

## 84. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

26. Mitteilung<sup>1)</sup>Pyrazolo-pyrimidine IV<sup>1)</sup>

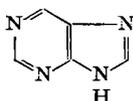
## Über Amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

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

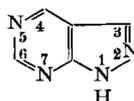
Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

In unseren letzten Mitteilungen<sup>1) 2)</sup> berichteten wir über die dem Koffein, Theobromin und Theophyllin isomeren Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir nun Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, die in 3- und 4-Stellung Aminogruppen tragen. Ihre Herstellung war im Hinblick auf die Verwandtschaft mit den in der Natur weitverbreiteten Aminopurinen, vor allem dem Adenin, von Interesse.



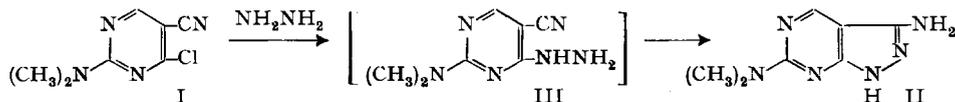
Purin



Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Die neuen Amine weisen zum Teil interessante biologische Eigenschaften auf. So zeigen einige ähnliche diuretische und coronarerweiternde Wirkungen wie die Methyl-derivate der Xanthin- und der analogen Pyrazolo-pyrimidin-Reihe. Andere Vertreter hemmen das Wachstum von verschiedenen Tumoren.

Zur Herstellung der 3-Amino-Verbindungen gingen wir vom Pyrimidinring aus, an den der Pyrazolring nachträglich angegliedert wurde. So erhielten wir z.B. durch Kondensation des 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidins (I) mit Hydrazinhydrat direkt das 3-Amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (II). Die Formel des zu II isomeren, nach der Bruttoformel ebenfalls möglichen 2-Dimethylamino-4-hydrazino-5-cyan-pyrimidins (III) kann ausgeschlossen werden, da im IR.-Spektrum die Nitril-Bande bei 4,5  $\mu$  fehlt.

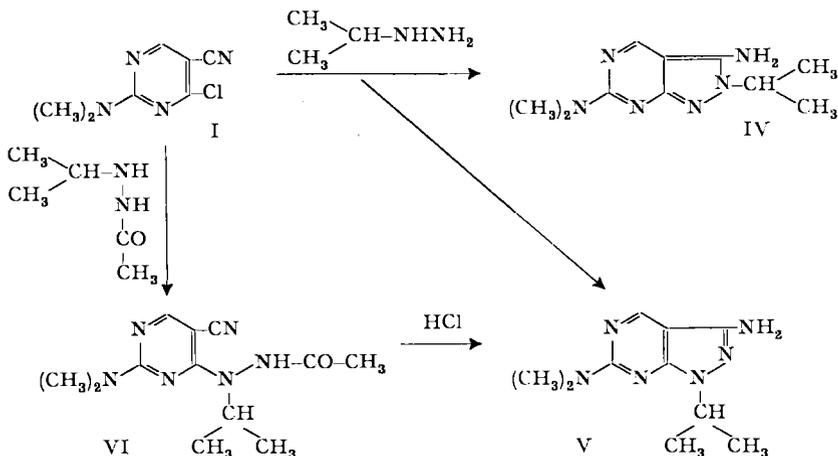


Führt man die Kondensation mit einem monosubstituierten Hydrazin durch, wie z. B. Isopropylhydrazin, so können die beiden isomeren Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine IV und V entstehen. Man isolierte aber nur die Verbindung V, deren Struktur auf fol-

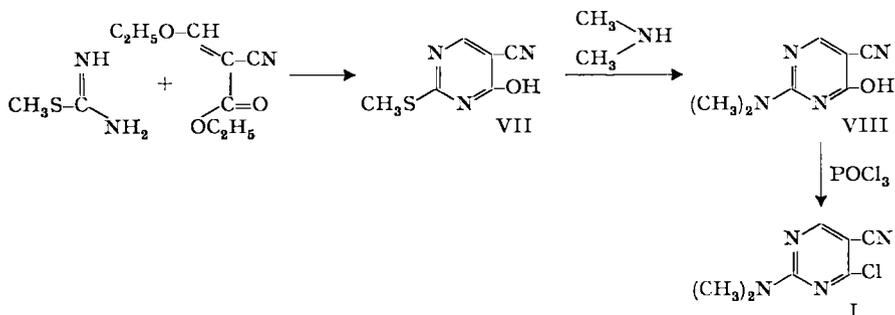
<sup>1)</sup> 25. Mitteilung, Pyrazolo-pyrimidine III, s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER, M. WILHELM & J. DRUEY, *Helv.* **42**, 349 (1959).

<sup>2)</sup> P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & J. DRUEY, *Helv.* **41**, 1052 (1958).

gende Weise aufgeklärt wurde: 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I) wurde mit *N*-Acetyl-*N'*-isopropyl-hydrazin zu Verbindung VI umgesetzt, die sich durch Kochen mit Salzsäure unter Desacetylierung und Ringschluss in das 1-Isopropyl-3-amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (V) überführen liess. Die so erhaltene Verbindung V ist nach Misch-Smp., IR.- und UV.-Spektrum identisch mit dem direkt durch Kondensation mit Isopropylhydrazin hergestellten Produkt.

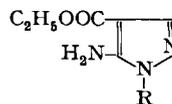


Das als Ausgangsprodukt verwendete 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I) lässt sich auf folgende Weise bereiten: Methylisothioharnstoff wurde mit Äthoxymethylen-cyanessigester zum 2-Methylmercapto-4-hydroxy-5-cyan-pyrimidin (VII) umgesetzt. Durch Austausch der Methylmercapto- durch die Dimethylamino-Gruppe erhielt man das Dimethylamino-pyrimidin VIII, aus dem sich durch Chlorierung mit Phosphoroxychlorid die Chlor-Verbindung I gewinnen liess.



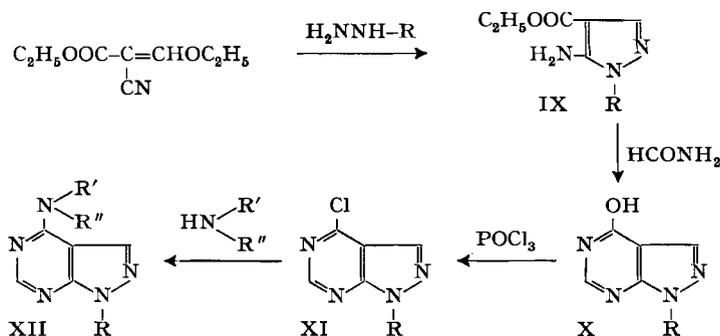
Zur Bereitung der 4-Amino-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine ging man im Gegensatz zum Aufbau der oben beschriebenen 3-Amino-Derivate vom Pyrazolring aus, an den man nachträglich den Pyrimidinring angliederte. Wir kondensierten hiefür nach der von uns früher beschriebenen Methode<sup>2)</sup> Äthoxymethylen-cyanessigester mit Monoalkylhydrazinen zu den entsprechenden 2-Alkyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazolen IX (siehe Tab. 1).

Tabelle 1. 2-Alkyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazole



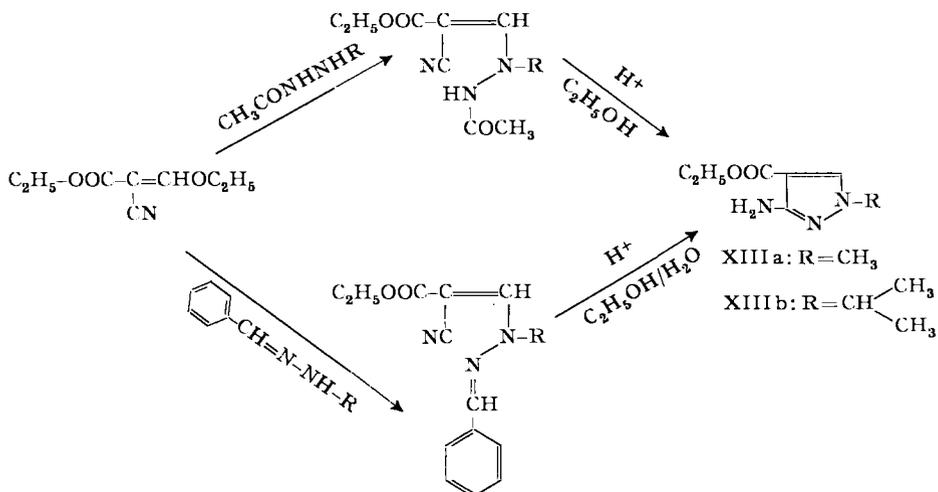
R	Smp./Sdp.	Summenformel	Ber. %				Gef. %			
			C	H	N	O	C	H	N	O
CH <sub>3</sub>	Sdp. (0,05 Torr) 121°	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	49,69	6,55	24,84		49,82	6,55	24,80	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Sdp. (0,6 Torr) 121°	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	52,44	7,15		17,47	52,66	7,23		17,15
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	Sdp. (0,1 Torr) 186°	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>			21,10				21,33	
	Smp. 61°	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>			21,31				21,03	
	Sdp. (0,09 Torr) 106°	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>			19,89	15,15			20,09	14,94
	Sdp. (11 Torr) 175°	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>			18,65	14,20			18,57	14,19
	Sdp. (0,2 Torr) 140°	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>				14,20				14,43
	Sdp. (0,15 Torr) 152° Smp. 63–65°	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	59,17	7,68	18,82		59,15	7,58	18,90	
	Smp. 115–116°	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	60,73	8,07	17,71		60,61	7,89	17,80	

Die so erhaltenen Pyrazole wurden mit Formamid zu den in 1-Stellung alkylierten 4-Hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen X umgesetzt<sup>3)</sup>. Durch Austausch der Hydroxylgruppe in X gegen Chlor mit Phosphoroxychlorid wurden die Chlorpyrazolo-pyrimidine XI erhalten, die sich mit verschiedenen Aminen leicht zu den entsprechenden Amino-pyrazolo-pyrimidinen XII umsetzen liessen. In Tab. 2 sind einige Vertreter dieser Reihe zusammengestellt.

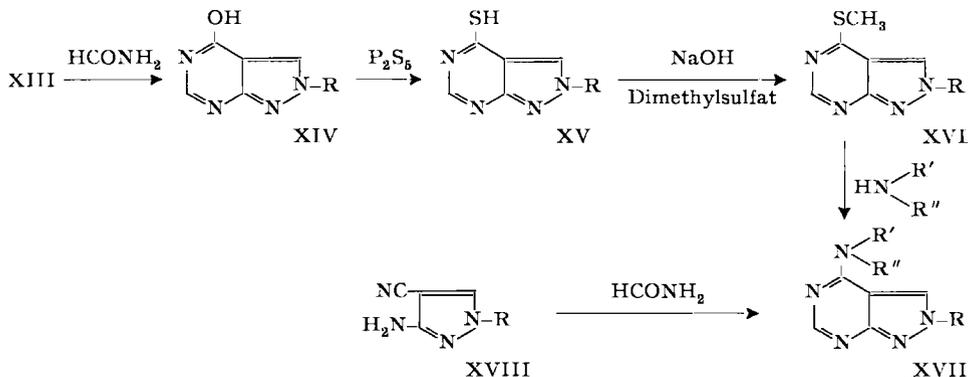


Die in 1-Stellung substituierten 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazole XIII erhielten wir nach den in unseren letzten Mitteilungen beschriebenen Methoden<sup>1) 2)</sup> durch Um-

setzung von Äthoxymethylcyanessigester mit N-Acetyl-N'-alkylhydrazinen oder Benzalalkylhydrazinen und nachträgliche Abspaltung der Acetyl- bzw. Benzyliden-Gruppe in alkoholischer Salzsäure unter direktem Ringschluss.



Auch mit diesen in 1-Stellung alkylierten 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazolen XIII gelingt der Ringschluss mit Formamid leicht, wobei die in 2-Stellung substituierten 4-Hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine XIV erhalten werden. Der Austausch der Hydroxylgruppe gegen Chlor gelang unter den üblichen Bedingungen nicht. Die gewünschten Amine XVII wurden über die Methylmercapto-Verbindungen XVI erhalten, die aus den Hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen XIV durch Umsetzung mit Phosphor-pentasulfid zu XV und nachträgliche Methylierung leicht zugänglich sind. In 2-Stellung alkylierte primäre 4-Amino-pyrazolo-pyrimidine (XVII; R' = R'' = H) konnten am einfachsten durch Umsetzung von 1-Alkyl-3-amino-4-cyan-pyrazolen mit Formamid erhalten werden. Die in 1-Stellung alkylierten Cyanpyrazole XVIII werden auf die gleiche Weise wie die entsprechenden Carbäthoxy-pyrazole bereitet. Die in 2-Stellung alkylierten Pyrazolo-pyrimidine XVII sind in Tab. 3 zusammengestellt.



<sup>3)</sup> P. SCHMIDT & J. DRUEY, Helv. **39**, 986 (1956).

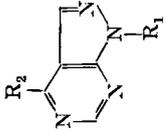


Tabelle 2. 1,4-Disubstituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Smp./Sdp.	Summenformel	Ber. %				Gef. %				
				C	H	N	O	C	H	N	O	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	236–237°	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>4</sub>	51,21	4,91	34,13		50,99	5,08	34,28		13,83
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}, \text{HCl}$	170–171°	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> Cl				13,86					14,85
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HN-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , HCl	216–218°	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl									
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	195–196°	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>4</sub>			31,45				31,37		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	53°	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> Cl	48,86	4,61			48,78	4,53			
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	Sdp. (0,2 Torr) 150°	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub>			24,21				24,00		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> , HCl	160–162°	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> Cl	53,42	7,47	25,96		53,54	7,64	26,06		13,35
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , HCl	239–241°	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl				14,67					14,77
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		223–225°	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> Cl				12,58					12,51
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		103°	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>5</sub>			28,32				28,22		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	146–148°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	54,22	6,26	39,52		54,41	5,96	39,45		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	96°	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>			36,63				36,55		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , HCl	212–214°	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> Cl				14,67					14,54
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		140–141°	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>5</sub>			27,22				27,21		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , HCl	172–173°	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> Cl				13,87					13,82
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , HCl	187–190°	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> Cl				13,87					13,69

Tabelle 2 (Fortsetzung)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Smp./Sdp.	Summenformel	Ber. %				Gef. %							
				C	H	N	O	Cl	C	H	N	O	Cl		
CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	174–175°	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>4</sub>	56,23	6,29	29,15		56,28	6,11	29,25					
	Cl	Sdp. (13 Torr) 137°	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> Cl	51,31	5,26	26,60		51,55	5,19	26,48					14,19
CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl	228–229°	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> Cl								13,87				13,09
	HNCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl	181–182°	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> Cl								13,14				
	OH	142–143°	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>4</sub>	58,23	6,84	27,17		58,45	7,03	27,02					15,54
	Cl	Sdp. (11 Torr) 140°	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> Cl									15,78			12,10
	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ·HCl	118–121°	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> Cl									12,49			
	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl	167–168°	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> Cl									11,90			
CH-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ,   CH <sub>3</sub>	OH	190–192°	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>4</sub>								7,76			7,80	
	Cl	42–44°	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> Cl									15,78			15,47
	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ·HCl	150–152°	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> Cl						24,68						24,67
	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl	182–184°	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> Cl						23,52						23,45
	OH	225–225,5°	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>4</sub>						27,44						27,45
	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ·HCl	177–179°	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> Cl									11,89			11,92
	OH	245–246°	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>4</sub>	60,53	6,47	7,33		60,52	6,29					7,51	
CH	Cl	67,5–68,5°	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> Cl	55,81	5,54			55,81	5,54						14,71
	NH <sub>2</sub> ·HCl	236–238°	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> Cl									14,98			
	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	172–172,5°	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>			28,55						13,97			14,03

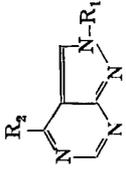
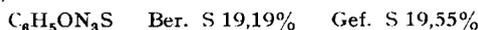


Tabelle 3. 2,4-Disubstituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

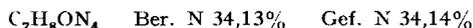
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Smp.	Summenformel	Ber. %				Gef. %			
				C	H	N	S	C	H	N	S
CH <sub>3</sub>	OH	293°	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> ON <sub>4</sub>	48,00	4,03	37,32		47,92	4,33	37,60	
CH <sub>3</sub>	SH	300°	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S	43,36	3,64	33,71	19,29	43,51	3,86	33,62	19,25
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	172-174°	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	46,65	4,47	31,09		46,38	4,40	30,82	
CH <sub>3</sub>	HN-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ·HCl	245-246°	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> Cl	47,47	6,20	30,76	15,57	47,40	6,31	30,72	15,9
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	300°	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	48,31	4,73			48,60	4,98		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	229-230°	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>4</sub>			31,45				31,46	
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SH	237-239°	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	49,46	5,19		16,50	49,67	5,44		16,62
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>	78-79°	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S				15,39				15,20
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	138-140°	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub>	58,51	7,37			58,24	7,48		
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	236-237°	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>			39,52				39,55	

Experimenteller Teil <sup>4)</sup>

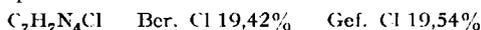
**A) 3-Amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine.** – 2-Methylmercapto-4-hydroxy-5-cyan-pyrimidin (VII): 21 g S-Methyl-isothiourcido-methylencyanessigester wurden mit 200 ml 0,5-n. Natronlauge 15 Min. auf 50° erhitzt (Farbumschlag der Lösung von gelb in weiss). Man nutschte sofort von wenig Ungelöstem ab, stellte das Filtrat mit 1-n. Salzsäure auf pH = 1 und nutschte von dem ausgefallenen Niederschlag ab. Letzterer wurde aus viel siedendem Äthanol umkristallisiert; Smp. 220–223°. Ausbeute 10 g.



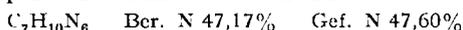
2-Dimethylamino-4-hydroxy-5-cyan-pyrimidin (VIII): 16,7 g 2-Methylmercapto-4-hydroxy-5-cyan-pyrimidin (VII) wurden mit 40 ml flüssigem Dimethylamin im verschlossenen Rohr 6 Std. auf 90–100° erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Dimethylamins wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man nutschte von wenig Ungelöstem ab, stellte das Filtrat mit 2-n. Salzsäure auf pH = 7 und saugte erneut ab. Durch Umkristallisation des Niederschlages aus viel Äthanol erhielt man 12 g 2-Dimethylamino-4-hydroxy-5-cyan-pyrimidin (VIII) vom Smp. 294–296°.



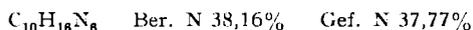
2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I): 13 g 2-Dimethylamino-4-hydroxy-5-cyan-pyrimidin (VIII) wurden mit 60 ml Phosphoroxychlorid 2 Std. in einem Bade von 110° erhitzt. Man dampfte dann vom Phosphoroxychlorid ab, brachte den Rückstand in Eiswasser, stellte mit 2-n. Natronlauge auf pH = 8 und zog mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt so 12 g 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I) in gelblichen Kristallen vom Smp. 149–150°.



3-Amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (II): 8,3 g 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I) wurden mit einer Lösung von 4,6 g Hydrazinhydrat in 100 ml Äthanol versetzt. Die Lösung wurde 1 Std. zum Sieden erhitzt. Man nutschte nach Erkalten vom ausgefallenen kristallinen Produkt ab, brachte dieses in alkoholische Salzsäure, erhitzte erneut während 1 Std. und liess erkalten. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert. 7 g Hydrochlorid des 3-Amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins (II) wurden so in gelben Kristallen vom Smp. 268–270° erhalten. Die freie Base schmilzt bei 279–280°.



1-Isopropyl-3-amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V). – a) Eine Lösung von 9 g 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I) und 22 g Isopropylhydrazin in 150 ml Äthanol wurde 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte dann im Vakuum zur Trockne ein, versetzte mit 50 ml Wasser, stellte mit 2-n. Natronlauge auf pH = 10 und nutschte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Letzterer wurde aus Petroläther umkristallisiert. 1-Isopropyl-3-amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V) wurde so in gelblichen Kristallen vom Smp. 147–149° erhalten.



b) 3,6 g 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (I) wurden mit 2,4 g N-Acetyl-N'-isopropylhydrazin 2 Std. in einem Bade von 150–160° erhitzt. Man versetzte hierauf die erhaltene Schmelze mit 100 ml Wasser, stellte mit Natronlauge alkalisch und zog mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand wurde 2 Std. mit 50 ml 1-n. Salzsäure gekocht. Man stellte dann mit Natronlauge auf pH = 10 und nutschte von dem ausgefallenen Produkt ab. Durch Umkristallisation aus Petroläther erhielt man 2 g 1-Isopropyl-3-amino-6-dimethylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (V), welches nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum mit dem oben beschriebenen Produkte identisch ist.

**B) 1-Alkyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (XII).** – 1-Isopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (X; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>): 17,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol<sup>2)</sup> (IX; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) wurden mit 5 g Formamid 4 Std. in einem Bade von 200–210° erhitzt. Nach dem Erkalten nahm man die Reaktionsmischung in 2-n. Natronlauge auf, behandelte mit Tierkohle und fällte aus, indem man mit 2-n. Salzsäure auf pH = 3 stellte. 14 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (X; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) wurden so in Kristallen vom Smp. 197–198° erhalten.

<sup>4)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert.

*1-Isopropyl-4-chlor-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XI; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>):* 7,3 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (X, R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) wurden 5 Std. mit 40 ml Phosphoroxychlorid zum Sieden erhitzt. Man dampfte von Phosphoroxychlorid ab, brachte den Rückstand in Eiswasser, stellte mit 2-n. Natronlauge auf pH = 8 und zog mit Äther aus. Der Ätherrückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert; man erhielt so 7 g 1-Isopropyl-4-chlor-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XI; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) in weissen Kristallen vom Smp. 53°.

*1-Isopropyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XII; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R' = R'' = H):* 9 g 1-Isopropyl-4-chlor-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XI; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) und 50 ml flüssiges Ammoniak wurden zusammen 5 Std. in einem verschlossenen Rohr auf 100° erhitzt. Nach Abdampfen des Ammoniaks blieb ein weisses Produkt zurück, das mit Methylenchlorid ausgezogen wurde. Der Methylenchloridrückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. So wurden 7 g 1-Isopropyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XII; R = i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R' = R'' = H) erhalten; Smp. 152–153°.

Die übrigen in Tab. 2 zusammengestellten Verbindungen wurden in Analogie zu den Vorschriften für die oben beschriebenen 1-Isopropyl-Derivate hergestellt.

**C) 2-Alkyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (XVII).** – *2-Methyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV; R = CH<sub>3</sub>):* 50 g 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol<sup>1)</sup> (XIIIa) erwärmte man 3 Std. mit 200 ml Formamid auf 200°. Der ausgefallene Niederschlag wurde in heissem Wasser gelöst und die Lösung noch heiss durch Aktivkohle filtriert. Beim Abkühlen schieden sich 20 g 2-Methyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV; R = CH<sub>3</sub>) vom Smp. 293° aus.

*2-Methyl-4-mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV; R = CH<sub>3</sub>):* 10 g 2-Methyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XIV; R = CH<sub>3</sub>) wurden mit 80 g Phosphorpentasulfid in 200 ml Pyridin 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Pyridin dampfte man hierauf im Vakuum ein und versetzte den Rückstand mit 300 ml Wasser. Es schied sich ein fester Niederschlag ab, den man abfiltrierte und in 2-n. Natronlauge löste. Auf Zugabe von 2-n. Salzsäure schieden sich 8 g 2-Methyl-4-mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV; R = CH<sub>3</sub>) aus, die zur Reinigung im Hochvakuum sublimiert wurden. Der Smp. der Verbindung liegt oberhalb 320°.

*2-Methyl-4-methylmercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVI; R = CH<sub>3</sub>):* Zu einer Lösung von 100 g 2-Methyl-4-mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XV; R = CH<sub>3</sub>) in 40 ml 2-n. Natronlauge gab man 90 g Dimethylsulfat und rührte 1 Std. bei Zimmertemperatur. Es schied sich ein Niederschlag aus, den man abfiltrierte und aus Alkohol umkristallisierte. Man erhielt 6,3 g 2-Methyl-4-methylmercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVI; R = CH<sub>3</sub>) vom Smp. 172–174°.

*2-Methyl-4-n-propylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII; R = CH<sub>3</sub>; R' = H; R'' = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>):* 10,0 g 2-Methyl-4-methylmercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVI; R = CH<sub>3</sub>) wurden mit 10,0 g n-Propylamin in 100 ml Alkohol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nachdem von ungelösten Anteilen abfiltriert worden war, dampfte man den Alkohol im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus Methylenchlorid-Petroläther um. Das 2-Methyl-4-n-propylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII; R = CH<sub>3</sub>; R' = H; R'' = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) zeigte keinen scharfen Smp., da die Verbindung hygroskopisch ist und in ein Monohydrat vom Smp. 130–135° übergeht.

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>O Ber. C 51,66 H 7,23 N 33,47% Gef. C 51,44 H 7,19 N 33,70%

Das Hydrochlorid schmilzt bei 244–247°.

Die übrigen in Tab. 3 zusammengestellten Verbindungen liessen sich nach den gleichen, oben beschriebenen Verfahren herstellen.

*1-Methyl-3-amino-4-cyan-pyrazol (XVIII):* Zu einer Lösung von 122 g Äthoxymethylmalonitril in 500 ml Benzol gab man 134 g N-Methyl-N'-benzyliden-hydrazin. Der nach kurzem Stehen ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 178 g β-(N<sup>2</sup>-Benzyliden-N<sup>1</sup>-methyl-hydrazino)-α-cyanacrylsäure-nitril vom Smp. 218°.

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 68,55 H 4,79% Gef. C 68,39 N 4,95%

50 g β-(N<sup>2</sup>-Benzyliden-N<sup>1</sup>-methyl-hydrazino)-α-cyanacrylsäurenitril kochte man 20 Min. mit 30 ml konz. Salzsäure in 400 ml Äthanol. Nachdem man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert hatte, wurde der Rückstand mit 200 ml Äther versetzt und filtriert. Den kristallinen Rückstand gab man in 150 ml 10-n. Natronlauge und extrahierte mehrmals mit Chloroform. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels verblieben 27 g 1-Methyl-3-amino-4-cyan-pyrazol (XVIII), das nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Petroläther einen Smp. von 135–136° zeigte.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 49,17 H 4,95% Gef. C 49,29 H 4,93%

2-Methyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII;  $R = CH_3$ ;  $R' = R'' = H$ ): 15 g 1-Methyl-3-amino-4-cyan-pyrazol (XVIII) erhitzte man 10 Std. mit 50 ml Formamid auf 200°. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde filtriert, mehrmals aus Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum bei 200° sublimiert. Es wurden auf diese Weise 7 g 2-Methyl-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (XVII;  $R = CH_3$ ;  $R' = R'' = H$ ) erhalten, dessen Smp. oberhalb 320° liegt.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. W. PADOWETZ durchgeführt. Die UV.-Absorptionsspektren 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

Syntheses of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines with an amino group in 3- or 4-position are described. For the preparation of the 3-amino derivatives a 4-chloro-5-cyanopyrimidine is condensed with various hydrazines. The 4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines are obtained by reacting 3-amino-4-carbethoxy-pyrazoles with formamide, chlorinating the 4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, and substituting the halogen by amino groups. Some of the compounds show diuretic and cardiac activity, others inhibit tumor-growth.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

## 85. Syntheseversuche in der Emetin-Reihe

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

### Racemisches 2-Dehydro-emetin

von A. Brossi, M. Baumann, L. H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch,  
F. Schneider und O. Schnider

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

Das Alkaloid Emetin aus *Radix Ipecacuanhae* wird schon mehr als 100 Jahre mit Erfolg bei der durch *Entamoeba histolytica* verursachten und auch heute noch weitverbreiteten Amöbenruhr verwendet. Im Gegensatz zu den gebräuchlichen Antibiotika und einigen synthetischen Arzneimitteln, die vermöge ihres breiten chemotherapeutischen Wirkungsspektrums in der Lage sind, bei Amöbenruhr auftretende Begleitinfektionen günstig zu beeinflussen, scheint die vorzügliche Wirkung des Emetins auf der Tatsache zu beruhen, dass es direkt auf den Erreger wirkt. Selbst seine bekannte Toxizität und seine Wirkung auf das Herz haben seiner Verwendung als Heilmittel keinen Abbruch getan.

Es war daher ein verlockendes Ziel, die Gruppe der Ipecac-Alkaloide und konstitutionell ähnlicher Verbindungen totalsynthetisch zu erschliessen.

<sup>1)</sup> 3. Mitteilung dieser Reihe siehe Helv. 41, 1793 (1958).