

Einige Synthesen mit Coffeino-8-hydrazin

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Durch Umsatz von Coffeino-8-hydrazin mit Kaliumcyanat wird Coffeino-8-semicarbazid, mit Kalium- oder Ammoniumrhodanid Coffeino-8-thiosemicarbazid, mit Maleinsäureanhydrid in konz. Salzsäure 1-(Coffeino-(8))-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin erhalten.

Coffeino-(8)-hydrazin(I) ist bereits wiederholt beschrieben worden¹⁾²⁾³⁾; für Synthesen ist diese Substanz bisher jedoch nur wenig verwendet worden²⁾, obwohl I dank der reaktionsfähigen Hydrazingruppe zur Durchführung von Synthesen sehr einladend ist³⁾. Da allerdings I schon bei mehrstündigem Liegen an der Luft sich blau färbt, und bei Gegenwart von Alkalien sich unter Bildung intensiv blauer Farbstoffe zersetzt, so bleibt deren Verwendung nur auf solche Kondensationen beschränkt, die einerseits bei neutraler, andererseits bei saurer Reaktion verlaufen. Sobald jedoch Kondensationen bei alkalischer Reaktion versucht werden, müssen dieselben sehr rasch verlaufen, da sich hierbei große Mengen von verschiedenen blauen Farbstoffen bilden. Bereits die Herstellung größerer Mengen (Kilo-Ansätze) von I aus 8-Halogencoffeinen mit einem Überschuß von Hydrazinhydrat muß nach Möglichkeit unter Luftabschluß erfolgen. Zweckvoll ist die Verwendung von 100proz. Hydrazinhydrat⁴⁾, da bei Verwendung von 80proz. Hydrazinhydrat sich bereits erhebliche Mengen an 8-Oxocoffein als Nebenprodukt bilden, deren restlose Entfernung einige Schwierigkeiten bereitet. Es ist zwar möglich, mit Hilfe von verd. Salzsäure das rohe I von 8-Oxocoffein abzutrennen, jedoch kann I nicht durch Fällen mit Alkalien in die freie Base überführt werden, da sich diese bei Gegenwart von Alkalien rasch unter Bildung blauer Farbstoffe zersetzt. Die in der Literatur angegebenen verschiedenen Schmelzpunkte für I sind also auf die mehr oder weniger großen Mengen von 8-Oxocoffein zurückzuführen.

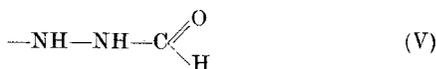
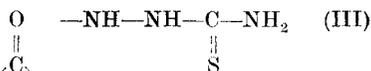
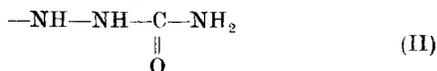
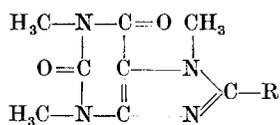
1) LUPPO-CRAMER, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 3090 (1894).

2) H. PRIEVE u. H. POLJAK, Chem. Ber. **88**, 1832 (1955).

3) J. KLOSA, Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharm. Ges. **289**, 211 (1956)

4) D. LIBERMANN u. A. RONAIX, Bull. Soc. chim. France (**1959**), 1795.

LIBERMANN⁴⁾ hat durch Verwendung von 100proz. Hydrazinhydrat Schmelzpunkte für I von 315/317°C erhalten. Nachteilig ist bei dieser Arbeitsweise die große Menge von Alkohol und andererseits die lange Kochzeit. Durch Verwendung von Äthern des Äthylenglykols wie Methyl- oder Äthylglykol lassen sich diese Nachteile überwinden. I haben wir nun mit Kalicyanat in Coffein-(8)-semicarbazid (II) mit Ammoniumrhodanid oder Kaliumrhodanid in Coffein-(8)-thiosemicarbazid (III) durch Kochen mit Maleinsäureanhydrid in Salzsäure in 1-[Coffeino-(8)]-3, 6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridazin (IV) mit Ameisensäure in N-Formyl-N-(Coffeino-(8))-hydrazin (V) überführt, welches durch Erhitzen in Formamid⁵⁾ in 1-[Coffeino-(8)]-1, 2, 4-triazol umgewandelt wurde (VII).



Während die Ausbeuten für II, III, V und VI gut waren, haben wir trotz zahlreicher Variationen die Ausbeuten für IV nicht über 40% steigern können.

Die pharmakologische Prüfung der neuen dargestellten Körper hat gegenüber Coffein und Theophyllin keinerlei Vorteile ergeben, die Verbindungen zeigten nur noch angedeutete „Coffein-Wirkung“.

Beschreibung der Versuche

Coffeino-(8)-hydrazin (I)

200 g 8-Chlorcoffein wurden in 1,3 l Methylglykol gelöst. In die warme Lösung wurden unter intensivem Rühren bei 60—70°C 500 ml 100proz. Hydrazinhydrat innerhalb 10 bis 15 Minuten zufließen gelassen. Es bildet sich ein dicker Kristallbrei. Nun wurde noch 2 Stunden auf 100—110°C erhitzt, sodann abkühlen gelassen, mit 300 ml Methanol verdünnt und

⁵⁾ G. PELLIZARI u. G. A. SOLDI, Gazz. chim. ital. **35**, 373 (1905).

abgesaugt. Das Produkt wurde 5—7 Stunden im Vakuumtrockenschrank bei 50—60 °C getrocknet. Es wurden schneeweiße Kristalle erhalten, die auch bei dreijährigem Aufbewahren nicht blau wurden, also sich nicht zersetzten. Schmelzpunkt ab 255—260 °C etwas gelblich, 290—300 °C braun, bei 320—322 °C u. Zers. geschmolzen.

Eine Umkristallisation erübrigt sich, sie erbrachte keine größere Reinheit, sondern durch das Kochen bis zur Lösung traten stets Zersetzungserscheinungen auf.

Wurde an Stelle von 100proz. Hydrazinhydrat 80proz. verwendet, so schmolzen die Produkte unter 300 °C und färbten sich innerhalb weniger Tage, ganz besonders an feuchter Luft, intensiv blau. Aus diesem Produkt ließ sich als Rückstand der Salzsäureauflösung stets 8-Oxycoffein isolieren.

Coffeino-8-semicarbazid (II)

20 g I wurden in 200 ml einer 60proz. Essigsäure gelöst bzw. suspendiert. Unter Rühren wurde in diese Lösung 10 g Kaliumcyanat in 40 ml Wasser zugetropft. Noch ungelöstes I ging dabei vollständig in Lösung. Das Reaktionsgut wurde 2—3 Stunden sich selbst überlassen, wobei derbe Kristallkugeln auskristallisierten, Ausbeute 20 g, die aus 80proz. Äthanol umkristallisiert wurden.

Smp.: 282—284 °C

$C_9H_{13}N_7O_3$ (267,1) ber.: C 40,45; H 4,87; N 36,70;
gef.: C 40,32; H 4,90; N 36,83.

Bemerkung: An Stelle von Essigsäure als Lösungsmittel ließ sich auch die entsprechende Menge Salzsäure zur Auflösung von I in Wasser verwenden; 22 g I wurden in 50 ml Wasser suspendiert, dazu 20 ml konz. Salzsäure in 40 ml Wasser zugetropft. Diese Lösung wurde mit einer Kaliumcyanat-Lösung wie beschrieben behandelt.

Coffeino-8-thiosemicarbazid (III)

22,4 g I wurden in 100 ml Wasser suspendiert, dazu wurden unter Rühren 20 ml konz. Salzsäure in 40 ml Wasser tropfenweise zugesetzt, so daß vollständige Auflösung eintrat. In diese Lösung wurde sodann unter Rühren eine Lösung von 20 g (Überschuß) Kaliumrhodanid zugetropft. Nach zwei Stunden Stehen dieser Lösung fielen nadelförmige farblose Kristalle aus, die das rhodanwasserstoffsäure Salz des I darstellten; Smp.: 148—150 °C. Dieses Salz ließ sich aus Alkohol umkristallisieren.

$C_8H_{12}N_6O_2 \cdot HCNS$ (283,2) ber.: C 38,16; H 4,50; N 34,62;
gef.: C 38,13; H 4,38; N 34,75.

Das nach zwei Stunden abgeschiedene Kristallgemisch wurde sodann fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Kristalle gingen in Lösung, und sofort begannen sich derbe Kristalle des Coffeino-8-thiosemicarbazids bereits während der Kochzeit abzuscheiden. Um heftiges Aufstoßen zu vermeiden, wurde nach drei Stunden der Kristallbrei dekantiert und die Mutterlauge weiter gekocht, bis Kristalle sich abzuscheiden begannen, die aus verd. Essigsäure oder aus sehr viel Wasser umkristallisiert wurden.

Smp.: 336—338 °C mit gelber Farbe, Ausbeute 18 g.

$C_9H_{13}O_2N_7S$ (283,2) ber.: C 38,16; H 4,50; N 34,62;
gef.: C 38,33; H 4,42; N 34,57.

1-[Coffeino-(8)-]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin (IV)

22 g I wurden in 200 ml konz. Salzsäure mit 15 g Maleinsäureanhydrid 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es trat nach 30 Minuten Kochen eine klare, rötlich gefärbte Lösung ein und nach weiteren zwei Stunden Kochen begannen sich ziegelrote Kristalle abzuscheiden.

Smp.: 258—260 °C, aus Wasser umkristallisiert, Smp.: 272—274 °C, Ausbeute 8 g.

$C_{12}H_{12}N_6O_4$ (304,1)

ber.: C 47,36; H 4,00; N 27,63

gef.: C 47,45; H 3,84; N 27,76

N-Formyl-N-[Coffeino-(8)]-hydrazin (V)

20 g I wurden mit 25 ml 98proz. Ameisensäure übergossen, wobei eine teilweise Lösung eintrat. Nun wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit erstarrte das Reaktionsprodukt zu einer harten Kristallmasse, die nach weiterem Erhitzen wieder in Lösung ging, wobei die Farbe des Reaktionsgutes braunorange wurde. Nach zwei Stunden Erhitzen wurde erkalten gelassen und das Reaktionsgut mit 200 ml Wasser verdünnt, es bildete sich ein dicker, farbloser nadelförmiger Kristallbrei, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Für weitere Umsetzungen war es nicht nötig, (V) umzukristallisieren. Es ließ sich aus heißem Methanol gut umkristallisieren; Ausbeute 21 g.

$C_9H_{12}N_6O_3$ (252,2)

ber.: C 42,85; H 4,76; N 33,33;

gef.: C 43,00; H 4,71; N 33,13..

1-[Coffeino-(8)]-1,2,4-triazol (VI)

a) 20 g V wurden mit 20 ml Formamid übergossen und das ganze 12 Stunden im Ölbad auf 120—130 °C erhitzt. Nach Erkalten und Zusatz von Wasser dicker, farbloser Kristallbrei. Ausbeute 15 g, Smp.: 230—232 °C, in Alkoholen löslich, ebenso Essigsäure.

$C_{10}H_{11}N_7O_2$ (261,0)

ber.: C 46,00; H 4,21; N 37,55;

gef.: C 46,13; H 4,38; N 37,41.

b) 3 g I wurden mit 4 ml Formamid 3—5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Kristallbrei wurde sodann in Wasser aufgeschwemmt, abgesaugt, getrocknet und aus heißem Wasser umkristallisiert; farblose Nadeln.

Smp.: 232—234 °C, Ausbeute 2,5 g.

$C_{10}H_{11}N_7O_2$ (261,0)

ber.: C 46,00; H 4,21; N 37,55;

gef.: C 45,95; H 4,26; N 37,40.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. Mai 1963.