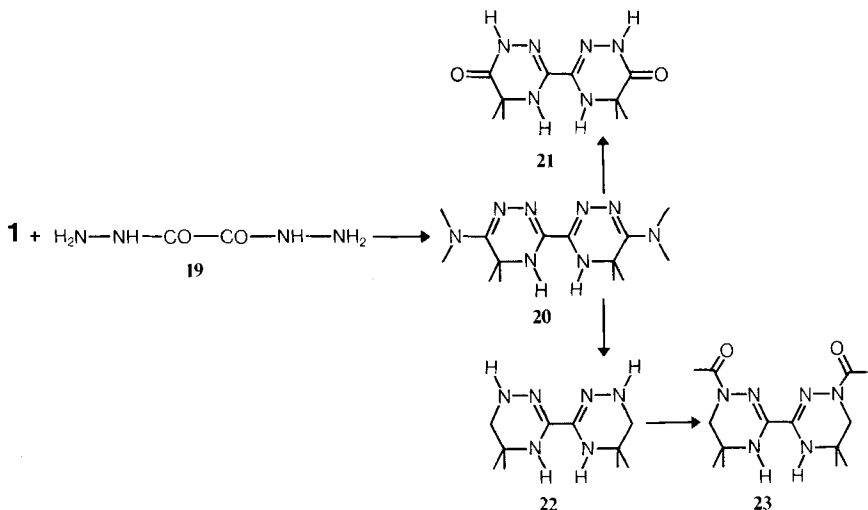


4. Reaktion von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2 H-azirin (1) mit Oxalodihydrazid (19). - Nach 18 Std. Rühren einer Suspension von Oxalodihydrazid (**19**) mit **1** in Dimethylformamid bei 70° wird Verbindung **20**, C₁₄H₂₆N₈, vom Smp. 241-242° erhalten (34%). Im IR.-Spektrum sind eine NH-Bande bei 3320 und (C=N)-Absorptionen bei 1624 und 1595 cm⁻¹ zu erkennen; letztere lässt sich auch einer NH-Schwingung zuordnen. Im ¹H-NMR.-Spektrum (CF₃COOH) sind lediglich Singulette bei 3,50 und 1,80 ppm zu sehen, welche auf die Anwesenheit protonierter Dimethylamino- bzw. geminaler C-Methylgruppen hinweisen. Die Substanz zeigt im UV.-Spektrum (Äthanol) ein Maximum bei 333 nm. Aufgrund dieser Daten postulieren wir für **20** die in *Schema 5* angegebene Struktur; sie wird durch die im folgenden beschriebenen Hydrolyse- und Hydrogenolyseversuche unterstützt.

Eine Lösung von **20** in 3 N HCl wird 18 Std. unter Rückfluss erhitzt; dabei fällt Verbindung **21** (C₁₀H₁₆N₆O₂) kristallin aus (36% Ausbeute). Im IR.-Spektrum (KBr)

⁴⁾ In *Schema 3* ist nur eines der beiden Isomeren gezeichnet.

Schema 5



sind NH-Banden bei 3404, 3230 und 3104 und eine (C=N)-Bande bei 1637 cm^{-1} zu finden. Zusätzlich tritt eine Absorption bei 1668 cm^{-1} auf, welche auf die Bildung eines *N*-substituierten Amides hinweist. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CF_3COOH) erscheint nur noch ein *s* bei 1,67 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$). Offenbar ist die Dimethylamino-Gruppe von **20** abgespalten worden und an ihre Stelle eine Carbonylfunktion getreten. Aus diesem Versuch lässt sich somit die Teilstruktur $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}=\text{N}$ für **20** ableiten.

Mehr Information liefert die katalytische Hydrierung mit Platin in Methanol/Eisessig. Dabei entsteht unter Dimethylamin-Abspaltung Verbindung **23**, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$, vom Smp. $275\text{--}276^\circ$. Im IR.-Spektrum (KBr) tritt neben der NH- (3336 cm^{-1}) und der (C=N)-Bande (1608 cm^{-1}) eine neue bei 1646 cm^{-1} auf, welche der Carbonylgruppe eines *N,N*-disubstituierten Amides zugeordnet werden kann. Hierzu passt auch das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{CDCl}_3$) bei 2,30 ppm erscheinende Singulett (CH_3CON). Weitere *s* sind bei 3,50 und 1,23 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$) zu finden; ersteres gehört zu zwei geminalen Protonen an einem C-Atom, dessen weitere Nachbar-Atome nicht mit Protonen verknüpft sind⁵⁾. Zu erwähnen bleibt noch ein breites Signal bei 6,40 ppm, welches bei Zusatz von D_2O zur Lösung kleiner wird und folglich eine HN-Gruppe anzeigt. Die angegebene Summenformel von **23** wird durch den bei *m/e* 308 liegenden Molekular-Ionenpik bestätigt.

Im Einklang mit den physikalischen Daten ist die in *Schema 5* angegebene Struktur **23**. Aus ihr lässt sich rückschliessend auch die Struktur von **20** ableiten: Die Hydrierung führt vorerst zur Sättigung der Gruppierung $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}=\text{N}$ von **20**; dann wird Dimethylamin hydrogenolytisch abgespalten (\rightarrow **22**) und schliesslich die neu entstandene Aminogruppe durch das Lösungsmittel acetyliert (\rightarrow **23**)⁶⁾.

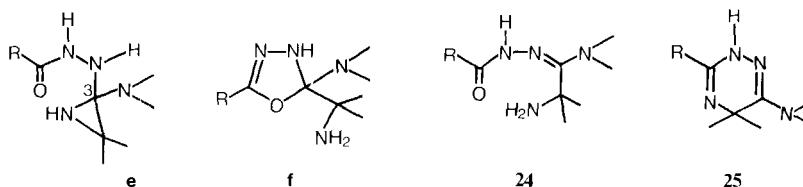
⁵⁾ Dies trifft sicher für Kohlenstoffatome zu.

⁶⁾ Die NMR.-Daten deuten auf eine Acetylgruppe an C(1) hin.

Bei den Verbindungen **20–23** sind jeweils mehrere tautomere Formen möglich; in *Schema 5* ist nur eine gezeichnet.

5. Diskussion. – Die hier beschriebenen offenkettigen Hydrazide und die beiden cyclischen Verbindungen Phthalo- und Maleohydrazid reagieren in verschiedener Weise mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**): Die Aroylhydrazine bilden unter Abspaltung von Dimethylamin 1,3,4-Oxadiazole. Carbazinsäure-äthylester (**14**) addiert sich lediglich an das Azirin **1**, wobei der 3-Ring geöffnet wird (\rightarrow **15**). Erst in einem weiteren Schritt wird unter den gegebenen Bedingungen Äthanol abgespalten (\rightarrow **16**). Oxamohydrazid (**17**) und Oxalodihydrazid (**19**) bilden unter Wasserabspaltung die 4,5-Dihydro-1,2,4-triazine **18** bzw. **20**. Ob hier unter milderer Bedingungen die zu **15** analogen Verbindungen **24** ($R = \text{CONH}_2$ bzw. Dimeres von **24**) isolierbar wären, wurde nicht untersucht (*Schema 6*). Schliesslich entstehen ebenfalls unter Wasserabspaltung aus den beiden oben genannten cyclischen Hydraziden die zwitter-ionischen Verbindungen **2** und **3** (*Schema 1*).

Schema 6



Es sollen nun mögliche Bildungsmechanismen von **7**, **15** und **18** besprochen werden⁷⁾. Wie in *Schema 2*, *3* und *4* angedeutet, entstehen wahrscheinlich vorerst ähnliche, instabile Zwischenprodukte, nämlich **a**, **c** bzw. **d**, die sich in der allgemeinen Formel **e** (*Schema 5*) nur im Rest R unterscheiden ($R = \text{Ar}$, OC_2H_5 bzw. CONH_2). In einem weiteren Schritt kann nun der 3-Ring durch die Amidgruppe unter intramolekularer Substitution an C(3) geöffnet werden, wobei das 1,3,4-Oxadiazolin-Derivat **f** entsteht. Im Falle der arylsubstituierten Verbindung ($R = \text{Aryl}$) bildet sich daraus unter Abspaltung von Dimethylamin ein stabiles 5-Aryloxadiazol (**7**, **10**, **11**). Aus den Verbindungen **f** mit $R = \text{OC}_2\text{H}_5$ und CONH_2 würden beim gleichen Vorgang eher instabile 1,3,4-Oxadiazol-Derivate entstehen [4] [7]. Offensichtlich öffnet sich hier aber der Oxadiazolin-Ring von **f** unter Bildung von **24** ($R = \text{OC}_2\text{H}_5$ ($=$ **15**) bzw. CONH_2), das sich anschliessend zu **25** (**16** bzw. **18**) cyclisieren kann. Nicht auszuschliessen ist ein direkter Übergang $e \rightarrow 24$. Es ist aber dann nicht verständlich, warum die arylsubstituierten Produkte **24** und/oder **25** ($R = \text{Aryl}$) bei der Reaktion von **1** mit **4**, **5** oder **6** nicht beobachtet werden.

Der Verfasser dankt Frl. Dr. *Grosjean* und den Herren Drs. *W. Arnold*, *G. Englert*, *W. Vetter* und Herrn *W. Meister* für die Aufnahme und Interpretation der IR-, UV-, NMR- und Massenspektren sowie Herrn Dr. *A. Dirscherl* für die Mikroanalysen.

⁷⁾ Der zu **2** und **3** führende Mechanismus ist in [1] erläutert.

Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Herrn R. Villard)

Allgemeine Bemerkungen. Kristalline Substanzen wurden in der Regel bei $25^{\circ}/10^{-2}$ Torr getrocknet; Smp. mit einem Apparat nach Dr. *Tottoli (Büchi)*; die Temperaturen sind korrigiert. - UV.-Spektrn (*Beckmann*-Gerät DK-2a) in 99proz. Äthanol; Angabe der Extremwerte in nm ($\log \epsilon$). - IR.-Spektrn (*Beckmann*-Gerät IR 9), wenn nicht anders vermerkt, in KBr; Angaben in cm^{-1} . - NMR.-Spektrn, s. Fussnote 2. Massenspektren (MS.) an einem *AEI*-Gerät MS 9 oder MS 902-DS 30; Angabe der Pike in *m/e* (rel. %); für hochaufgelöste Pike wird in Klammern der berechnete Wert angegeben. - Säulenchromatographie an Kieselgel 60 *Merck* der Korngrösse 0,063-0,2 mm. - Die Ausbeuten sind nicht optimiert.

1. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Benzohydrazid (4) zu 2-(1-Amino-1-methyläthyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (7). - Zu einer Lösung von 1,36 g (10 mmol) **4** in 8 ml abs. Dimethylformamid wurden unter Argonbegasung 2,2 ml (16,7 mmol) **1** getropft. Nach 24 Std. Rühren bei 60° wurde die Lösung bei $40^{\circ}/0,1$ Torr eingedampft. Das verbleibende Öl wurde mit Hexan gewaschen und mit Methylenchlorid/Äther kristallisiert: 1,49 g (73,3%) **7** vom Smp. $74-75^{\circ}$. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 251 (4,29). - IR.: 3386, 3334 (NH_2), 1611, 1593, 1564, 1554, 1497, 1485. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 8,2-7,8 (*m*, 2 arom. H); 7,6-7,2 (*m*, 3 arom. H); 1,93 (*s*, H_2N); 1,60 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). - MS.: 203 (M^+ , 4), 188 ($M^+ - \text{CH}_3$, 100), 147 (45), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 22), 77 (22).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (203,24) Ber. C 65,01 H 6,45 N 20,68% Gef. C 65,07 H 6,60 N 20,62%

Analog (48 Std. Rühren bei RT.) wurden *p*-Nitrobenzohydrazid (**5**) bzw. Isonicotinohydrazid (= «Isoniazid») (**6**) mit **1** zu 2-(1-Amino-1-methyläthyl)-5-(*p*-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazol (**10**) bzw. 2-(1-Amino-1-methyläthyl)-5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol (**11**) umgesetzt. **10** wurde aus Dimethylformamid kristallisiert und 16 Std. bei $50^{\circ}/10^{-2}$ Torr getrocknet. Smp. $164-164,5^{\circ}$, Ausbeute 71%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (248,24) Ber. C 53,22 H 4,87 N 22,57% Gef. C 53,26 H 4,80 N 22,78%

11 wurde aus 2-Propanol kristallisiert und 16 Std. bei $50^{\circ}/10^{-2}$ Torr getrocknet. Smp. $111-112^{\circ}$, Ausbeute 91%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (204,23) Ber. C 58,81 H 5,92 N 27,43% Gef. C 59,00 H 5,89 N 27,70%

1.1. *Acetylierung von 7.* Ein Gemisch von 203 mg (1 mmol) **7**, 200 mg Natriumhydrogencarbonat, 2 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml Chloroform wurde $\frac{1}{4}$ Std. bei RT. gerührt, mit Na_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Übliches Aufarbeiten und Kristallisation aus Äther ergaben 200 mg (81%) 2-(1-Acetamido-1-methyläthyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (**8**) vom Smp. $150-151^{\circ}$. - IR.: 3300 und 3210 (NH), 1677 (Amid-carbonyl). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 8,1-7,8 (*m*, 2 arom. H); 7,6-7,3 (*m*, 2 arom. H); 6,5 (HN); 2,00 (*s*, CH_3CO); 1,80 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). - MS.: 245 (M^+ , 28), 230 ($M^+ - \text{CH}_3$, 10), 202 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 36), 188 ($230 - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, 100), 186 ($M^+ - \text{CH}_3\text{CONH}_2$, 58), 147 (38), 135 (73), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 72), 77 (C_6H_5 , 72), 58 (73), 43 (CH_3CO^+ , 78).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (245,28) Ber. C 63,66 H 6,16 N 17,13% Gef. C 63,78 H 6,17 N 17,40%

1.2. *Methylierung von 7.* 406 mg (2 mmol) **7** und 1,6 ml Formalin (=35proz. wässrige Formaldehyd-Lösung) wurden in 10 ml Acetonitril gelöst. 375 mg (6 mmol) Natriumcyanoborhydrid wurden innert 10 Min. bei 25° eingerührt. Nach weiteren 15 Min. wurde der pH-Wert der Lösung während 45 Min. durch Zutropfen von Eisessig (total 0,8 ml) bei 7 gehalten. Hierauf wurde die klare Lösung eingedampft, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten wurden 0,45 g Öl erhalten, welches durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol 49:1) gereinigt wurde: 310 mg (67%) 2-[1-(Dimethylamino)-1-methyläthyl]-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol (**9**) als farbloses Öl. - UV.: 251 (4,26); - IR. (CHCl_3): 2800 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 8,1-7,9 (*m*, 2 arom. H); 7,6-7,3 (*m*, 3 arom. H); 2,30 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,62 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

- MS.: 216,1131 (216,1136, $M^+ - \text{CH}_3$, 25), 188,0939 (188,0949, $M^+ - \text{CH}_3 - \text{N}=\text{CH}_2$, 100), 173,0715 (173,0714, $M^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_3 - \text{N}=\text{CH}_2$, 11), 105,0342 (105,0340, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$, 37), 86,0947 (86,0970, $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$, 38).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (231,30) Ber. C 67,51 H 7,41 N 18,17% Gef. C 67,52 H 7,43 N 18,35%

1.3. *Umsetzung von α -Aminoisobuttersäure (13) mit Benzohydrazid (4) zu 7.* Eine Suspension von 930 mg (9 mmol) **13**, 1020 mg (9 mmol) **4** und 1,28 g Phosphorpentoxid in 7 ml Phosphoroxychlorid wurde 3 Std. bei 90° gehalten und dann auf Eis gegossen. Es wurde mit Na_2CO_3 alkalisch gestellt (pH 8) und mit Methylchlorid extrahiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten wurde das Produkt ins Hydrochlorid übergeführt und zuerst aus 2-Propanol, dann aus 2-Propanol/Methanol umkristallisiert: 0,60 g (28%) **7** · HCl von Smp. 224–225°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ Ber. C 55,12 H 5,89 N 17,53 Cl 14,79%
(239,71) Gef. „ 55,07 „ 5,90 „ 17,45 „ 14,77%

Aus dem Hydrochlorid von **7** wurde die Base freigesetzt, welche mit der aus **1** und **4** erhältlichen Verbindung **7** (s. oben) identifiziert wurde.

2. *Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Carbazinsäure-äthylester (14) zu 6-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3(2H)-on (16).* - 10,4 g (0,1 mol) **14** wurden mit 80 ml 2-Propanol und 13,2 ml (0,1 mol) **1** versetzt. Die Lösung wurde 48 Std. bei 70° gerührt. Mit der Zeit bildeten sich Kristalle, welche filtriert und aus 2-Propanol/Methylenchlorid umkristallisiert wurden: 14,7 g (86%) **16** vom Smp. 256–258° nach 22 Std. Trocknen bei $50^\circ/10^{-2}$ Torr. - IR.: 3222 (NH), 1685 (C=O), 1609 (C=N). - ¹H-NMR. (DMSO- d_6): 9,13 (br., HN); 6,97 (br., HN); 2,63 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,32 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). - ¹H-NMR. (90 MHz, FT.; CDCl_3): 7,40 (br., HN); 5,73 (br., HN); 2,72 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,45 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). - MS.: 170 (M^+ , 100), 155 ($M^+ - \text{CH}_3$, 66), 71 (69), 57 (59), 44 (47), 42 (67).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ (170,22) Ber. C 49,40 H 8,29 N 32,92% Gef. C 49,60 H 8,45 N 32,68%

In einem weiteren Versuch wurde der Ansatz nach 16 Std. Rühren bei RT. aufgearbeitet. Neben **16** wurden 100 mg (8%) 3-[2-Amino-1-(dimethylamino)-2-methylpropyliden]carbazinsäure-äthylester (**15**; Isomerengemisch) vom Smp. 108–111° erhalten. - IR.: 3344, 3284 (NH, NH_2), 1740 (N-COO), 1611 und 1586 (C=N, NH_2), 1497 (Amid-II-Bande), 1260 (C-O-C). - ¹H-NMR. (CDCl_3): ca. 8 (HN); 4,26 und 4,21 (2qa, je $J=7$, 3:1, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,73 und 2,63 (2s, 3:1, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,6 (H_2N); 1,48 und 1,38 (2s, 1:3, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1,33 und 1,31 (2t, je $J=7$, 3:1, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). - MS.: 216 (M^+ , <1), 159 ($M^+ - (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NH}$, 16), 58 ($[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NH}_2]^+$, 100).

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (216,29) Ber. C 49,98 H 9,32 N 25,90% Gef. C 50,11 H 9,16 N 26,16%

15 liess sich in der Schmelze bei 130° ($1\frac{1}{2}$ Std.) zu **16** cyclisieren. Das Produkt wurde mittels Smp. und Misch-Smp. mit dem aus **1** und **14** bei 70° erhaltenen Produkt identifiziert.

3. *Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Oxamohydrazid (17) zu 6-(Dimethylamino)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-carboxamid (18).* - 412 mg (4 mmol) **17** wurden in 20 ml 2-Propanol suspendiert und mit 1,05 ml (8 mmol) **1** versetzt. Nach 40 Std. Rühren bei 70° wurden 85 mg (21%) **17** abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal aus 2-Propanol/Äther kristallisiert: 155 mg (20%) **18** vom Smp. 172–173°. - IR.: 3456, 3330 und 3282 (NH, NH_2), 1697, 1676 und 1623 (C=O, C=N), 1581, 1507. - ¹H-NMR. (DMSO- d_6): 10,3 (br., HN); 7,8–7,3 (m, H_2N); 2,74 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1,28 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). - MS.: 197 (M^+ , 54), 182 ($M^+ - \text{CH}_3$, 99), 165 ($M^+ - \text{CH}_3 - \text{NH}_3$, 100), 83 (91), 71 (60).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ (197,24) Ber. C 48,72 H 7,67 N 35,51% Gef. C 48,89 H 7,66 N 35,40%

4. *Reaktion von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit Oxalodihydrazid (19) zu 6,6'-Bis(dimethylamino)-5,5,5',5'-tetramethyl-4,4',5,5'-tetrahydro-3,3'-bi[1,2,4]triazin (20).* - Eine Suspension von 11,8 g (100 mmol) **19** in 150 ml Dimethylformamid wurde mit 54,5 ml (415 mmol) **1** versetzt und

18 Std. bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das unlösliche Material filtriert, mit 2-Propanol gewaschen und aus Methylenchlorid/2-Propanol umkristallisiert: 10,5 g (34%) **20** vom Smp. 241–242° nach 5 Std. Trocknen bei 40°/10⁻² Torr. - UV.: 333 (4,2). - IR.: 3320 (NH), 1624 und 1595 (C=N). - ¹H-NMR. (CF₃COOH): 3,50 (s, 2(CH₃)₂N); 1,80 (s, 2(CH₃)₂C). - MS.: 306 (M⁺, 9), 291 (M⁺ - CH₃, 100).

C₁₄H₂₆N₈ (306,42) Ber. C 54,88 H 8,55 N 36,57% Gef. C 54,87 H 8,41 N 36,49%

4.1. *Hydrolyse von 20 zu 5,5,5',5'-Tetramethyl-4,4',5,5'-tetrahydro-3,3'-bi[1,2,4]triazin-6,6'(1H,1'H)-dion (21)*. Eine Lösung von 153 mg (0,5 mmol) **20** in 5 ml 3N HCl wurde 18 Std. bei 100° gehalten. Es bildeten sich weisse Kristalle, die nach dem Abkühlen abfiltriert und nacheinander mit Wasser, 2-Propanol und Äther gewaschen wurden. Nach 22 Std. Trocknen bei 40°/10⁻² Torr wurden 45 mg (36%) **21** von Smp. > 300° erhalten. - IR.: 3404, 3230 und 3104 (NH), 1668 (C=O), 1637 (C=N). - ¹H-NMR. (CF₃COOH): 1,67 (s, 2(CH₃)₂C). - MS.: 252 (M⁺, 24), 237 (M⁺ - CH₃, 100), 209 (M⁺ - CH₃ - CO, 9).

C₁₀H₁₆N₆O₂ (252,28) Ber. C 47,61 H 6,39% Gef. C 47,69 H 6,38%

4.2. *Katalytische Hydrierung von 20 in Methanol/Eisessig zu 1,1'-Diacetyl-5,5,5',5'-tetramethyl-1,1',4,4',5,5',6,6'-octahydro-3,3'-bi[1,2,4]triazin (23)*. 306 mg (1 mmol) **20** wurden in 50 ml Methanol/Eisessig 3:2 über 200 mg Platinoxid hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt (pH ≈ 10) und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther wurden 75 mg (24%) **23** vom Smp. 275–276° erhalten. - IR.: 3336 (NH), 1646 (Amid-carbonyl), 1608 (C=N). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆/CDCl₃): 6,40 (HN); 3,50 (br. s, CH₂); 2,30 (s, CH₃CO); 1,23 (s, (CH₃)₂C). - MS.: 308 (M⁺, 63), 293 (M⁺ - CH₃, 100).

C₁₄H₂₄N₆O₂ (308,39) Ber. C 54,53 H 7,84 N 27,25% Gef. C 54,23 H 7,99 N 27,23%

Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind die Verbindungen **7**, **8** und **10** von S. Chaloupka & H. Heimgartner in *Chimia* 32, 322 (1978) beschrieben worden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Link, K. Bernauer, S. Chaloupka, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv.* 61, 2116 (1978).
- [2] R. Huisgen, J. Sauer, H. J. Sturm & J. H. Markgraf, *Chem. Ber.* 93, 2106 (1960).
- [3] J. L. Cotter, *J. chem. Soc.* 1964, 5491; *idem*, *ibid.* 1965, 6842.
- [4] A. Hetzheim & K. Möckel, *Adv. heterocycl. Chemistry* 7, 183–224 (1966).
- [5] R. F. Borch & A. I. Hassid, *J. org. Chemistry* 37, 1673 (1972).
- [6] L. G. Behr, in 'Five and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen', Vol. 17 von 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Ed. R. H. Wiley, Wiley (Interscience) 1962, S. 265.
- [7] A. P. Grekov & R. S. Azen, *Ž. obšč. Chim.* 31, 407 (1961).