

1-Methyl-3,3-dicarbäthoxy-3,4-dihydro-harman (III aus II). 2 g  $\alpha,\alpha$ -Dicarbäthoxy-N-acetyl-tryptamin (II) wurden mit 8 cm<sup>3</sup> Phosphoroxchlorid 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. unter Rückfluss gekocht. Das Phosphoroxchlorid wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Dabei kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Es wurde aus Methanol umgelöst. Smp. 147—149°. Zur Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 65,84 H 6,14% Gef. C 65,76 H 6,17%

4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril (V aus IVa). 1 g 4-Cyan-gramin-methojodid wurde zu einer Lösung von Kaliumcyanid in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben. Die Lösung wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach einiger Zeit schied sich ein Öl aus, das beim Abkühlen erstarrte. Das 4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 164—165°. Das Präparat wurde zur Analyse bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 72,91 H 3,89 N 23,19%  
Gef. „ 72,88 „ 3,97 „ 22,91%

Das Dinitril V wurde auch aus dem Methosulfat hergestellt, welches nach 2stündigem Stehen aus einer Lösung von 1,0 g Cyan-gramin, 20 cm<sup>3</sup> abs. Äther und 1,5 g Dimethylsulfat auskristallisiert war.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

#### Zusammenfassung.

Veresterung von DL-Abrin (I) mit Phosphoroxchlorid und Äthanol führte zum krist. DL-Abrin-äthylester (Ia), der in Form mehrerer Salze charakterisiert wurde.

Aus dem Tryptophanderivat II wurde das 1-Methyl-3,3-dicarbäthoxy-3,4-dihydro-harman (III) nach *Bischler-Napieralski* hergestellt.

Das 4-Cyan-indolyl-(3)-acetonitril (V) wurde aus 4-Cyan-gramin (IV) bzw. quaternären Ammoniumsalzen von IV mit Kaliumcyanid erhalten.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 119. Heilmittelchemische Untersuchungen in der heterocyclischen Reihe

14. Mitteilung.

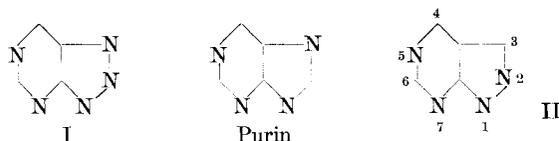
### Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidine

von *P. Schmidt* und *J. Druey*.

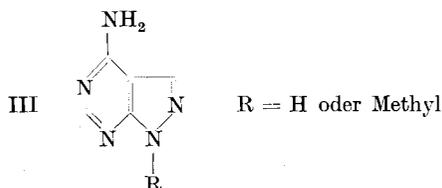
(29. III. 56.)

Auf Grund der Antimetaboliten-Theorie sind in den letzten Jahren verschiedene Strukturanaloga der Purine hergestellt worden. Einzelne wiesen auch tatsächlich gewisse, als Eingriff in den Purin-Stoffwechsel erklärte Effekte auf, so die Triazolopyrimidine I

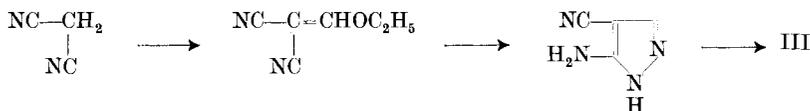
(,,Guanazolo“<sup>1)</sup>). Im Rahmen unserer Untersuchungen in der heterocyclischen Reihe haben wir uns auch in verschiedener Hinsicht mit diesem Problem befasst. Besonders erfolgversprechend erschien uns das System der Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidine II.



Ganz jüngst hat nun *R. K. Robins*<sup>2)</sup> hierüber publiziert, nachdem schon vorher über Antitumor-Eigenschaften des 4-Aminoderivates III berichtet worden war<sup>3)</sup>. Unsere unabhängig erhobenen Befunde stimmen mit den Ergebnissen von *R. K. Robins* überein. Die einfachere Gewinnung eines Zwischenproduktes gibt uns Anlass für diese kurze Mitteilung.



Unsere Synthese ging wie jene von *Robins*, im Gegensatz zu den üblichen Purin-Synthesen, vom Pyrazolring aus, welchem der Pyrimidinring nachträglich angegliedert wurde. Zum Aufbau des geeignet substituierten Pyrazolrings wählte *Robins* als Ausgangsmaterial das Malonitril. Er gelangt über folgende Stufen zum Produkt III ( $R = H$ ):



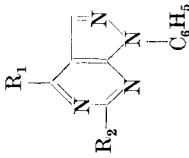
Unser Ziel war von Anfang an, auf einfache Weise zu dem als Schlüsselverbindung für weitere Reaktionen geeigneteren 4-Hydroxy-derivat VI zu gelangen, weshalb wir vom Cyanessigester bzw. seinem Äthoxymethylenderivat IV ausgingen. Es war hier allerdings wegen der drei verschiedenen reaktiven Gruppen – Cyan, Carbäthoxy, Aldehyd – bei der Reaktion mit Hydrazin mit Komplikationen zu rechnen. Überraschenderweise nimmt die Carbäthoxy-Gruppe an der Umsetzung aber überhaupt nicht teil, so dass in vorzüglicher Ausbeute das Carbäthoxy-aminopyrazol V erhalten wird. Dieses gibt mit Formamid glatt VI.

<sup>1)</sup> *R. O. Roblin* et al., *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 290 (1945).

<sup>2)</sup> *R. K. Robins*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 784 (1956).

<sup>3)</sup> *H. E. Skipper* et al., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **89**, 594 (1955).

Tabelle 1.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Smp.	Summen- Formel	Ber. %			Gef. %			
				C	H	N	C	H	N	
OH SH OH OH NH <sub>2</sub> NH—NH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH—CH <sub>2</sub> 	H	287—89°	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>4</sub>	62,25	3,80		62,01	3,70		
	H	265—67°	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	57,88	3,53		57,63	5,80		
	OH	297—298°	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>			24,55			24,48	
	H	205—206°	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub>			33,16			33,31	
	H	180—181°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub>			37,15			37,11	
	H	124—125°	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>			29,27			29,43	
	H	158—160°	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>5</sub>			24,04			24,01	
	H	141—143°	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> Cl							9,92
NH—C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl OCH <sub>3</sub> O—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	H	115—116°	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>4</sub>						7,07	7,23
	H	150—151°	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>5</sub>						5,65	5,79
	H	126—27°	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> Cl			24,29			24,40	
	H	113—114°	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>			25,07			24,98	
							10,22			



stand aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt so 14 g (90% d. Th.) Hydrazinomethylen-cyanessigester in weissen Kristallen vom Smp. 89—90°.

$C_6H_9O_2N_3$  Ber. C 46,44 H 5,85% Gef. C 46,37 H 5,62%

3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazol: 8,5 g (0,05 Mol) Äthoxymethylen-cyanessigester, in 500 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, wurden mit 2,5 g (0,05 Mol) Hydrazinhydrat versetzt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte im Vakuum zur Trockne und kristallisierte aus wenig Wasser. 7 g (90%) 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazol wurden so in weissen Kristallen vom Smp. 102—103° erhalten.

$C_6H_9O_2N_3$  Ber. C 46,44 H 5,85 O 20,62%  
Gef. „ 46,69 „ 6,11 „ 20,43%

3-Amino-pyrazol-4-carbonsäure: 8 g (0,05 Mol) 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazol wurden in 100 cm<sup>3</sup> 4-n. Natronlauge 2 Std. zum Sieden erhitzt. Man stellte dann unter sehr guter Kühlung (Eis-Kochsalzmischung) mit konz. Salzsäure auf pH = 5, wodurch ein Niederschlag ausfiel, der abgenutscht wurde. Nach Umkristallisation auf Wasser erhielt man 5 g (80%) 3-Amino-pyrazol-4-carbonsäure. Smp. 120° unter Decarboxylierung.

$C_4H_5O_2N_3$  Ber. N 33,06% Gef. N 33,22%

3-Amino-pyrazol: 12,7 g (0,1 Mol) 3-Amino-pyrazol-4-carbonsäure wurden 20 Min. in einem Ölbade von 140—150° erhitzt, wobei starke CO<sub>2</sub>-Entwicklung eintrat. Das zurückgebliebene Öl destillierte im Vakuum. Sdp. 146—148°/11 mm. Ausbeute: 6 g (72%).

$C_3H_5N_3$  Ber. C 43,36 H 6,07% Gef. C 43,41 H 6,27%

Das Pikrat schmilzt bei 212—214° (Zers.).

$C_9H_8O_7N_6$  Ber. N 26,92 O 35,87% Gef. N 26,99 O 35,69%

2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol: Eine Lösung von 17 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-cyanessigester in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde mit 10,8 g (0,1 Mol) Phenylhydrazin versetzt. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzte man 2 Std. zum Sieden. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, wonach ein röthliches Öl zurückblieb, das bei Zusatz von wenig Benzol fest wurde. Durch Umkristallisation aus Essigester unter Zusatz von Norit erhielt man 21 g (91%) 2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in weissen Kristallen vom Smp. 99—101°.

$C_{12}H_{13}O_2N_3$  Ber. C 62,32 H 5,67 N 18,17%  
Gef. „ 62,48 „ 5,56 „ 18,45%

4-Hydroxy-1-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin: 7,7 g (0,05 Mol) 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazol wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Formamid 8 Std. in einem Bade von 190—200° erhitzt. Man liess erkalten, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfiel, von dem abgenutscht wurde. Letzteren löste man in verdünnter Natronlauge, schüttelte die Lösung mit Norit und stellte dann mit 2-n. Salzsäure auf pH = 3—4, wodurch ein weisser Niederschlag ausfiel. Es wurden so 6 g (88%) 4-Hydroxy-1-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin in weissen Kristallen, die bei 350° noch nicht geschmolzen sind, erhalten.

$C_5H_4N_4O$  Ber. N 41,17% Gef. N 40,94%

1-Phenyl-4-hydroxy-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin: 11,5 g (0,1 Mol) 2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol wurden mit 40 cm<sup>3</sup> Formamid 8 Std. in einem Bade von 200—210° erhitzt. Nach dem Erkalten nutschte man von dem ausgefallenen kristallinen Niederschlag ab, löste diesen in 2-n. Natronlauge, behandelte mit Norit und fällte aus, indem man mit 2-n. Salzsäure auf pH = 3 stellte. 10 g (95%) 1-Phenyl-4-hydroxy-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin wurden so in Kristallen vom Smp. 286—288° erhalten.

$C_{11}H_8ON_4$  Ber. C 62,25 H 3,80% Gef. C 62,01 H 3,70%

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

## SUMMARY.

The synthesis of 4- and 6-substituted 1-H- and 1-phenyl-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidines is described. It starts from ethyl ethoxy-methylene cyanoacetate from which the 4-hydroxy-pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidines can be obtained in two steps through the corresponding 2-substituted 3-amino-4-carbethoxy-pyrazoles.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

---

**Errata.**

Helv. **38**, 567 (1955), Abhandlung Nr. 69 von *A. Stoll, E. Jucker & A. Ebnöther*, 13. Zeile von unten, lies: N-6-Methoxy-pseudotropyl-(3)-N'-phenyl-thioharnstoff, anstatt: ... tropyl. . . .

Helv. **38**, 811 (1955), Abhandlung Nr. 92 von *W. Buser & P. Graf*, in Tab. 1, 3. Spalte, 1. Zeile lies:  $4\text{MnO}_2$ , anstatt:  $4\text{MnO}_4$ .

Helv. **38**, 1408 (1955), Abhandlung Nr. 168 von *R. Anliker, M. Müller, J. Wohlfahrt & H. Heusser*, 1. Zeile lies: Oxim Ia des  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Acetoxy-androsten-17-ons, anstatt: ... androstens.

Helv. **38**, 1529 (1955), Abhandlung Nr. 183 von *J. Schreiber & A. Eschenmoser*, lies im Titel: Chromsäureoxydation, anstatt: Chromosäureoxydation.

Helv. **38**, 1581 (1955), mémoire n° 190 de *M. Stoll, B. Willhalm & G. Büchi*, dans le sous-titre 3) ajouter après triméthyl-4, 8, 8-méthylène-9-bicyclo-[1, 3, 3]-nonanol-4: (ou triméthyl-1, 1, 5-méthylène-9-bicyclo-[3, 3, 1]-nonanol-5). – Ibid. p. 1583, 22<sup>e</sup> ligne, lire:  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ON}_3$  au lieu de:  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{ON}_3$ .

Helv. **39**, 379 (1956), Abhandlung Nr. 43 von *O. Schindler*. In der Legende zu Fig. 1 lies: Kurve A = Additionskurve  $\log(\epsilon_X + \epsilon_{XXV})$ , anstatt  $\log(\epsilon_{III} + \epsilon_{XXV})$ , und: Kurve B = ... Maximum bei 228  $m\mu$ , anstatt 288  $m\mu$ .

---