

Glycosylhydrazine, 3¹⁾

Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-nucleoside

Richard R. Schmidt*, Wolfgang Guilliard²⁾ und Jochen Karg²⁾

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80*)

Eingegangen am 4. Oktober 1976

Aus den Ribose-hydrazonen 1 bzw. 2 und den (Alkoxy-methylen)- bzw. (Aminomethylen)cyanessigsäure-Derivaten 3 wurden regio- und stereoselektiv die Pyrazol-nucleoside 6 und 14 dargestellt. In einer Eintopfreaktion wurden außerdem bei der Umsetzung von 2 mit 3d unter Bildung des geschützten Allopurinolribosids 15 drei Ringe und ein Chiralitätszentrum selektiv aufgebaut. 15, das Analoge 9 und das entsprechende 4-Aminopyrazolopyrimidin-nucleosid 13 ließen sich besser durch unabhängige Angliederung eines Pyrimidinringes an 6 bzw. 14 auf verschiedenen Wegen erhalten. Schutzgruppenabspaltung machte das biologisch bedeutende Allopurinolribosid 11 und das 4-Aminoanalogue 8 bequem zugänglich.

Glycosylhydrazines, 3¹⁾

Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Nucleosides

The ribose hydrazones 1 or 2 react regio- and stereoselectively with (alkoxymethylene)- or (aminomethylene)cianoacetate derivatives 3 to form the pyrazole nucleosides 6 and 14. The single-step reaction of 2 with 3d yielding the protected allopurinol riboside 15 involves a selective triple ring closure and a selective formation of a new chiral center. Compound 15, the analogue 9, and the corresponding 4-amino-pyrazolopyrimidine nucleoside 13 are synthesized more conveniently by independent anellation of a pyrimidine ring to 6 or 14; for this route different methods were elaborated. Subsequent cleavage of protecting groups leads finally to the biologically important allopurinol riboside 11 and to the 4-amino analogue 8 in a straightforward manner.

Nach den vorstehenden Untersuchungen¹⁾ führen die Ribose-hydratzongemische 1 und 2 mit β -Dicarbonylverbindungen stereoselektiv zu Pyrazol-nucleosiden. Zur Synthese der biologisch bedeutenden *N*-1-ribosylierten Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 8^{1,3-6)}

*) Korrespondenzanschrift: Fachbereich Chemie der Universität Konstanz, Postfach 7733, D-7750 Konstanz.

¹⁾ 2. Mitteil.: R. R. Schmidt, J. Karg und W. Guilliard, Chem. Ber. 110, 2433 (1977), vorstehend.

²⁾ Teilweise aus der Dissertation J. Karg, Univ. Stuttgart 1974, und aus der Dissertation W. Guilliard, Univ. Stuttgart 1976.

³⁾ T. A. Krenitzky, G. B. Elion, R. A. Strelitz und G. H. Hitchings, J. Biol. Chem. 242, 2675 (1967).

⁴⁾ J. A. Montgomery, S. Y. Clayton und W. E. Fitzgibbon jr., J. Heterocycl. Chem. 1, 215 (1964).

⁵⁾ J. Davoll und K. A. Kerridge, J. Chem. Soc. 1961, 2589.

⁶⁾ G. R. Revankar und L. B. Townsend, J. Chem. Soc. C 1971, 2440.

und **11** (Allopurinolribosid)^{1,3,7-12)} durch Angliederung des Pyrimidinringes an die Pyrazolriboside **6** bzw. **14** ist darüber hinaus die regioselektive Umsetzung von **1** und **2** mit unsymmetrisch substituierten β -Dicarbonylverbindungen bzw. Analogen erforderlich (s. Schema 1). Von den dazu geeigneten (Alkoxy-methylen)cyanessigsäure-Derivaten **3**¹³⁻¹⁷⁾ ist bekannt, daß die Alkoxy-methylengruppe mit Nucleophilen zuerst reagiert¹⁵⁾. Bei der Hydrazinogruppe von **1A**, **C** bzw. **2A**, **C** hingegen ist eine deutlich abgestufte Reaktivitätsverschiedenheit des N ^{β} -Atoms nicht zu erwarten¹⁵⁾. Im Gegensatz dazu stehen die offenkettigen Strukturen **1B** und **2B**; sie reagieren mit Elektrophilen bevorzugt an N ^{β} .

A. Umsetzungen mit 2,3-O-Isopropyliden-D-ribose-hydrazon (1)

Die Umsetzung der (Alkoxy-methylen)cyanessigsäure-Derivate **3a-c** mit dem D-Ribosehydrazon **1** in absol. Methanol lieferte in einer Eintopfreaktion die Pyrazolnucleoside **6a-c** in guter Ausbeute (Schema 1). Andere Nucleoside konnten nicht isoliert werden. Da beim Zusammengeben der Reaktionspartner kurzfristig eine tiefgelbe Farbe auftritt, nehmen wir an, daß intermediär die ringoffenen N ^{β} -substituierten Ribosehydrazone **4** entstehen. Ihre Bildung aus der ringoffenen Form **1B** ist möglicherweise die Ursache für die hohe Regioselektivität dieser Reaktion. In Folgereaktionen wird dann stereoselektiv der Furanosering und anschließend – insbesondere beim Erhitzen – der Pyrazolring zum β -Nucleosid **6** geschlossen.

Verbindung **6a** ist für Umsetzungen zu den 4-Amino-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-nucleosiden **5** bzw. **8** geeignet¹³⁾. Für Umsetzungen zum Allopurinolribosid **11** sollte nach den Untersuchungen von Townsend und Mitarbb.⁷⁾ und ebenso nach Versuchen zur Herstellung von Hypoxanthin-nucleosiden¹⁸⁻²⁰⁾ das 4-Carbamoylpyrazol-nucleosid **6h** zur Verfügung stehen. Da Synthesversuche des erforderlichen (Ethoxymethylen)cyanacetamids (**3i**) scheiterten²¹⁾ und die Aminomethylen-Analogen **3h** und **k** mit **1** zu unübersichtlichen Reaktionsgemischen führten, wurde versucht, die Ester **6b** und **c** mit Ammoniak in das Amid **6h** zu überführen. Es gelang jedoch nicht, diese erwartungs-

⁷⁾ R. A. Earl, R. P. Panzica und L. B. Townsend, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 2672.

⁸⁾ F. W. Lichtenhaler, P. Voss und A. Heerd, Tetrahedron Lett. 1974, 2141.

⁹⁾ Henning Berlin GmbH (Erf. H. Steinmaus), D. O. S. 2226673 (13. Dez. 1973) [C. A. 80, 60154q (1974)].

¹⁰⁾ G. B. Elion, A. Kovensky und G. H. Hitchings, Biochem. Pharmacol. 15, 863 (1966).

¹¹⁾ R. R. Schmidt, J. Karg und W. Guilliard, Angew. Chem. 87, 69 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 14, 51 (1975); vorläufige Mitteil.

¹²⁾ Außerdem wurde **11** als Naturprodukt isoliert: Kyowa Fermentation Industry Co., Ltd. (Erf. K. Nakayama und H. Tanaka), D. O. S. 1939030 (12. Febr. 1970) [C. A. 72, 111790p (1970)]; H. Tanaka und K. Nakayama, Agric. Biol. Chem. 36, 1405 (1972) [C. A. 78, 13613n (1973)].

¹³⁾ B. G. Hildick und G. Shaw, J. Chem. Soc. C 1971, 1610.

¹⁴⁾ R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. 78, 784 (1956).

¹⁵⁾ C. C. Cheng und R. K. Robins, J. Org. Chem. 21, 1240 (1956).

¹⁶⁾ P. Leers und G. Shaw, J. Chem. Soc. C 1968, 1519.

¹⁷⁾ L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. 279, 232 (1894).

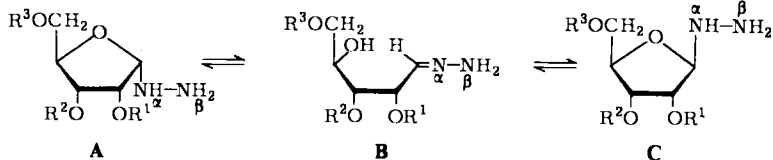
¹⁸⁾ R. J. Rousseau, R. P. Panzica, S. M. Reddick, R. K. Robins und L. B. Townsend, J. Org. Chem. 35, 631 (1970).

¹⁹⁾ G. Mackenzie und G. Shaw, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1975, 47.

²⁰⁾ A. Yamazaki, I. Kumashiro und T. Takenishi, J. Org. Chem. 32, 3258 (1967).

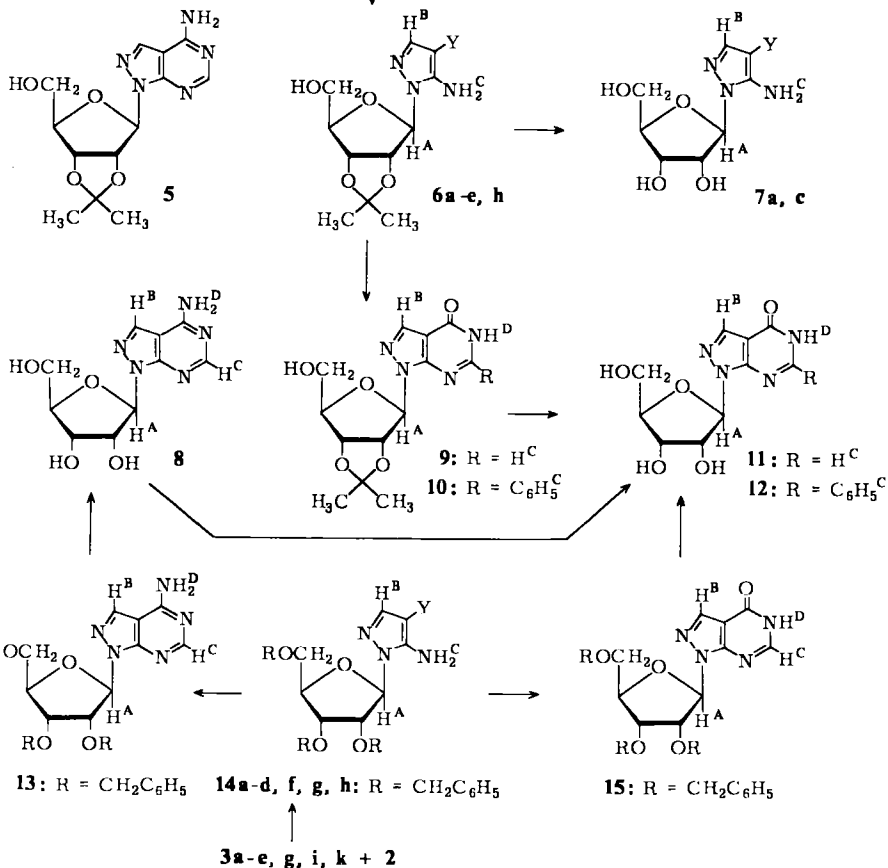
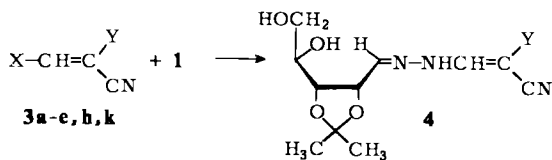
²¹⁾ R. R. Schmidt und W. Guilliard, unveröffentlichte Untersuchungen.

Schema 1



| | R ¹ | R ² | R ³ |
|---|---|---|---|
| 1 | | -C(CH ₃) ₂ - | H |
| 2 | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ C ₆ H ₅ |

| | X | Y |
|---|---------------------------------|---|
| a | C ₂ H ₅ O | CN |
| b | C ₂ H ₅ O | CO ₂ CH ^D |
| c | C ₂ H ₅ O | CO ₂ C ₂ H ₅ |
| d | C ₂ H ₅ O | CONH ^D CH ^E O |
| e | C ₂ H ₅ O | CONH ^D COC ₆ H ₅ |
| f | C ₂ H ₅ O | CONH ^D CO ₂ C ₂ H ₅ |
| g | C ₂ H ₅ O | CSNH ₂ ^D |
| h | | CONH ₂ ^D |
| i | H ₂ N | CO ₂ CH ₃ |
| k | H ₂ N | CONH ₂ |
| l | C ₂ H ₅ O | CONH ₂ |



gemäß wenig reaktiven Verbindungen selbst mit flüssigem Ammoniak bei Temperaturen bis 100°C zur Reaktion zu bringen. Deshalb wurden die *N*-acylierten Amide **6d**, **e** aus **3d**, **e** und **1** hergestellt. Dabei zeigte sich jedoch, daß bei der Bildung von **6d** außerdem bereits das geschützte Allopurinol-nucleosid **9** gebildet wurde. Weiteres Erhitzen führte jedoch außerdem unter Decarboxylierung zu **6h**, so daß die Eintopfsynthese von **9** aus **3d** und **1** entsprechend dem Verfahren zur Herstellung von Allopurinol von *Hildick* und *Shaw*¹³⁾ nicht rationell war. Die Decarboxylierung von **6d** zu **6h** verlief säurekatalysiert in guter Ausbeute. Als bestes Verfahren zur Herstellung von **6h** erwies sich letztlich die Entbenzoylierung von **6e** mit Natriummethylat, da sowohl **6e** als auch **6h** ohne chromatographische Reinigung und Umkristallisation in guter Ausbeute analysenrein erhalten werden konnten.

Die Entbenzoylierung von **6e** zu **6h** mit Basen lieferte als Nebenprodukt das Pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin **10**. Es wurden zwei Methoden aufgefunden, um dieses Produkt in guter Ausbeute zu erhalten. Einmal wurde **10** – im Gegensatz zu **9**, s. o. – durch Erhitzen von **6e** unter vermindertem Druck und zum anderen aus **6e**, Natriummethylat und Benzoesäure-ethylester gebildet. Nach der zuletzt genannten Methode führt die Entbenzoylierung von **6e** mit Natriummethylat zu **6h** und mit Hilfe des Benzoesäureesters zum Ringschlußprodukt **10**. Diese Reaktion zeigte, daß ein bequemer Weg zur Herstellung des geschützten Allopurinol-nucleosids **9** die alkoholat-katalysierte Umsetzung von **6h** mit Ameisensäureester bzw. einem Gemisch aus Ameisensäureester und Orthoameisensäureester sein müßte, was sich auch bestätigte. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren^{14, 22)}, die unter den gleichen Reaktionsbedingungen ausschließlich Orthoester verwendeten.

Ein weiterer Weg zur Herstellung von **9** wurde in der Umsetzung von **6b** mit Formamidinacetat gefunden. Diese Reaktion zeigt erneut die große Bedeutung von Nachbargruppenbeteiligungen bei Ringschlußreaktionen: Während die Umsetzung von **6b**, **c** mit Ammoniak zu **6h** nicht durchgeführt werden konnte, gelingt die Verknüpfung der 4-Carboxylatgruppe des Pyrazols mit dem N-Atom dann, wenn zuvor über die 5-Aminogruppe ein Formamidinrest eingeführt ist; die Aktivierung der Estergruppe durch den Formamidinrest und die räumliche Nähe der endständigen Aminogruppe zur Estergruppe ermöglichen die Reaktion.

Die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe aus **9** und **10** wurde mühelos mit protonenbeladenem Ionenaustauscher erzielt und dabei das Allopurinol **11** und das Phenylderivat **12** erhalten. Analog wurden die Pyrazol-nucleoside **7a** und **c** zugänglich gemacht.

B. Umsetzungen mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-D-ribose-hydrazon **2**

In zahlreichen Untersuchungen wurde die Beobachtung gemacht, daß das benzylgeschützte Hydrazon **2** bei der Umsetzung mit Dicarbonylverbindungen bessere Produktausbeuten liefert als die entsprechende Umsetzung von **1**¹⁾. Deshalb wurden **3a**–**d** mit **2** umgesetzt (Schema 1); die dabei erzielten Ausbeuten an Pyrazol-nucleosiden **14a**–**d** waren in der Tat höher; es wurden jedoch keine kristallinen Verbindungen erhalten, so daß in allen Fällen eine chromatographische Feinreinigung erforderlich war. Ebenso

²²⁾ A. Yamazaki, I. Kumashiro und T. Takenishi, *J. Org. Chem.* **32**, 3258 (1967).

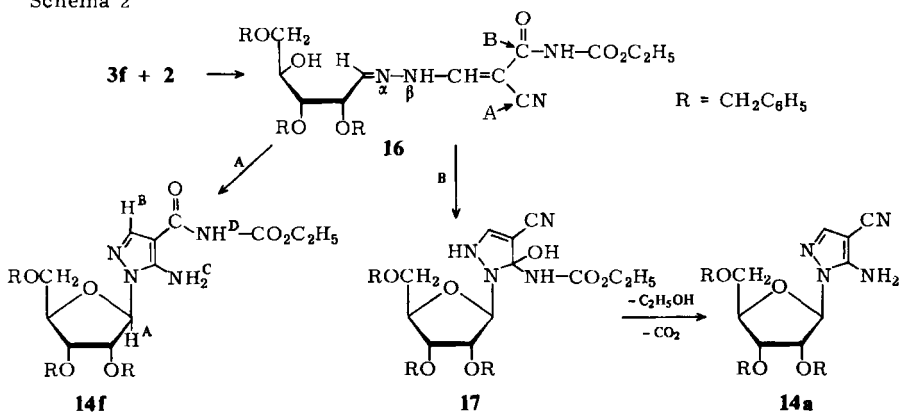
konnte bei der Umsetzung von **2** mit **3g** das Thiocarbamoyl-nucleosid **14g** erhalten werden, während **3g** mit **1** zu einer Vielzahl von Produkten führte.

Die (Aminomethyl)cyanessigsäure-Derivate **3i** und **k** lieferten mit **2** in guter Ausbeute die Pyrazolnucleoside **14b** und **h**. Quantitativ wurde **14h** durch säurekatalysierte Entformylierung von **14d** erhalten.

Zur Herstellung des 4-Aminopyrazolopyrimidin-nucleosids **8** wurde **14a** wie das entsprechende Pyrazol¹⁸⁾ mit Orthoameisensäureester und Ammoniak in das Nucleosid **13** übergeführt und daraus durch hydrogenolytische Schutzgruppenabspaltung **8** erhalten. Das geschützte Allopurinolribosid **15** wurde durch thermischen Ringschluß von **14d** in einer Eintopfreaktion aus **3d** und **2** nur in mäßiger Ausbeute gebildet. Bewährt hat sich auch hier die Formamidinacetat-Behandlung von **14b**. Aus dem Reaktionsprodukt **15** wurde durch Hydrogenolyse **11** erhalten. Die in der Literatur³⁾ beschriebene Desaminierung von **8** zur Herstellung des Allopurinolribosids **11** ist nach unserer Beobachtung²³⁾ mit dem dort angegebenen Verfahren nur schwer zu realisieren.

Das (Ethoxycarbamoyl)cyanacetamid-Derivat **3f** führte mit **2** in geringer Ausbeute zum erwarteten **14f** und außerdem zu **14a** (s. Schema 2). Wir nehmen an, daß Cyanogruppe und Carbonylgruppe bei der Zwischenverbindung **16** bzw. bei dem folgenden β -Furanosylprodukt vergleichbare Reaktivität aufweisen, so daß der Pyrazolringschluß das erwartete **14f** (Weg A) und außerdem über **17** (Weg B) und anschließende Ethanol- und CO₂-Abspaltung **14a** liefert.

Schema 2



C. ¹H-NMR-Daten

Zur Struktursicherung wurden die ¹H-NMR-Daten der hergestellten Verbindungen aufgenommen (Tab.). Aus dem Vergleich dieser Daten und aus der Tatsache, daß zahlreiche Zwischenverbindungen in die bekannten Nucleoside **8** und **11** übergeführt wurden, ist die Strukturzuordnung gesichert.

²³⁾ J. Karg, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart 1972.

Tab.: ¹H-NMR-Daten der hergestellten Verbindungen^{a)}

| Verbindung | Lösungsmittel | H ^A | H ^B | H ^C | H ^D | H ^E |
|------------|-----------------------|----------------|------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| 6a | [D ₆]DMSO | 6.01 (s, 1H) | 7.61 (s, 1H) | 6.93 (s, 2H) | | |
| 6b | CDCl ₃ | 5.94 (d, 1H) | 7.82 (s, 1H) | — | 3.75 (s, 3H) | |
| 6c | CDCl ₃ | 5.92 (d, 1H) | 7.80 (s, 1H) | — | — | |
| 6d | CD ₃ CN | 5.95 (d, 1H) | 7.82 (s, 1H) | 6.38 (s, 2H) | 8.70 (s, 1H) | 8.70 (s, 1H) |
| 6e | [D ₆]DMSO | 6.10 (s, 1H) | 7.97 (s, 1H) | 6.93 (s, 2H) | 10.23 (s, 1H) | |
| 6h | [D ₆]DMSO | 6.02 (s, 1H) | 7.73 (s, 1H) | 6.4–7.2 (4H) | | |
| 7a | [D ₆]DMSO | 5.68 (d, 1H) | 7.63 (s, 1H) | 6.87 (s, 2H) | | |
| 7c | [D ₆]DMSO | 5.76 (d, 1H) | 7.62 (s, 1H) | 6.60 (s, 2H) | | |
| 8 | [D ₆]DMSO | 6.15 (d, 1H) | 8.10 (s, 1H) | 8.10 (s, 1H) | 7.71 (s, 2H) | |
| 9 | CD ₃ CN | 6.40 (d, 1H) | 8.01 und 8.10 (2s, 2H) | | 7.39 (s, 1H) | |
| 10 | CDCl ₃ | 6.62 (d, 1H) | — | 7.5–8.3 (m, 5H) | 11.9 (s, 1H) | |
| 11 | D ₂ O | 6.32 (s, 1H) | 8.23 (s, 1H) | 8.23 (s, 1H) | — | |
| 12 | [D ₆]DMSO | 6.30 (d, 1H) | 8.10 (s, 1H) | 7.6–8.3 (m, 5H) | 12.6 (s, 1H) | |
| 13 | CDCl ₃ | 6.58 (d, 1H) | 7.77 (s, 1H) | 8.27 (s, 1H) | — | |
| 14a | CDCl ₃ | 5.88 (d, 1H) | 7.60 (s, 1H) | 4.88 (s, 2H) | | |
| 14b | CDCl ₃ | 5.90 (d, 1H) | 7.61 (s, 1H) | 5.60 (s, 2H) | 3.75 (s, 3H) | |
| 14c | CDCl ₃ | 5.90 (d, 1H) | 7.60 (s, 1H) | — | | |
| 14d | CDCl ₃ | 5.92 (d, 1H) | 7.80 (s, 1H) | 6.10 (s, 2H) | 9.52 (d, 1H) | 8.93 (d, 1H) |
| 14f | CDCl ₃ | 6.02 (d, 1H) | 7.77 (s, 1H) | 6.20 (s, 2H) | 8.15 (s, 1H) | |
| 14g | CDCl ₃ | 5.92 (d, 1H) | 7.45 (s, 1H) | 6.65 und 6.95 (2s, je 2H) | | |
| 14h | CDCl ₃ | 5.92 (d, 1H) | 7.45 (s, 1H) | — | — | |
| 15 | CDCl ₃ | 6.49 (d, 1H) | 7.80 (s, 1H) | 8.07 (s, 1H) | 12.6 (s, 1H) | |

^{a)} In δ ; innerer Standard Tetramethylsilan; Multiplizität in Klammern.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. – ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 oder Varian T 60. – Säulenchromatographie SiO₂ 60 (Fa. Merck, Korngröße 0.063–0.200 mm). Die Verbindungen **3a–k** wurden nach bekannten Verfahren hergestellt.

5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonitril (6a): Eine Lösung von 2.40 g (11.8 mmol) **1**¹¹ in 30 ml Methanol wurde mit 1.44 g (11.8 mmol) **3a** versetzt. Das gelbe Gemisch wurde 17 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend 6 h zum Sieden erhitzt und das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende gelbe Öl säulenchromatographisch (Kieselgel, Ether/Benzol = 90:10) gereinigt. Ausb. 1.7 g (52%) farbloses, schaumiges Produkt.

C₁₂H₁₆N₄O₄ (280.3) Ber. C 51.42 H 5.75 N 19.99 Gef. C 51.61 H 5.51 N 19.78

5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonsäure-methylester (6b): Eine Lösung von 5.1 g (25 mmol) **1**¹¹ in 30 ml absol. Methanol wurde mit 3.88 g (25 mmol) **3b** in 20 ml absol. Methanol versetzt. Das gelbe Reaktionsgemisch erwärmte sich, es wurde 24 h zum Sieden erhitzt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl wurde säulenchromatographisch

(Kieselgel, Ether/Essigester = 70:30) gereinigt. Ausb. 3.5 g (45%) farbloses Öl (¹H-NMR-Spektrum s. Tab.), das ohne weitere Charakterisierung zur Synthese von **9** eingesetzt wurde.

5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonsäure-ethylester (6c): Eine Lösung von 1.40 g (6.9 mmol) **1**¹¹ in 25 ml absol. Methanol wurde mit 1.16 g (6.9 mmol) **3c** in 10 ml absol. Methanol versetzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde 2 d bei Raumtemp. gerührt und anschließend 1 d zum Sieden erhitzt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ether) gereinigt. Ausb. 1.1 g (49%) farbloses, schaumiges Produkt.

$C_{14}H_{21}N_3O_6$ (327.3) Ber. C 51.37 H 6.47 N 12.84 Gef. C 51.27 H 6.51 N 12.74

5-Amino-N-formyl-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarboxamid (6d): Eine Lösung von 2.1 g (10.3 mmol) **1**¹¹ in 30 ml absol. Methanol wurde mit 1.8 g (10.7 mmol) **3d** versetzt. Das tiefgelbe Reaktionsgemisch wurde 1 d bei Raumtemp. gerührt und anschließend 6 h zum Sieden erhitzt. Vom Niederschlag wurde abfiltriert und das aus dem Filtrat erhaltene zähe, gelbe Öl säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol:Aceton = 40:60) gereinigt. Als 1. Fraktion wurden 0.90 g (24%) **6d** als farbloses, schaumiges Produkt erhalten, das in Chloroform in Form von Chloroform enthaltenden Kristallen anfällt. Schmp. 70–75°C.

$C_{13}H_{18}N_4O_6 \cdot \frac{1}{4}CHCl_3$ (356.1) Ber. C 44.68 H 5.16 N 15.73 Gef. C 44.38 H 5.12 N 15.97

Als 2. Fraktion wurden 500 mg (16%) **9** erhalten, s. u.

5-Amino-N-benzoyl-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarboxamid (6e): Eine Lösung von 12.0 g (56.3 mmol) **1**¹¹ in 200 ml Chloroform wurde mit 13.74 g (56.3 mmol) **3e** in 200 ml Chloroform versetzt. Das gelbe Reaktionsgemisch erwärmte sich leicht; es wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt, 30 h zum Sieden erhitzt und anschließend auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens eingeeengt. Das kristallin erhaltene **6e** wurde abgetrennt, das Filtrat nochmals 14 h zum Sieden erhitzt und das erneut gebildete **6e** abgetrennt. Ausb. 12.2 g (54%), Schmp. 160–161°C aus Chloroform.

$C_{19}H_{22}N_4O_6$ (402.4) Ber. C 56.71 H 5.51 N 13.92 Gef. C 56.70 H 5.43 N 14.05

5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarboxamid (6h)

a) Aus **6d**: 356 mg (1 mmol) **6d** $\cdot \frac{1}{4}CHCl_3$ wurden in 10 ml absol. Methanol mit 10 mg Bis(*p*-nitrophenyl)-phosphat 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Produktgemisch erhalten, das durch Kristallisation mit Chloroform/Benzol (90:10) 200 mg (67%) **6h** als farblose Nadeln vom Schmp. 181°C lieferte.

$C_{12}H_{18}N_4O_5$ (298.3) Ber. C 48.31 H 6.08 N 18.78 Gef. C 48.29 H 6.05 N 18.91

b) Aus **6e** mit Natriummethylat: 6.03 g (14.9 mmol) **6e** wurden in 100 ml 0.2 N Natriummethylat/Methanol 45 min zum Sieden erhitzt. Dann wurde bei 0°C mit 1 N HCl neutralisiert, zur Trockene eingeeengt und mit Aceton aufgenommen. Aus dem Rückstand wurden mit Chloroform 2.18 g **6h** erhalten. Die Mutterlauge wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 90:10) aufgetrennt. Die erste Fraktion enthielt 0.30 g (5.3%) **10**, s. u., die zweite 0.40 g **6h**, Gesamtausb. 2.58 g (58%) **6h**; Schmp. 181°C.

c) Aus **6e** mit Ammoniak: Eine Lösung von 6.03 g (14.9 mmol) **6e** in 10 ml absol. Methanol wurde mit Ammoniak gesättigt. Nach 48 h bei Raumtemp. wurde eingeeengt und der Rückstand mit Chloroform zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1.78 g (40%) **6h**, Schmp. 181°C. Die Mutterlauge enthielt noch **6h** und außerdem **10**, die Trennung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton = 60:40). Ausb. 0.21 g **6h**, 0.30 g **10**.

Die unabhängig voneinander hergestellten Produkte waren nach Schmp., Misch-Schmp. und ¹H-NMR-Spektrum identisch.

5-Amino-1-(β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonitril (7a): 0.90 g (3.22 mmol) **6a** wurden in 20 ml Aceton/Wasser (3:1) mit 12 g Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H⁺-Form) 2 d bei 40°C gerührt. Der Ionenaustauscher wurde mit Wasser und 2 M wäbr. Ammoniak gewaschen und aus den Filtraten nach Einengen und Behandeln mit Ether ein leicht gelbes Festprodukt erhalten. Ausb. 590 mg (76%), farblose Nadeln vom Schmp. 219°C (aus Wasser).

C₉H₁₂N₄O₄ (240.2) Ber. C 45.00 H 5.04 N 23.33 Gef. C 45.22 H 5.09 N 23.09

5-Amino-1-(β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonsäure-ethylester (7c): 1.10 g (3.37 mmol) **6c** wurden in einem Gemisch aus 5 ml Methanol und 20 ml 1 N HCl 25 min bei 60°C gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃ neutralisiert, eingengt und der Rückstand mehrmals mit Aceton extrahiert. Durch Einengen und Zusatz von Benzol wurden farblose Kristalle vom Schmp. 101°C erhalten, Ausb. 650 mg (67%).

C₁₁H₁₇N₃O₆ (287.3) Ber. C 45.99 H 5.97 N 14.63 Gef. C 46.13 H 5.88 N 14.48

4-Amino-1-(β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (8): Eine Lösung von 1.45 g (2.7 mmol) **13** in 25 ml Methanol wurde zu einer Aufschlämmung von 0.2 g vorhydriertem Pd-Schwarz in 25 ml Methanol und 0.8 ml 12.5 N HCl gegeben und bei Raumtemp. hydriert. Es wurde vom Katalysator und vom teilweise auskristallisierten Reaktionsprodukt abfiltriert, das Filtrat mit NaHCO₃ neutralisiert, der Katalysator mit heißem Wasser ausgewaschen und die wäbr. Phase mit dem Filtrat vereinigt und eingengt. Ausb. 350 mg (48%) durch Kristallisation aus Wasser, Schmp. 253°C (Lit.⁴⁾ 253°C).

1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (9)

a) Aus **6h**: Eine Lösung von 2.0 g (6.7 mmol) **6h** in 20 ml Methanol wurde zu einem Gemisch aus 5 ml Ameisensäure-ethylester, 5 ml Orthoameisensäure-triethylester und 20 ml 1 N NaOCH₃/Methanol gegeben. Nach 36 h bei Raumtemp. wurde mit 1 N HCl neutralisiert, zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Aceton extrahiert. Daraus wurden 1.95 g (95%) chromatographisch reines **9** als farbloser Schaum erhalten.

C₁₃H₁₆N₄O₅ (308.3) Ber. C 50.64 H 5.23 N 18.18 Gef. C 50.17 H 5.18 N 18.28

b) Aus **6b**: Zu 3.0 g (9.5 mmol) **6b** wurden bei 180°C unter Rühren solange 200-mg-Portionen von Formamidin-acetat im Abstand von 2 min gegeben, bis keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar war. Die erhaltene schwarze Masse wurde in Aceton aufgenommen und das Filtrat säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton = 40:60) gereinigt. Ausb. 1.80 g (62%) farbloser Schaum. Produkte nach a) und b) sowie das bei der Synthese von **6d** als Nebenprodukt gebildete **9** sind nach DC (Kieselgel, Benzol/Aceton = 40:60, R_F = 0.49) und ¹H-NMR-Spektren identisch.

1-(2,3-O-Isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (10)

a) Aus **6e** durch Erhitzen: 201 mg (0.5 mmol) **6e** wurden bei 1 · 10⁻¹ Torr 15 h auf 140°C erhitzt und anschließend das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 90:10) gereinigt. Ausb. 115 mg (60%), farbloses Pulver vom Schmp. 221–223°C (aus Benzol).

C₁₉H₂₀N₄O₅ (384.4) Ber. C 59.21 H 5.24 N 14.56 Gef. C 59.36 H 5.49 N 14.80

b) Aus **6e** mit Natriummethylat: 600 mg (1.49 mmol) **6e** wurden zu einem Gemisch aus 20 ml 0.5 ml N NaOCH₃/Methanol und 1 ml Benzoesäure-ethylester gegeben. Nach 10 d bei Raumtemp. wurde bei 0°C mit 1 N HCl neutralisiert, eingengt und der Rückstand mit Aceton extrahiert.

Aus der Acetonlösung wurden durch Einengen und Kristallisation mit Benzol 340 mg (60%) **10** vom Schmp. 221–223°C erhalten.

Produkte nach a) und b) sowie das bei der Synthese von **6h** gebildete Nebenprodukt sind nach Schmp., Misch-Schmp. und ¹H-NMR-Spektrum identisch.

1-(β-D-Ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (11)

a) *Aus 9*: 1.30 g (4.22 mmol) **9** wurden in 8 ml Aceton + 24 ml Wasser mit 1.0 g Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H[⊕]-Form) bei 50°C behandelt. Nach 24 h wurde der Ionenaustauscher abfiltriert, mit Wasser gewaschen, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus Acetonitril/Wasser (8:1) umkristallisiert. Ausb. 840 mg (75%) **11**. Das Produkt schmilzt bei 171–173°C, wird anschließend wieder fest, neuer Schmp. 205–206°C (Lit.⁹⁾ 201–202°C).

C₁₀H₁₂N₄O₅ (268.2) Ber. C 44.78 H 4.51 N 20.89 Gef. C 44.35 H 4.69 N 20.02

b) *Aus 15*: Eine Lösung von 600 mg (1.10 mmol) **15** in 20 ml Methanol wurde zu einer Aufschläm- mung von 0.1 g vorhydriertem Pd-Schwarz in 10 ml Methanol und 0.5 ml 12.5 N HCl gegeben und bei Raumtemp. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit Anionenaustauscher (OH[⊖]-Form) aufgenommen. Das Eluat mit 0.2 N Essigsäure wurde bei Raumtemp. eingengt, das erhaltene glasartige Produkt mit Ether angerieben und aus Acetonitril/Wasser (80:10) umkristallisiert. Ausb. 120 mg (45%) **11** vom Schmp. 204°C.

Die erhaltenen Produkte sind mit einer auf unabhängigem Weg⁷⁾ hergestellten Probe spektroskopisch identisch.

6-Phenyl-1-(β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on(12): 700 mg (1.82 mmol) **10** wurden in einem Gemisch aus 40 ml Methanol, 20 ml Aceton und 20 ml Wasser mit 0.7 g Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H[⊕]-Form) bei 80°C behandelt. Nach 3 d wurde der Ionenaustauscher abfiltriert, mit wenig Lösungsmittelgemisch gewaschen und das Filtrat eingengt. Ausb. 560 mg (90%), Schmp. 234–236°C aus Acetonitril.

C₁₆H₁₆N₄O₅ (344.3) Ber. C 55.81 H 4.69 N 16.27 Gef. C 55.77 H 4.83 N 16.35

4-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (13): 2.23 g (4.37 mmol) **14a** wurden mit 7 ml Orthoameisensäure-triethylester 3 h zum Sieden erhitzt (Badtemp. 160°C). Der überschüssige Orthoester wurde i. Vak. entfernt, das Reaktionsgemisch in 13 ml Ethanol aufgenommen und die Lösung mit Ammoniak gesättigt. Nach 4 h wurde eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton = 50:50) gereinigt. Ausb. 1.36 g (58%), zähes gelbes Öl.

C₃₁H₃₁N₅O₄ (573.6) Ber. C 69.25 H 5.81 N 13.03 Gef. C 69.06 H 5.74 N 12.92

5-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonitril (14a): Zu einer Lösung von 1.90 g (4.40 mmol) **2**¹¹⁾ in 20 ml absol. Methanol wurden 0.54 g (4.40 mmol) **3a** unter kräftigem Rühren gegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch erwärmte sich leicht. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde 1 h zum Sieden erhitzt und anschließend säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton = 85:15) gereinigt. Ausb. 1.48 g (59%), leicht gelbes Öl. Dieses Produkt und das bei der Synthese von **14f** erhaltene **14a** (s. u.) sind identisch (IR- und ¹H-NMR-Spektrum).

C₃₀H₃₀N₄O₄ (510.6) Ber. C 70.57 H 5.92 N 10.97 Gef. C 70.44 H 5.86 N 10.75

5-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonsäure-methylester (14b)

a) *Aus 3b*: Wie vorstehend aus **2**¹¹⁾ und **3b** durch 24 h Erhitzen zum Sieden. Nach Reinigung an Kieselgel mit Benzol/Methanol (90:10) 87% **14b** als zähes Öl.

C₃₁H₃₃N₃O₆ (543.6) Ber. C 68.49 H 6.12 N 7.73 Gef. C 68.41 H 6.03 N 7.75

b) **Aus 3i**: Aus 2^{11} und **3i** wurden durch 32 h Erhitzen zum Sieden 60% **14b** erhalten. Die Reinigung erfolgte wie beschrieben. Die nach a) und b) erhaltenen Produkte sind nach DC (Kieselgel, Benzol/Methanol = 90:10, $R_F = 0.68$) und Spektren identisch.

5-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarbonsäure-ethylester (14c): Analog **14a** aus 2^{11} und **3c** (Ethanol, 24 h bei Raumtemp. und 6 h Sieden); 84% gelbes Öl nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzol/Aceton = 85:15).

$C_{32}H_{35}N_3O_6$ (557.6) Ber. C 68.92 H 6.33 N 7.54 Gef. C 68.91 H 6.50 N 7.25

5-Amino-N-formyl-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarboxamid (14d): Eine Lösung von 1.30 g (3 mmol) 2^{11} in 20 ml absol. THF wurde mit 500 mg (3 mmol) **3d** in 5 ml absol. Methanol versetzt. Das tiefgelbe Reaktionsgemisch wurde 48 h bei 45°C gerührt, filtriert, das Filtrat eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton = 80:20) gereinigt. Ausb. 1.02 g (61%) gelbes Öl, das nicht ganz analysenrein erhalten werden konnte.

$C_{31}H_{32}N_4O_6$ (556.6) Ber. C 66.89 H 5.80 N 10.07 Gef. C 66.20 H 5.60 N 9.39

[5-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolylcarbonyl]carbaminsäure-ethylester (14f): Zu einer Lösung von 1.06 g (5 mmol) **3f** in 25 ml absol. THF wurde eine Lösung von 2.17 g (5 mmol) 2^{11} in 20 ml absol. THF innerhalb von 1 h gegeben. Nach 5 h bei Raumtemp. wurde eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 95:5) getrennt. Als erste Fraktion wurden 1.5 g (59%) **14a** erhalten. Aus der zweiten Fraktion wurden durch nochmalige Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzol/Aceton = 80:20) 800 mg (27%) **14f** als leicht gelbes Öl gewonnen.

Durchführung der Reaktion in absol. Ethanol unter identischen Reaktionsbedingungen lieferte (neben wenig **14a**) 34% **14f**.

$C_{33}H_{36}N_4O_7$ (600.7) Ber. C 65.99 H 6.04 N 9.33 Gef. C 65.99 H 6.00 N 9.39

5-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolthiocarboxamid (14g): Zur Lösung von 830 mg (1.92 mmol) 2^{11} in 10 ml absol. Ethanol wurde bei 0°C innerhalb von 30 min eine Lösung von 300 mg (1.32 mmol) **3g** in 10 ml absol. Ethanol gegeben. Nach 1 h bei 0°C und 48 h bei Raumtemp. wurde vom braunen Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Ether/Chloroform = 50:50) gereinigt. Nach weiterer Reinigung (Kieselgel, Benzol/Aceton = 80:20) 100 mg (9.6%) analysenreines farbloses Öl.

$C_{30}H_{32}N_4O_4S$ (544.7) Ber. C 66.16 H 5.92 N 10.29 S 6.89
Gef. C 66.32 H 5.90 N 10.38 S 5.61

5-Amino-1-(2,3,5-tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-4-pyrazolcarboxamid (14h)

a) **Aus 3k**: Analog **14a** aus 2^{11} und **3k** (absol. Methanol, 48 h Sieden), Ausb. 35% farbloses, nicht ganz analysenreines Öl nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzol/Aceton = 50:50).

$C_{30}H_{32}N_4O_5$ (528.2) Ber. C 68.17 H 6.10 N 10.60 Gef. C 67.59 H 6.19 N 9.62

b) **Aus 14d**: 200 mg (0.36 mmol) **14d** wurden in 10 ml Methanol + 1 Tropfen konz. Salzsäure gelöst. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert, eingengt, und das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert; Ausb. 180 mg (94%), mit dem Produkt nach a) nach DC (Kieselgel, Benzol/Aceton = 50:50, $R_F = 0.6$) und Spektren identisch.

1-(2,3,5-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (15)

a) **Aus 14b**: 1.63 g (3 mmol) **14b** wurden in einem offenen Gefäß bei 180°C unter Rühren so lange mit kleinen Portionen Formamidinacetat versetzt, bis kein **14b** mehr nachweisbar war. Die schwarze Masse wurde in Benzol aufgenommen, vom Ungelösten wurde abfiltriert, das Filtrat

eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Ausb. 1.40 g (87%) sehr zähes, leicht gelbes Öl.

$C_{31}H_{30}N_4O_5$ (538.6) Ber. C 69.13 H 5.61 N 10.40 Gef. C 68.78 H 5.78 N 9.82

b) Aus **14d**: Eine Lösung von 2.50 g (5.80 mmol) **2**¹⁾ in 10 ml absol. Ethanol wurde mit 0.98 g (5.80 mmol) **3d** in 15 ml absol. Ethanol versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wurde eingengt, das erhaltene gelbe Öl 40 min auf 150°C erhitzt und das aus mehreren Produkten bestehende Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Kieselgel, Benzol/Aceton = 55:45) getrennt. Ausb. 600 mg (19%) eines Produktes, das mit obiger Verbindung chromatographisch (DC/SiO₂, Essigester: $R_F = 0.64$) und spektroskopisch (IR und ¹H-NMR) identisch war.

[433/76]