

Glycosylhydrazine, 5<sup>1)</sup>

## Aufbauende Synthese der 5'-Säureamid-Derivate von Pyrazol-, Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin- und 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosiden

Karl-Heinz Jung<sup>2)</sup>, Richard R. Schmidt\* und Dieter Heermann<sup>2)</sup>

Fakultät für Chemie, Universität Konstanz,  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 20. Januar 1981

Aus den Riburonamid-hydrazonen **4a** – **c** wurden in einer Eintopfreaktion regio- und stereoselektiv die 5'-Säureamid-Derivate des 3,5-Dimethylpyrazol-nucleosids **6a,c**, der funktionell substituierten Pyrazol-nucleoside **9a** und **10b** und des 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosids **18** direkt aufgebaut. Als Allopurinolribosid-Derivate wurden aus **9a** und **10b** die ungeschützten Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-nucleosid-5'-säureamide **14a** und **15b** hergestellt. Entsprechend wurde aus **18** das Ethylamid **20** der Virazol-5'-säure erhalten.

Glycosylhydrazines, 5<sup>1)</sup>

### Synthesis of Pyrazole-, Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-, and 1*H*-1,2,4-Triazole Nucleoside-5'-amide Derivatives via Riburonamide Hydrazones

In a single step reaction the 3,5-dimethylpyrazole nucleoside-5'-amides **6a,c**, the functionally substituted pyrazole nucleoside-5'-amides **9a** and **10b**, and the 1*H*-1,2,4-triazole nucleoside-5'-amide **18** were obtained regio- and stereoselectively from the riburonamide hydrazones **4a** – **c**. **9a** and **10b** were transformed into the unprotected pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine nucleoside-5'-amide **14a** and **15b**, derivatives of allopurinol riboside. Likewise the ethylamide **20** of virazole-5'-acid was synthesized from **18**.

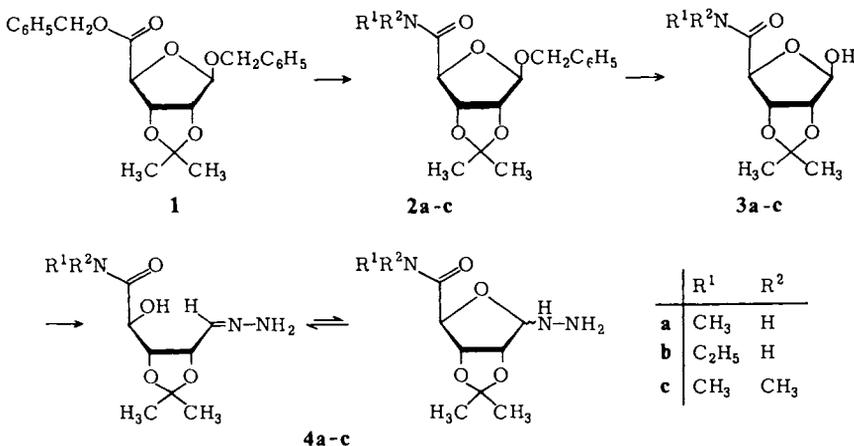
Für Allopurinolribosid<sup>3-5)</sup>, 4-Aminopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-nucleoside<sup>4,5)</sup> und Virazol<sup>1,6)</sup>, welche pharmazeutische Bedeutung erlangt haben<sup>7-11)</sup>, wurden ergebnisreiche aufbauende Synthesen entwickelt. Da einige Amide von Nucleosid-5'-säuren interessante physiologische Wirkungen aufweisen<sup>12,13)</sup>, wurden nun auch 5'-Säurederivate von Pyrazol-, Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin- und 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosiden nach dieser Methode synthetisiert<sup>2)</sup>.

Bei aufbauenden Synthesen wurde eine hohe Regioselektivität bezüglich des Angriffs am Ribose-hydraxon und an den Cyclisierungskomponenten beobachtet<sup>1-5)</sup>. Außerdem verlief die Bildung des heterocyclischen Ringes und die Bildung des Chiralitätszentrums am anomeren C-Atom beim Schließen des Furanoseringes mit hoher Selektivität<sup>1-5)</sup>. Aus diesen Gründen besitzt die aufbauende Synthese bei der Herstellung von Pyrazol- und 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosiden große Vorteile gegenüber einer klassischen Synthese durch Kondensation von Glycosylhalogeniden mit aktivierten heterocyclischen Basen, welche zur Herstellung von Nucleosid-5'-säure-Derivaten mit Pyrimidinen als heterocyclische Base erfolgreich angewandt wurde<sup>14)</sup>.

## A. Riburonsäure-hydrazone

Die für aufbauende Synthesen als Zuckerkomponente benötigten Riburonsäure-hydrazone **4a–c** wurden nach dem bereits früher für **4a** und **c** ausgearbeiteten Syntheseweg<sup>15)</sup> hergestellt. Analog wurde das Riburonsäurederivat **1**<sup>15)</sup>, welches bereits an allen Positionen geeignete funktionelle Gruppen bzw. Schutzgruppen besitzt, mit Ethylamin zum Ethylamid **2b** umgesetzt. Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe in Position 1 wurde durch katalytische Hydrierung mit Palladium durchgeführt. Aus **3b** wurde mit Hydrazin quantitativ **4b** erhalten, welches ohne Reinigung praktisch analysenrein war. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen (siehe Kap. D bzw. Lit.<sup>15)</sup>) wurde gezeigt, daß die Glycosylhydrazine von Riburonsäurederivaten **4a–c** im Gleichgewicht praktisch ausschließlich in der Hydrazonform vorliegen.

Schema 1

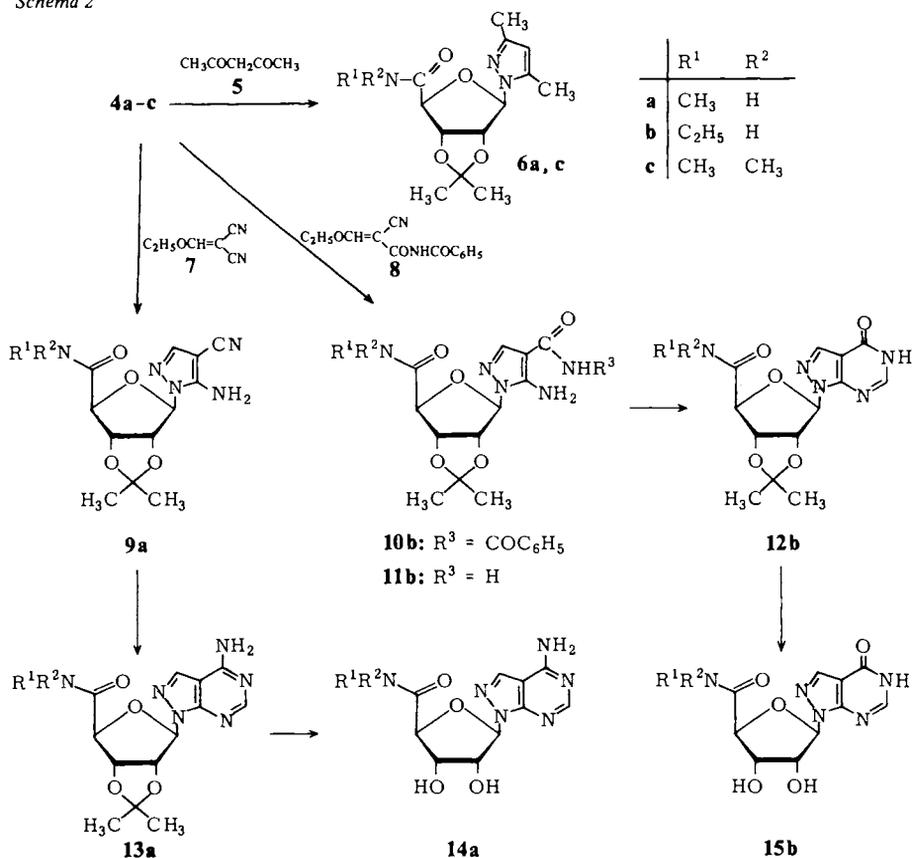


## B. Pyrazol- und Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-nucleoside

Die Riburonsäure-hydrazone **4a** und **c** wurden zunächst mit der  $\beta$ -Dicarbonylverbindung Acetylaceton (**5**) umgesetzt, um das Reaktionsverhalten und das Anomerenverhältnis der Reaktionsprodukte zu untersuchen. Dabei wurden hauptsächlich die  $\beta$ -Anomeren der 3,5-Dimethylpyrazol-nucleoside **6a** und **c** erhalten. Bei der Chromatographie der Reaktionsprodukte wurden Fraktionen (< 20%) erhalten, die zum Teil die entsprechenden  $\alpha$ -Anomeren enthielten. Die erwünschten  $\beta$ -Nucleoside waren jedoch in allen Fällen sehr leicht chromatographisch abzutrennen.

Zur Herstellung von 4-Aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-nucleosiden wurde **4a** mit (Ethoxymethylen)malononitril (**7**)<sup>16)</sup> umgesetzt. Es wurde mit hoher Stereoselektivität das gewünschte  $\beta$ -Anomere des Pyrazol-nucleosids **9a** gebildet. Das  $\alpha$ -Anomere wurde nur in Spuren (< 3%) gefunden. Durch Umsetzung von **9a** mit Orthoameisensäure-ester und anschließend (ohne Reinigung des Zwischenprodukts) mit Ammoniak wurde der Pyrimidinring zum 4-Aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-nucleosid **13a** geschlossen. Die Hydrolyse der Isopropylidenschutzgruppe zum ungeschützten Nucleosid **14a** gelang in guter Ausbeute mit saurem Ionenaustauscher als Katalysator.

Schema 2

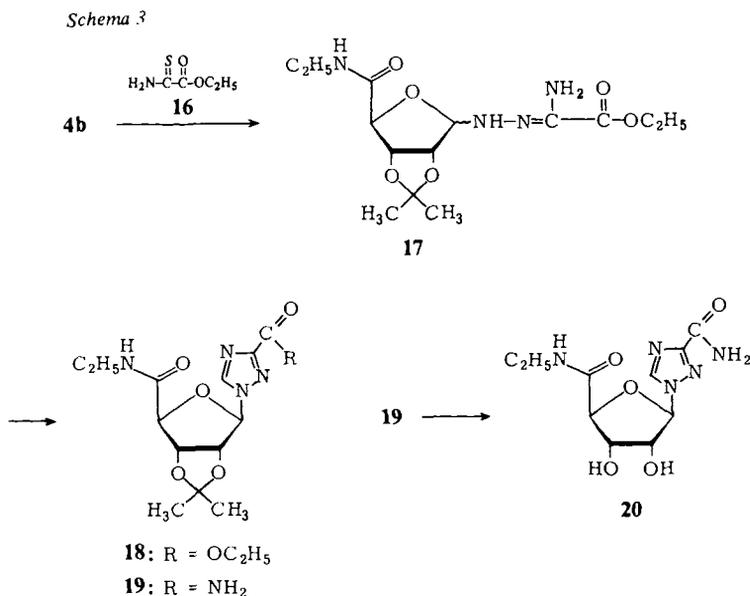


Für die Synthese des Allopurinolribosid-Analogen wurde **4b** zunächst mit dem (Ethoxymethylen)malonsäure-Derivat **8**<sup>17)</sup> umgesetzt. Dabei wurde stereoselektiv das  $\beta$ -Nucleosid **10b** gebildet; das entsprechende  $\alpha$ -Anomere wurde bei der Chromatographie des Reaktionsproduktes nicht gefunden. Aus **10b** wurde nach grober Reinigung durch Abspaltung der Benzoylgruppe das Pyrazol-nucleosid **11b** erhalten. Der Ringschluß zum Pyrazolopyrimidin-nucleosid **12b** wurde in einem weiteren Schritt mit Ameisensäureester, Orthoameisensäureester und Natriummethylat durchgeführt. Nach Hydrolyse der Isopropylidenschutzgruppe mit saurem Ionenaustauscher wurde das 5'-Säure-ethylamid **15b** des Allopurinolribosids bequem erhalten.

### C. 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside

Entsprechend der für Virazol ausgearbeiteten Synthese<sup>1)</sup> wurde das Riburonsäure-hydrazon **4b** mit dem Thioamid **16** umgesetzt. Das gebildete Amidrazon **17** wurde ohne Isolierung mit Orthoameisensäure-trimethylester zum 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleosid **18** cyclisiert. Dabei wurde in guter Ausbeute ausschließlich das  $\beta$ -Anomere gebildet. Nach

Umsetzung von **18** mit Ammoniak zum Amid **19** wurde die Isopropylidenschutzgruppe mit saurem Ionenaustauscher als Katalysator abgespalten. Nach diesem Weg wurde in wenigen Stufen **20** erhalten, welches als 5'-Säure-Analoges des Virazols aufzufassen ist.



Entsprechend unseren früheren Untersuchungen<sup>1-5)</sup> wurde auch bei der aufbauenden Synthese von Nucleosid-5'-säure-Derivaten in allen Fällen (Kap. B und C) eine außerordentlich hohe Selektivität bezüglich der Ringbildung sowie der Ausbildung des Chiralitätszentrums am anomeren C-Atom gefunden. Bei den meisten Beispielen wurde in guten Ausbeuten praktisch ausschließlich das gewünschte  $\beta$ -Nucleosid-Derivat erhalten.

#### D. <sup>1</sup>H-NMR-Daten

Die Strukturermittlung war mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten (siehe Tab.) leicht möglich. Bei isopropylidengeschützten Nucleosiden kann aufgrund der eingeschränkten Beweglichkeit des Ribosegerüsts aus der Kopplungskonstante  $J_{1,2}$  die Konfiguration am anomeren C-Atom bestimmt werden<sup>14)</sup>. Aus der chemischen Verschiebung von 1-H ( $\delta = 7.02$ ) und den Kopplungskonstanten  $J_{1,2} = 6.5$  und  $J_{3,4} = 4.5$  Hz geht eindeutig hervor, daß **4b** in der ringoffenen Hydrazonform vorliegt.

Tab. <sup>1</sup>H-NMR-Daten der hergestellten Verbindungen<sup>a)</sup>

Nr.	Lösungs- mittel (MHz)	1-H <i>J</i> <sub>1,2</sub>	2-H	Zuckerprotonen 3-H <i>J</i> <sub>2,3</sub>	4-H <i>J</i> <sub>3,4</sub>	Sonstige
2b	CDCl <sub>3</sub> (80)	5.32 <0.5	4.68	5.19 6	4.64 1.5	0.95 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7 Hz); 1.32, 1.50 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.17 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.55–4.75 (m, 4H, 2-, 4-H, OCH <sub>2</sub> ); 6.57 (s, 1H, NH); 7.37 (s, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
3b	D <sub>6</sub> DMSO (80)	5.38 <0.5	4.48	4.93 6	4.40 1.5	1.03 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7 Hz); 1.27; 1.40 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.14 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.69 (d, 1H, OH, <i>J</i> = 4 Hz); 7.63 (s, 1H, NH)
4b	D <sub>6</sub> DMSO (80)	7.02 6.5	4.2–4.7 (m, 2H) <sup>b)</sup>		3.97 4.5	1.01 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7 Hz); 1.25, 1.39 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.08 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.20 (s, 1H, OH); 6.18 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7.56 (t, 1H, NH, <i>J</i> = 5.5 Hz)
6a	CDCl <sub>3</sub> (60)	5.98 <0.5	5.30	5.33 6	4.58 1	1.38, 1.58 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.18, 2.38 (2 s, 6H, 3- + 5-CH <sub>3</sub> ); 2.59 (d, 3H, NCH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 5 Hz); 5.89 (s, 1H, 4-H); 6.43 (s, 1H, NH)
6c	CDCl <sub>3</sub> (60)	5.91 <0.5	5.52	5.79 6	4.73 1.5	1.40, 1.58 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.15, 2.33 (2 s, 6H, 3- + 5-CH <sub>3</sub> ); 2.7–2.9 (breites s, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5.83 (s, 1H, 4-H)
9a	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> (60)	6.20 <0.5	5.29	5.32 6	4.52 1	1.31, 1.51 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.54 (d, 3H, NCH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 5 Hz); 6.43 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 6.50 (s, 1H, NH); 7.52 (s, 1H, 3-H)
10b	CDCl <sub>3</sub> (80)	6.19 <0.5	5.28	5.28 6	4.43 <0.5	0.86 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7 Hz); 1.32, 1.49 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.95 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.35 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 5 Hz); 6.56 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7.1–7.9 (m, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> + 3-H), 9.79 (s, 1H, NH)
11b	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> (80)	6.16 <0.5	5.29	5.29 6	4.46 <0.5	0.91 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7 Hz); 1.36, 1.50 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.99 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.45 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 6.54 (d, 1H, NH, <i>J</i> = 6 Hz); 6.72 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ); 7.64 (s, 1H, 3-H)

Tab. (Fortsetzung)

Nr.	Lösungs- mittel (MHz)	1-H $J_{1,2}$	2-H	Zuckerprotonen 3-H $J_{2,3}$	4-H $J_{3,4}$	Sonstige
12b	CDCl <sub>3</sub> (80)	6.54 0.5	5.20	5.38 6	4.66 1.5	0.92 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.41, 1.62 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.09 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.22 (t, 1H, NH, $J = 6$ Hz); 8.02 (s, 2H, 3- + 6-H); 9.90 (s, 1H, 5-H)
13a	[D <sub>6</sub> ]DMSO (60)	6.52 <0.5	5.42	5.28 6	4.55 1.5	1.37, 1.54 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.34 (d, 3H, NCH <sub>3</sub> , $J = 5$ Hz); 6.97 (d, 1H, NH); 7.83 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 8.20, 8.29 (2 s, 2H, 3- + 6-H)
14a	[D <sub>6</sub> ]DMSO <sup>c)</sup> (90)	6.27 6.5	4.68	4.35 (mc, 2H) <sup>b)</sup> 4.5	b)	2.70 (d, 3H, NCH <sub>3</sub> , $J = 5$ Hz); 5.50 (d, 1H, OH, $J = 6$ Hz); 5.71 (d, 1H, OH, $J = 4.5$ Hz); 7.91 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 8.11 (d, 1H, NH)
15b	[D <sub>6</sub> ]DMSO <sup>c)</sup> (90)	6.20 6.5	4.2-4.7 (m, 3H) <sup>b)</sup>	b)	b)	1.06 (t, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7$ Hz); 3.16 (mc, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.57 (d, 1H, OH, $J = 6$ Hz); 5.73 (d, 1H, OH, $J = 5$ Hz); 7.83 (t, 1H, NH, $J = 6$ Hz); 8.17, 8.27 (2 s, 2H, 3- + 6-H); 12.37 (s, 1H, 5-H)
18	CDCl <sub>3</sub> (80)	6.39 1.5	5.25	5.44 6	4.78 1.5	1.01 (t, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7$ Hz); 1.42 (t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7$ Hz); 1.39, 1.60 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.22 (mc, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.51 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.70 (t, 1H, NH, $J = 6$ Hz); 8.76 (s, 1H, 5-H)
19	CDCl <sub>3</sub> (80)	6.44 0.5	5.29	5.58 6	4.76 2	0.94 (t, 3H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7$ Hz); 1.40, 1.58 (2 s, 6H, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.14 (mc, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.47 (t, 1H, NH, $J = 6$ Hz); 6.96, 7.38 (2 s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 8.74 (s, 1H, 5-H)
20	[D <sub>6</sub> ]DMSO (90)	5.97 5.5	4.2-4.5 (m, 3H) <sup>b)</sup>	b)	b)	1.08 (t, 1H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7$ Hz); 3.16 (mc, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.70 (d, 2H, OH, $J = 5.5$ Hz); 7.66, 7.85 (2 s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 8.02 (t, 1H, NH, $J = 5.5$ Hz); 8.98 (s, 1H, 5-H)

a)  $\delta$ -Werte, Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, Aufnahmebedingungen s. exp. Teil. — b) Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten wurden nicht ermittelt. — c) Das Spektrum wurde ohne und mit CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D aufgenommen.

## Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. –  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM 360, Bruker CP 80 CW, Bruker HX 90. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Macherey & Nagel, Korngröße 0.05–0.2 mm), „Lobar“-Fertigsäule (Fa. Merck, Größe B; mit Kieselgel „LiChroprep“ Si 60, Korngröße 40–63  $\mu\text{m}$ ). Dünnschichtchromatographie (DC): 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator als Schichtmaterial (Fa. Macherey & Nagel, „Polygram SiL G UV<sub>254</sub>“), 4  $\times$  8 cm, Fließmittel bei den einzelnen Verbindungen angeben; Detektion durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) bzw. durch Besprühen mit 15proz. Schwefelsäure und Trocknen bei 120 °C.

*Benzyl-N-ethyl-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosiduronamid (2b)*: 70.0 g (0.182 mol) **1**<sup>15</sup> wurden in 100 ml Methanol gelöst und mit 150 ml trockenem Ethylamin versetzt. Nach 2.5 d wurde eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. fraktionierend destilliert. Sdp. 150–155 °C/10<sup>-3</sup> Torr. Ausb. 40.5 g (69%) zähes Öl, welches nach längerem Stehenlassen durchkristallisierte. Schmp. 44–46 °C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (321.4) Ber. C 63.54 H 7.21 N 4.36 Gef. C 63.54 H 7.24 N 4.29

*N-Ethyl-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranuronamid (3b)*: 2 g Palladium-Schwarz wurde mit wenig Essigester in einer Schüttelente unter Wasserstoffatmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Dann wurde eine Lösung von 20.0 g (62.2 mmol) **2b** in 350 ml Essigester und 2 ml einer bei 0 °C gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Ethanol zugegeben. Es wurde solange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit gesätt. Hydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäbr. Phase wurde mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus ca. 70 ml Toluol umkristallisiert. Ausb. 10.5 g (73%), Schmp. 112–114 °C.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  (231.2) Ber. C 51.94 H 7.41 N 6.06 Gef. C 51.89 H 7.42 N 6.13

*1-Desoxy-N-ethyl-1-hydrazono-2,3-O-isopropyliden-D-riburonamid (4b)*: Eine Lösung von 2.00 g (8.65 mmol) **3b** in 15 ml absol. Methanol wurde mit 1.5 ml wasserfreiem Hydrazin versetzt und 20 h gerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mehrmals mit Methanol aufgenommen und erneut eingedampft. Der so erhaltene Schaum wurde nach Trocknen i. Hochvak. ohne Reinigung weiterverwendet. Ausb. 2.12 g (100%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  (245.3) Ber. C 48.97 H 7.81 N 17.13 Gef. C 48.08 H 8.12 N 17.36

*1-(2,3-O-Isopropyliden-N-methyl- $\beta$ -D-ribofuranuronamidosyl)-3,5-dimethylpyrazol (6a)*: Eine Lösung von 0.40 g (1.7 mmol) **4a**<sup>15</sup> in 10 ml absol. Methanol wurde mit 0.18 g (1.7 mmol) Acetylaceton (**5**) 15 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule ( $\varnothing$  3 cm, Länge 30 cm) mit Chloroform/Methanol (97:3) chromatographiert. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 97:3)  $R_F$  0.77 (**6a**). Mit  $R_F$  0.47 wurde eine zweite Fraktion (ca. 70 mg, 14%) erhalten, welche das  $\alpha$ -Anomere von **6a** enthält; eine weitere Reinigung wurde jedoch nicht durchgeführt. Ausb. 0.20 g (39%) **6a**. Für analytische Zwecke wurde **6a** durch Lösen in wenig heißem Petrolether (40–60 °C), Abfiltrieren und Eindampfen weiter gereinigt. Das so erhaltene Öl kristallisierte nach längerem Stehenlassen durch. Schmp. 97 °C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  (295.3) Ber. C 56.94 H 7.17 N 14.23 Gef. C 56.81 H 7.08 N 14.50

*1-(2,3-O-Isopropyliden-N,N-dimethyl- $\beta$ -D-ribofuranuronamidosyl)-3,5-dimethylpyrazol (6c)*: Eine Lösung von 0.30 g (1.2 mmol) **4c**<sup>15</sup> in 5 ml absol. Methanol wurde mit 0.13 g (1.3 mmol) Acetylaceton (**5**) 20 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule ( $\varnothing$  3 cm, Länge 30 cm) mit Benzol/Aceton (60:40) chromatographiert. DC (Kieselgel, Benzol/Aceton = 60:40)  $R_F$  0.55 (**6c**). Mit  $R_F$  0.26 wurde eine zweite Fraktion (ca. 80 mg, 21%) erhalten, welche zum Teil das  $\alpha$ -Anomere von **6c** enthält; eine weitere Reinigung

wurde jedoch nicht durchgeführt. Ausb. 0.21 g (56%) **6c**, Schmp. 92 °C (aus Petrolether 40–60 °C).

$C_{15}H_{23}N_3O_4$  (309.4) Ber. C 58.23 H 7.49 N 13.58 Gef. C 58.32 H 7.43 N 13.41

*5-Amino-1-(2,3-O-isopropyliden-N-methyl-β-D-ribofuranuronamidosyl)-4-pyrazolcarbonitril (9a)*: Eine Lösung von 2.13 g (9.21 mmol) **4a**<sup>15)</sup> in 40 ml absol. Methanol wurde mit 1.15 g (9.40 mmol) (Ethoxymethylen)malononitril (**7**)<sup>16)</sup> 20 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde eingengt und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert. Weiteres Produkt wurde durch Chromatographie der Mutterlauge an einer Kieselgelsäule (Ø 3 cm, Länge 40 cm) mit Essigester erhalten. DC (Kieselgel, Essigester)  $R_F$  0.61 (**9a**). Mit  $R_F$  0.29 wurde eine zweite Fraktion (ca. 70 mg, 2.5%) erhalten, welche das α-Anomere von **9a** enthielt; eine weitere Reinigung wurde jedoch nicht durchgeführt. Gesamtausb. 0.81 g (29%) **9a**, Schmp. 179 °C (aus Chloroform).

$C_{13}H_{17}N_5O_4$  (307.3) Ber. C 50.81 H 5.58 N 22.79 Gef. C 50.18 H 5.36 N 21.93

*5-Amino-N-benzoyl-1-(N-ethyl-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranuronamidosyl)-4-pyrazolcarboxamid (10b)*: Eine Lösung von 1.88 g (7.66 mmol) **4b** in 10 ml Chloroform wurde mit *N*-Benzoyl-2-cyan-3-ethoxyacrylamid<sup>17)</sup> 1 d bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (Ø 3.5 cm, Länge 60 cm) mit Chloroform/Methanol (95:5) chromatographiert. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 95:5)  $R_F$  0.51 (**10b**),  $R_F$  0.31 (**4b**). Ausb. 2.29 g (67%) **10b**. Das Produkt war nicht ganz rein, es wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

*5-Amino-1-(N-ethyl-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranuronamidosyl)-4-pyrazolcarboxamid (11b)*: Eine Lösung von 0.31 g (0.70 mmol) **10b** in 2 ml absol. Methanol wurde mit 2 ml 0.5 M Natriummethylatlösung 3 h gerührt. Nach Neutralisation mit 2proz. methanolischer Salzsäure wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (Ø 3 cm, Länge 4 cm) mit Toluol/Aceton (40:60) chromatographiert. DC (Kieselgel, Toluol/Aceton = 40:60)  $R_F$  0.28 (**11b**),  $R_F$  0.61 (**10b**). Ausb. 0.10 g (42%).

$C_{14}H_{21}N_5O_5$  (339.4) Ber. C 49.55 H 6.24 N 20.64 Gef. C 49.33 H 6.12 N 20.81

*1-(N-Ethyl-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranuronamidosyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (12b)*: 0.26 g (0.77 mmol) **11b** wurden mit 1 ml Ameisensäure-ethylester, 1 ml Orthoameisensäure-triethylester und 4 ml 0.5 M Natriummethylatlösung 2 d gerührt. Nach Neutralisation mit 2proz. methanolischer Salzsäure wurde eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule (Ø 3 cm, Länge 4 cm) mit Chloroform/Methanol (95:5) chromatographiert. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 95:5)  $R_F$  0.34 (**12b**),  $R_F$  0.16 (**11b**). Ausb. 0.13 g (51%).

$C_{13}H_{19}N_5O_5$  (349.3) Ber. C 51.57 H 5.48 N 20.05 Gef. C 51.60 H 5.60 N 19.80

*1-(2,3-O-Isopropyliden-N-methyl-β-D-ribofuranuronamidosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (13a)*: 0.81 g (2.65 mmol) **9a** wurden mit 5.5 ml Orthoameisensäure-triethylester 2.5 h auf 145 °C erhitzt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand in 12 ml absol. Ethanol gelöst. Beim Einleiten von Ammoniak begann **13a** schon nach kurzer Zeit auszukristallisieren. Nach 2.5 h wurde es abgesaugt. Durch Einengen des Filtrats und Umkristallisieren des Rückstands aus Ethanol wurde weiteres Produkt erhalten. Ausb. 0.63 g (71%); Schmp. 268 °C (aus Ethanol); DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 92:8)  $R_F$  0.24 (**13a**),  $R_F$  0.36 (**9a**).

$C_{14}H_{18}N_6O_4$  (334.3) Ber. C 50.29 H 5.43 N 25.14 Gef. C 50.37 H 5.32 N 25.39

*1-(N-Methyl-β-D-ribofuranuronamidosyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (14a)*: 0.33 g (1.0 mmol) **13a** wurden in 10 ml Methanol/Wasser (1:1) mit 1 g Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form) 7 h gerührt. Dann wurde der Ionenaustauscher abfiltriert, dreimal mit je 10 ml 2.5proz. Ammoniaklösung 5 h gerührt und erneut abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden ein-

gedampft. Ausb. 0.26 g (88%). DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 85:15)  $R_F$  0.17 (**14a**),  $R_F$  0.44 (**13a**). Schmp. 263–265°C (aus Ethanol/Wasser).

$C_{11}H_{14}N_6O_4$  (294.3) Ber. C 44.90 H 4.80 N 28.56 Gef. C 44.49 H 4.68 N 28.04

*1-(N-Ethyl- $\beta$ -D-ribofuranuronamidoyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on* (**15b**): 0.13 g (0.37 mmol) **12b** wurden in 4 ml Methanol/Wasser (1:1) mit 0.5 g Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form) 6 h gerührt. Dann wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Ausb. 70 mg (61%). DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 90:10)  $R_F$  0.19 (**15b**),  $R_F$  0.45 (**12b**). Schmp. 226–228°C (aus Ethanol).

$C_{12}H_{15}N_5O_5$  (309.3) Ber. C 46.60 H 4.89 N 22.64 Gef. C 46.74 H 4.79 N 22.65

*1-(N-Ethyl-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranuronamidoyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonsäure-ethylester* (**18**): Eine Lösung von 0.55 g (2.2 mmol) **4b** in 10 ml absol. Methylenchlorid wurden mit 0.33 g (2.5 mmol) Ethandisäure-ethylester-thioamid (**16**)<sup>1)</sup> bei Raumtemp. 4 h gerührt. Dann wurde eingedampft, der Rückstand in 5 ml absol. Ethanol gelöst und die Lösung mit 2 ml Orthoameisensäure-trimethylester 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen wurde an einer „Lobar“-Fertigsäule mit Chloroform/Methanol (96.5:3.5) chromatographiert. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 96.5:3.5)  $R_F$  0.34. Ausb. 0.50 g (63%). **18** wurde nach längerem Stehenlassen fest, Schmp. 55–57°C.

$C_{15}H_{22}N_4O_6$  (354.4) Ber. C 50.84 H 6.25 N 15.81 Gef. C 50.37 H 6.32 N 15.31

*1-(N-Ethyl-2,3-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranuronamidoyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid* (**19**): Eine Lösung von 0.81 g (2.3 mmol) **18** in 20 ml Methanol wurde bei Raumtemp. mit Ammoniak gesättigt. Nach 20 h wurde eingedampft und der Rückstand an einer „Lobar“-Fertigsäule mit Chloroform/Methanol (95:5) chromatographiert. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 90:10)  $R_F$  0.33 (**19**),  $R_F$  0.61 (**18**). Ausb. 0.54 (73%) (farbloser Schaum).

$C_{13}H_{19}N_5O_5$  (325.3) Ber. C 48.00 H 5.89 N 21.53 Gef. C 47.70 H 6.04 N 21.39

*1-(N-Ethyl- $\beta$ -D-ribofuranuronamidoyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid* (**20**): 0.35 g (1.1 mmol) **19** wurden in 12 ml Methanol/Wasser (1:1) mit 2.5 g Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-Form) 2 d gerührt. Dann wurde der Ionenaustauscher abfiltriert, dreimal mit je 15 ml 10proz. Ammoniaklösung 2 h gerührt und erneut abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule ( $\varnothing$  3 cm, Länge 4 cm) mit Chloroform/Methanol (65:35) chromatographiert. Ausb. 0.19 g (62%). Zur Analyse wurde auf einer „Lobar“-Fertigsäule mit Chloroform/Methanol (85:15) chromatographiert. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol = 75:25)  $R_F$  0.30 (**20**),  $R_F$  0.59 (**19**). **20** kristallisierte nach längerem Stehenlassen durch, Schmp. 144–149°C.

$C_{10}H_{15}N_5O_5$  (285.3) Ber. C 42.18 H 5.30 N 24.55 Gef. C 41.97 H 5.38 N 24.22

<sup>1)</sup> 4. Mittel.: R. R. Schmidt und D. Heermann, **114**, 2825 (1981), vorstehend.

<sup>2)</sup> Teilweise aus der Dissertation K.-H. Jung, Univ. Stuttgart 1977, und aus der Dissertation D. Heermann, Universität Stuttgart 1978.

<sup>3)</sup> R. R. Schmidt, J. Karg und W. Guilliard, *Angew. Chem.* **87**, 69 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 51 (1975).

<sup>4)</sup> R. R. Schmidt, J. Karg und W. Guilliard, *Chem. Ber.* **110**, 2433 (1977).

<sup>5)</sup> R. R. Schmidt, W. Guilliard und J. Karg, *Chem. Ber.* **110**, 2445 (1977).

<sup>6)</sup> Y. Ito, Y. Nii, S. Kobayashi und M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **27**, 2521 (1979).

<sup>7)</sup> T. A. Krenitzky, G. B. Elion, R. A. Strelitz und G. H. Hitchins, *J. Biol. Chem.* **212**, 2675 (1967).

- <sup>8)</sup> *Kyowa Fermentation Industry Co., Ltd.* (Erf. *K. Nakayama* und *H. Tanaka*), D.O.S. 1927136 (4. Dez. 1969) [Chem. Abstr. **72**, 133149p (1970)].
- <sup>9)</sup> *J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell* und *L. N. Simon*, J. Med. Chem. **15**, 1150 (1972).
- <sup>10)</sup> *J. T. Witkowski, R. K. Robins, G. P. Khare* und *R. W. Sidwell*, J. Med. Chem. **16**, 935 (1973).
- <sup>11)</sup> *E. D. Clark* und *P. F. Torrence*, J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides **5**, 187 (1978).
- <sup>12)</sup> *Abbot Laboratories, North Chicago III* (Erf. *R. N. Prasad, H. H. Stein* und *K. R. Tietje*), D.O.S. 2460553 (10. 7. 1975) [Chem. Abstr. **83**, 147702c (1975)].
- <sup>13)</sup> *G. R. Lösch*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1978; *R. R. Schmidt, G. R. Lösch* und *P. Fischer*, Chem. Ber. **113**, 2891 (1980).
- <sup>14)</sup> *K.-H. Jung* und *R. R. Schmidt*, Chem. Ber. **113**, 1775 (1980).
- <sup>15)</sup> *R. R. Schmidt, K.-H. Jung* und *P. Hermentin*, Chem. Ber. **111**, 3311 (1978).
- <sup>16)</sup> *W. Huber*, J. Am. Chem. Soc. **65**, 2224 (1943).
- <sup>17)</sup> *G. Shaw*, J. Chem. Soc. **1955**, 1834.

[12/81]