

86. Neue Synthesen von Pyrazolo[1,5-a]-s-triazinen

von Arnold Vogel und Franz Troxler

SANDOZ AG, Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

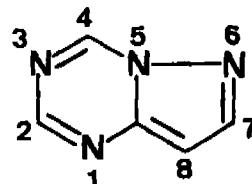
(31. I. 75)

Summary. Two new syntheses of pyrazolo[1,5-a]-s-triazines are reported: a) Addition of acetyl isocyanate to 5-amino-3-methyl-pyrazole followed by hydrolysis yields N-(3-methyl-5-pyrazolyl)-urea (**15**), which on cyclisation with triethyl orthoacetate gives 2-hydroxy-4,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]-s-triazine (**16**). b) Condensation of aminoguanidine with β -oxo-nitriles affords 1-amidino-5-aminopyrazoles **18**. These are cyclised to pyrazolo[1,5-a]-s-triazines **19-21** by reaction with orthoesters, acetic-formic anhydride, phenylisocyanide dichloride, dimethyl oxalate, N,N'-carbonyldiimidazole, and N,N'-thiocarbonyldiimidazole. The 4-amino group in **19** is converted by standard procedures to OH, SH, SCH₃, Cl and NRR'. Reaction of pyrazolo[1,5-a]-s-triazines **30** with electrophiles leads to compounds substituted at position 8, e.g. **32a-e**.

Derivate purinähnlicher Ringgerüste des Typs **1** haben in den letzten Jahren wachsende Beachtung als möglicherweise therapeutisch interessante Stoffe gefunden [1].



1



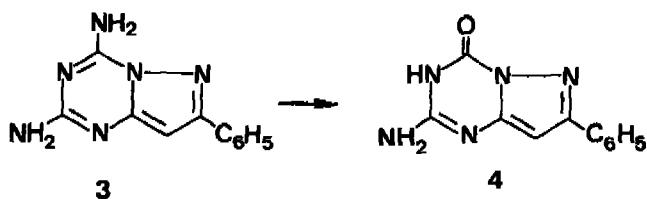
2

Die zu diesem Typ gehörenden Pyrazolo[1,5-a]-s-triazine (Ringgerüst **2**)¹⁾ waren bis vor kurzem praktisch nicht bearbeitet [2]. Kürzlich erschienene Publikationen über diese Substanzklasse [3-8] veranlassen uns, einige Ergebnisse unserer z.T. mehrere Jahre zurückliegenden Arbeiten bekanntzugeben.

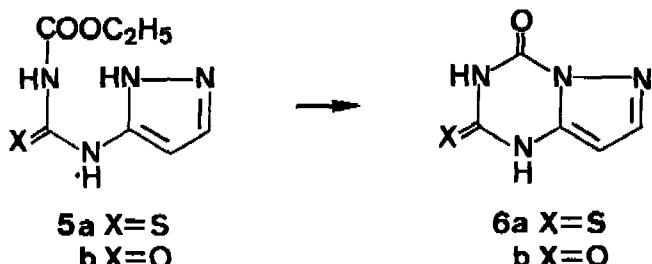
Checchi & Ridi [2] waren unseres Wissens die ersten, die Vertreter dieses Systems herstellten. Sie erhielten durch Kondensation von 5-Amino-3-phenylpyrazol mit Cyanguanidin das Diaminoderivat **3**. Alkalische Hydrolyse von **3** ergab eine Monoamino-monooxo-Verbindung, deren Struktur die Autoren offenliessen, für die aber nach unseren Erfahrungen (Diskussion siehe Seite 765) Formel **4** zutreffend sein dürfte (Schema 1). Nach Abschluss unserer eigenen Arbeiten berichteten auch Capuano & Schrepfer [3] über Synthesen, die u.a. zu Pyrazolo[1,5-a]-s-triazinen führten. Durch Anlagerung von Äthoxycarbonylisothiocyanat an 3-Aminopyrazol erhielten sie die Verbindung **5a**, die sich beim Erhitzen in Pyridin zu **6a** cyclisierte. In analoger Weise gewannen sie **6b** aus **5b** (Schema 2).

¹⁾ Unsere Bezeichnung entspricht derjenigen des Ring Index und der Chemical Abstracts; alle Formeln sind so orientiert, dass die Ähnlichkeit mit den Purinen leicht ersichtlich ist.

Schema 1

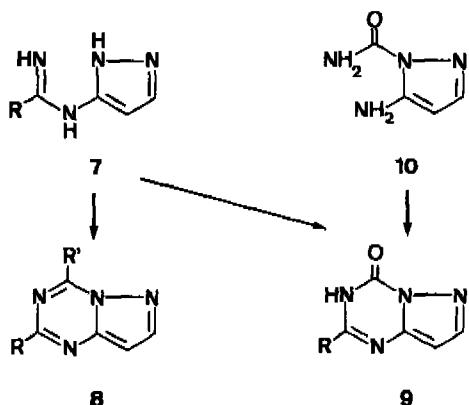


Schema 2

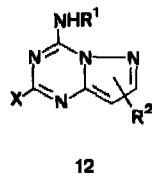
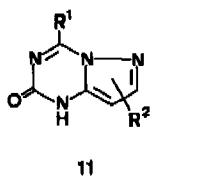


Das Verfahren von *Capuano & Schrepfer* wurde später von *Kobe et al.* [4] zum Aufbau von in Stellung 2 eine S-Funktion tragenden Pyrazolo[1,5-a]-s-triazinen verwendet. Weitere durch *Robins et al.* entwickelte Synthesewege bestehen in der Cyclisierung des aus 3-Aminopyrazol zugänglichen Amidins 7 mittels Orthoestern zu 8 [6] [7] oder mittels Diäthylcarbonat zu 9 [6]. Schliesslich sind Verbindungen vom Typus 9 auch zugänglich durch Cyclisierung von 10 mittels Orthocstern [6] (*Schema 3*).

Schema 3



In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen des Typs 11 und über einen neuen bequemen Weg zur Gewinnung von Pyrazolo[1,5-a]-s-triazinen der allgemeinen Formel 12, die in Stellung 4 eine funktionalisierbare NHR-Gruppe tragen und gleichzeitig in Stellung 2 unsubstituiert sein, oder dort eine OH- oder SH-Gruppe, oder einen Alkyl-, Aryl- oder Estersubstituenten tragen können.

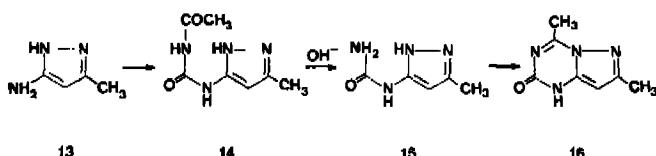


$R^1 = H$ oder Alkyl

$X = H, \text{Alkyl, Aryl, COOAlkyl, OH, SH}$
 $R^1 = H, \text{Alkyl, CHO}$

Zur Herstellung von Verbindungen des Typs 11 benützten wir ausgehend von 5-Amino-3-methylpyrazol (13) ein dem Verfahren von Capuano & Schrepfer [3] ähnliches Syntheseprinzip (*Schema 4*). Anlagerung von Acetylisocyanat an 13 lieferte 14. Alle Versuche, dieses direkt zu cyclisieren, blieben erfolglos. Der Ringschluss zu 16 gelang jedoch durch Erhitzen von 15 mit Orthoessigsäuretriäthylester in Dioxan.

Schema 4

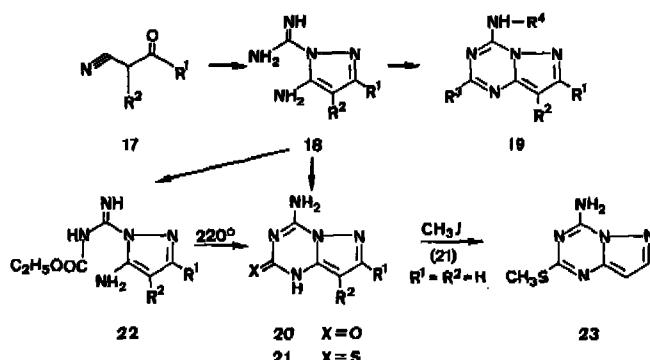


Während sich nach *Schemata 3* und *4* nur Pyrazolo[1,5-*a*]-s-triazine aufbauen lassen, die in Stellung 4 ein Wasserstoff-Atom oder eine OH-, Alkyl- oder Aryl-Gruppe tragen, erhält man nach unserem zweiten Syntheseweg (*Schema 5*) Verbindungen mit einer Aminofunktion in dieser Stellung. Dabei werden zuerst Oxonitrile 17 mit Aminoguanidin zu 18 umgesetzt und dieses entweder mittels (Thio)carbonyldiimidazol zu 21 bzw. 20, oder mittels Orthoestern zu 19 ($R^3 = H$ oder Methyl oder Äthyl) cyclisiert²⁾. Umsetzung von 18 mit dem gemischten Anhydrid von Ameisen- und Essigsäure führt ebenfalls zu 19 ($R^3 = H$), doch wird bei diesem Verfahren gleichzeitig die Aminogruppe in Stellung 4 formyliert. Schliesslich führt Cyclisierung von 18 mittels Phenylisocyaniddichlorid zu 19 ($R^3 = C_6H_5NH$) oder mittels Oxalsäuredimethylester zu 19 ($R^3 = COOCH_3$). Je nach Wahl des als Ausgangsmaterial verwendeten Oxonitrils 17 gelangt man gemäss *Schema 5* bequem zu Verbindungen 19, 20 oder 21, in denen die Reste R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl oder Aryl sein können.

Die Kondensation von 1-Amino-3-methylguanidin mit Acetessigsäurenitril führte zu dem an der Amidinogruppe methylierten Pyrazol 24. Bei dessen Cyclisierung mit Orthoessigsäureester bildeten sich nebeneinander beide Isomere 25 und 26. Alkalische Hydrolyse von reinem 25, wie auch von reinem 26 lieferte ein und dasselbe Oxo-derivat 27a. Den Verlust der N-Methylgruppe bei der Hydrolyse von 26 zu 27a

²⁾ Nach Abschluss unserer Arbeit berichteten Novinson *et al.* [8] über die Herstellung von 4-Amino-2-methyl-7-phenyl-pyrazolo[1,5-*a*]-s-triazin nach diesem Verfahren. Im Kern unsubstituierte Analoge waren dagegen auf diesem Weg nicht zugänglich.

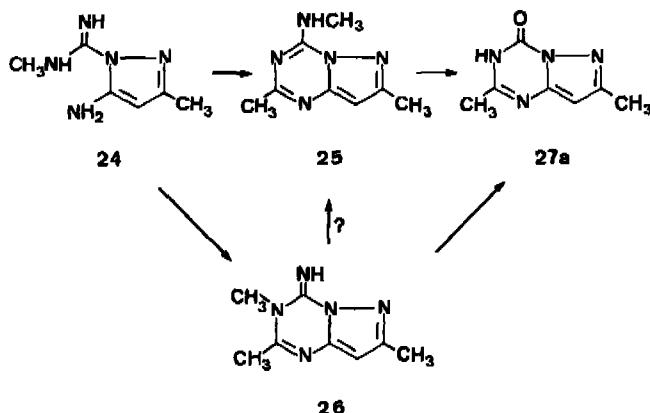
Schema 5



19:	a)	$\text{R}^1 \text{CH}_3$	$\text{R}^2 \text{H}$	$\text{R}^3 \text{CH}_3$	$\text{R}^4 \text{H}$	Methode A	Abschnitt 5	des exper. Teil
b)		H	H	H	CHO	B	6	
c)		H	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$	H	C	7	
d)		H	H	COOCH_3	H	D	8	

führen wir auf eine Umlagerung von **26** im alkalischen Medium zurück. Möglicherweise geht der Hydrolyse eine *Dimroth-Umlagerung* [9] von **26** zu **25** voraus³⁾ (*Schema 6*).

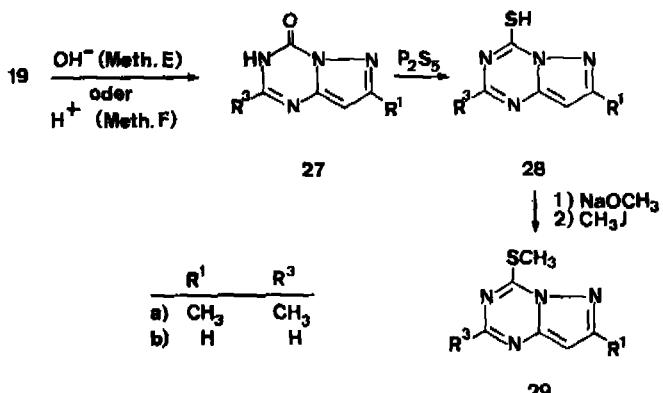
Schema 6



Alkalische Hydrolyse der Aminoverbindung **19a** (Methode E), die in 2-Stellung eine Methylgruppe trägt, führte in guter Ausbeute zum Oxoderivat **27a**. Dagegen erlitt die in 2-Stellung unsubstituierte Verbindung **19b** bei Behandlung mit Lauge eine Aufspaltung des Triazinrings. Diese Spaltungsreaktion trat bei der sauren Hydrolyse mit wässriger Ameisensäure (Methode F) zurück, so dass auch das Oxo-derivat **27b** in befriedigender Ausbeute erhalten wurde. Verbindungen vom Typus **27** wurden schliesslich in die Mercapto-Derivate **28** und **29** übergeführt (*Schema 7*).

³⁾ Mittels DC.-Analyse konnte gezeigt werden, dass **26** sich bei Behandlung mit Natriumalkoholat in Äthanol zu **25** isomerisiert.

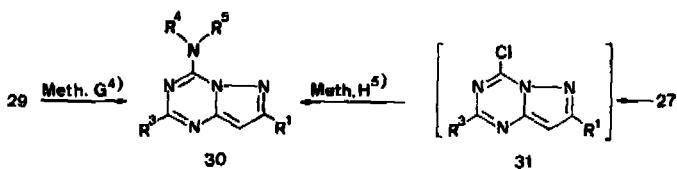
Schema 7



Die IR.-Spektren der Verbindungen **27** zeigen die Carbonylbande bei ungewöhnlich hoher Frequenz (*ca.* 1750 cm⁻¹). Diese lässt sich mit der Teilstruktur einer Carbonylgruppe an einem N-Atom, das Glied eines aromatischen Fünfrings ist, gut vereinbaren [10].

Zur Herstellung der 4-(subst.)Amino-pyrazolo[1,5- α]-s-triazine **30** verwendeten wir zwei Methoden (*Schema 8*). Nach Methode G werden die Methylthio-Derivate **29** mit Aminen umgesetzt. Der Ersatz der SCH_3 -Gruppe erfolgte hierbei sehr leicht, in vielen Fällen schon bei Raumtemperatur. Der zweite Weg (Methode H) führte von den Oxoverbindungen **27** über die Chlorderivate **31**. Diese sind sehr reaktionsfähig und konnten in keinem Fall rein isoliert werden. Sie wurden in Chloroformlösung

Schema 8



bei Raumtemperatur mit Aminen umgesetzt. Als Aminoverbindung HNR^4R^5 können primäre oder sekundäre Amine, 2-Aminopyridin oder Hydrazine eingesetzt werden. Charakteristische Beispiele sind in den Abschnitten 20 und 21 des experimentellen Teils beschrieben.

Die grosse Reaktionsfähigkeit der SCH_3 -Gruppe bzw. des Cl-Atoms in Stellung 4 gegenüber nucleophilem Angriff dürfte, wie auch die hohe Frequenz der CO-Bande der Oxoverbindungen 27 durch den positiven Charakter des Brückenkopf-Stickstoffatoms bedingt sein⁶⁾. Im Gegensatz zu der Methylthiogruppe der Verbindungen 29

4) Abschnitt 20. des exper. Teils.

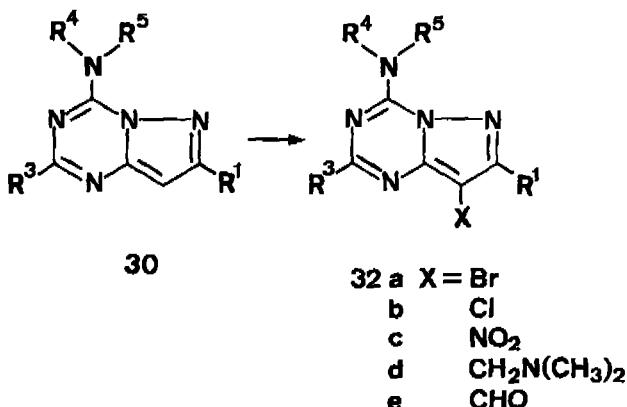
Abschnitt 21. des exper. Teils.

*) Staab & Rohr [10a] erklären auf diese Weise die Reaktionsfähigkeit und die IR.-Absorption von N-Acyl-azolen.

ist diejenige in Stellung 2 von **23** sehr reaktionsträge; sie konnte nicht durch Aminogruppen ersetzt werden⁷⁾.

Die in 8-Stellung unsubstituierten Pyrazolo[1,5-a]-s-triazine lassen sich in dieser Stellung elektrophil substituieren (*Schema 9*). So erhält man durch Bromierung von **30** mit Brom die entsprechenden Bromderivate **32a**. Für die Chlorierung zu **32b** eignet sich N-Chlorsuccinimid. Sowohl bei der Chlorierung wie bei der Bromierung kann die Aminogruppe in 4-Stellung primär, sekundär oder tertiär sein. Auch die Oxoverbindungen **27** lassen sich leicht halogenieren. Nitrierung von **30** gelang nur, wenn die Aminofunktion in 4-Stellung sekundär oder tertiär war und führte zu **32c**. Die Nitrogruppe liess sich katalytisch zu NH₂ oder mittels Eisen/Essigsäure zu NHCOCH₃ reduzieren. Mannich-Basen **32d** lassen sich in mittlerer bis guter Ausbeute erhalten, wenn die Aminogruppe in Stellung 4 sekundär oder tertiär ist. Vilsmeier-Formylierung zu **32e** ist nur bei Anwesenheit einer tertiären Aminogruppe möglich. Acylierungen mit Säurechloriden oder -anhydriden nach Friedel-Crafts sind uns in keinem Fall gelungen. Das Verhalten von **30** gegenüber Elektrophilen ist somit analog demjenigen unkondensierter, in Stellung 4 unsubstituierter Pyrazole (vgl. [12]).

Schema 9



Experimenteller Teil⁸⁾

Von jedem Reaktionstyp beschreiben wir nur ein charakteristisches Beispiel. Für die Schmelzpunkte hier nicht beschriebener Derivate verweisen wir auf die einschlägigen Patentschriften [13]. Anordnung der NMR.-Daten: chemische Verschiebung in ppm (Multiplizität, Anzahl Protonen, Zuordnung); Multiplizitäten: s = Singulett, d = Duplett; Bezugssignal ($\delta = 0$): Tetramethylsilan. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der zulässigen Fehlgrenzen liegen.

1. *3-Acetyl-1-(3-methyl-5-pyrazolyl)harnstoff* (**14**). Eine ätherische Lösung von Acetylisocyanat [14] (hergestellt nach Hill & Degnan [15] aus 31,1 g Silbercyanat und 13,6 g Acetylchlorid) wurde unter leichter Kühlung zur Lösung von 8,4 g 5-Amino-3-methylpyrazol (**13**) [16] in 90 ml Dioxan getropft. Nach 1 Std. Stehen bei RT. wurden 6 g **14** abgenutscht. Aus dem eingeengten Filtrat kristallisierten weitere 7,2 g (83,9%), Smp. 221° (Zers.) (Äthanol). C₇H₁₀N₄O₂ (182,2).

2. *N-(3-Methyl-5-pyrazolyl)harnstoff* (**15**). 19,0 g **14** wurden mit 380 ml 25proz. wässriger Ammoniaklösung 1½ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung i.V. einge-

⁷⁾ Entspricht der Reaktionsträgheit von 2-Methylthioadenin (vergl. z.B. [11]).

⁸⁾ Vgl. auch [13].

dampft und das kristalline Produkt aus Äthanol umkristallisiert: 13,4 g (91,9%), Smp. 172°. $C_6H_8N_4O$ (140,1).

3. 2-Hydroxy-4,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**16**). Die Suspension von 9,9 g **15** in 250 ml Dioxan wurde mit 22,9 g Orthoessigsäuretriäthylester 32 Std. unter Rückfluss erhitzt. Aus der etwas eingeeengten Lösung kristallisierten beim Erkalten 4,3 g **16** (37,1%), Smp. 213° (Dioxan oder Chloroform/Methanol). $C_7H_8N_4O$ (164,2).

4. 5-Amino-3-methyl-1-pyrazolcarboxamidin (**18**, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$). 5-Methylisoxazol wurde nach Wilson & Burness [17] aus β -Oxobutyraldehyddimethylacetal hergestellt. Öffnung des 5-Methylisoxazols mit Natriummethylat lieferte Cyanacetin [18], das nicht isoliert, sondern sofort weiterverarbeitet wurde: Zur Lösung von 14,1 g Natrium in 1 l Methanol tropfte man unter Kühlung 50,7 g 5-Methylisoxazol (exotherme Reaktion!). Die klare Lösung wurde $\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluss erhitzt und dann auf 0° abgekühlt. Hierauf setzte man 135 g Aminoguanidindihydrochlorid, 1 l Eisessig und 1 l Methanol zu und kochte das Gemisch 3 Std. unter Rückfluss. Nach Erkalten wurde abgenutscht und das Filtrat i.V. zur Trockne eingedampft. Nutschen- und Eindampfrückstand wurden vereinigt und zwischen Methylenechlorid und eiskalter 20proz. Natronlauge ausgeschüttelt: 62,7 g (73,8%), Smp. 125° (Methylenechlorid). $C_5H_8N_5$ (139,2). – Hydrochlorid: Smp. 171° (Äthanol/Äther).

Analog wurde hergestellt aus Isoxazol [19]: 5-Amino-1-pyrazolcarboxamidin (**18**, $R^1 = R^2 = H$): Smp. 92° (Äther). $C_4H_7N_5$ (125,1). Hydrochlorid: Smp. 188° (Chloroform/Methanol/Äther).

5. 4-Amino-2,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**19a**). Methode A: Zur Lösung von 100 g **18** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) in 500 ml Dioxan gab man 270 g Orthoessigsäuretriäthylester und erhitzte die Lösung 2 Std. unter Rückfluss. Dann wurde i.V. eingedampft und aus Methylenechlorid kristallisiert. 106,2 g (90,7%), Smp. 172° (Methylenechlorid/Äther). $C_7H_8N_5$ (163,2). Analog wurde hergestellt aus **18** ($R^1 = R^2 = H$): 4-Aminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin. Smp. 212° (Methanol). Smp. nach [4]: 204–205°. $C_5H_8N_5$ (135,1).

6. 4-Formylaminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**19b**). Methode B: Ein Gemisch von 1036 ml Acetanhydrid und 560 ml Ameisensäure wurde 1 Std. auf 50° erwärmt, dann auf 0° abgekühlt, und hierauf 200 g **18** ($R^1 = R^2 = H$) zugesetzt. Aus der klaren Lösung begann nach kurzer Zeit **19b** unter Erwärmung auszufallen und wurde nach Erkalten des Gemisches abfiltriert: 242,5 g (93,3%), Smp. 238° (Zers.). $C_6H_8N_5O$ (163,1).

7. 4-Amino-2-anilinopyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**19c**). Methode C: Zur Lösung von 20 g **18** ($R^1 = R^2 = H$) in 350 ml Dioxan gab man 57,1 g Triäthylamin und eine Lösung von 27,8 g Phenylisocyaniddichlorid [20] in 50 ml Dioxan und erhitzte das Gemisch 15 Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Eindampfrückstand (47 g) an 900 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/Äthanol 19:1 wurden 23 g rohes **19c** eluiert. Kristallisation aus Methanol: 4,28 g (11,9%), Smp. 210°. $C_{11}H_{10}N_6$ (226,2).

8. 4-Amino-2-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**19d**). Methode D: 20 g **18** ($R^1 = R^2 = H$) wurden mit 80 g Oxalsäuredimethylester 5 Std. unter Rückfluss auf 160° Badtemperatur erhitzt, das Gemisch i.V. eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert: 14,7 g (47,5%) nicht ganz reines **19d**, Smp. 274° (Zers.) (Methanol). $C_7H_8N_5O_2$ (193,2).

9. 4-Amino-2-hydroxy-7-methylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**20**, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) aus **22**: 13,5 g **22** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) (Abschnitt 12) wurden in 185 ml Tetralin 1 Std. auf 200° Badtemperatur erhitzt, wobei die Titelverbindung auskristallisierte und nach Erkalten abgenutscht wurde: 10,13 g (95,8%), Smp. 315° (Zers.) (Methanol/Wasser). $C_6H_8N_5O$ (165,2).

10. 4-Amino-2-hydroxypyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**20**, $R^1 = R^2 = H$) aus **18**: Die Lösung von 12,5 g **18** ($R^1 = R^2 = H$) und 19,5 g N,N'-Carbonyldiimidazol in 300 ml Dioxan wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und nach Erkalten das rohe **20** abgenutscht (13,9 g). Zur Reinigung wurde in 250 ml 2 N Natronlauge gelöst und durch Ansäuern der Lösung mit konz. Salzsäure die Titelverbindung wieder ausgefällt: 13,53 g (89,4%), Smp. 335° (Zers.). $C_6H_8N_5O$ (151,1).

11. 4-Amino-2-mercaptopypyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**21**, $R^1 = R^2 = H$). Analog Abschnitt 10, unter Verwendung von N,N'-Thiocarbonyldiimidazol: 43%, Smp. 306° (Zers.). $C_6H_8N_5S$ (167,2).

12. N-Äthoxycarbonyl-5-amino-3-methyl-1-pyrazolcarboxamidin (**22**, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$). Zur Lösung von 15,0 g **18** ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) in 150 ml Tetrahydrofuran gab man 18,1 ml Tri-

äthylamin und tropfte dann eine Lösung von 11,4 ml Chlorameisensäureäthylester in 35 ml Tetrahydrofuran zu (exotherm). Anschliessend wurde 3 Std. unter Röhren auf 60° Badtemperatur erwärmt. Nach Eindampfen i.V. wurde der Rückstand mit Äther und eiskalter 2N Natronlauge ausgeschüttelt, und die getrocknete Ätherphase bis zur Kristallisation von 22 eingeengt: 21,1 g (93%), Smp. 125°. $C_8H_{15}N_5O_2$ (211,2).

13. 4-Amino-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]-s-triazin (23). Aus 21 ($R^1 = R^2 = H$) mit Natrium-methylat und Methyljodid in Methanol: 54%, Smp. 214°. $C_6H_{11}N_5S$ (181,2).

14. 5-Amino-N,3-dimethyl-1-pyrazolcarboxamidin (24). Analog Abschnitt 4. aus 5-Methylisoxazol und 1-Amino-3-methylguanidin-hydrojodid [21]: 94%. $C_6H_{11}N_5$ (153,2). – Dihydrochlorid: Smp. 183° (Zers.).

15. 2,7-Dimethyl-4-methylaminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin (25) und 3,4-Dihydro-4-imino-2,3,7-trimethylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin (26). Zur Lösung von 21,2 g 24 (Base) in 250 ml Benzol gab man 67,4 g Orthoessigsäuretriäthylester und erhielt das Gemisch 17 Std. unter Rückfluss. Nach Eindampfen wurde das Rohprodukt (24,7 g) an 740 g Kieselgel chromatographiert. Dabei wurde mit Methylenechlorid/Äthanol 49:1 15,14 g (61,8%) 25 und mit Methylenechlorid/Äthanol 19:1 8,25 g (33,7%) 26 eluiert.

25: $C_8H_{11}N_5$ (177,2). Smp. 178° (Methylenechlorid/Äthanol). – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 2,42 (s, 3, C—CH₃); 2,54 (s, 3, C—CH₃); 3,17 ($d/5$ Hz, 3, NH—CH₂; 6,11 (s, 1, C=C—H); 6,83 (br., 1, NH); durch D₂O-Zusatz wird das Dublett bei 3,17 in ein Singulett verwandelt und das NH-Signal bei 6,83 verschwindet. – Hydrochlorid: Smp. 279° (Zers.) (Äthanol).

26: Smp. 189° (Benzol/Petroläther). $C_8H_{11}N_5$ (177,2). – NMR. ($CDCl_3$, 60 MHz): 2,35 (s, 3, C—CH₃); 2,46 (s, 3, C—CH₃); 3,62 (s, 3 N—CH₂); 6,00 (s, 1, C=C—H); 7,25 (br., 1, NH). – Hydrochlorid: Smp. 253° (Zers.) (Äthanol/Äther).

16. 2,7-Dimethyl-4-hydroxypyrazolo[1,5-a]-s-triazin (27a). Methode E: 117,2 g 19a wurden in 11 Methanol und 1 1 1 N Natronlauge 4 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf 0° wurde mit 1 1 1 N Salzsäure neutralisiert und das Gemisch i.V. eingedampft. Den Rückstand erhitzte man mit 2 1 Äthanol zum Sieden, filtrierte das ungelöste Kochsalz ab und engte das Filtrat bis zur Kristallisation ein: 109,4 g (92,8%), Smp. 258° (Methylenechlorid/Äthanol/Äther). $C_7H_8N_4O$ (164,2).

17. 4-Hydroxypyrazolo[1,5-a]-s-triazin (27b). Methode F: Eine Lösung von 236,9 g 19b in 620 ml Ameisensäure und 1860 ml Wasser wurde 7 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten kristallisierten 80,87 g (40,8%) 27b aus. Smp. 270° (Zers.) (Äthanol). $C_6H_4N_4O$ (136,1). Außerdem konnte aus der Mutterlauge das Spaltprodukt 3-Formylaminopyrazol (Smp. 161°) gewonnen werden.

18. 4-Mercapto-2,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin (28a). Zur Lösung von 52,7 g 27a in 710 ml abs. Pyridin gab man 143 g Phosphorpentasulfid und erhitzte das Gemisch 15 Std. unter Rückfluss. Dann wurde i.V. eingedampft, der Rückstand in 310 ml Wasser gelöst und bei RT. stehengelassen. Nach 24 Std. extrahierte man die Lösung mehrmals mit Chloroform: 50,7 g Rohprodukt, das man an 1014 g Kieselgel chromatographierte. Dabei wurden zuerst mit Methylenechlorid + 2% Äthanol Nebenprodukte, mit Methylenechlorid + 5% Äthanol 24 g 28a und mit Methylenechlorid + 10% Äthanol 9,5 g Ausgangsmaterial eluiert. Umkristallisation von 28a aus Methylenechlorid lieferte 20,13 g (42,8%, bei Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials), Smp. 235°. $C_7H_8N_4S$ (180,2).

19. 2,7-Dimethyl-4-methylthiopyrazolo[1,5-a]-s-triazin (29a). Zu einer eiskalten Lösung von 3,2 g Natrium in 265 ml Methanol fügte man 25,0 g 28a. Nachdem alles gelöst war, wurden 23,6 g Methyljodid zugesetzt und das Gemisch zuerst 16 Std. bei RT. stehengelassen und dann 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten dampfte man i.V. ein, nahm den Rückstand in eiskalter 2N Natronlauge auf und schüttelte mehrmals mit Methylenechlorid aus: 25,55 g (95%), Smp. 106° (Äther/Petroläther). $C_8H_{10}N_4S$ (194,3).

20. 2-Methylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin-4-ylhydrazin (30, $R^1 = R^4 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^5 = NH_2$). Methode G: 7,6 g 2-Methyl-4-methylthiopyrazolo[1,5-a]-s-triazin (29, $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$, hergestellt analog Abschnitt 19., Smp. 91°) wurden in 76 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 4,2 ml Hydrazinhydrat versetzt und bei RT. stehengelassen. Nach 3 Std. wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert: Smp. 210°. $C_6H_8N_6$ (164,2). Analog wurde

hergestellt: *2,7-Dimethyl-4-(2-pyridylamino)-pyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**30**, $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = 2\text{-Pyridyl}$): Smp. 128° (Äther/Petroläther). $C_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6$ (240,3).

21. *7-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**30**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = 4\text{-Methyl-1-piperazinyl}$). Methode H: Eine Suspension von 15,66 g 7-Methyl-4-hydroxypyrazolo[1,5-a]-s-triazin (**27**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$, hergestellt analog Abschnitt 17., Smp. 299°) in 160 ml POCl_3 wurde mit 6,3 ml Pyridin versetzt, und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampft dann zur Trockne ein, löste den Rückstand in 1 l Chloroform und schüttete zuerst mit Eiswasser, dann mit eiskalter, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Nach mehrmaligem Nachextrahieren mit Chloroform wurde die getrocknete organische Phase auf ca. 500 ml eingengt. Dann kühlte man auf ca. 0° , versetzte mit 17,4 ml N-Methylpiperazin und liess das Gemisch bei RT. stehen. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt (15,37 g) wurde aus Äther/Petroläther kristallisiert: 9,84 g (40,7%), Smp. 88° . $C_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6$ (232,2).

Analog wurden u.a. hergestellt: *2-Aethyl-4-methylaminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**30**, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^5 = \text{CH}_3$): Smp. 78° (Petroläther). $C_9\text{H}_{11}\text{N}_5$ (177,2). - *2-Methyl-4-piperidino-aminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**30**, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^5 = \text{Piperidino}$): $C_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6$ (232,3). Hydrochlorid: Smp. 230° (Äthanol/Äther).

22. *8-Brom-2-methyl-4-methylaminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**32a**, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = R^5 = \text{CH}_3$). Zur Lösung von 4 g **30** ($R^1 = R^5$ wie vorstehend, hergestellt nach Methode II, analog Abschnitt 21., Smp. 173°) in 30 ml Eisessig tropfte man eine Lösung von 4 g Brom in 10 ml Eisessig und rührte das Gemisch weitere 20 Minuten. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Äther kristallisiert: 4,36 g (73%), Smp. 177° . $C_7\text{H}_9\text{BrN}_5$ (242,1).

23. *8-Chlor-2-methyl-4-propylaminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**32b**, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^5 = n\text{-Propyl}$). Zur Lösung von 4,6 g **30** ($R^1 = R^5$ wie vorstehend, hergestellt nach Methode H, analog Abschnitt 21., Smp. 89°) in 80 ml Dioxan und 9 ml Wasser gab man 3,8 g N-Chlorsuccinimid und erwärme das Gemisch unter Rühren 3 Std. auf 70° Badtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung wurde die Titelverbindung aus Äther/Petroläther kristallisiert. 4,7 g (86%), Smp. 101° . $C_9\text{H}_{12}\text{ClN}_5$ (225,7).

24. *4-Butylamino-2-methyl-8-nitropyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**32c**, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^5 = n\text{-Butyl}$). 15 g **30** ($R^1 = R^5$ wie vorstehend, hergestellt nach Methode II, analog Abschnitt 21., Smp. 60°) wurden bei 0° in 285 ml rauchender Salpetersäure gelöst und die Lösung 2 Std. stehengelassen. Hierauf tropfte man bei $0\text{--}10^\circ$ 285 ml Eiswasser zu, stellte die Lösung durch Zutropfen von konz. Natronlauge alkalisch und extrahierte mit Chloroform: 16,5 g (90%), Smp. 126° (Äther). $C_{10}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$ (250,3).

25. *8-Acetamido-4-butylamino-2-methylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin*. Zur Lösung von 5 g **32c** ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^5 = n\text{-Butyl}$) in 85 ml Eisessig und 15 ml Wasser gab man bei 95° portionenweise 5 g Eisenpulver und rührte bei gleicher Temperatur noch 1 Std. Dann wurden bei $0\text{--}10^\circ$ 100 ml Eiswasser zugetropft 200 ml Chloroform zugegeben und das Gemisch filtriert. Nach Ausschütteln wurde die Chloroform-Phase mit eiskalter 2 n Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft: 3 g (57%), Smp. 152° (Äther). $C_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ (262,3).

26. *8-Amino-4-butylamino-2-methylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin*. 6 g **32c** ($R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = \text{CH}_3$, $R^5 = n\text{-Butyl}$) wurden in 160 ml Äthanol in Gegenwart von 6 g 10proz. Pd/C unter Normalbedingungen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 70 Min. beendet. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Äther 3,9 g (74%) Titelverbindung, Smp. 92° . $C_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6$ (220,3).

27. *8-Dimethylaminomethyl-2-methyl-4-methylaminopyrazolo[1,5-a]-s-triazin* (**32d**, $R^1 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = R^5 = \text{CH}_3$). Ein Gemisch von 7 g **30** ($R^1 = R^5$ wie vorstehend, hergestellt nach Methode H, analog Abschnitt 21., Smp. 173°), 8 g Dimethylaminohydrochlorid, 3 g Paraformaldehyd und 70 ml Äthanol wurde 22 Std. zum Sieden erhitzt. Die in üblicher Weise isolierte Titelverbindung wurde mit äthanolischem Chlorwasserstoff-Lösung in das Dihydrochlorid übergeführt: 5,8 g (46%), Smp. 250° (Zers.) (Methanol). $C_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6 + 2 \text{HCl}$ (293,2).

28. *4-Dimethylamino-2,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]-s-triazin-8-carbaldehyd* (**32e**, $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$). Zur Lösung von 1,9 g **30** ($R^1 = R^5$ wie vorstehend, hergestellt nach Methode H, analog Abschnitt 21., Smp. 136°) in 20 ml Dimethylformamid tropfte man unter leichter Kühlung 1,8 ml Phosphoroxychlorid und erwärme das Gemisch 1 Std. auf 90° Badtemperatur. Hierauf

tropfte man bei 0–10° 20 ml Eiswasser zu, extrahierte mit Chloroform und dampfte die mit Natriumhydrogencarbonat gewaschene und über Magnesiumsulfat getrocknete Chloroformlösung zur Trockne ein: 1,1 g (49%). Smp. 156° (Äthanol). $C_{10}H_{13}N_5O$ (219,2).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Schmidt, K. Eichenberger & M. Wilhelm, *Angew. Chem.* **73**, 15–22 (1961). Pyrrolopyrimidine: V. Amarnath & R. Madhav, *Synthesis* 1974, 837. s-Triazolo[1,5-a]-s-triazine: T. Hirata, Li-Ming Twanmoh, A. Goldin, H. B. Wood jr. & J. S. Driscoll, 162nd Nat. Meeting of the Amer. Chem. Society, Sept. 1971, Division of Medicinal Chemistry, Abstract Nr. 21. v-Triazolo-[4,5-d]pyrimidine: J. A. Montgomery & H. J. Thomas, *J. medicin. Chemistry* **15**, 305 (1972). s-Triazolo[1,5-a]pyrimidine: E. Tenor & R. Ludwig, *Pharmazie* **26**, 534 (1971). H. Füller, F. Hauschild, D. Modersohn & E. Thomas, *Pharmazie* **26**, 554 (1971). ICN, Holl. Pat. 73.07573. G. E. Davies, *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 681 (1973). Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine: 5th Intern. Congr. Pharmacol., San Francisco, Juli 1972, Abstr. 697 und 1014. ICN, Holl. Pat. 72.16539, Belg. Pat. 792 533. T. Novinson, R. Hanson, M. K. Dimmitt, L. N. Simon, R. K. Robins & D. E. O'Brien, *J. medicin. Chemistry* **17**, 645 (1974). s.a. zit. Literatur bei M. H. Elnagdi, *Tetrahedron* **30**, 2791 (1974). s-Triazolo[4,3-a]pyrazine: G. E. Davies, F. L. Rose & A. R. Somerville, *Nature New Biology* **231** (45) 50 (1971). G. E. Davies, *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 681 (1973). W. C. Bowman & M. W. Nott, *J. Pharm. Pharmacol.* **23 Suppl.**, 225 S (1971). M. W. Nott, *Brit. J. Pharmacol.* **42**, 666 P (1971). Imidazo[4,5-b]pyrazine: *Pharmascopé* 232–73/6. J. H. Jones, W. J. Holtz & E. J. Cragoe jr., *J. medicin. Chemistry* **16**, 537 (1973). Pyrazolo[3,4-b]pyridine: M. Chasin, D. N. Harris, M. B. Phillips & S. M. Hess, *Biochem. Pharmacol.* **21**, 2443 (1972). T. Denzel, *Arch. Pharm.* **307**, 177 (1974). I. Polacek, E. Schulze, H. Burg & J. Quart, *Arzneimittelforschung* **24**, 1242 (1974). G. Sakalis, *Curr. Therap. Res.* **16**, 861 (1974). *Chem. Fabrik von Heyden*, DOS 2 362 979. Squibb & Sons, USP 3 810 904, 3 810 905. Pyrazolo[4,3-c]pyridine: *Chem. Fabrik von Heyden*, DOS 2 301 267. Imidazo[5,1-f]-as-triazine: Allen & Hünburys, Belg. Pat. 791 025 & 809 369. Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine: Burroughs Wellcome, US Pat. 3 474 098. Pharmascopé, Oktober 1966, Sekt. I, Seite 3. P. Schmidt & J. Druey, *Helv.* **39**, 986 (1956). F. Delbarre, C. Auscher, A. de Gery, H. Brouillet & J.-L. Olivier, *Presse médicale* **76**, 2329 (1968). Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine: R. K. Robins, L. B. Townsend, F. Cassidy, J. F. Gerster, A. F. Lewis & R. L. Miller, *J. heterocycl. Chemistry* **3**, 110 (1966). Imidazo[1,2-a]pyrimidine: Ugine Kuhlmann, Belg. Pat. 808 660.
- [2] S. Checchi & M. Ridi, *Gazz. chim. ital.* **87**, 597 (1957).
- [3] L. Capuano & H. J. Schrepfer, *Chem. Ber.* **104**, 3039 (1971).
- [4] J. Kobe, R. K. Robins & D. E. O'Brien, *J. heterocycl. Chemistry* **11**, 199 (1974).
- [5] J. Kobe, R. K. Robins & D. E. O'Brien, 163rd Nat. Meeting, Amer. Chem. Society, Boston, April 1972, Division of Organic Chemistry, Abstract Nr. 150. J. Kobe, R. H. Springer, M. Scholten, J. Miller, L. N. Simon, R. K. Robins & D. E. O'Brien, 164th Nat. Meeting, Amer. Chem. Society, New York, August 1972, Division of Medicinal Chemistry, Abstract Nr. 55.
- [6] IV. Intern. Congr. Heterocyclic Chemistry, Salt Lake City, Juli 1973, Volume of Abstracts, Seite 101 (K. Senga, Th. Novinson, R. K. Robins & D. E. O'Brien).
- [7] A. H. Albert, R. K. Robins & D. E. O'Brien, *J. heterocycl. Chemistry* **10**, 885 (1973).
- [8] T. Novinson, K. Senga, Jozef Kobe, R. K. Robins, D. E. O'Brien & A. A. Albert, *J. heterocycl. Chemistry* **11**, 691 (1974).
- [9] a) D. J. Brown in «Mechanisms of Molecular Migrations», B. S. Thyagarajan (Ed.), Interscience Publ., Vol. 1, 209 (1968). b) M. Wahren, *Z. Chem.* **9**, 241 (1969).
- [10] a) H. A. Staab & W. Rohr in «Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie», Verlag Chemie, Band 5, 53 (1967); b) T. Hirata, L.-M. Twanmoh, H. B. Wood, A. Goldin & J. S. Driscoll, *J. heterocycl. Chemistry* **9**, 99 (1972).
- [11] a) K. J. M. Andrews, N. Anand, A. R. Todd & A. Topham, *J. chem. Soc.* **1949**, 2490. b) G. R. Elion, W. H. Lange & G. H. Hitchings, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 217 (1956). c) J. A. Montgomery, L. B. Holm & T. P. Johnston, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3963 (1959).
- [12] R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds* (Wiley 1957), Vol. 5, S. 97–100.
- [13] Sandoz AG, Schweiz, Patentanmeldungen Nr. 7257/73, 7258/73, 7259/73, 16940/73, 4425/74, 11032/74. Belg. Pat. 815/405. Deutsch. Offenlegungsschrift 2 424 334.

- [14] O. Billeter, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 3213 (1903).
- [15] A. J. Hill & W. M. Degnan, J. Amer. chem. Soc. 62, 1595 (1940).
- [16] A. Takamizawa, Y. Hamashima, S. Hayashi & R. Kido, J. pharm. Soc. Japan 83, 745 (1963).
- [17] B. D. Wilson & D. M. Burness, J. org. Chemistry 31, 1565 (1966).
- [18] C. H. Eugster, L. Leichner & E. Jenny, Helv. 46, 543 (1963). H. Dahn & H. Hauth, Helv. 47, 1424 (1964).
- [19] L. Claisen, Ber. deutsch. chem. Ges. 36, 3664 (1903); T. V. Protopopova & A. P. Sholdinov, Z. obšč. Chim. 27, 1276 (1957); Chem. Abstr. 52, 3812c (1958). Brit. Pat. 806 235 (1958). Ital. Pat. 565 882 (1957) [Chem. Abstr. 53, 15096i (1959)].
- [20] E. Kühle, B. Anders & G. Zumach, Angew. Chem. 79, 663 (1967).
- [21] G. W. Kirsten & G. B. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 58, 800 (1936).

87. Über vinyloge English-Zimmerman-Spaltungen in der Jononreihe

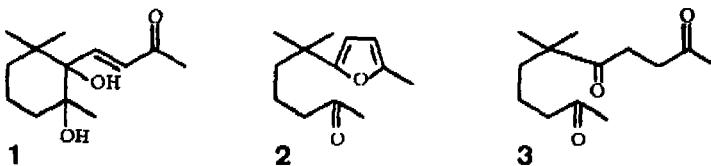
von Werner Skorianetz und Günther Ohloff

Firmenich SA, Forschungslaboratorium, 1211 Genf 8

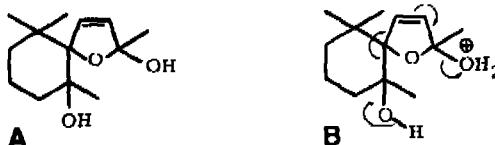
(27. II. 75)

Summary. Two pent-2-en-1,5-diols are shown to undergo facile vinylogous English-Zimmerman fragmentation.

Vor kurzem berichteten wir über die säurekatalysierte Umwandlung des *trans*-5,6-Dihydroxy- β -jonons **1** in die Ketone **2** und **3** [1].



Zur Erklärung des Reaktionsverlaufs wurde die vinylogie Variante der English-Zimmerman-Spaltung herangezogen und als erster Schritt die Bildung von **A** als Zwischenprodukt angenommen¹⁾. Protonierung zu **B** und anschliessende Fragmentierung im Sinne der Pfeile führt zu **2**, das teilweise zu Triketon **3** hydrolysiert wird. Ein Beweis für diese mechanistische Annahme stand jedoch bisher aus.



tierung im Sinne der Pfeile führt zu **2**, das teilweise zu Triketon **3** hydrolysiert wird. Ein Beweis für diese mechanistische Annahme stand jedoch bisher aus.

In der vorliegenden Mitteilung wird an zwei geeigneten Modellverbindungen diese neuartige, vinylogie Fragmentierungsreaktion demonstriert und gleichzeitig auf ihre präparative Bedeutung hingewiesen. Lässt man nämlich auf 5-Hydroxy-5,6-

¹⁾ Ein **A** entsprechendes Zwischenprodukt wurde ebenfalls bei dem Perjodsäure-Abbau eines Benzoldioxids zu einem Furanderivat postuliert [2].