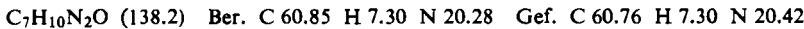


auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Entleeren des Rohres wird das noch ammoniak-haltige Wasser i. Vak. abdestilliert; den krist. Rückstand kristallisiert man nach dem Trocknen auf Ton einmal aus Benzol und dreimal aus Aceton um. Man erhält so farblose Blättchen vom Schmp. 152–154°, Ausb. 5.5 g (92% d. Th.). Leicht löslich in Wasser, Methanol, schwer in Äther und Petroläther.

Löst man *V* in sehr wenig warmem Wasser, so kristallisiert beim Abkühlen das *Monohydrat* aus. Schmp. 90–94°. Dieses liefert aus Aceton die wasserfreie Verbindung. Der Hydratwassergehalt wird wie unter 4. bestimmt. 3.152 g ergeben 0.35 ccm H₂O (20°). Ber. H₂O 11.54, gef. 11.11.



Pikrat: Schmp. 160–161° (aus Äthanol).

6. *5-Hydroxy-4,6-dimethyl-2-phenyl-pyrimidin (VI):* 4.5 g (0.022 Mol) *III* werden mit 30 ccm einer konz. wäßrigen Ammoniaklösung 8 Stdn. (einschl. Anheizzeit von 3 Stdn.) in einem Bombenrohr auf 180° erhitzt und analog 4. aufgearbeitet. Aus Wasser umkristallisiert, schmelzen die farblosen Nadeln bei 152–153°. Ausb. 4.1 g (91% d. Th.). Die Verbindung vermag kein Hydrat zu bilden.



Pikrat: Schmp. 175–177.5° (aus Äthanol).

ALFRED DORNOW und JÜRGEN HELBERG

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXIV¹⁾

Darstellung und *ortho*-Kondensation einiger 4,5-disubstituierter 1,2,3-Triazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 8. April 1960)

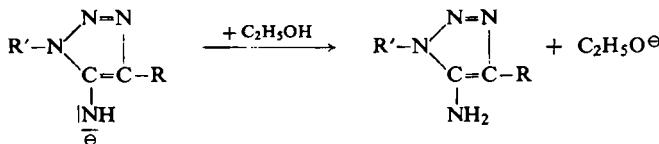
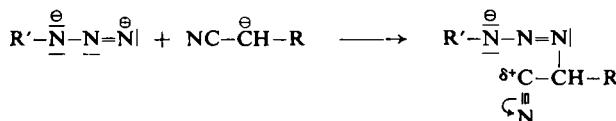
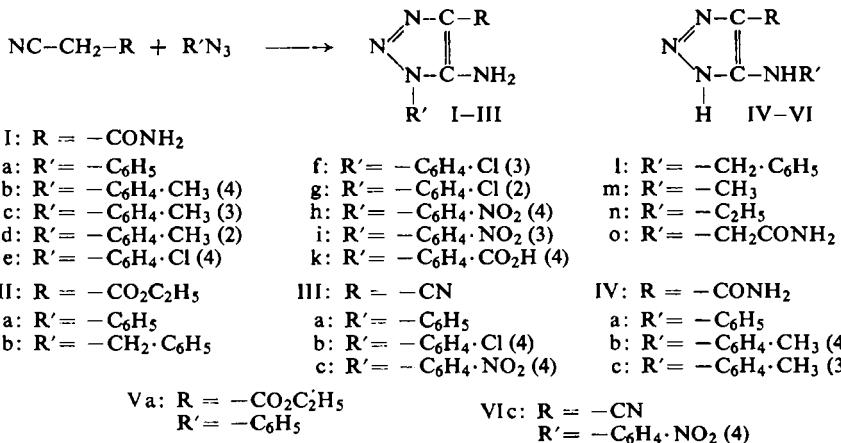
Cyanacetamid, Cyanessigester oder Malodinitril bilden mit Aziden 1,2,3-Triazole, die zur *ortho*-Kondensation befähigt sind. Die *o*-Amino-carbonsäureamide und -ester dieser Triazole lassen sich mit Formamid oder Orthoameisensäureester zu 1,2,3-Triazolo[5,4-d]pyrimidinen umsetzen.

Durch Umsetzung von Azidoverbindungen mit Cyanacetamid, Cyanessigester oder Malodinitril in Gegenwart von Natriummethylat oder -äthylat konnten 1,2,3-Triazole (*I*–*III*) erhalten werden, die an benachbarten Kohlenstoffatomen einerseits eine Aminogruppe, andererseits eine Amid-, Ester- oder Nitrilgruppe besitzen.

Bei dieser Reaktionsfolge addiert sich das Azid mit dem endständigen N-Atom elektrophil an das durch den basischen Katalysator gebildete Carbeniat der Cyan-

¹⁾ XXIII. Mitteil.: A. DORNOW und H. HELL, Chem. Ber. 93, 1998 [1960], vorstehend.

Komponente, worauf Cyclisierung und Protonierung zur Aminogruppe folgen, unter Regenerierung des Katalysators. Ganz im Sinne dieser Vorstellung erschweren



elektronenabstoßende Substituenten R' im Azid, z. B. Alkylreste, die Umsetzung, während elektronenanziehende, z. B. Aryle, sie erleichtern. Elektronensaugende Kernsubstituenten wie Cl, NO₂ oder COOH erwirken fast quantitative Ausbeute, während Alkyle sie verringern.

Längeres Erhitzen war bei der Kondensation von Benzylazid mit Cyanacetamid erforderlich, wie bereits J. R. E. HOOVER und A. R. DAY²⁾ feststellten. Hier ist der Übergang zu den schwer umzusetzenden rein aliphatischen Aziden erkennbar.

Während diese Autoren bei der Umsetzung von Malodinitril mit Benzylazid drei Stoffe nebeneinander erhielten, konnten wir bei der Umsetzung von Malodinitril mit den aufgeführten Arylaziden nur die Nitrile III isolieren. Für den eindeutigen Verlauf der Reaktion ist es wichtig, sehr reine Ausgangsprodukte einzusetzen.

Einige der dargestellten arylsubstituierten Triazole lagern sich in der Schmelze (sehr rasch) oder durch Behandeln mit überschüssigem Pyridin, Natriumalkoholat oder alkoholischer Kaliumhydroxydlösung in der Hitze, wohl unter intermediärer Ringöffnung, in isomere Formen (IV–VI) um, was bereits von O. DIMROTH³⁾ und

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 5832 [1956].

³⁾ O. DIMROTH, Liebigs Ann. Chem. **364**, 183 [1909].

später von anderen Forscherkreisen beobachtet wurde. Bei den tolylsubstituierten Verbindungen IVb und c war die Umlagerung gegenüber dem unsubstituierten Phenylderivat IVa erschwert.

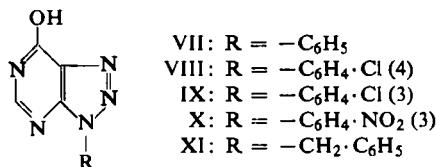
Das in Methanol-Lösung aufgenommene UV-Spektrum von Ic zeigt einen deutlichen Unterschied zu dem des isomeren Umlagerungsproduktes IVc.

Der Einfluß des Substituenten an C-4 auf die Isomerisierung läßt sich aus den bisherigen Untersuchungen nicht klären. Ester- und Amidgruppierung scheinen jedenfalls keine große unterschiedliche Wirkung zu zeigen.

Eine Umlagerung der Triazole Id-o, IIb, IIIa und b war trotz Variation der Lösungsmittel und Steigerung der Reaktionszeit (1–70 Std.) nicht zu erreichen, auch nicht in der Schmelze. Das 5-Anilino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (IVa) und das isomere 1-Phenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ia) lieferten mit Acetanhydrid das gleiche Acetylprodukt. Dieses ist ein Abkömmling der Anilinoform, da es sich mit Natriumcarbonat leicht zu 5-Anilino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid verseifen ließ. Durch Kontrollversuche wurde erwiesen, daß sich Ia durch Erhitzen mit Natriumcarbonat nicht in die Anilinoform umwandelt. Die Aminoform muß sich also in dem heißen Acetanhydrid in die Anilinoform umgelagert haben. Diese Beobachtungen bestätigen die Befunde von O. DIMROTH³⁾ beim 5-Anilino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-äthylester.

1.2.3-Triazolo-pyrimidine

Durch Umsetzung der beschriebenen 1-Aryl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amide bzw. -ester mit Formamid oder Orthoameisensäureester gelang in meist guter Ausbeute die Synthese 1-aryl-substituierter 1.2.3-Triazolo[5.4-d]pyrimidine, die dem Hypoxanthin verwandt sind:



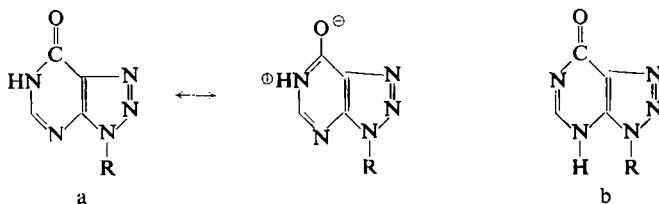
Die Verbindungen VII und VIII wurden als mögliche Purinantagonisten auf ihre cytostatische Wirkung untersucht; sie erwiesen sich aber als wirkungslos.

Bei der Umsetzung des 5-Anilino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amids (IVa) mit Formamid entstand das gleiche Produkt wie mit dem isomeren Triazolderivat Ia. Daraus ergibt sich die Frage, ob der Phenylrest R ein Substituent des Triazol- oder des Pyrimidinringes ist. Wir vermuten, daß es sich bei R um einen Triazol-Substituenten handelt, da zur Isomerisierung von Ia immerhin eine 4stdg. Behandlung mit siedendem Pyridin erforderlich war, und die Umsetzung der anderen 1-Aryl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amide (Ie, f, i und R' = $-CH_2\cdot C_6H_5$) mit Formamid, bei denen keine intramolekulare Umlagerung in ein Anilinoprodukt festgestellt werden konnte, bei guter Ausbeute ähnlich verlief. Man kann annehmen, daß sich in dem polaren Formamid bei erhöhter Temperatur ein Gleichgewicht zwischen den beiden Isomeren I und IV einstellt, das durch Bildung des 1-substituierten 1.2.3-

Triazolo-pyrimidins immer mehr in Richtung auf I verschoben wird, bis schließlich alles Triazol kondensiert worden ist.

Würde bei der Kondensation der Anilinoverbindung die Rückbildung zum Amino-isomeren nicht eintreten, so müßte ein Triazolo-pyrimidin nebenstehender Konstitution entstehen. *N*-substituierte Dihydropyrimidone sind aber bisher nicht bekannt.

Bei der Reaktion von Ia mit Orthoameisensäureester in Acetanhydrid bildet sich das gleiche Triazolo-pyrimidin (VII) wie mit Formamid. Es ist daher anzunehmen, daß der Ringschluß schneller erfolgt als die Acetylierung des durch Umlagerung entstehenden Anilinoproduktes IVa. Die Acetylierung von Ia und IVa mit Acetanhydrid ergibt nämlich nur – wie schon erwähnt – das Acetylprodukt der Anilinostruktur. Zur endgültigen Aufklärung der Konstitution als 9-Aryl-6-hydroxy-8-aza-purine war noch zu entscheiden, ob diese Verbindungen vorwiegend in der Hydroxy- oder in der tautomeren Oxo-Form vorliegen. Neben der Hydroxy- sind die Oxo-Strukturen a und b denkbar:



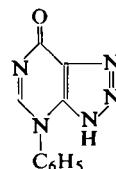
Das 9-Phenyl-6-hydroxy-8-aza-purin (VII) wurde daraufhin untersucht. Es erwies sich als unlöslich in kalter, als sehr schwer löslich in siedender 2*n* NaOH. Entsprechend verhält sich das 7.9-Dimethyl-purinon-(8)⁴⁾ in Natriumhydroxydlösung. Diese Verbindung besitzt eine fixierte Oxostruktur. So kann man schon aus der Lösigkeits-eigenschaft auch in unserem Falle bei VII auf eine Oxostruktur schließen. Diese Annahme wird gestützt durch das Infrarotspektrum, das eine ausgeprägte CO-Bande nahe 1700/cm zeigt. Diese weist auf das Vorliegen eines cyclischen Amids, wahrscheinlich der Struktur a, hin^{4,5)}.

Neben Formamid und Orthoameisensäureester wurde auch Chlorameisensäureester mit einem *o*-Amino-carbonsäureamid des 1.2.3-Triazols umgesetzt. Da O. HAHMANN⁶⁾ die Darstellung von Pyridino-pyrimidinen durch Einwirkung von Chlorameisensäureester auf 2-Amino-nicotinsäureamide gelungen war, hatte man bei den entsprechenden Triazolen die Bildung von Triazolo-pyrimidinen zu erwarten. Es stellte sich jedoch heraus, daß bei Behandlung von 1-Benzyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (II) mit Chlorameisensäureester nicht das Triazolo-pyrimidin, sondern 1-Benzyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril entstanden war, welches nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt mit dem bereits beschriebenen Nitril²⁾ identisch war. Auch

⁴⁾ Vgl. hierzu die Untersuchungen von S. F. MASON in G. E. W. WOLSTENHOLME und C. M. OC'CONNOR, Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Purins, Verlag J. u. A. Churchill Ltd., London 1957, S. 60–71.

⁵⁾ J. M. HEARN, R. A. MORTON und J. C. E. SIMPSON, J. chem. Soc. [London] 1951, 3318; D. J. BROWN, E. HOERGER und S. F. MASON, ebenda 1955, 211 und 4035; D. J. BROWN und S. F. MASON, ebenda 1956, 3443.

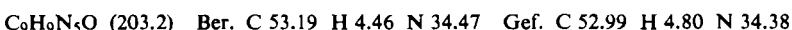
⁶⁾ Dissertat. Techn. Hochschule Hannover 1956.



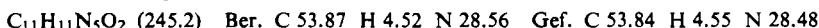
weist das IR-Spektrum der Verbindung eine charakteristische Nitrilbande⁷⁾ bei 2220/cm auf. Die Bildung des Nitrils läuft also auf eine Wasserabspaltung aus dem Amid hinaus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Phenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ia): 0.12 g Natrium, 0.42 g (0.005 Mol) *Cyanacetamid* und 0.60 g (0.005 Mol) *Phenylazid* werden nacheinander in 10 ccm Methanol gelöst. Wegen der Selbsterwärmung wird mit Wasser gekühlt. Nach wenigen Min. fällt ein farbloser krist. Niederschlag aus. Man läßt das Gemisch 1 Tag bei Raumtemperatur stehen, kühlt dann mit Eis und saugt ab (0.81 g). Das Filtrat liefert mit Eiswasser weitere 0.09 g. Gesamtausbeute 88 % d. Th. Das bereits sehr reine Produkt kristallisiert aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 164—165°. Das geschmolzene Produkt erstarrt bei weiterem Erhitzen wieder und schmilzt ein zweites Mal bei 201—202°, dem Schmelzpunkt des *5-Anilino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amids (IVa)*. Ia ist löslich in Äthanol und Wasser, unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.



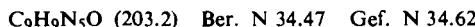
Acetylierung: Kocht man Ia 3 Stdn. unter Rückfluß mit Acetanhydrid und gibt die klare gelbe Lösung auf Eis, so scheidet sich ein gelber Niederschlag aus. Farblose Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 185°.



Nach der Analyse ist ein Monoacetylprodukt entstanden. Kocht man dieses 25 Min. mit 0.1 n Na₂CO₃ und säuert die abgekühlte klare Lösung mit Eisessig an, so fällt ein farbloser krist. Niederschlag vom Schmp. 200° aus. Keine Depression mit IVa. Kocht man im Kontrollversuch Ia 25 Min. mit 0.1 n Na₂CO₃ und säuert die abgekühlte klare Lösung mit Eisessig an, so erhält man nur Ausgangsmaterial vom Schmp. 166.5°.

5-Anilino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (IVa)

a) 1.5 g Ia werden in 10 ccm getrocknetem Pyridin 4 Stdn. gekocht, die klare Lösung gekühlt und mit Wasser verdünnt. Es bildet sich sofort ein farbloser krist. Niederschlag, dessen Ausfällung durch Ansäuern mit Eisessig vervollständigt wird. Ausb. quantitativ. Das bereits sehr reine Produkt wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 200—201°. Der Misch-Schmp. mit Ia ist ohne Depression, da die Umlagerung in der Schmelze sehr rasch erfolgt. Leicht löslich in Äthanol, löslich in Wasser.



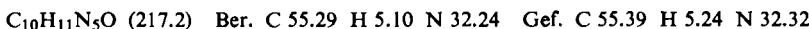
b) Kocht man eine Probe von Ia einige Stunden mit der äquivalenten Menge alkohol. Natriummethylats, kühlt, verdünnt mit Wasser und säuert mit Eisessig an, so erhält man IVa vom Schmp. 200° (aus Methanol). Der Misch.-Schmp. mit dem unter a) gewonnenen Produkt ist ohne Depression. Das gleiche Ergebnis wird bei Verwendung von Äthanol. Kaliumhydroxyd-Lösung erzielt.

c) Erhitzt man eine Probe von Ia im Metallbad 20 Min. auf Schmelztemp., löst die abgekühlte Schmelze in 2 n NaOH und säuert mit Eisessig an, so bildet sich ein krist. Niederschlag von IVa, Schmp. und Misch.-Schmp. 200° (aus Methanol).

Acetylierung: IVa wird 3 Stdn. mit Acetanhydrid gekocht. Die entstandene klare gelbe Lösung wird gekühlt und mit Eiswasser versetzt. Das am Boden des Gefäßes sich sammelnde Öl erstarrt in der Kälte. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 186°.

⁷⁾ E. KITSON und C. GRIFFETH, *Analytic. Chem.* **24**, 334 [1952].

1-p-Tolyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ib): Analog Ia werden 0.12 g Natrium mit 0.42 g (0.005 Mol) Cyanacetamid und 0.67 g (0.005 Mol) *p-Tolylazid* umgesetzt. Farblose Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. 201°. Das geschmolzene Produkt verfestigt sich bei weiterem Erhitzen wieder und schmilzt ein zweites Mal bei 223°, dem Schmelzpunkt von IVb. Ausb. 0.81 g (74 % d. Th.).



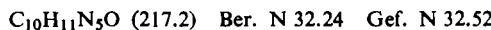
5-p-Toluidino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (IVb): 0.5 g Ib werden in 10 ccm absol. Pyridin 20 Stdn. zum Sieden erhitzt und wie bei IVa aufgearbeitet. Ausb. quantitativ. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 220°. Der Misch-Schmp. mit Ib ist ohne Depression, da die Umlagerung dieser Verbindung in der Schmelze rasch erfolgt.



Durch 20 Min. anhaltendes Schmelzen einer Probe von Ib wird das gleiche Produkt gewonnen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei IVa unter c).

1-m-Tolyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ic): 0.12 g Natrium, 0.42 g (0.005 Mol) Cyanacetamid und 0.67 g (0.005 Mol) *m-Tolylazid* werden nacheinander in 10 ccm Methanol gelöst. Das Gemisch wird 25 Min. zum Sieden erhitzt. In der Kälte fallen 0.76 g farblose Nadeln aus. Durch Versetzen des Filtrates mit Eiswasser werden weitere 0.10 g gewonnen. 0.86 g (79 % d. Th.). Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 166 bis 167°. Das geschmolzene Produkt verfestigt sich bei weiterem Erhitzen wieder und schmilzt ein zweites Mal bei 210°, dem Schmelzpunkt von IVc.

UV-Spektrum einer 0.001 m Methanollösung (Zeiß-Opton-Spektralphotometer Typ M4Q): $\lambda_{\text{max}}(\text{m}\mu)$: 230, 254; ϵ : 12.44, $9.87 \cdot 10^3$.



5-m-Toluidino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (IVc): Eine Lösung von 0.5 g Ic in 10 ccm absol. Pyridin wird 30 Stdn. zum Sieden erhitzt und wie bei IVb aufgearbeitet. Aus absol. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 211°. Der Misch.-Schmp. mit Ic ist ohne Depression, da die Umlagerung von Ic in der Schmelze rasch erfolgt. Ausbeute fast quantitativ.

UV-Spektrum einer 0.001 m Methanollösung: $\lambda_{\text{max}}(\text{m}\mu)$: 222, 264; ϵ : 10.71, $17.21 \cdot 10^3$.

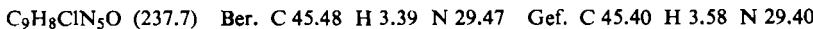


Durch 20 Min. langes Schmelzen einer Probe von Ic wird das gleiche Produkt gewonnen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei IVa unter c).

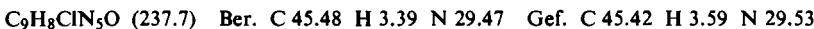
1-o-Tolyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Id): 0.12 g Natrium, 0.42 g (0.005 Mol) Cyanacetamid und 0.67 g (0.005 Mol) *o-Tolylazid* werden nacheinander in 10 ccm Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann 4 Wochen im Eisschrank aufbewahrt. Es bilden sich farblose Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert und mit Äther gewaschen werden. Schmp. 171°. Auch bei längerem Verweilen in der Schmelze ändert sich der Schmp. des Produktes nicht. Ausb. 0.08 g (7 % d. Th.). Misch-Schmp. mit Ic 153°.



1-p-Chlorphenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ie): 0.12 g Natrium, 0.42 g (0.005 Mol) Cyanacetamid und 0.77 g (0.005 Mol) *p-Chlor-phenylazid* werden, wie bei Ia beschrieben, umgesetzt. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 244° (Zers.). Ausb. 1.12 g (94 % d. Th.).



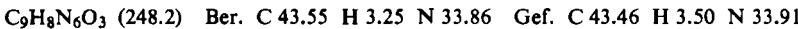
1-m-Chlorphenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (If): Analog Ie aus *Cyanacetamid* und *m-Chlor-phenylazid*. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 256.5° (Zers.). Ausb. 0.95 g (80% d. Th.).



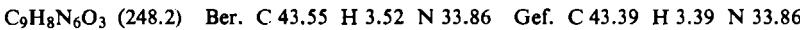
1-o-Chlorphenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ig): Analog Ic aus *Cyanacetamid* und *o-Chlor-phenylazid*. Die Umsetzung verläuft verhältnismäßig langsam. Nach drei Tagen haben sich farblose Kristalle ausgeschieden, die aus Äthanol umkristallisiert und mit Äther gewaschen werden. Schmp. 259° (Zers.). Misch-Schmp. mit If 241° (Zers.). Ausb. 0.85 g (71% d. Th.).



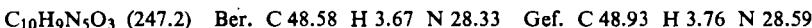
1-p-Nitrophenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ih): Aus 0.12 g Natrium, 0.42 g (0.005 Mol) *Cyanacetamid* und 0.82 g *p-Nitro-phenylazid* in 10 ccm Methanol wie bei Ia. Aus Methanol gelbe Prismen vom Schmp. 287–288° (Zers.). Ausb. 1.20 g (97% d. Th.).



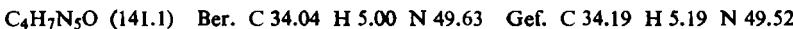
1-m-Nitrophenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ii): Analog Ia aus *Cyanacetamid* und *m-Nitro-phenylazid*. Aus Äthanol sehr feine Nadeln vom Schmp. 289° (Zers.). Misch-Schmp. mit Ih 280° (Zers.). Ausb. 1.10 g (89% d. Th.).



1-[p-Carboxy-phenyl]-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Ik): 0.5 g Natrium und 0.84 g (0.01 Mol) *Cyanacetamid* werden nacheinander in 14 ccm Methanol gelöst. Diesem Gemisch setzt man die klare Lösung von 1.63 g (0.01 Mol) *p-Azido-benzoësäure* in 14 ccm Methanol zu. Nach etwa 10 Min. fällt ein gelber Niederschlag aus, wahrscheinlich das Na-Salz der *p-Azido-benzoësäure*. Man beläßt das Reaktionsgemisch eine Woche bei Raumtemperatur und filtriert dann das erhaltene gelbe Na-Salz von Ik ab (1.81 g). Dieses wird in 150 ccm Wasser gelöst, filtriert und das heiße Filtrat mit Eisessig angeseuert. Der gelbe Niederschlag wird mit Wasser und Äthanol gewaschen und aus 50-proz. Methanol umkristallisiert. Schmp. der nun farblosen Kristalle 317° (Zers.). Ausb. 1.50 g (61% d. Th.).

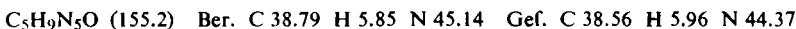


1-Methyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (Im): 0.3 g Natrium, 1.00 g (0.012 Mol) *Cyanacetamid* und 1.70 g (0.03 Mol) *Methylazid* werden nacheinander in 20 ccm absol. Äthanol gelöst und 70 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Kühlung im Eisbad filtriert man den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht gründlich mit kaltem Wasser nach. Der orange gefärbte Rückstand wird mit Äthanol und Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 243°. Auch bei längerem Verweilen in der Schmelze ändert sich der Schmp. nicht. Ausb. 0.11 g (7% d. Th.).

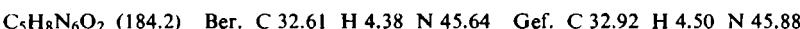


1-Äthyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid (In): 0.5 g Natrium, 1.90 g (0.022 Mol) *Cyanacetamid* und 1.40 g (0.019 Mol) *Äthylazid* werden nacheinander in 40 ccm absol. Äthanol gelöst und 75 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die siedende Suspension wird von dem ausgefallenen Niederschlag befreit und das Filtrat stark gekühlt. Es fällt ein schwach gelb gefärbter krist. Niederschlag aus. Das Filtrat wird zur Trockne eingedunstet. Man nimmt den Rückstand in wenig Äthanol auf, filtriert vom Ungelösten ab und bringt das Filtrat erneut zur Trockne. Die gesammelten Kristalle liefern aus Äthanol/Wasser (1:1) farblose Blättchen vom Schmp. 209–210°. Auch bei längerem Verweilen des Produktes in der Schmelze ändert sich der Schmp. nicht. Löslichkeit: leicht löslich in Äthanol, wenig löslich in Wasser,

unlöslich in Benzol und Äther. 0.40 g (13% d. Th.). Der anfangs aus der siedenden Suspension gewonnene Niederschlag ist in kaltem Wasser vollständig löslich.



Diamid der 5-Amino-1,2,3-triazol-essigsäure-(1)-carbonsäure-(4) (Ia): 0.2 g Natrium, 0.84 g (0.01 Mol) *Cyanacetamid* und 1.00 g (0.01 Mol) *Azidoacetamid* werden nacheinander in 15 ccm Methanol gelöst und 17 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich unter starkem Aufschäumen ein gelber Niederschlag abscheidet. Die Lösung wird dekantiert und zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand löst sich vollständig in kaltem Wasser. Der Niederschlag wird in kaltem Wasser aufgenommen, wobei ebenfalls ein großer Teil in Lösung geht. Der unlösliche Rest wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 257° (Zers.). Ausb. 0.10 g (6% d. Th.).



l-Phenyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-äthylester (IIa): Schmp. 130° (Lit.³⁾: 126°.

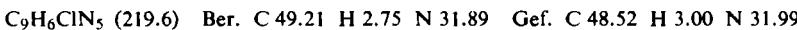
5-Anilino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-äthylester (Va): Schmp. 140° (Lit.³⁾: 129–130°.

l-Benzyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-äthylester (IIb): Schmp. 155° (Lit.²⁾: 152–154°. Leicht löslich in Äthanol, Chloroform und Acetonitril, wenig löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Äther.

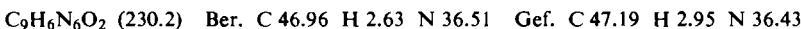
l-Phenyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril (IIIa): 0.12 g Natrium, 0.33 g (0.005 Mol) frisch dest. *Malodinitril* und 0.60 g (0.005 Mol) *Phenylazid* werden nacheinander in 7.5 ccm Methanol gelöst. Nach dreitägigem Aufbewahren bildet sich ein gelber Niederschlag. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 320° (Zers.). Ausb. 0.20 g (22% d. Th.). Löslich in Alkohol, schwer in Benzol und Essigsäure.



l-p-Chlorphenyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril (IIIb): Analog IIIa aus *Malodinitril* und *p-Chlor-phenylazid*, welches bei Eisbadtemperatur zugesetzt wird. Dabei fällt sofort ein farbloser Kristallbrei aus, der abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert wird. Schmp. 223° (Zers.). Ausb. fast quantitativ. Löslich in Äthanol und Chloroform, wenig in Benzol, sehr schwer in Acetonitril und Wasser, unlöslich in Äther.



l-p-Nitrophenyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril (IIIc): 0.12 g Natrium, 0.33 g (0.005 Mol) frisch dest. *Malodinitril* und 0.82 g (0.005 Mol) *p-Nitro-phenylazid* werden nacheinander in 9 ccm absol. Äthanol gelöst. Die einsetzende Reaktion macht sich durch Temperatursteigerung bemerkbar. Nach kurzer Zeit fällt ein krist. Niederschlag aus, der mit Methanol und Äther fast farblos gewaschen und dann mehrfach aus Äthanol umkristallisiert wird. Die Substanz schmilzt unter teilweiser Zersetzung bei 155–157°, verfestigt sich bei weiterem Erhitzen und schmilzt ein zweites Mal bei 237°.

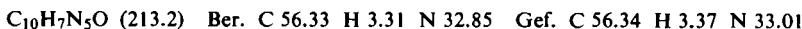


5-p-Nitroanilino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril (VIc): Die Lösung einer Probe von IIIc in getrocknetem Pyridin wird 30 Stdn. zum Sieden erhitzt und wie bei IVb aufgearbeitet. Die Ausbeute ist quantitativ. Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 243–245°.

l-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazolo[5,4-d]pyrimidin (9-Phenyl-6-hydroxy-8-aza-purin) (VII):

a) 2.20 g (0.011 Mol) Ia werden in eine Mischung von 20 ccm frisch getrocknetem Acetanhydrid und 20 ccm *Orthoameisensäure-äthylester* eingetragen. Die Lösung wird 4 Stdn. zum Sieden erhitzt und dann i. Vak. bis fast zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ccm absol. Äthanol 10 Min. unter Rückfluß gekocht, um restliches Acetanhydrid zu zer-

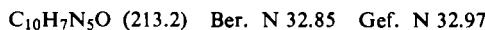
stören. Der Alkohol wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 279° (Zers.). Ausb. 0.70 g (31% d. Th.).



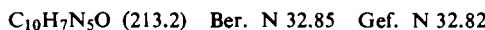
b) 2.20 g (0.011 Mol) Ia werden in 13 ccm Formamid 80 Min. zum Sieden erhitzt, dann im Eisbad gekühlt, der ausfallende Kristallbrei abfiltriert und das Filtrat mit Wasser nachgefällt. Die vereinigten Fällungen liefern farblose Kristalle vom Schmp. 278° (Zers.), keine Depression mit dem nach a) gewonnenen Produkt. Ausb. 1.8 g (78% d. Th.). Löslich in Äthanol, wenig in Wasser, unlöslich in Äther, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

In 2 n NaOH ist die Substanz in der Kälte unlöslich, in der Hitze nur in sehr großem Überschluß löslich. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur fällt ein farbloses Produkt vom Schmp. 366° (Zers.) aus. Es ist unlöslich in Wasser, Benzol, Chloroform und Äther. In verdünnter essigsaurer oder salzsaurer Lösung ist es in der Hitze löslich und kann mit verdünnter Alkalilösung wieder ausgefällt werden. Kühl man die heiße essigsaurer oder salzsaurer Lösung im Eisbad, so erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 276° (Zers.).

Das IR-Absorptionsspektrum wurde mit einem Leitz-Spektrographen mit NaCl-Prisma aufgenommen. KBr-Preßling. Charakteristische Bande: CO-Bande bei 1700/cm.

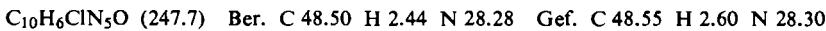


c) 0.90 g (0.004 Mol) IVa werden in 5 ccm Formamid 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung wie unter b) ergibt farblose Kristalle (aus Äthanol); Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach b) gewonnenen Produkt 276° (Zers.). Ausb. 0.74 g (78% d. Th.).



d) 0.50 g (0.002 Mol) IIa werden mit 5 ccm Formamid 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Kühlen im Eisbad wird dem Reaktionsgemisch Wasser zugesetzt, um das gewünschte Produkt vollständig auszufällen. Aus Äthanol 0.3 g (66% d. Th.) farblose Kristalle; Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach b) gewonnenen Substanz 278° (Zers.).

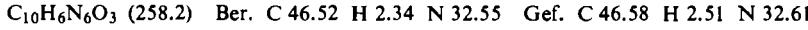
1-p-Chlorphenyl-4-hydroxy-1.2.3-triazolo[5.4-d]pyrimidin (9-p-Chlorphenyl-6-hydroxy-8-aza-purin) (VIII): 2.0 g (0.008 Mol) Ie werden in 16 ccm Formamid 80 Min. zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird, wie bei VII unter b) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 1.5 g (74% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 285–286° (Zers.).



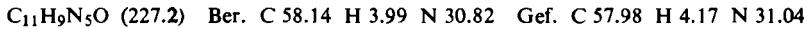
1-m-Chlorphenyl-4-hydroxy-1.2.3-triazolo[5.4-d]pyrimidin (9-m-Chlorphenyl-6-hydroxy-8-aza-purin) (IX): Analog VIII aus 0.71 g (0.003 Mol) If und 7 ccm Formamid. 0.47 g (65% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 275° (Zers.).



1-m-Nitrophenyl-4-hydroxy-1.2.3-triazolo[5.4-d]pyrimidin (9-m-Nitrophenyl-6-hydroxy-8-aza-purin) (X): Analog IX aus 0.20 g (0.001 Mol) IIi und 4 ccm Formamid. 0.12 g (63% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 262° (Zers.).



1-Benzyl-4-hydroxy-1.2.3-triazolo[5.4-d]pyrimidin (9-Benzyl-6-hydroxy-8-aza-purin) (XI): Analog X aus 0.50 g (0.002 Mol) 1-Benzyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäure-(4)-amid²⁾ und 4 ccm Formamid. Aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 246° (Zers.). Ausb. 0.40 g (77% d. Th.).



Umsetzungen eines o-Amino-carbonsäureamides des 1.2.3-Triazols mit Chlorameisensäure-ester: 0.70 g II²⁾ werden mit 50 ccm über CaCl₂ getrocknetem und mit Kaliumcarbonat

neutralisiertem *Chlorameisensäure-äthylester* 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man beläßt dann das Reaktionsgemisch 2 Tage bei Raumtemperatur und 2 Wochen im Eisschrank. Der krist. Niederschlag wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 184°. Der Misch-Schmp. mit dem nach HOOVER und DAY²⁾ synthetisierten *1-Benzyl-5-amino-1,2,3-triazol-carbonsäure-(4)-nitril* ist ohne Depression. Ausb. 0.20 g (31% d. Th.). Das IR-Spektrum wurde mit einem Leitz-Spektrographen mit NaCl-Prisma aufgenommen. Preßling: 1.8% in KBr. Charakteristische Banden: CN-Bande: 2220/cm, NH-Valenzschwingungsbanden: 3210 und 3380/cm, NH-Deformationsschwingungsbande: 1643/cm.

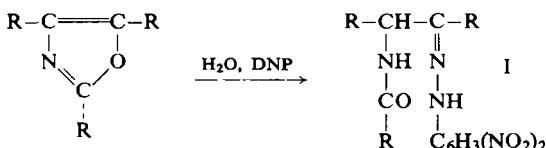
HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER, FRIEDRICH REICH
und ULRICH GOTSMANN

Ringaufspaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart
(Eingegangen am 29. Januar 1960)

Die Ringaufspaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zu den Osazonen von Glyoxalderivaten wird beschrieben.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß bei der Darstellung von Oxazolen aus Halogenketonen und Säureamiden nicht immer reine Oxazole erhalten werden¹⁾, untersuchten wir nochmals die von J. W. und R. H. CORNFORTH²⁾ am Beispiel des 2-Methyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylesters und später von G. THEILIG³⁾ an zahlreichen Oxazolen beschriebene Aufspaltung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNP). CORNFORTH und THEILIG hatten die Spaltung der Oxazole mit DNP in verdünnt salzsaurer Lösung durchgeführt und die erhaltenen Spaltprodukte als 2,4-Dinitrophenylhydrazone von α -Acylaminoketonen (I) angesehen:



CORNFORTH⁴⁾ wies darauf hin, daß sich daneben auch Osazone von Glyoxalderivaten bilden können, besonders beim langsam reagierenden 2-Phenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-äthylester.

¹⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und F. REICH, Säureamid-Reaktionen, XIX, Chem. Ber. 93, 723 [1960].

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1947, 96. ³⁾ Chem. Ber. 86, 96 [1953].

⁴⁾ J. W. CORNFORTH in „The chemistry of penicillin“, Princeton University 1949, Chapter XXI, S. 694.