

Schwache Komplexe kann man aber auch beim Phenanthrolin vorzüglich mit der pH-Methode untersuchen. In einer folgenden Arbeit wollen wir zeigen, wie sich die pH- und die pHg-Methode gegenseitig ergänzen und dann auch die Zahlenreihe der Tab. 3 vervollständigen.

Dem *Schweizerischen Nationalfonds* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

SUMMARY

1:10-Phenanthroline (Ph) forms a precipitate with Hg^{I} having in nitrate solution the composition $\{\text{Hg}_2\text{Ph}_2(\text{NO}_3)_2\}$ and the solubility product of $K_s = 10^{-24.70}$ (20° , $\mu = 0.1$). In a suspension of this precipitate a mercury electrode responds on [Ph] similarly to a calomel electrode responding on $[\text{Cl}^-]$. This response was used for the investigation of the complex formation of phenanthroline with the cations Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} . The results are given.

Zürich, Laboratorium für Anorganische Chemie
der Eidg. Technischen Hochschule

31. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

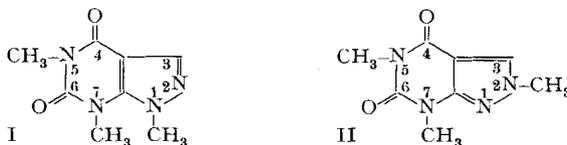
25. Mitteilung¹⁾

Pyrazolo-pyrimidine III²⁾Paraxanthin-, Theobromin- und Theophyllin-Analoga der
Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-Reihe³⁾

von P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm und J. Druey

(13. XII. 58)

In unserer letzten Mitteilung²⁾ klärten wir die Struktur der beiden Koffein-ähnlichen, isomeren Tri-N-methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine I und II mit Hilfe der UV.-Absorptionsspektren auf.



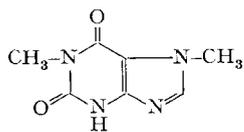
Nachfolgend berichten wir nun über den Aufbau dieser beiden isomeren Tri-N-methyl-Verbindungen und über die Herstellung der fünf möglichen Di-N-methyl-Derivate des 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins, V, VI, XXIV,

¹⁾ 24. Mitteilung, s. H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **41**, 2148 (1958).

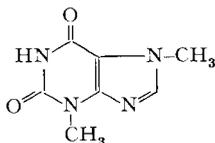
²⁾ Pyrazolo-pyrimidine II, s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & J. DRUEY, *Helv.* **41**, 1052 (1958).

³⁾ Der Inhalt der vorliegenden Publikation wurde auszugsweise am IV. Internationalen Kongress für Biochemie in Wien (1. – 6. September 1958) vorgetragen.

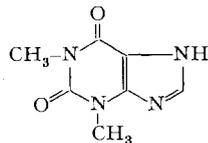
XXV und XXXI, welche den Xanthin-Derivaten Paraxanthin, Theobromin und Theophyllin strukturell ähnlich sind.



Paraxanthin



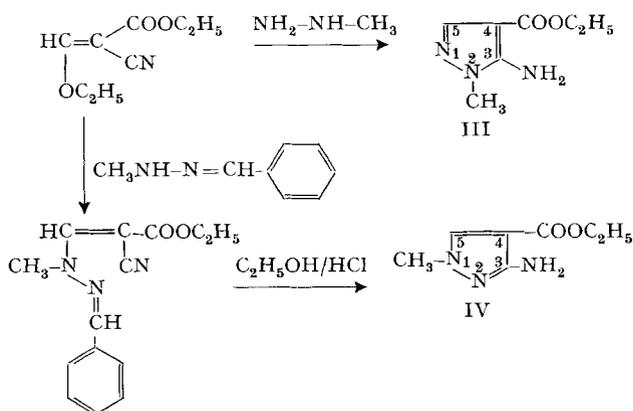
Theobromin



Theophyllin

a) Synthese der Paraxanthin-Analoga und der Tri-N-methyl-Derivate

Äthoxymethylen-cyanessigester lässt sich mit Methylhydrazin in gleicher Weise wie mit Isopropylhydrazin²⁾ oder Phenylhydrazin⁴⁾ umsetzen. Man erhält so das 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (III).

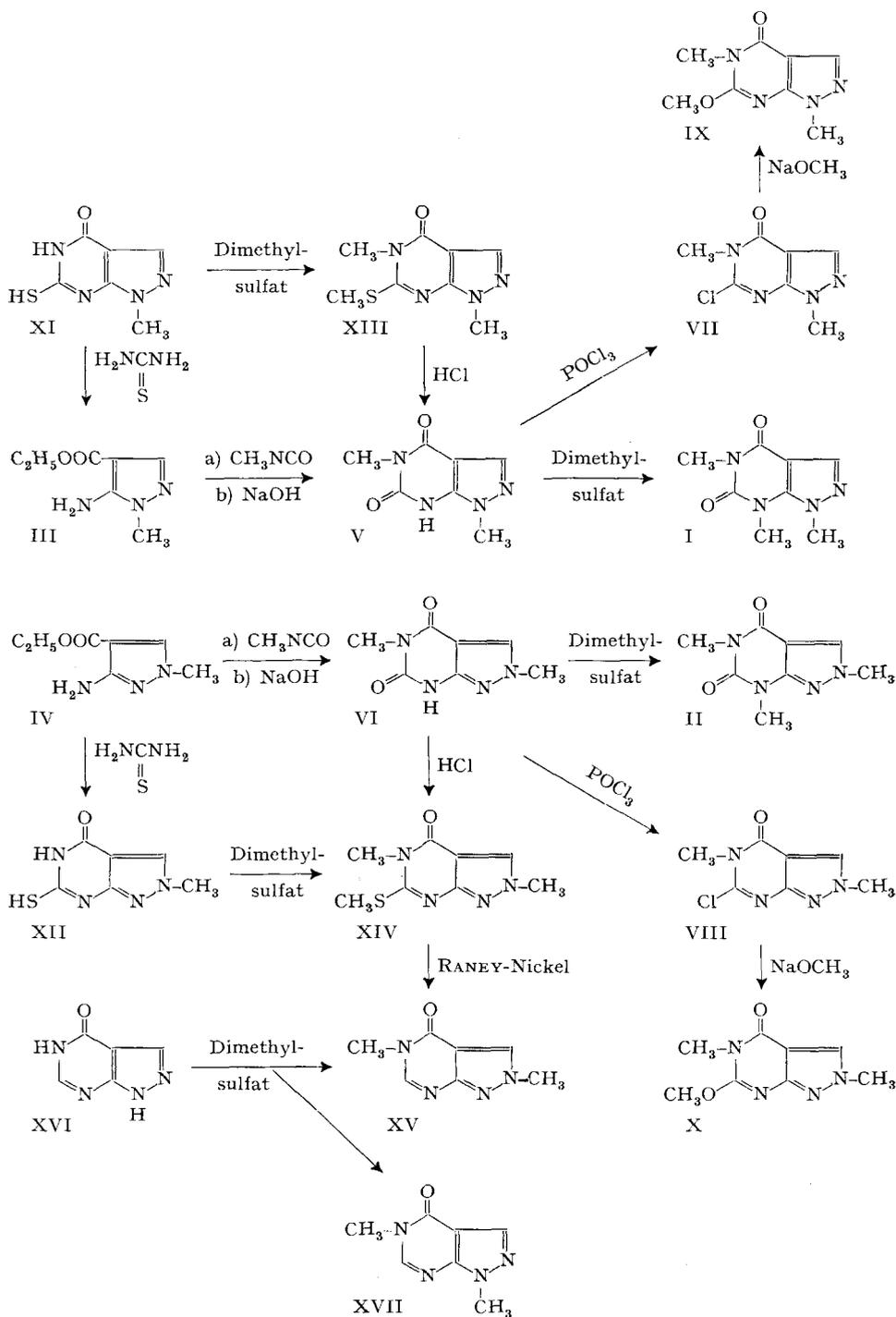


Durch Kondensation von Äthoxymethylen-cyanessigester mit Benzalmethylhydrazin und nachträgliche Abspaltung von Benzaldehyd in alkoholischer Salzsäure liess sich direkt das zu III isomere 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (IV) bereiten.

Die Kondensation der beiden isomeren Pyrazole III und IV mit Methylisocyanat und anschliessende Cyclisierung²⁾ führte zu den dem Paraxanthin ähnlichen Dimethyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen V und VI (s. Formelschema S. 351). Aus diesen Verbindungen erhielten wir durch Einführung einer weiteren Methylgruppe die in unserer letzten Publikation beschriebenen isomeren Tri-N-methyl-Derivate I und II. Zur vollständigen Abklärung der Konstitution von I und II war es noch nötig, die entsprechenden 6-Methoxy-Derivate herzustellen, um die Methylgruppe in Stellung 7 festzulegen. Für diesen Beweis wurde die Sauerstofffunktion in Verbindung V und VI durch Chlor ersetzt. Die so erhaltenen 6-Chlor-Derivate VII und VIII wurden mit Natriummethylat in die 1,5- bzw. 2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (IX bzw. X) übergeführt, die sich von I bzw. II unterscheiden.

Die 1,5- bzw. 2,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (V bzw. VI) konnten auch auf folgendem weiteren Syntheseweg hergestellt werden: Durch Kondensation des 2- bzw. 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazols

⁴⁾ P. SCHMIDT & J. DRUEY, Helv. **39**, 986 (1956).

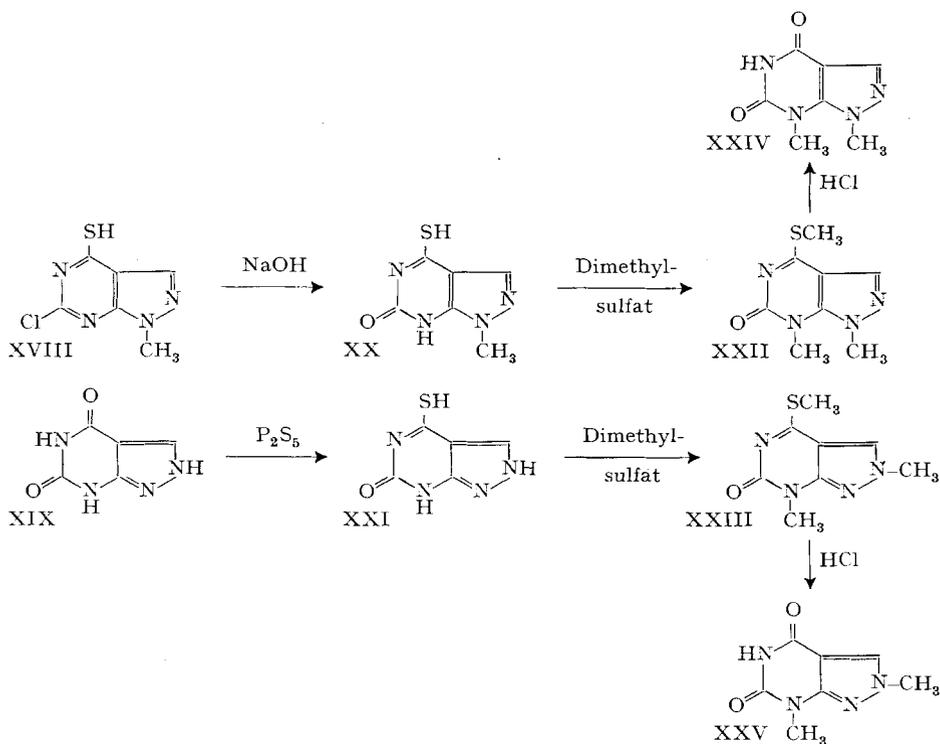


(III bzw. IV) mit Thioharnstoff wurden die entsprechenden 6-Mercapto-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine XI⁵⁾ und XII erhalten, welche zu den isomeren Di-N-methyl-6-methylmercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen XIII und XIV methyliert wurden. Durch Kochen mit Salzsäure liess sich die Methylmercapto-Gruppe in XIII und XIV durch eine Sauerstofffunktion ersetzen, und wir erhielten so ebenfalls die gewünschten Di-N-methyl-Verbindungen V und VI.

Bei Behandlung von 2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methylmercapto-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV) mit RANEY-Nickel wurde die Methylmercapto-Gruppe in 6-Stellung durch Wasserstoff ausgetauscht. Wir gelangten so zum 2,5-Dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV), welches auch bei der Methylierung von 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVI) neben dem 1,5-Dimethyl-Produkt XVII⁶⁾ isoliert werden konnte.

b) Theobromin-Analoga

Die dem Theobromin ähnlichen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine wurden wie folgt hergestellt: Durch Einwirkung von Dimethylsulfat sowohl auf 1-Methyl- als auch auf das unsubstituierte 4-Mercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XX) bzw. (XXI)⁷⁾, die aus der entsprechenden 4-Mercapto-6-chlor- XVIII⁵⁾ bzw.



⁵⁾ C. C. CHENG & R. K. ROBINS, J. org. Chemistry **23**, 852 (1958).

⁶⁾ C. C. CHENG & R. K. ROBINS, J. org. Chemistry **21**, 1240 (1956).

⁷⁾ R. K. ROBINS, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6407 (1957).

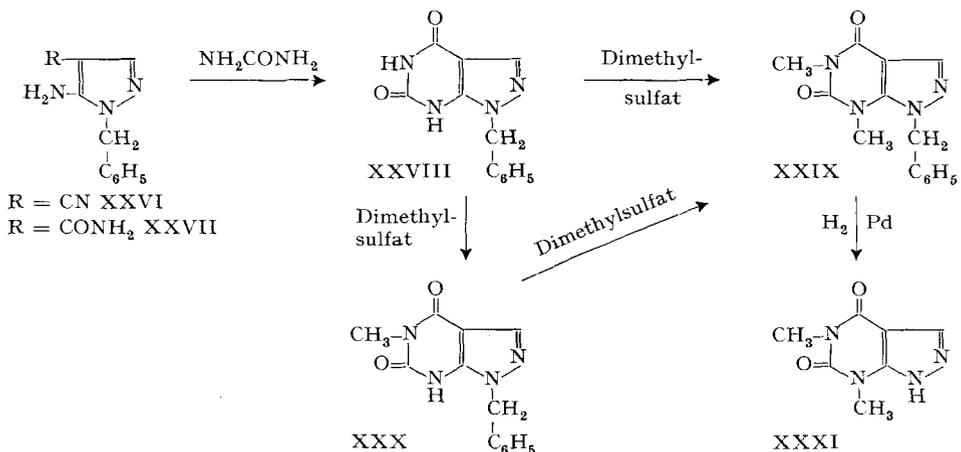
der Dioxo-Verbindung XIX leicht zugänglich sind, wurden die Di-N-methyl-4-methylmercapto-Verbindungen XXII und XXIII erhalten. Diese wurden durch Kochen mit Salzsäure unter Austausch der Methylmercapto-Gruppe durch eine Sauerstofffunktion in die beiden isomeren 1,7- bzw. 2,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (XXIV bzw. XXV) übergeführt.

Die Konstitution der Dimethyl-Verbindung XXIV ergibt sich aus folgenden Überlegungen: Von den bei der HERZIG & MEIER-Bestimmung gefundenen zwei N-Methyl-Gruppen befindet sich die eine auf Grund des gewählten Ausgangsmaterials in 1-Stellung. Für die zweite Methylgruppe kommen nur noch die Stellungen 5 oder 7 in Frage. Da das oben beschriebene 1,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V) von Verbindung XXIV verschieden ist, ist für diese nur noch die Struktur eines 1,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins (XXIV) möglich. Für die Methylmercapto-Verbindung XXII ergibt sich daraus die Formel eines 1,7-Dimethyl-4-methylmercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins.

Auch die aus XXIII entstandene Dimethyl-Verbindung XXV enthält nach der HERZIG & MEIER-Bestimmung zwei N-Methyl-Gruppen. Eine Methylgruppe befindet sich am Pyrazol-Ring, weil das als Zwischenprodukt verwendete Trimethylderivat XXIII notwendigerweise eine Methylgruppe am Pyrazol-Ring aufweist. Da die beiden möglichen in 1-Stellung substituierten Di-N-methyl-Derivate V und XXIV wie auch das 2,5-Dimethyl-Derivat VI sich von der Dimethyl-Verbindung XXV unterscheiden, bleibt für diese nur noch die Formel eines 2,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins. Daraus ergibt sich auch die Struktur des 2,7-Dimethyl-4-methylmercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins (XXIII).

c) Theophyllin-ähnliche Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Durch Umsetzung von Äthoxymethylen-malonsäuredinitril mit Benzylhydrazin erhält man 2-Benzyl-3-amino-4-cyan-pyrazol (XXVI), das sich zum 4-Carbamyl-pyrazol XXVII verseifen lässt. Letzteres wird in üblicher Weise mit Harnstoff zum 1-Benzyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXVIII) konden-



siert. Bei der Methylierung von XXVIII wird das Dimethyl-Derivat XXIX direkt oder über die Monomethyl-Verbindung XXX⁸⁾ erhalten. Da das Dimethyl-Derivat XXIX nach UV.-Spektrum mit der 1,5,7-Tri-N-methyl-Verbindung I übereinstimmt, kommt XXIX die Konstitution eines 1-Benzyl-5,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins zu, das durch Entbenzylierung in das dem Theophyllin

Zusammenstellung der UV.-Absorptionsspektren

Nr.	Substanz	λ_{\max} Fein- sprit	ϵ_{\max}	λ_{\max} 1/10-n. NaOH	ϵ_{\max}
	1. <i>Pyrazole</i>				
III	2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol . . .	226	6850		
		257	8300		
IV	1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol . . .	270	5800		
	2. <i>Di-alkylierte 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidine</i>				
V	1,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	235	5800	250	7500
		250	6700	268	6200
VI	2,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	240	5900	242	4700
		260	7100	284	5650
XXIV	1,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	238	7300	258	8500
		253	6350	246	7100
				(Schulter)	
XXV	2,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	263	7250		
XXXI	5,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	238	5950	259	9500
		258	5900		
XXX	1-Benzyl-4,6-dioxo-5-methyl-4,5,6,7-tetra- hydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	235	6700	215	30800
		251	8200	251	9500
				268	7300
	3. <i>Tri-alkylierte 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidine</i>				
I	1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetra- hydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	239	6600		
		254	6400		
IX	1,5-Dimethyl-6-methoxy-4,5-dihydro-pyra- zolo[3,4-d]pyrimidin	250	8800		
II	2,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetra- hydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	240	5350		
		264	7200		
X	2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methoxy-4,5-dihydro- pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	261	4400		
XXIX	1-Benzyl-5,7-dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7- tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin . . .	240	7450		
		252	7100		

⁸⁾ Die Konstitution von XXX ergibt sich aus dem Vergleich der UV.-Spektren.

ähnliche, nur im Pyrimidin-Ring methylierte 5,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin XXXI⁹⁾ übergeführt werden konnte.

Wie wir in dieser und unserer letzten Mitteilung gezeigt haben, sind neben den in 1- nunmehr auch in 2-Stellung substituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine zugänglich. Dieses Ergebnis ist den Befunden in der Purin-Reihe ähnlich, wo auch zwei Isomere möglich sind, die sich nur durch die Stellung des Substituenten am Imidazol-Ring unterscheiden. So entsprechen unseren oben beschriebenen Tri-N-methyl-Derivaten I und II das Koffein und das Isokoffein in der Purin-Reihe.

Bei der Aufklärung der Reaktionsprodukte erwiesen sich die UV.-Absorptionsspektren von grossem Nutzen. In der nebenstehenden Tabelle sind einige der wichtigsten Vertreter zusammengestellt.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

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

2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (III): Eine Lösung von 51 g Äthoxymethylencyanessigester und 15 g Methylhydrazin in 300 ml Alkohol wurde 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen des Lösungsmittels blieb ein braunes Öl zurück. Dieses destillierte bei 121–125°/0,05 Torr und kristallisierte in der Vorlage. Zur weiteren Reinigung wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert; Smp. 101°. Ausbeute 42 g.

$C_7H_{11}O_2N_3$ Ber. C 49,69 H 6,55 N 24,84% Gef. C 49,82 H 6,55 N 24,80%

1,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V): a) 3,64 g 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (III) wurden in 32 ml Benzol mit 4,92 g Methylisocyanat und 0,7 ml Triäthylamin im geschlossenen Rohr 10 Std. auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung erhielt man einen kristallinen Rückstand, der direkt für die Cyclisierung verwendet werden kann. Eine Probe davon wurde aus Alkohol umkristallisiert, und man erhielt reinen N-(2-Methyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-N'-methylcarbamyl-harnstoff vom Smp. 148–149°.

$C_{11}H_{17}O_4N_5$ Ber. C 46,63 H 6,05 O 22,59% Gef. C 46,66 H 6,06 O 22,66%

1 g roher N-(2-Methyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-N'-methylcarbamyl-harnstoff wurde in 10 ml 2-n. Natronlauge 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Die mit Äther ausgezogene wässrige Reaktionslösung wurde mit 2-n. Essigsäure auf pH = 5 gestellt, wobei sich das 1,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V) vom Smp. 297–298° unterschied. Eine zur Analyse aus Alkohol umkristallisierte Probe schmolz bei 298°.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. C 46,66 H 4,48 O 17,76% Gef. C 46,47 H 4,75 O 17,74%

b) 1,0 g 1,5-Dimethyl-6-methylmercapto-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIII) wurde 2 Std. mit 10 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Die Salzsäure dampfte man hierauf im Vakuum ein und löste den kristallinen Rückstand in 10 ml 2-n. Natronlauge. Durch Zugabe von 2-n. Salzsäure schied sich ein weisser Niederschlag aus (640 mg), der zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurde; Smp. 298°. IR.- und UV.-Absorptionsspektren identisch mit denjenigen der unter a) beschriebenen Verbindung.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. C 46,66 H 4,48 O 17,76% Gef. C 46,55 H 4,44 O 17,72%

1,5-Dimethyl-6-methylmercapto-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIII): Zu einer Lösung von 10 g 1-Methyl-4-oxo-6-mercapto-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XI) in 100 ml 2-n. Natronlauge liess man unter Rühren bei Zimmertemperatur 15 g Dimethylsulfat tropfen. Nach 2 Std. wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform extrahiert und der Extrakt getrocknet und eingedampft. Man erhielt 5,4 g eines festen Rückstandes, der aus Alkohol umkristallisiert wurde; Smp. 156–158°.

$C_8H_{10}ON_4S$ Ber. C 45,70 H 4,79 O 7,61% Gef. C 45,63 H 4,78 O 7,90%

⁹⁾ Inzwischen wurde diese Verbindung auch von W. PFLIEDERER & K.-H. SCHÜNDEHÜTTE, Liebigs Ann. Chem. **615**, 42 (1958), beschrieben.

¹⁰⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (I): Eine Lösung von 18 g 1,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V) in 80 ml 2-n. Natronlauge wurde mit 13 g Dimethylsulfat versetzt. Man rührte dann 2 Std. bei Zimmertemperatur, wonach 8 g eines festen Produktes ausfielen, die aus Alkohol umkristallisiert wurden. Man erhielt so 7 g 1,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (I) in weissen Kristallen vom Smp. 229–231°. Dieses Produkt ist nach Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum mit der durch Dimethylierung des 1-Methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins erhaltenen Verbindung identisch²⁾.

1,5-Dimethyl-4-oxo-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VII): 3 g 1,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V) wurden mit 60 ml Phosphoroxychlorid 8 Std. zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3 Std. war die Substanz in Lösung gegangen. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung bei maximal 50° eingengt. Den Rückstand gab man auf Eis, stellte mit 2-n. Natronlauge auf pH = 10 und extrahierte mit Chloroform. Aus der eingedampften Chloroformlösung erhielt man 2,49 g 1,5-Dimethyl-4-oxo-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VII) vom Smp. 175–176°. Eine aus Äther zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 177–178°.

$C_7H_7ON_4Cl$ Ber. C 42,33 H 3,55 N 28,21% Gef. C 42,05 H 3,59 N 28,28%

1,5-Dimethyl-4-oxo-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (IX): 2,3 g 1,5-Dimethyl-4-oxo-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VII) kochte man 1 Std. mit einer Natriummethylatlösung aus 85 ml Methanol und 2,67 g Natrium. Die Reaktionslösung wurde auf 30 ml eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgezogen. Aus der eingedampften Chloroformlösung erhielt man 2,0 g 1,5-Dimethyl-4-oxo-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (IX) vom Smp. 156–158°. Eine Probe wurde aus Äther-Petroläther zur Analyse umkristallisiert: Smp. 160–161°.

$C_8H_{10}O_2N_4$ Ber. C 49,48 H 5,19 N 28,85% Gef. C 49,28 H 5,43 N 28,95%

1,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIV): Eine Lösung von 2 g 1-Methyl-4-mercapto-6-chlor-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVIII) in 40 ml 1-n. Natronlauge wurde 2 Std. zum Sieden erhitzt. Man liess dann erkalten und versetzte langsam mit 4 g Dimethylsulfat. Es wurde 12 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurde die alkalisch reagierende Lösung mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformrückstand wurde mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt und die Suspension 3 Std. zum Kochen erhitzt. Man brachte die Reaktionslösung auf Eis, stellte mit Natronlauge auf pH = 3 und nutschte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 500 mg 1,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIV), in weissen Kristallen vom Smp. 291–293°.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. C 46,66 H 4,48 N 31,10% Gef. C 46,84 H 4,58 N 30,79%

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

β -(N²-Benzyliden-N¹-methyl-hydrazino)- α -cyan-acrylsäure-äthylester: Zu 134 g N¹-Methyl-N²-benzyliden-hydrazin in 200 ml Benzol wurden 170 g Äthoxymethylen-cyanessigester in 300 ml Benzol zugetropft. Es entstand bald ein kristalliner Niederschlag, der nach 1 Std. Kochen unter Rückfluss abfiltriert wurde. Durch Umkristallisation aus Alkohol erhielt man 210 g schwach gelbe Kristalle vom Smp. 155°.

$C_{14}H_{15}O_2N_3$ Ber. C 65,36 H 6,09 N 16,32% Gef. C 65,35 H 5,88 N 16,33%

1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (IV): Zu einer Suspension von 100 g β -(N²-Benzyliden-N¹-methyl-hydrazino)- α -cyan-acrylsäure-äthylester in 300 ml siedendem Alkohol gab man 45 ml konz. Salzsäure und kochte 30 Min. unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wurde hierauf im Vakuum abgedampft, und der ölige Rückstand wurde mit 300 ml Äther ausgekocht. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, mit 80 ml 5-n. Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verblieben 68 g eines kristallinen Rückstandes. Zur Analyse wurde aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiert; Smp. 92–93°.

$C_7H_{11}O_2N_3$ Ber. C 49,69 H 6,55 O 18,91% Gef. C 49,52 H 6,40 O 18,80%

2,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VI): a) Eine Lösung von 20 g 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (IV) und 10 g Methylisocyanat in 50 ml Benzol

wurde 6 Std. im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Beim Abkühlen schied sich der N-(1-Methyl-4-carbäthoxy-3-pyrazolyl)-N'-methyl-harnstoff in Kristallen vom Smp. 119° aus (19 g). Ein Analysenpräparat wurde aus Benzol umkristallisiert.

$C_9H_{14}O_3N_4$ Ber. C 47,78 H 6,24 O 21,22% Gef. C 47,80 H 5,99 O 21,41%

2,1 g des substituierten Harnstoffes wurden 30 Min. mit 20 ml 5-n. Natronlauge auf 90° erwärmt. Durch Zugabe von 2-n. Salzsäure stellte man die wässrige Lösung hierauf auf pH = 1, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel, der aus Wasser umkristallisiert wurde. Es wurden 1,3 g Kristalle von VI vom Smp. 342–344° erhalten.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. C 46,66 H 4,48 O 17,76% Gef. C 46,60 H 4,79 O 17,65%

b) Eine Lösung von 2,5-Dimethyl-6-methylmercapto-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin (XIV) in 10 ml konz. Salzsäure wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Es schied sich ein weisser Niederschlag aus, den man abfiltrierte und aus Wasser umkristallisierte. Es wurden so 450 mg Kristalle vom Smp. 342° erhalten, die keine Smp.-Depression mit der nach Verfahren a) dargestellten Verbindung VI zeigten. Die IR.- und UV.-Absorptionsspektren stimmen mit denjenigen der oben beschriebenen Verbindung überein.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. C 46,66 H 4,48 O 17,76% Gef. C 46,75 H 4,31 O 17,80%

2-Methyl-4-oxo-6-mercapto-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XII): Eine Mischung von 20 g 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (IV) und 20 g Thioharnstoff wurde langsam auf 180° erwärmt und 5 Std. bei dieser Temperatur belassen. Es entstand ein fester Kristallkuchen, der mit 200 ml 2-n. Natronlauge ausgekocht wurde. Die Lösung wurde heiss filtriert, mit 5-n. Salzsäure angesäuert und der ausgeschiedene Niederschlag aus viel Wasser umkristallisiert. Man erhielt 19 g einer Verbindung, deren Smp. über 330° liegt.

$C_6H_6ON_4S$ Ber. C 39,55 H 3,32% Gef. C 39,37 H 3,34%

2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methylmercapto-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV): 15 g Dimethylsulfat wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur zu einer Lösung von 10 g 2-Methyl-4-oxo-6-mercapto-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XII) getropft. Es schied sich bald ein Niederschlag aus, den man nach 2 Std. in Chloroform löste. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verblieben 4,5 g weisse Kristalle, die nach Umkristallisation aus Alkohol einen Smp. von 212° zeigten.

$C_8H_{10}ON_4S$ Ber. C 45,70 H 4,79 N 26,65% Gef. C 45,88 H 4,62 N 26,65%

2,5-Dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV): a) 2,1 g 2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methylmercapto-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV) wurden in 150 ml Alkohol gelöst. Die Lösung wurde dann mit 2 g RANEY-Nickel versetzt und 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Man nutschte heiss vom Katalysator ab und dampfte auf 50 ml ein, wonach beim Erkalten ein weisses Produkt ausfiel. Dieses wurde aus Alkohol umkristallisiert, und so wurde 1 g 2,5-Dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV) vom Smp. 293–295° erhalten.

$C_7H_8ON_4$ Ber. N 34,13% Gef. N 34,03%

b) Eine Lösung von 14 g 4-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin (XVI) in 150 ml 2-n. Natronlauge wurde unter Rühren langsam mit 30 g Dimethylsulfat versetzt und dann 10 Std. bei Zimmertemperatur weiter gerührt. Man zog hierauf die Lösung mehrmals mit viel Chloroform aus und kristallisierte die vereinigten Rückstände aus viel siedendem Alkohol. So erhielt man zwei Verbindungen, von denen die eine, in Alkohol schwer lösliche, einen Smp. 293–295° zeigte, und die andere, in Alkohol leichter lösliche, einen Smp. 181–182° aufwies. Von der ersten Verbindung, 2,5-Dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV), wurden 1,2 g und von der zweiten, 1,5-Dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII), wurden 6 g erhalten.

2,5,7-Trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (II): 700 mg 2,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,5-d]pyrimidin (VI) wurden in 5 ml 2-n. Natronlauge gelöst, mit 0,7 ml Dimethylsulfat versetzt und die Mischung 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Es schied sich ein weisser Niederschlag aus, den man in Chloroform löste. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels und nach der Umkristallisation des Rückstandes aus Alkohol wurden 530 mg II in weissen Nadeln vom Smp. 199–200° erhalten.

$C_8H_{10}O_2N_4$ Ber. C 49,48 H 5,19 O 16,48% Gef. C 49,74 H 4,90 O 16,46%

Dieses Produkt ist nach Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum mit der durch Trimethylierung des 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins erhaltenen Verbindung identisch²⁾.

2,5-Dimethyl-4-oxo-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VIII): 4 g 2,5-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VI) wurden mit 130 ml Phosphoroxychlorid 19 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen trennte man das ungelöste Ausgangsprodukt (2,64 g) ab und dampfte das Filtrat ein. Den Rückstand gab man auf Eis, stellte mit 2-n. Natronlauge alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Aus der eingedampften Chloroformlösung erhielt man 1,18 g 2,5-Dimethyl-4-oxo-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VIII) vom Smp. 199–200°. Eine aus Aceton zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz ebenfalls bei 199–200°.

$C_7H_7ON_4Cl$ Ber. N 28,21% Gef. N 28,47%

2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (X): 0,8 g 2,5-Dimethyl-4-oxo-6-chlor-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (VIII) kochte man 1 Std. unter Rückfluss mit einer Lösung von 0,93 g Natrium in 30 ml Methanol. Die Reaktionslösung wurde eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Aus der eingedampften Chloroformlösung erhielt man 0,65 g 2,5-Dimethyl-4-oxo-6-methoxy-4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (X) vom Smp. 176–177°. Eine aus Aceton zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz ebenfalls bei 176–177°.

$C_8H_{10}O_2N_4$ Ber. C 49,48 H 5,19% Gef. C 49,27 H 5,28%

2,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXV): Eine Lösung von 12,6 g 4-Mercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXI) in 150 ml 2-n. Natronlauge wurde innerhalb 2 Std. mit 31,5 g Dimethylsulfat versetzt. Man liess 6 Std. bei Zimmertemperatur weiter rühren und zog dann die alkalische Lösung mit viel Chloroform aus. Der Chloroformrückstand wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert. So wurden 2,7-Dimethyl-4-methylmercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIII) in gelblichen Kristallen vom Smp. 216–218° erhalten.

$C_8H_{10}ON_4S$ Ber. C 45,70 H 4,79% Gef. C 46,04 H 4,83%

10,5 g 2,7-Dimethyl-4-methylmercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIII) wurden in 80 ml konz. Salzsäure gebracht. Die Lösung wurde dann 3 Std. zum Sieden erhitzt. Man liess danach erkalten und nutschte vom entstandenen weissen Niederschlag ab. Letzterer wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, und so erhielt man 4 g 1,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXV) in weissen Kristallen vom Smp. 325–327°.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. O 17,76% Gef. O 17,62%

C) Entbenzylierung zum 5,7-Dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

2-Benzyl-3-amino-4-cyano-pyrazol (XXVI): Eine Lösung von 50 g Äthoxymethylen-malodinitril und 50 g Benzylhydrazin in 500 ml abs. Alkohol wurde $1\frac{3}{4}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Schon nach ca. 20 Min. begann das Reaktionsprodukt auszukristallisieren. Nach dem Abkühlen nutschte man ab. Man erhielt so 61 g analysenreines 2-Benzyl-3-amino-4-cyano-pyrazol (XXVI) vom Smp. 184–185,5°.

$C_{11}H_{10}N_4$ Ber. C 66,65 H 5,09 N 28,27% Gef. C 66,36 H 5,23 N 28,27%

2-Benzyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (XXVII): 55,8 g 2-Benzyl-3-amino-4-cyano-pyrazol (XXVI) wurden in 230 ml 2-n. Natronlauge und 230 ml Alkohol $2\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt. Nach ca. 30 Min. war der grösste Teil gelöst und das Endprodukt begann auszukristallisieren. Nach dem Abkühlen nutschte man die ausgefallenen Kristalle ab. Man erhielt so 56,7 g 2-Benzyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (XXVII) vom Smp. 224–225°. Eine aus Alkohol zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz ebenfalls bei 224–225°.

$C_{11}H_{12}ON_4$ Ber. O 7,40 N 25,91% Gef. O 7,50 N 26,08%

1-Benzyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXVIII): 13 g 1-Benzyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (XXVII) wurden mit 26 g Harnstoff gut vermischt und $1\frac{1}{2}$ Std. in einem Bad von 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen nahm man das Reaktionsprodukt in 100 ml 2-n. Natronlauge auf und nutschte den unlöslichen Anteil (3,14 g Ausgangsprodukt) ab. Das

Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH = 3 gestellt, worauf sich 13,3 g 1-Benzyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXVIII) vom Smp. 295–297° abschieden. Eine zur Analyse aus Dimethylformamid umkristallisierte Probe schmolz bei 300–301°.

$C_{12}H_{10}O_2N_4$ Ber. C 59,50 H 4,16 N 23,13% Gef. C 59,21 H 3,99 N 23,32%

1-Benzyl-5-methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXX): 6,05 g 1-Benzyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXVIII) wurden in 197,5 ml 2-n. Natronlauge gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 23,7 ml Dimethylsulfat versetzt, wobei man die Temperatur nie über 28° steigen liess. Nach dem Zutropfen wurde noch 24 Std. bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die mit Chloroform ausgezogene alkalische Reaktionslösung wurde mit 2-n. Natronlauge auf pH = 3,5 gestellt, wobei sich 3,64 g 1-Benzyl-5-methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXX) vom Smp. 260–262° ausschieden. Eine zur Analyse aus Alkohol umkristallisierte Probe schmolz bei 263–264°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4$ Ber. C 60,93 H 4,72 N 21,87% Gef. C 60,72 H 4,75 N 21,97%

1-Benzyl-5,7-dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIX). – a) Aus 1-Benzyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXVIII): Zu 6,05 g 1-Benzyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in 150 ml 0,5-n. Natronlauge gab man tropfenweise unter Rühren bei einer Temperatur von 39–43° 5,24 ml Dimethylsulfat. Anschliessend rührte man noch 10 Std. bei 35–40° weiter. Die Reaktionslösung wurde auf pH = 9 gestellt und mit Chloroform extrahiert. Den aus der eingedampften Chloroformlösung erhaltenen Rückstand kristallisierte man aus Alkohol um und unterwarf das erhaltene Kristallat der Sublimation. Als Sublimationsrückstand erhielt man das 1-Benzyl-5,7-dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIX) vom Smp. 133–134°.

$C_{14}H_{14}O_2N_4$ Ber. C 62,21 H 5,22 N 20,73% Gef. C 62,06 H 5,11 N 20,81%

b) Aus 1-Benzyl-5-methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXX): Zu 2,8 g 1-Benzyl-5-methyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, gelöst in 11,6 ml 2-n. Natronlauge, gab man unter Rühren 1,31 ml Dimethylsulfat, wobei die Temperatur auf ca. 32° stieg. Nach weiterer Zugabe von total 17,4 ml 2-n. Natronlauge und 2,98 ml Dimethylsulfat in drei Portionen innerhalb von 2½ Std. wurde noch 2 Std. weiter gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle (865 mg) nutschte man ab und kristallisierte sie aus Alkohol um. Man erhielt so das oben beschriebene 1-Benzyl-5,7-dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIX) vom Smp. 124–128°.

5,7-Dimethyl-4,6-dioxo-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXXI): 218 mg 1-Benzyl-4,7-dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XXIX) wurden in 20 ml Feinsprit mit 60 mg Pd/C (10-proz.) unter Zusatz von 2 Tropfen 2-n. Perchlorsäure bei 40° hydriert. Nach Aufnahme von 20 ml H₂ filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte die Reaktionslösung ein. Der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert; Smp. 273–274°.

$C_7H_8O_2N_4$ Ber. C 46,66 H 4,48 N 31,10% Gef. C 46,67 H 4,59 N 31,24%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. W. PADOWETZ durchgeführt. Die UV.-Spektren verdanken wir unserer physikalischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. R. ROMETSCH. Die IR.-Absorptionsspektren wurden durch die Abteilung von Herrn Dr. E. GANZ aufgenommen.

SUMMARY

The preparation of the paraxanthine, theobromine and theophylline isomers 1,5-; 2,5- and 1,7-; 2,7- and 5,7-dimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines is described and their structure established. A structurally specific synthesis of the caffeine and isocaffeine isomers 1,5,7- and 2,5,7-trimethyl-4,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines has been realized.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung