

## SUMMARY.

1. Two mechanisms can be admitted for the reactivation of the succinate-cytochrome-c reductase system. An earlier described reactivation of the extracted system by isoprene-like substances (vitamins E and K) is to be distinguished from an unspecific reactivation by 2-methyl-1,4-naphthoquinone, which is caused by the redox system.

2. Ubiquinone, described by *Morton*, does not reactivate by its redox system but probably by its isoprene like-side chain.

Biochemische Forschungsabteilung  
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

---

**120. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.**

22. Mitteilung <sup>1)</sup>).

**Pyrazolo-pyrimidine II <sup>2)</sup>).****Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine mit Koffein-ähnlicher Struktur  
und Wirkung**

von **P. Schmidt, K. Eichenberg<sup>er</sup>** und **J. Druey**.

(28. IV. 58.)

In einer früheren Arbeit <sup>2)</sup> berichteten wir über einen einfachen Weg zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen. Dieses Ringsystem wurde inzwischen eingehend untersucht, und es gelang uns unter anderem, die dem Koffein isomeren Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine herzustellen, welche sowohl in Bezug auf Herzaktivität als auch Diurese ähnliche Wirkungen zeigen wie die in der Natur vorkommenden Methylierungsprodukte des Xanthins.

Gegenstand der vorliegenden Mitteilung ist die Herstellung und Struktur-aufklärung der beiden isomeren Tri-N-methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine III und IV. Gleich wie bei den Purinen sind auch in der Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-Reihe zwei isomere Tri-N-methyl-Derivate möglich. Das eine – III – erhielten wir bei der Methylierung des 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins (I) <sup>3)</sup>, das andere – IV – aus dem 1-Methyl-Derivat II <sup>4)</sup>, welches durch Kondensation von 2-Methyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol <sup>5)</sup> mit Harnstoff zugänglich war. Die aus dem unsubstituierten Pyrazolo-pyrimidin I bereitete Verbindung III ergab bei der *Zeisel*-Bestimmung drei N-Methyle und kein O-Methyl, das aus 1-Methyl-4,6-dioxo-

<sup>1)</sup> 21. Mitt., s. *P. Schmidt, Kd. Meier & J. Druey*, *Ang. Chem.* **70**, 344 (1958).

<sup>2)</sup> *P. Schmidt & J. Druey*, *Helv.* **39**, 986 (1956). Gilt als Pyrazolo-pyrimidine I.

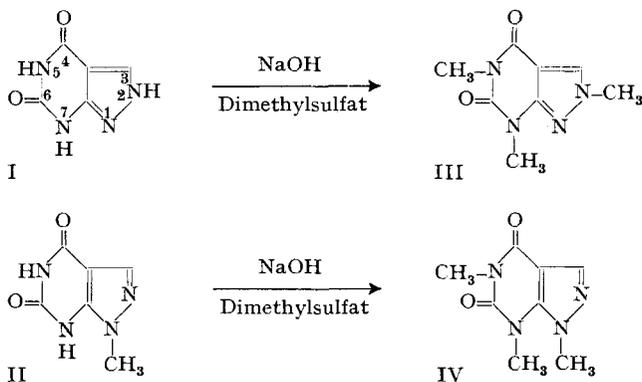
<sup>3)</sup> *R. K. Robins*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 784 (1956).

<sup>4)</sup> *H. E. Skipper, R. K. Robins et al.*, *Cancer Res.* **17**, 579 (1957).

<sup>5)</sup> *C. C. Cheng & R. K. Robins*, *J. org. Chemistry* **21**, 1240 (1956).

4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (II) hergestellte Trimethylprodukt IV hingegen ca. zwei Drittel eines O-Methyls und etwas mehr als 2 N-Methyle.

Wie schon diese letzten Bestimmungen, die ungerade Werte ergeben, zeigen, ist die *Zeisel*-Bestimmung für die Konstitutionsermittlung nur beschränkt verwendungsfähig. Nach den jetzigen Erfahrungen unserer analytischen Abteilung können nur die N-Methyl-Werte mit Sicherheit zur Interpretation herangezogen werden, da manchmal schon unter den Bedingungen der O-Methyl-Bestimmung N-Methyle ansprechen<sup>6)</sup>.



Neben den bereits erwähnten Tri-N-methyl-Derivaten III und IV sind in der Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-Reihe noch sechs weitere Trimethyl-Derivate möglich, welche am O und am N methyliert sind. Im folgenden werden wir nun die einzelnen Stellungen der Methylene in den Verbindungen III und IV beweisen, indem wir zuerst die 1- bzw. 2-Stellung im Pyrazolring und anschliessend die 5- bzw. 7-Stellung im Pyrimidinring festlegen.

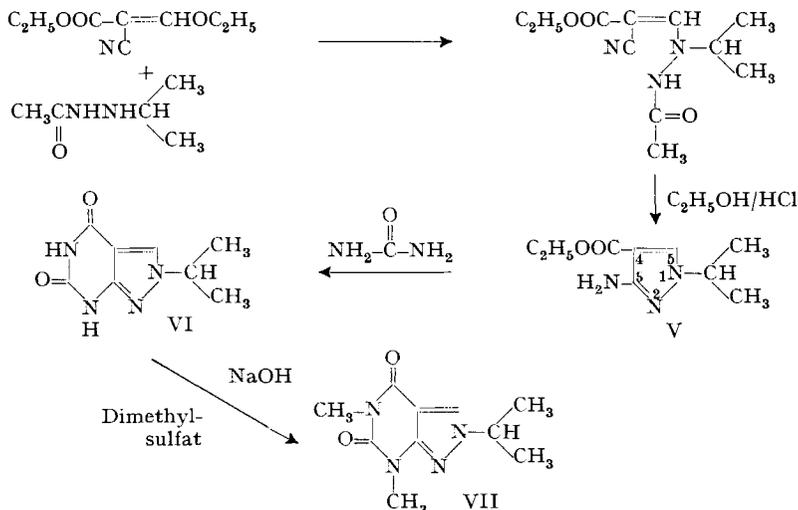
Wir bauten die entsprechenden Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine ausgehend von 1- bzw. 2-alkylierten Pyrazolen auf. Da das 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol schwer zugänglich ist, wählten wir als Substituent im Pyrazolring die Isopropyl-Gruppe. Das 1-Isopropyl-Derivat V erhielt man durch Kondensation von N-Isopropyl-N'-acetyl-hydrazin<sup>7)</sup> mit Äthoxymethylen-cyanessigester und anschliessenden Ringschluss. Die Umsetzung mit Harnstoff führte zum 2-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin (VI), das zum Dimethylderivat VII alkyliert wurde.

Die UV.-Spektren von Verbindung VII und III sind identisch, womit erwiesen ist, dass Verbindung III tatsächlich ein Methyl in 2-Stellung aufweist, denn die Wahrscheinlichkeit, dass zwei der acht möglichen Isomeren von III zufällig das gleiche Spektrum haben, kann als äusserst gering betrachtet werden. In der Tabelle sind die Spektren einer Anzahl von Trialkyl-Derivaten zusammengestellt, die sich alle deutlich voneinander unterscheiden.

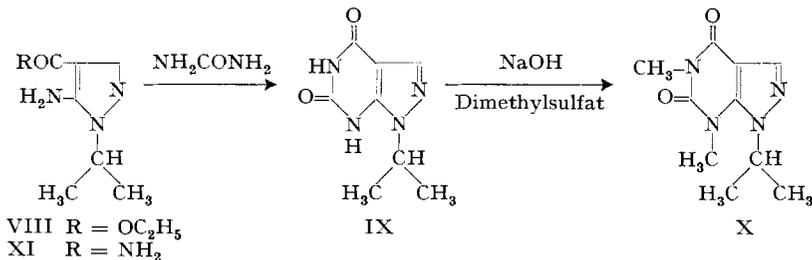
<sup>6)</sup> H. Gysel, *Microchimica Acta* **1954**, 743.

<sup>7)</sup> J. R. Geigy A.G., S. P. 307 629 vom 23. 5. 1952.

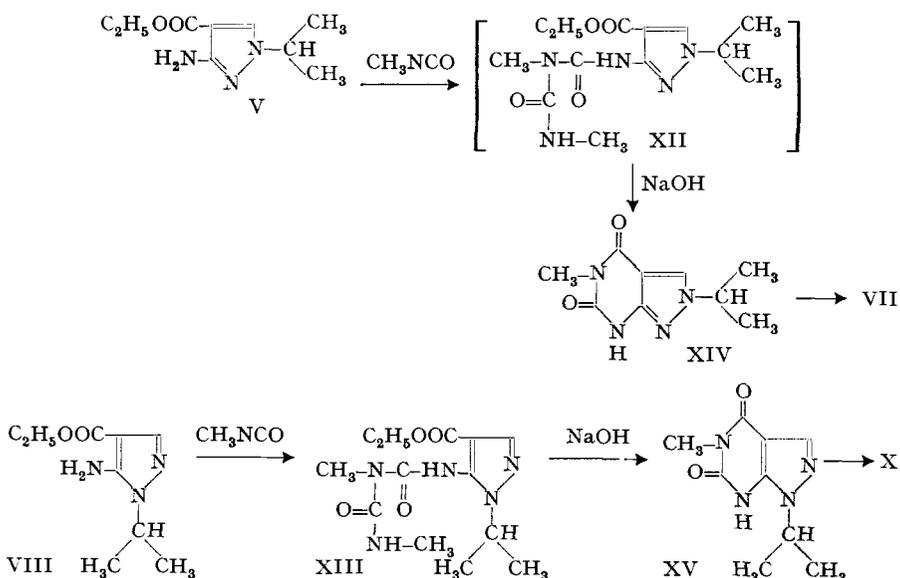
Für Verbindung IV ergibt sich die 1-Stellung des einen Methyls direkt aus seiner Synthese.



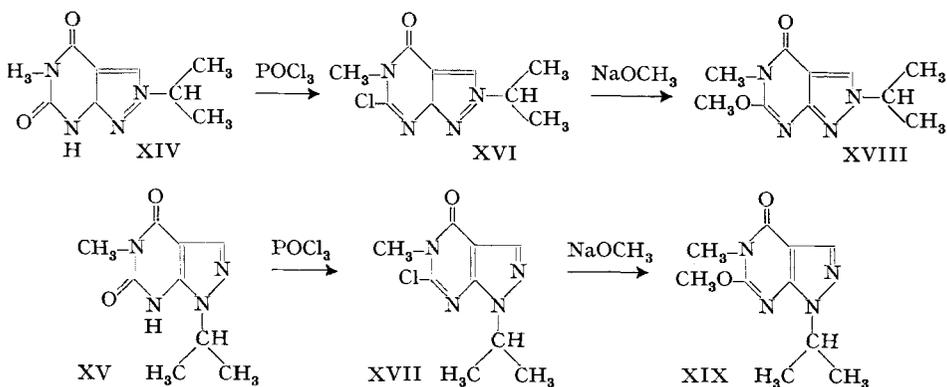
Die 1-Isopropyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-Derivate konnten wie folgt hergestellt werden: Durch Kondensation von Äthoxymethylen-cyanessigester mit Isopropylhydrazin erhielten wir das zu V isomere 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (VIII). Dieses wurde mit Harnstoff zu dem zu VI isomeren 1-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (IX) ringgeschlossen und mit Dimethylsulfat zum Dimethylprodukt X umgesetzt. In wesentlich besserer Ausbeute erhielten wir allerdings das Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin IX, wenn wir das entsprechende Säureamid XI mit Harnstoff kondensierten. XI ist durch Kondensation von Äthoxymethylen-malonitril mit Isopropylhydrazin zu 2-Isopropyl-3-amino-4-cyano-pyrazol und anschliessende Verseifung der Nitrilgruppe leicht zugänglich. Erwartungsgemäss zeigte X ein gleiches UV.-Spektrum wie Verbindung IV, da ja nur die Methylgruppe in 1-Stellung durch den Isopropylrest ersetzt wurde.



In den beiden Isopropyl-Verbindungen VII und X war nun noch die Stellung der Methylgruppen festzulegen. Der Beweis für die 5-Stellung des einen Methyls gelang uns auf folgendem Wege:



1- bzw. 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (V bzw. VIII) wurden mit Methylisocyanat kondensiert. Die als Zwischenprodukte auftretenden Biurete<sup>8)</sup> XII bzw. XIII liessen sich mit Natronlauge zu den entsprechenden Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen XIV bzw. XV cyclisieren, für die die Methylgruppe in 5-Stellung sichergestellt ist. Durch Methylierung erhielt man die mit Verbindung VII und X identischen Produkte. In den Verbindungen VII und X waren nun die Isopropylgruppe in 2- bzw. 1-Stellung und die eine Methylgruppe in 5-Stellung durch Synthese festgelegt. Durch die Herstellung der entsprechenden Methoxy-Verbindungen XVIII und XIX, die sich von den Ver-



<sup>8)</sup> Über die Bildung von Biureten, vgl. z. B. *Houben-Weyl*, Methoden der organischen Chemie, Band VIII, Sauerstoffverbindungen III, S. 134. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952. – Bei veränderter Versuchsanordnung erhielten wir unter anderem auch den N-(2-Isopropyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-harnstoff. Er zeigte dieselbe UV.-Absorption wie XIII und cyclisierte mit Natronlauge ebenfalls zum Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin XV.

bindungen VII und X unterscheiden, konnten wir ferner beweisen, dass sich die zweite Methylgruppe in VII und X in 7-Stellung befinden muss.

Zur Synthese dieser Methoxy-Derivate XVIII und XIX wurden die 2- bzw. 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (XIV bzw. XV) mit Phosphoroxchlorid zu den Chlorprodukten XVI und XVII umgesetzt. Durch Austausch des Chlors wurden die Methoxy-Verbindungen XVIII und XIX erhalten<sup>9)</sup>.

Somit ist für die Verbindung VII und X die Konstitution als 2- bzw. 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eindeutig festgelegt.

Da im weiteren die Verbindungen VII und III sowie X und IV im UV. identische Spektren zeigen, darf für III und IV die Formel eines 2,5,7- bzw. 1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins, wie schon bei der Festlegung der 2-Stellung diskutiert wurde, angenommen werden. Über den Aufbau von III und IV, der uns auch ausgehend von 1- bzw. 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol analog dem Reaktionsschema auf Seite 1055 gelungen ist, werden wir im Rahmen einer weiteren Publikation über Theophyllin- und Theobromin-analoge Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine berichten.

*UV.-Absorptionsspektren von tri-alkylierten 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen.*

Nr.	Substanz	$\lambda_{\max}^{10)}$ in $m\mu$	$\epsilon_{\max}$
IV	1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . . . .	239	6600
		254	6400
X	1-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . .	240	6800
		254	6850
XIX	1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . . . .	249	8900
XX	1-Isopropyl-4,6-dimethoxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin <sup>11)</sup> . . . . .	260	7900
III	2,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . . . .	240	5350
		264	7200
VII	2-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . .	240	6900
		263	8700
XVIII	2-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . . . .	250	6000
		260	6100

<sup>9)</sup> Verbindung XIX fällt auch in kleinen Mengen als Nebenprodukt bei der Methylierung von 1-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin an.

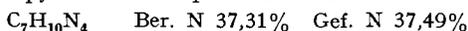
<sup>10)</sup> Alle Spektren wurden in Feinsprit aufgenommen.

<sup>11)</sup> Nur im experimentellen Teil erwähnt.

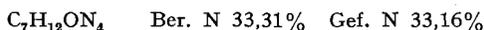
Experimenteller Teil<sup>12)</sup>.

## A) 1-Substituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine.

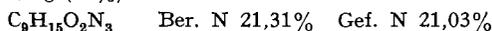
2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (XI): Eine Lösung von 12,2 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-malonitril und 7,4 g (0,1 Mol) Isopropylhydrazin in 500 ml Alkohol wurde 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand aus Isopropyläther. Es wurden so 12 g (80% d. Th.) 2-Isopropyl-3-amino-4-cyan-pyrazol vom Smp. 94–95° erhalten.



15 g (0,1 Mol) 2-Isopropyl-3-amino-4-cyan-pyrazol wurden mit 200 ml 2-n. Natronlauge und 100 ml Äthanol 3 Std. zum Sieden erhitzt. Man dampfte das Äthanol im Vakuum ab, liess erkalten und nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 14 g (90%) 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol vom Smp. 216–217°.

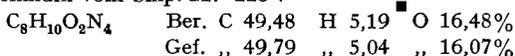


2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (VIII): Eine Lösung von 17 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-cyanessigester und 7,4 g (0,1 Mol) Isopropylhydrazin in 100 ml Alkohol wurde 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Das zurückgebliebene Öl destillierte von 164–166°/11 Torr und erstarrte in der Vorlage, Smp. 46–48°. Ausbeute: 17,6 g (72%).

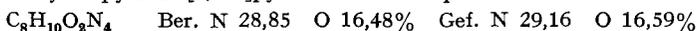


1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (IV): 14 g (0,1 Mol) 2-Methyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol<sup>5)</sup> und 25 g Harnstoff wurden gut vermischt und 3 Std. in einem Bade von 200° erhitzt. Man brachte dann die heisse Schmelze in 150 ml 1-n. Natronlauge, behandelte mit Tierkohle und nutschte ab. Das Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH = 3 gestellt, wonach sich weisse Kristalle ausschieden. Durch Umkristallisation dieses Niederschlages aus viel Wasser erhielt man 14 g (84%) 1-Methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, das bei 300° noch nicht geschmolzen ist.

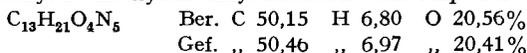
Eine Lösung von 4,2 g (0,025 Mol) 1-Methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 30 ml 2-n. Natronlauge wurde tropfenweise mit 7,5 g Dimethylsulfat versetzt und 10 Std. weiter gerührt. Man stellte dann mit 2-n. Natronlauge auf pH = 9 und zog mit Chloroform aus. Durch Umkristallisation des Chloroformrückstandes aus viel Äthanol erhielt man 1,8 g (38%) 1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 227–228°.



1-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (IX): 16,8 g (0,1 Mol) 2-Isopropyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol und 30 g Harnstoff wurden gut vermischt und 1 Std. in einem Bade von 200° erhitzt. Man brachte die heisse Schmelze in 150 ml 1-n. Natronlauge, behandelte mit Tierkohle und nutschte ab. Das Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH = 3 gestellt, wonach sich weisse Kristalle ausschieden. Durch Umkristallisation dieses Niederschlages aus Wasser erhielt man 16 g (83%) 1-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 286–287°.



N-(2-Isopropyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-N'-methylcarbamyl-harnstoff (XIII): 13,8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol wurden in 105 ml Benzol mit 16 g Methylisocyanat und 2,1 ml Triäthylamin im geschlossenen Rohr 10 Std. auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung erhielt man 23,7 g eines kristallinen Rückstandes, der direkt für die Cyclisierung verwendet werden kann. 7,6 g davon wurden aus Alkohol umkristallisiert, und man erhielt 4,9 g reinen N-(2-Isopropyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-N'-methylcarbamyl-harnstoff vom Smp. 145–146°.



<sup>12)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert.

*1-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV)*: 5 g roher N-(2-Isopropyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-N'-methylcarbamyln-harnstoff wurden in 50 ml 2-n. Natronlauge 7 Min. unter Rückfluss gekocht. Die mit Äther ausgezogene wässrige Reaktionslösung wurde mit 2-n. Essigsäure auf pH = 4,5 gestellt, wobei sich 1,85 g 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin vom Smp. 235–236° ausschieden. Eine aus Alkohol zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 236–237°.

$C_9H_{12}O_2N_4$	Ber. C 51,91	H 5,81	N 26,91%
	Gef. „ 52,04	„ 6,22	„ 27,02%

*1-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (X)*: a) Eine Lösung von 19,4 g (0,1 Mol) 1-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 150 ml 2-n. Natronlauge wurde langsam unter Rühren mit 28 g Dimethylsulfat versetzt. Man liess die Nacht hindurch stehen und nutschte dann den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert, und man erhielt so 2 g (9%) 1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin vom Smp. 162–163°.

Das alkalische Filtrat wurde mit Chloroform ausgezogen und der Chloroformrückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt so 8 g (36%) 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 142–143°.

b) Eine Lösung von 6,24 g (0,03 Mol) 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 20 ml 2-n. Natronlauge wurde unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 4 g Dimethylsulfat versetzt. Man liess die Nacht hindurch stehen und zog dann mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand, aus Äthanol umkristallisiert, lieferte 2 g (27%) 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin vom Smp. 142–143°.

$C_{10}H_{14}O_2N_4$	Ber. N 25,21%	Gef. N 25,36%
----------------------	---------------	---------------

*1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII)*: 4 g 1-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wurden mit 60 ml Phosphoroxchlorid 8 Std. zum Sieden erhitzt. Nach ca. 1 Std. war die Substanz in Lösung gegangen. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung im Vakuum bei maximal 50° eingengt. Den Rückstand gab man auf Eis, stellte mit 2-n. Natronlauge auf pH = 10 und extrahierte mit viel Äther. Aus der eingedampften Ätherlösung erhielt man 3,93 g 1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 100–101°. Eine aus Petroläther zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 103–104°.

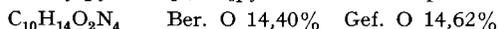
$C_9H_{11}ON_4Cl$	Ber. C 47,68	H 4,90	Cl 15,64%
	Gef. „ 47,83	„ 4,87	„ 15,44%

*1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIX)*: 2,26 g 1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin kochte man 1 Std. unter Rückfluss mit einer Natriummethylat-Lösung aus 75 ml Methanol und 2,3 g Natrium. Die Reaktionslösung wurde auf 25 ml eingengt, mit Wasser verdünnt und mit viel Chloroform ausgezogen. Aus der eingedampften Chloroformlösung erhielt man 1,9 g 1-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 153–155°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Äther-Petroläther unter Zusatz von wenig Alkohol umkristallisiert. Smp. 158–159°.

$C_{10}H_{14}O_2N_4$	Ber. C 54,04	H 6,35	O 14,40	N 25,21%
	Gef. „ 53,95	„ 6,40	„ 14,67	„ 25,04%

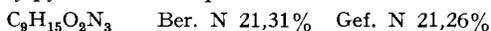
*1-Isopropyl-4,6-dimethoxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XX)*: 19,4 g (0,1 Mol) 1-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wurden mit 200 ml Phosphoroxchlorid im geschlossenen Rohr 15 Std. auf 160° erhitzt. Es wurde von wenig Ungelöstem abgenutscht. Man dampfte das Phosphoroxchlorid im Vakuum ab, zog den Rückstand mit Chloroform aus, wusch die Chloroformlösung mit Wasser und kristallisierte den Chloroformrückstand aus sehr wenig Petroläther. Es wurden so 17 g (74%) 1-Isopropyl-4,6-dichlor-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 67–68° erhalten.

In eine Lösung von 2,3 g Natrium in 200 ml Methanol wurden 7,7 g (0,033 Mol) 1-Isopropyl-4,6-dichlor-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin eingetragen. Man kochte 6 Std., filtrierte nach dem Erkalten von ausgefallenem Kochsalz ab und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Petroläther erhielt man 6 g (83%) 1-Isopropyl-4,6-dimethoxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 74–75°.



## B) 2-Substituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine.

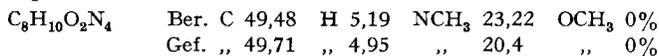
*1-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (V)*: Eine Lösung von 11,6 g (0,1 Mol) N-Isopropyl-N'-acetylhydrazin und 17 g (0,1 Mol) Äthoxymethylen-cyanessigester in 250 ml Äthanol wurde 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte dann den Alkohol im Vakuum ab, versetzte den öligen Rückstand mit 150 ml 8-n. alkoholischer Salzsäure und kochte 2 Std. unter Rückfluss. Hiernach dampfte man erneut im Vakuum ein, nahm den Rückstand in 2-n. wässriger Salzsäure auf, nutschte von wenig nicht Gelöstem ab und stellte mit Natronlauge auf pH = 8–9. Es wurde nun mit Chloroform ausgezogen und der Chloroformrückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt so 4 g 1-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol vom Smp. 72–73°.



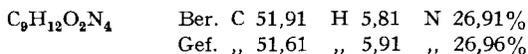
*2-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VI)*: 19,7 g (0,1 Mol) 1-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 30 g Harnstoff wurden gut vermischt und 2 Std. in einem Bade von 200° erhitzt. Man brachte dann die heisse Schmelze in 150 ml 1-n. Natronlauge, behandelte mit Tierkohle und nutschte ab. Das Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH = 1–2 gestellt, wonach ein weisses Produkt ausfiel. Man kristallisierte aus viel Wasser und erhielt so 12 g (62%) 2-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 280–282°.



*2,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (III)*: Eine Suspension von 7,6 g (0,05 Mol) 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 42 ml 4-n. Natronlauge wurde unter Eiskühlung und gutem Rühren innerhalb 10 Min. mit 14,3 ml Dimethylsulfat versetzt. Anfangs wurde die Temperatur zwischen 5–15° gehalten; gegen Ende der Reaktion liess man die Temperatur ohne Eiskühlung auf ca. 35° steigen. Man rührte dann 6 Std. bei Zimmertemperatur weiter, liess über Nacht stehen, nutschte von dem ausgefallenen Produkt ab, stellte das Filtrat mit 25 ml 10-n. Natronlauge stark alkalisch und schüttelte 4 mal mit 250 ml Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformrückstände wurden zusammen mit dem zuerst ausgefallenen Produkt aus 3 Volumteilen Wasser unter Zusatz von wenig Norit umkristallisiert. Man erhielt so 4 g 2,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in weissen Kristallen vom Smp. 198–199°.



*2-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV)*: 10,9 g 1-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol wurden in 85 ml Benzol mit 12,6 g Methylisocyanat und 1,66 ml Triäthylamin 10 Std. auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft, und man erhielt 16,22 g öliges Biuret XII. 6,1 g dieses Rohproduktes versetzte man mit 60 ml 2-n. Natronlauge und belies es 12 Min. in einem auf 150° vorgewärmten Ölbad. Die mit Äther ausgezogene wässrige Reaktionslösung säuerte man mit 2-n. Essigsäure auf pH = 4,5 an, wobei sich 3,09 g 2-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 232–233° unterschieden. Eine Probe wurde nochmals aus Alkohol zur Analyse umkristallisiert. Smp. 233–234°.



*2-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VII)*:  
a) Eine Lösung von 1,9 g (0,01 Mol) 2-Isopropyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo-

[3,4-d]pyrimidin in 15 ml 2-n. Natronlauge wurde langsam unter Rühren mit 2,8 g Dimethylsulfat versetzt. Man liess die Nacht hindurch stehen und nutschte dann den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wurde aus viel Petroläther umkristallisiert, und man erhielt so 0,6 g 2-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin in weissen Kristallen vom Smp. 182–184°.

$C_{10}H_{14}O_2N_4$  Ber. N 25,21% Gef. N 25,25%

b) 1 g 2-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wurde in 9,6 ml 1-n. Natronlauge mit 0,544 ml Dimethylsulfat bei Raumtemperatur methyliert. Schon nach ca. 1 Min. schied sich unter Erwärmen ein dicker, weisser Niederschlag ab. Man liess die Reaktionslösung noch 3 Std. stehen und filtrierte die Kristalle ab. Man erhielt so 0,73 g 2-Isopropyl-4,6-dioxo-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin vom Smp. 182–183°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Aceton umkristallisiert; Smp. 183,5–184,5°.

$C_{10}H_{14}O_2N_4$  Ber. O 14,40 N 25,21% Gef. O 14,60 N 25,48%

Das Produkt gab mit dem unter a) hergestellten keine Misch-Smp.-Depression, auch die IR.- und UV.-Spektren der beiden Verbindungen waren identisch.

Die wässrige Mutterlauge wurde mit Chloroform extrahiert (aus der eingedampften Chloroformlösung resultierten nur ca. 10 mg eines Gemisches) und mit 1-n. Salzsäure angesäuert. Man erhielt so noch 0,15 g Ausgangsprodukt zurück. Smp. 232,5–233,5°.

2-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVI): 4 g 2-Isopropyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin wurden mit 50 ml Phosphoroxychlorid zum Sieden erhitzt. Nach 2 Std. war die Substanz gelöst, und man kochte noch 6 Std. weiter. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum bei maximal 50° eingengt, anschliessend stellte man unter Kühlung mit 2-n. Natronlauge auf pH = 10 und extrahierte mit viel Äther. Aus der eingedampften Ätherlösung erhielt man 2,63 g 2-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 148–150°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Äther umkristallisiert; Smp. 150–151°.

$C_9H_{11}O_2N_4Cl$  Ber. O 7,06 Cl 15,64% Gef. O 7,31 Cl 15,63%

2-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVIII): 2 g 2-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin kochte man 1 Std. unter Rückfluss mit einer Lösung von 2,04 g Natrium in 65 ml Methanol. Die Reaktionslösung wurde auf 25 ml eingengt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit viel Chloroform extrahiert. Aus der eingedampften Chloroform-Lösung erhielt man 1,57 g 2-Isopropyl-4-oxo-5-methyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin vom Smp. 188–191°. Eine zur Analyse aus Aceton-Petroläther umkristallisierte Probe schmolz bei 192–193°.

$C_{10}H_{14}O_2N_4$  Ber. O 14,40 N 25,21% Gef. O 14,62 N 25,22%

Die UV. Absorptionsspektren wurden mit einem selbstregistrierenden Spektrophotometer nach Cary<sup>13)</sup> von Frau M. Kovacs aufgenommen. Die Aufnahme der IR.-Spektren erfolgte in unserem physikalischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. E. Ganz. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel aufgenommen. Herrn Dr. R. Rometsch danken wir für die Interpretation der UV.-Absorptionsspektren.

#### SUMMARY.

The preparation of the caffeine isomers 1,5,7- and 2,5,7-trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines is described and their structures established. The compounds exhibit diuretic and cardiac activity.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

<sup>13)</sup> Vgl. Beschreibung von A. W. S. Tarrant in Photoelectric Spectrometry Group Bulletin 1953, 143.