

Über die Cyclisierung von 5-Methyl-3-pyrazolyldiazonocyanacetylcarbamidsäureäthylester

Cyclisierungsreaktionen von Hydrazonen, 4. Mitt.¹

Von

J. Slouka, V. Bekárek und J. Kubatá

Aus der Abteilung für Organische Chemie und Biochemie des Instituts für Analytische und Organische Chemie der Palacký-Universität, Olomouc, ČSSR

(Eingegangen am 12. Februar 1974)

Cyclisation of Ethyl 5-Methyl-3-pyrazolyldiazonocyanacetylcarbamidate

By coupling 5-methylpyrazole-3-diazonium chloride with ethyl cyanoacetylcarbamidate, ethyl 5-methyl-3-pyrazolyldiazonocyanacetylcarbamidate (**1**) has been prepared. Alkaline cyclisation of **1** yields 2-(5-methyl-3-pyrazolyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile (**2**), while thermal cyclisation yields ethyl 4-amino-7-methyl-pyrazolo[3,2-*c*]-[1,2,4]-triazine-3-carbonyl-carbamidate (**3**). On further cyclisation of **3**, 8-methylpyrazolo[3,2-*c*]pyrimido[4,5-*e*][1,2,4]-triazine-2,4(1*H*, 3*H*)-dione (**4**) is obtained.

Es wurde vor etwa zehn Jahren festgestellt², daß die Aryldiazonocyanacetylcarbamidsäureester sich ganz einfach zu den entsprechenden 1-Aryl-azauracilen cyclisieren lassen. Einige Jahre später haben *Partridge* und *Stevens*³ eine einfache Cyclisierung von 3-Pyrazolyldiazonocyanessigsäureester zu dem entsprechenden Derivat des 4-Amino-pyrazolo[3,2-*c*]-1,2,4-triazins beschrieben. Eine analoge Cyclisierung des 5-Methyl-3-pyrazolyldiazonocyanacetylcarbamidsäureäthylesters (**1**), den wir mit guter Ausbeute durch Kupplung von 5-Methylpyrazol-3-diazoniumchlorid mit Cyanacetylcarbamidsäureäthylester gewonnen haben, kann nach 2 Richtungen verlaufen, und zwar entweder unter Bildung des „6-Azauracil“-cyclus oder unter Bildung des Pyrazolo[3,2-*c*]triazin-ringsystems. Wir haben nun festgestellt, daß die Cyclisierung nach beiden Richtungen durchführbar ist.

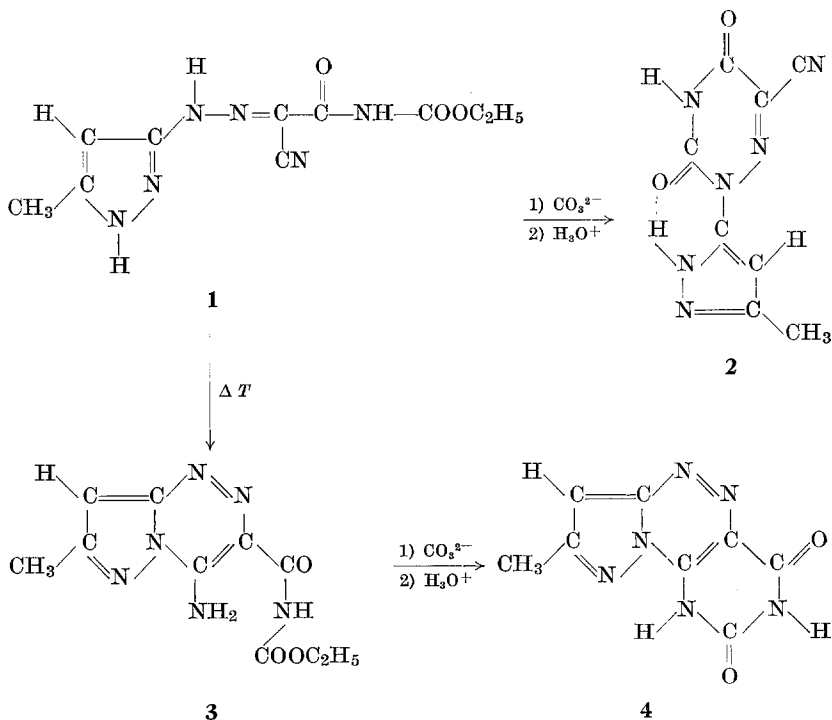
Die alkalische Cyclisierung des Hydrazons **1** unter Erwärmen mit wäßriger Natriumcarbonatlösung lieferte (nach Ansäuern) 2-(5-Methyl-3-pyrazolyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (**2**).

Die angeführte tautomere Form dieser Verbindung wurde durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gestützt, da der hochliegende Wert der N—H-Bindung einen klaren Nachweis der intramolekularen Wasserstoffbindung zwischen der N—H- und O=C-Gruppe bildet. Diese Wasserstoffbrücke bleibt auch in *DMSO* erhalten.

Durch Erwärmen in Alkohol wird das Hydrazon **1** zum 4-Amino-7-methyl-pyrazolo[3,2-*c*][1,2,4]-triazin-3-carbonyl-carbamidsäureäthylester (**3**) cyclisiert. Diese Cyclisierung tritt so leicht ein, daß man das Hydrazon **1** nicht unverändert aus Äthanol (oder anderen Lösungsmitteln) umkristallisieren kann.

Für die angeführte tautomere Form dieses Pyrazolotriazins **3** sprechen im IR-Spektrum die mittelstarken Absorptionsbanden der asymmetrischen sowie symmetrischen Valenzvibration der NH_2 -Gruppe. Dieser Befund stimmt mit den Resultaten von *Partridge* und *Stevens*³ völlig überein.

Durch Erwärmen über den Schmelzpunkt, oder in wäßriger Natriumcarbonatlösung (mit nachfolgendem Ansäuern) kommt es beim Pyrazolotriazin **3** zur Schließung eines Pyrimidinringes, so daß 8-Methyl-pyrazolo[3,2-*c*]pyrimido[4,5-*e*][1,2,4]-triazin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion (**4**) erhalten wird.

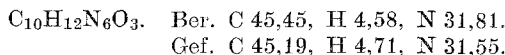


Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler—Boëtius*-Heizmikroskop bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit dem UR-20 (Carl Zeiss, Jena) Spektrophotometer (Nujol, CHCl_3 -Lösung) aufgenommen. Die Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte mit dem Varian A 60 A unter Verwendung von *TMS* als innerem Standard.

5-Methyl-3-pyrazolylhydrazonocyanacetylcarbamidsäureäthylester (1)

In eine Lösung von 400 mg (4,1 mMol) 3-Amino-5-methylpyrazol⁴ in 4 ml 37proz. HCl + 10 ml Eiswasser wurde die konz. Lösung von 280 mg (4 mMol) NaNO_2 in Eiswasser zugetropft. Die Diazoniumsalzlösung wurde nach 10 Min. unter Rühren und Außenkühlung portionenweise in ein Gemisch von Eis, 800 mg (5,1 mMol) Cyanacetylcarbamidsäureäthylester⁵, 12 g $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ und 200 ml Eiswasser eingetragen. Der hellgefärbte kristalline Niederschlag wurde nach 5 Stdn. abgesaugt, mehrmals mit Wasser durchgewaschen und bei Zimmertemp. an der Luft getrocknet. 905 mg (80,2% d. Th.) Monohydrat, Schmp. 106—108 °C; erstarrt wieder, schmilzt bei 205—208 °C, erstarrt über 215° von neuem, und schmilzt nicht bis 360 °C. Gibt im Vak. über KOH quantitativ ein Wassermolekül ab.

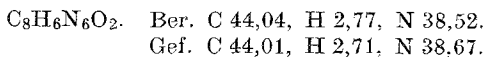


IR (Nujol, cm^{-1}): 439 w, 512 w, 525 m, 660 w, 696 m, 724 m, 747 w, 776 m, 804 m, 873 w, 928 m, 1031 s, 1126 sh, 1156 w, 1180 m, 1122 m, 1336 m, 1384 s, 1450 s, 1477 s, 1569 m, 1595 w, 1770 s, 2220 m.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -*DMSO*, δ , ppm): 1,25; 4,16; 2,20; 6,17; 10,12.

2-(5-Methyl-3-pyrazolyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitril (2)

Das Gemisch von 264 mg (1 mMol) **1**, 160 mg (1,5 mMol) Na_2CO_3 und 6 ml Wasser wurde erst 10 Min. bei der Zimmertemp. gerührt, dann 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wurde mit Essigsäure angesäuert, die Kristalle nach einigen Stdn. abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Ausb. 160 mg **2** (73,3% d. Th.); aus Wasser fast farblos. Nadeln, Schmp. 298—300 °C.



IR (Nujol, cm^{-1}): 445 m, 456 m, 493 w, 597 s, 645 w, 750 s, 783 s, 826 m, 972 s, 1040 m, 1075 w, 1124 m, 1150 w, 1206 m, 1246 m, 1284 m, 1320 m, 1385 s, 1450 s, 1475 s, 1584 m, 1725 s, 2250 w, 3185 w, 3240 m, 3450 m.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -*DMSO*, δ , ppm): 1,20; 2,27; 4,22; 6,20; 12,85.

4-Amino-7-methyl-pyrazolo[3,2-c][1,2,4]-triazin-3-carbonylcarbamidsäureäthylester (3)

Die Lösung von 264 mg (1 mMol) **1** in 25 ml Äthanol wurde 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, dann eingengt und abgekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig Äthanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 235 mg

(88,7% d. Th.) **3**. Schmp. 208—210 °C; bei 215 °C erstarrt die Schmelze wieder und schmilzt nicht bis 360 °C.

$C_{10}H_{12}N_6O_3$. Ber. C 45,45, H 4,58, N 31,81.
Gef. C 45,34, H 4,63, N 32,00.

IR (Nujol, cm^{-1}): 565 m, 582 m, 660 m, 710 w, 727 m, 775 w, 823 w, 850 w, 891 w, 975 w, 1045 m, 1096 w, 1169 m, 1265 sh, 1295 m, 1385 s, 1450 s, 1475 s, 1575 m, 1631 m, 1691 m, 1733 m, 3180 m, 3260 w, 3345 m.

IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 1578, 1627, 1695, 1781, 3340, 3370, 3472.

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ , ppm): 1,27; 2,54; 4,19; 6,86; 8,90; 9,16; 10,32.

8-Methyl-pyrazolo[3,2-c]pyrimido[4,5-e][1,2,4]-triazin-2,4(1H, 3H)-dion (4)

Das Gemisch von 264 mg (1 mMol) **3**, 200 mg Na_2CO_3 und 30 ml Wasser wurde 15 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt; die Lösung wurde filtriert und mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert. Der hellgelbe kristalline Niederschlag wurde nach einigen Stdn. abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Ausb. 210 mg (96,3% d. Th.) **4**; Schmp. > 360 °C.

$C_8H_6N_6O_2$. Ber. C 44,04, H 2,77; N 38,52.
Gef. C 43,97, H 2,92, N 38,78.

IR (Nujol, cm^{-1}): 435 m, 467 m, 530 m, 555 m, 585 m, 645 w, 690 w, 725 m, 735 m, 781 m, 830 sh, 862 m, 918 w, 975 w, 1008 w, 1042 m, 1190 m, 1270 m, 1383 s, 1450 sh, 1475 s.

1H -NMR (d_6 -DMSO, δ , ppm): 2,56; 7,18; 11,76.

Literatur

- ¹ **3**. Mitt.: J. Slouka und P. Peč, Mh. Chem. **103**, 1444 (1972).
- ² J. Slouka, Mh. Chem. **94**, 258 (1963).
- ³ M. W. Partridge und M. F. G. Stevens, J. Chem. Soc. C **1966**, 1127.
- ⁴ M. J. S. Dewar und F. E. King, J. Chem. Soc. **1945**, 114.
- ⁵ M. R. Atkinson, G. Shaw und R. N. Warrener, J. Chem. Soc. **1956**, 4118.

Doz. Dr. J. Slouka
Institut für Analytische und
Organische Chemie
Palacký-Universität
Leninova 8
Olomouc
ČSSR