

# <sup>13</sup>C-NMR-Untersuchungen zur Azido-Tetrazol-Valenzisomerie. Tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine†

Andreas Könnecke\*

Sektion Biowissenschaften-Biochemie- der Karl-Marx-Universität, DDR-701 Leipzig, Talstrasse 33

Erich Kleinpeter und Eberhard Lippmann

Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität, DDR-701 Leipzig, Liebigstrasse 18

**<sup>13</sup>C NMR has been used to study the azido-tetrazolo valence isomerism of three tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. Large chemical shift variations of C-4 carbons were found to be useful to distinguish between azido and tetrazolo isomers. Furthermore, the structure of new heterocycles has been proved and the report of LaNoce and Giuliani concerning 9-methyl-*s*-triazolo[4,3-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine is shown to be incorrect.**

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie wurde zum Studium der Azido-Tetrazol-Valenzisomerie von drei Tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidinen herangezogen. Große chemische Verschiebungsänderungen der C-4-Kohlenstoffatome eignen sich zur Unterscheidung von Azido- und Tetrazoloisomeren. Daneben wurde die Struktur neuer Heterocyclen gesichert und gezeigt, daß die Arbeit von LaNoce und Giuliani bezüglich 9-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin unkorrekt ist.

## EINLEITUNG

Zum Studium der Azido-Tetrazol-Valenzisomerie ist die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestens geeignet, da außer Strukturinformationen die Bestimmung der Gleichgewichtslage  $K_{A/T}$  möglich und durch Temperaturvariation der Anschluß zur Thermodynamik leicht herstellbar ist.<sup>1</sup> Bisher fehlen zu dieser Problematik systematische <sup>13</sup>C-NMR-Untersuchungen,<sup>2</sup> obwohl wegen der größeren Empfindlichkeit der <sup>13</sup>C-chemischen Verschiebungen gegenüber strukturellen Änderungen und durch die Erfassung des gesamten Kohlenstoffskeletts ein erheblicher Informationszuwachs zu erwarten ist.

Vorangegangene <sup>13</sup>C-NMR-Studien von Tetrazolen<sup>3,4</sup> und Untersuchungen an *s*-Triazolo[4,3-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidinen<sup>5,6</sup> veranlaßten uns zu vorliegender Arbeit, die erste <sup>13</sup>C-NMR-Daten des Tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin  $\rightleftharpoons$  2-Azidopyrimidin-Gleichgewichts vorstellt und gleichzeitig die <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie zur Struktursicherung komplizierterer Heterocyclen nutzt.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Verbindungen 1–3§ sind wegen ihrer extremen Gleichgewichtslagen in Abhängigkeit vom

\* Author to whom correspondence should be addressed.

† Tetrazole XXXI. Teil XXX: A. Könnecke, E. Lippmann, R. Dörre und P. Lepom, *Tetrahedron Lett.* 3687 (1978).

§ Die Bezifferung erfolgte aus Vergleichsgründen abweichend von den IUPAC-Festlegungen.

Lösungsmittel besonders geeignet, <sup>13</sup>C-NMR-Parameter für Azido(A)- und Tetrazolo(T)-formen zu ermitteln. In (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO liegen ausschließlich 1T–3T vor, in CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H dagegen infolge Protonierung 1A und 3A; bei 2 beträgt  $K_{A/T}$  3,7 laut <sup>1</sup>H-NMR. Darüber hinaus repräsentieren 1–3 drei Kardinalfälle: symmetrisch und unsymmetrisch substituiertes (als Azide 1A und 2A) und heterocyclisch kondensiertes (3) Pyrimidin.

In Tabelle 1 sind die Meßergebnisse zusammengefaßt und entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Daten gegenübergestellt. Zur Zuordnung der <sup>13</sup>C-Resonanzen von 1 wurden die Daten von Pyrimidinen<sup>7</sup> und eines *s*-Triazolo[4,3-*a*]pyrimidins<sup>8</sup> herangezogen.

Die strukturellen Veränderungen beim Übergang von A nach T dokumentieren sich in ausgeprägten chemischen Verschiebungsdifferenzen zwischen beiden Isomeren, in Tabelle 1 als  $\Delta$ -Werte ausgewiesen. Besonders auffällig und als signifikanter Strukturparameter zur Unterscheidung von A und T hervorzuheben sind die hohen  $\Delta$  C-4-Werte von 21–30 ppm, bedingt durch Wegfall des abschirmenden Einflusses des pyridinartigen N-3 in A durch Umwandlung in ein Brückenkopfstickstoffatom in T. Vergleichsweise niedrig (8–10 ppm) fallen die  $\Delta$  C-2-Werte des ebenfalls direkt benachbarten C-2 aus. Die Ursache für die Inkonstanz der  $\Delta$ -Werte zwischen 1–3 ist darin zu suchen, daß auch Beiträge der <sup>13</sup>C-SIS und Protonierungsverschiebungen eingehen, die für die drei Verbindungen unterschiedlich groß sein dürften.

Tabelle 1.  $^{13}\text{C}$ - und (in Klammern)  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen von 1–3<sup>a</sup>

Verbindung	C-2	C-4	C-5	C-6	4-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>
1A	159,8	174,8	121,0 (7,38)	174,8	24,3 (2,77)	24,3 (2,77)
1T	151,4	145,2	113,2 (7,38)	169,2	16,4 (2,89)	24,9 (2,69)
	Δ 8,4	29,6	7,8 (0,0)	5,6	7,9 (-0,12)	-0,6 (0,08)
2A	161,7	172,6	109,9 (7,89)	166,3	22,0 <sub>5</sub> (2,61)	— 144,3 (9,74)(C-5')
2T	153,6	151,4	104,4 (8,36)	158,1	17,2 (3,19)	— 142,7 (10,64)(C-5')
	Δ 8,1	21,2	5,5 (-0,47)	8,2	4,8 <sub>5</sub> (-0,58)	1,6 (-0,90)
3A	146,9 <sub>5</sub>	169,9	100,7 (7,14)	150,4	26,0 (2,37)	— 135,4 (8,67)(C-7)
3T	136,8 <sub>5</sub>	147,3	101,8 (7,64)	144,4	16,3 (2,83)	— 136,0 (9,94)(C-7)
	Δ 10,1	22,6	-1,1 (-0,50)	6,0	9,7 (-0,46)	-0,6 (-1,27)

<sup>a</sup> Azide wurden in  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , Tetrazole in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  vermessen. 2T in  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  156,4(C-2), 155,5(C-4), 107,6(7,92)(C-5), 18,8(2,90)(4-CH<sub>3</sub>), 144,7(9,79)(C-5').  $^4J(\text{H-5, 4-CH}_3)$  beträgt bei 1A–3A 0,4–0,6 Hz, bei 1T–3T 1,0–1,3 Hz. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten von 1 entstammen Lit.<sup>1</sup>

(Wegen Überlagerung der Protonierungsverschiebungen mit  $^{13}\text{C}$ -SIS und den durch die Valenzisomerisierung verursachten Verschiebungsänderungen ist es schwierig, aus den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten definitive Aussagen über die Protonierungspositionen abzuleiten.) Eine Abschätzung ist durch Vergleich der Daten von 2T in  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  und in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  möglich und ergibt hier für die Summe beider Effekte 1,5–4 ppm.

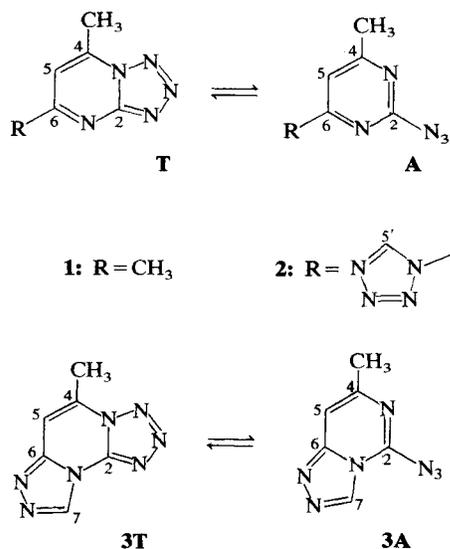
Allgemein sind die Kohlenstoffresonanzen von T gegenüber A hochfeldverschoben, die Protonenresonanzen weisen den umgekehrten Trend auf. Diesen Sachverhalt mag erklären, daß die Abschirmung der Kohlenstoffkerne maßgeblich von elektronischen Faktoren diktiert wird, Protonen darüber hinaus aber weit stärker anderen Einflüssen, wie Lösungsmittel- und Anisotropieeffekten, unterliegen.

Vorteile der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie beim Studium der Azido-Tetrazol-Valenzisomerie liegen in der größeren Anzahl der erfaßbaren Signale und in den höheren  $\Delta$ -Werten. Nachteilig ist, daß dem

routinemäßig breitbandenkoppeltem PFT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum  $K_{A/T}$  wegen der unterschiedlichen Relaxationszeiten  $T_1$  (und damit NOE's) der im Gleichgewicht stehenden Spezies nicht mehr so leicht wie dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum entnommen werden kann; z.B. stehen die  $^{13}\text{C}$ -Signalintensitäten bei  $2\text{A} \rightleftharpoons 2\text{T}$  in  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -Lösung in keinem Zusammenhang mit den Intensitäten der Protonenresonanzen im gleichen Lösungsmittel.

Im Einklang mit  $^1\text{H}$ -NMR-Befunden<sup>5,9</sup> beweist die C-5'-Resonanzlage von 2 dessen 1-Tetrazoly substitutionsmuster. Im 2-Tetrazolyrest wäre C-5' bei etwa 152 ppm zu erwarten.<sup>4</sup>

Die *s*-Triazolo[4,3-*c*]-Verknüpfung von 3 wird sowohl durch die C-7-Resonanz<sup>8,10</sup> als auch durch die cross-ring-Kopplung  $^5J(\text{H-5, H-7})$  [0,75 Hz in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ] belegt. Somit muß dem von LaNoce und Giuliani<sup>11</sup> als 3 angesehenen Produkt (Schmp. 192–193 °C) eine andere Struktur zukommen. Sicher erfolgte, obwohl die Autoren dies auszuschließen glaubten, in deren Synthesesequenz eine Dimroth-Umlagerung zu [1,5-*c*]-Derivaten, da in keinem Falle die signifikante  $^5J(\text{HH})$ -Kopplung gefunden wurde.<sup>11</sup>



## EXPERIMENTELLER TEIL

**9-Methyl-*s*-triazolo[4,3-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin† (3)** entsteht in 86%iger Ausbeute durch 30 min. Rückflußerhitzen von 5 mmol 5-Hydrazino-7-methyltetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin in 50 ml Triethylorthoformiat; aus Wasser oder Ethanol farblose Kristalle vom Schmp. 267–268 °C (Zers.)

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden an einem Tesla BS 487 C und einem JEOL JNM PS 100 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf internes TMS = 0.0 ppm; Genauigkeit  $\pm 0,01$  bzw.  $\pm 0,06$  ppm. Die Konzentration der Probenlösungen betrug 0,1 M bei  $^1\text{H}$ - und 0,5–1,1 M bei  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen.

† Exakte Nomenklatur.

LITERATURVERZEICHNIS

1. C. Temple und J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.* **30**, 826 (1965); C. Wenstrup, *Tetrahedron* **26**, 4969 (1970); letzte Übersicht: R. N. Butler, *Adv. Heterocycl. Chem.* **21**, 323 (1977).
2. R. Faure, J. P. Galy, E. J. Vincent und J. Elguero, *Can. J. Chem.* **56**, 46 (1978).
3. A. Könnecke, E. Lippmann und E. Kleinpeter, *Z. Chem.* **15**, 402 (1975); *Tetrahedron* **32**, 499 (1976); *Tetrahedron* **33**, 1399 (1977).
4. A. Könnecke, E. Lippmann und E. Kleinpeter, *Tetrahedron Lett.* 533 (1976).
5. A. Könnecke und E. Lippmann, *Tetrahedron Lett.* 2187 (1977).
6. A. Könnecke, R. Dörre, E. Kleinpeter und E. Lippmann, *Tetrahedron Lett.* 1311 (1978).
7. J. Riand, M. T. Chenon und N. Lumbroso-Bader, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6838 (1977); *Org. Magn. Reson.* **9**, 572 (1977).
8. T. Novinson, T. Okabe, R. K. Robins und P. Dea, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 1187 (1975).
9. A. Könnecke, S. Behrendt und E. Lippmann, *J. Prakt. Chem.* **319**, 408 (1977).
10. R. J. Pugmire, J. C. Smith, D. M. Grant, B. Stanovnik und M. Tisler, *J. Heterocycl. Chem.* **13**, 1057 (1976).
11. T. LaNoce und A. M. Giuliani, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 551 (1975).

Received 2 August 1978; accepted in the UK 28 December 1978

© Heyden & Son Ltd, 1979