

Zum Identitätsnachweis von Coffein im Arzneibuch 2. Mitt.: Struktur des Farbstoffs aus modifizierter Reaktion

H. MÖHRLE und M. WIRTZ

Herrn Prof. Dr. H. J. Roth zum 70. Geburtstag gewidmet

Unter modifizierten Reaktionsbedingungen bilden die alkalischen Hydrolyseprodukte von Coffein und Theophyllin blaue Farbstoffe, wobei Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalze Zwischenprodukte darstellen. Aus Coffeidin kann als Endprodukt – im Gegensatz zu der bisher angenommenen Struktur – das 2,4-Bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1,7-dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat isoliert werden. Theophyllidin ergibt ein Gemisch aus zwei Kondensationsprodukten mit jeweils einem Mol *p*-Dimethylaminobenzaldehyd. Der UV/VIS-spektroskopische Vergleich des nach der Methode von Rehse und Siemann aus Coffein gewonnenen Farbstoffs zeigte, daß keine Identität mit dem nach der DAB-Nachweisreaktion aus Coffein entstandenen besteht, was auf die geänderten stöchiometrischen Verhältnisse der Reaktanten zurückgeführt werden muß. Der DAB-Nachweis ist jedoch nicht für Coffein spezifisch; andere 7-substituierte Xanthine reagieren ebenfalls positiv, sofern sie bei alkalischer Hydrolyse ein dem Coffeidin analoges Produkt bilden.

Concerning the identity test for caffeine in the pharmacopoeia

Part 2: Constitution of the dye from the modified reaction

Under modified conditions the products of alkaline hydrolysis of caffeine and theophylline give blue dyes with imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium salts as intermediates. From caffeidine results as final product – in contrary to the previous assumption – the 2,4-bis-[2-[4-dimethylaminophenyl)-ethenyl]-1,7-dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium diperchlorate. Theophyllidine gives rise to a mixture of two condensation products with one mole *p*-dimethylaminobenzaldehyde in each case. The UV/VIS spectroscopic comparison of the dye resulting from the modified method shows the non identity with that of the pharmacopoeia test, caused by the changed stoichiometry of the reactants. The pharmacopoeia test is not specific for caffeine, because all 7-substituted xanthines, which can give an analogous product to caffeidine by alkaline hydrolysis generate a positive reaction.

1. Einleitung

Nach Rehse und Siemann [1] wurden durch Veränderung der stöchiometrischen Verhältnisse beim DAB-Nachweis für Coffein und durch Austausch von Salzsäure gegen Perchlorsäure folgende Reaktanten eingesetzt (= Vorschrift 1):

„Imidazolbase“	1,00 mmol
Acetylaceton (1)	3,33 mmol
<i>p</i> -Dimethylaminobenzaldehyd (2)	2,78 mmol
Perchlorsäure 70%	1,29 mmol

Dadurch gelang es, einen blauvioletten Farbstoff zu isolieren, der mit dem der Original-DAB-Reaktion identisch sein sollte [1].

Nach unseren Untersuchungen mit dem durch alkalische Hydrolyse gewonnenen Coffeidin (3) und ähnlichen Modellschubstanzen wurden ohne *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (2) die Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalze gewonnen [2], die dc mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung als blaue Flecke zu detektieren waren. Es sollte deshalb geprüft werden, ob diese Salze Vorstufen des Farbprodukts darstellen und die bisher postulierte Struktur [1] berichtigt werden muß.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Modellversuche zur Farbstoff-Bildung (nach Vorschrift 1)

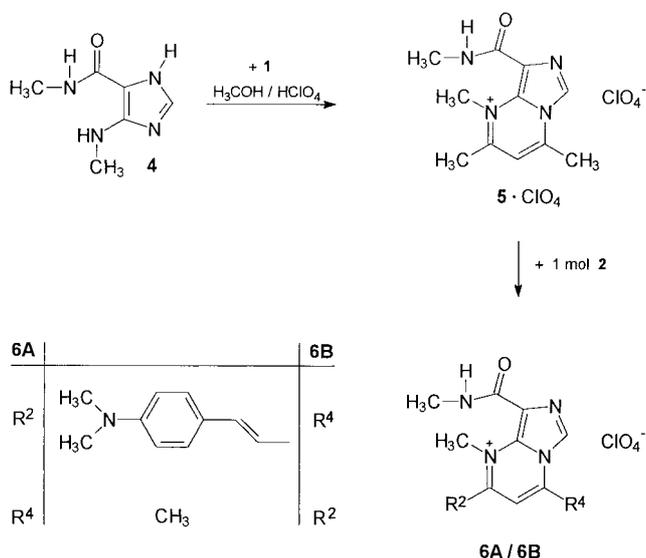
2.1.1. Theophyllidin

Nach Wachsmuth [3] zeigt Theophyllin bei der DAB-Identitätsreaktion auf Coffein keine Blaufärbung. Dieser Be-

fund wurde von Rehse und Siemann [1] lediglich mechanistisch begründet. Trotz der Erkenntnis, daß Coffein zunächst zu Coffeidin (3) verseift wird, erfolgte keine experimentelle Überprüfung mit dem entsprechenden Abbauprodukt des Theophyllins, dem Theophyllidin (4) (Schema 1).

Diese wurde nun von uns nach Vorschrift 1 vorgenommen. Überraschenderweise färbte sich der Ansatz beim Erwärmen tiefblau, wobei der nachfolgend entstandene

Schema 1



Niederschlag **6** zu isolieren und aus Methanol umzukristallisieren war. Auch das Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalz $5 \cdot \text{ClO}_4$ [2] ergab mit saurer methanolischer *p*-Dimethylaminobenzaldehydlösung dieselbe blaue Verbindung **6**, so daß $5 \cdot \text{ClO}_4$ als Vorstufe des Farbstoffs gelten konnte.

Durch vergleichende NMR-Spektroskopie ließ sich feststellen, daß **6** ähnliche Signale wie $5 \cdot \text{ClO}_4$ aufwies. Für **6** wurden darüber hinaus zwischen 6.7 ppm und 8.4 ppm sechs zusätzliche aromatische oder olefinische Protonen registriert und weitere sechs Protonen im Bereich der Methylgruppen beobachtet. Dies erlaubte den Schluß, daß $5 \cdot \text{ClO}_4$ mit 1 mol *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) reagiert hatte. Allerdings traten einige Signale doppelt auf, was auf das Vorliegen zweier verschiedener Spezies hindeutete. Das wichtigste Indiz hierfür waren die beiden Signale, die aufgrund ihrer chemischen Verschiebung der Methylgruppe am Stickstoff N-1 zukamen und der Integralvergleich, der die Verdopplung von 3-H und 6-H auswies. Außerdem erschienen neben dem Dublett der Amidmethylgruppe, das nach D_2O -Austausch zu einem Singulett zusammenfiel, für eine weitere Methylgruppe zwei Signale, die nicht durch eine Kopplung verursacht waren.

Grundsätzlich konnten die beiden Spezies im Spektrum die Konstitutionsisomere **6A** und **6B** oder Rotationsisomere einer Form darstellen. *E/Z*-Isomere waren aufgrund der ausschließlichen Kopplungskonstanten von 15 Hz für olefinische „trans-Protonen“ unmöglich. Eine Entscheidung ließ das ^{13}C -NMR Spectrum zu. Im Bereich von 17–27 ppm traten drei Signale auf, die durch Vergleich mit dem Spektrum von $5 \cdot \text{ClO}_4$ identifiziert wurden. Dabei zeigte sich, daß neben der Amidmethylgruppe bei 26.2 ppm sowohl die Methylgruppe an C-2 als auch jene an C-4 vorhanden war. Dies schloß ein einheitlich monosubstituiertes Produkt **6A** oder **6B** aus, so daß die Verdopplung der Kernsätze im ^1H - wie auch im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht durch Rotationsisomere entstanden sein konnte.

Obwohl nach dem stöchiometrischen Verhältnis der Vorschrift 1 ausreichend *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) zur Bildung eines disubstituierten Produkts vorhanden war, entstand ein Gemisch aus monosubstituierten Derivaten. Da **6A** und **6B** aber im Verhältnis 55:45 vorlagen, schienen beide Methylgruppen in C-2- und C-4-Stellung gleichermaßen für eine Kondensationsreaktion mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) aktiviert zu sein. Dies wurde durch Umsatz von äquimolaren Mengen Theophyllidin (**4**) und *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) unter variierenden Reaktionsbedingungen überprüft, wobei keinerlei Veränderung des Isomerenverhältnisses festzustellen war. Offensichtlich sind durch die positive Ladung im Ring von $5 \cdot \text{ClO}_4$ tatsächlich beide Methylgruppen etwa gleichermaßen reaktiv. Die Verhinderung einer Zweitsubstitution resultiert aus der Bildung eines vinylogenen Amidiniumions mit Ladungsdelokalisation, wodurch die unsubstituierte Methylgruppe deaktiviert wird und die Reaktion sistiert.

2.1.2. Coffeidin

2.1.2.1. Umsetzung nach Vorschrift 1

Bei der Umsetzung von Coffeidin (**3**) mit Acetylaceton (**1**) und *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) in Methanol unter Zusatz von Perchlorsäure färbte sich der Ansatz – auch ohne Erwärmen – zunächst gelb, dann über grün zu blauviolett. Nach sechsstündigem Erhitzen wurde ein brauner Niederschlag isoliert und mit heißem Methanol gewaschen. Aus dem blaugefärbten Filtrat wurde nach Einengen mit Diisopropylether ein blauer Sirup ausgefällt, der abfiltriert und auch nach mehrmaliger Umfällung nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, sondern erst nach Verreiben fest wurde. Auffällig war die blaue Farbe, die sich deutlich von der des ersten Niederschlags unterschied.

Das zweite Filtrat enthielt nach DC hauptsächlich eine gelbgefärbte Komponente. Zur Isolierung wurde die Lösung eingeeengt, mit Natriumhydrogencarbonat alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert, wobei der gelben Verbindung die Struktur **7** zukam, (Schema 2) was aus den spektroskopischen Daten hervorging und durch Gegensynthese aus **1** und **2** bestätigt wurde. Dieser Spezialfall der Aldolkondensation ist nicht nur unter basischer, sondern auch unter saurer Katalyse möglich. Eine dc Prüfung ergab für **7** eine höhere Stabilität in saurer Lösung; während bei pH 11–12 direkt Zersetzung zu beobachten war, blieb **7** bei pH 1–2 auch nach 48 h und Erwärmen teilweise intakt.

Bei Durchführung der Vorschrift 1 setzte die Nebenreaktion schnell ein, denn nach Säurezugabe färbte sich der Ansatz zunächst gelb. Erst später konnte aufgrund der Bildung des stabilen blauen Produkts eine grüne Mischfarbe beobachtet werden, die dann in blauviolett überging. Da es sich bei der Kondensation um eine reversible Reaktion handelt, stehen zur Bildung des Farbstoffs die Reaktionspartner aufgrund der Rückreaktion zur Verfügung.

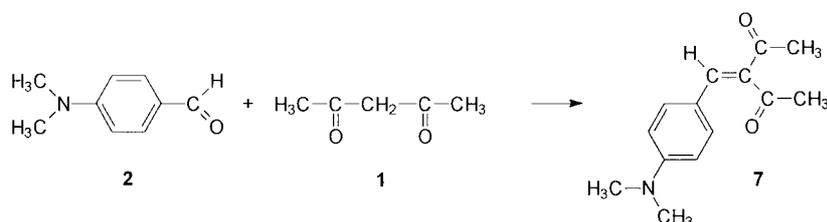
2.1.2.2. Reaktion in wasserfreiem Medium

Da die Stabilität des Coffeidin-Acetylaceton-Produkts $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$ vom Wassergehalt des Lösungsmittels abhängig ist [2], wurde die Vorschrift 1 auf wasserfreies Milieu übertragen und eine Kombination aus absolutem Acetonitril und 1 N HClO_4 /Eisessig verwendet.

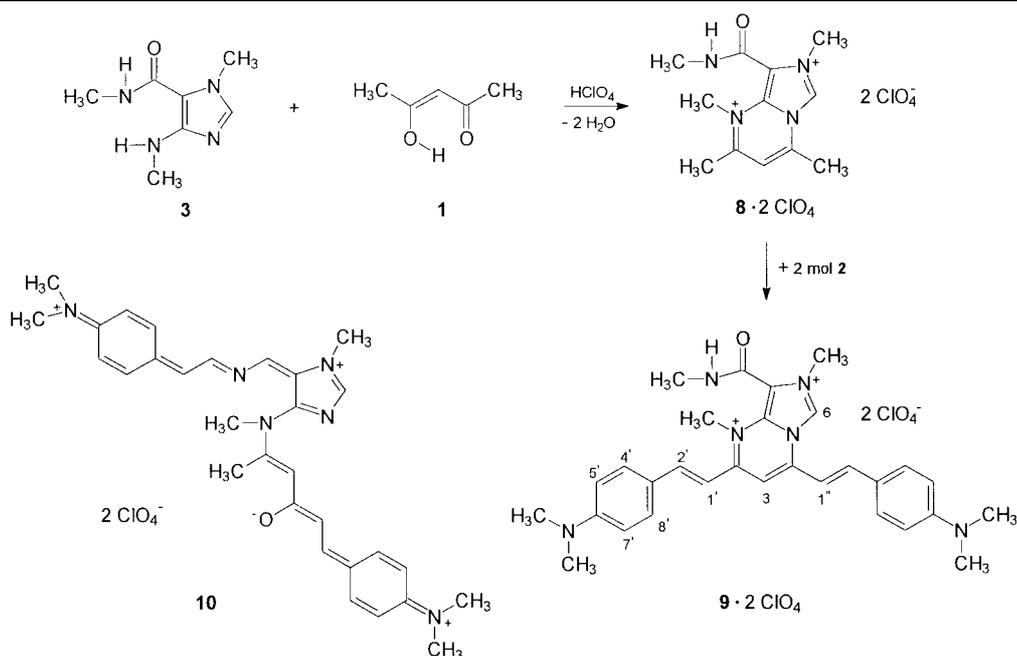
Die Reaktion verlief analog der in Methanol, allerdings trat die Blauviolett-färbung verzögert ein. Die Isolierung des Farbstoffs gelang durch Abtrennung des entstandenen Niederschlags, wobei die Kristallisation durch Zusatz von absolutem Methanol vervollständigt werden konnte. Aus dem Filtrat wurde durch Zugabe von Diisopropylether eine zweite Substanz isoliert, die in ihren Eigenschaften dem Sirup aus dem methanolischen Ansatz entsprach.

Da das Verfahren demnach grundsätzlich auf wasserfreie Verhältnisse zu übertragen war, wurde zur Prüfung, ob $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$ als Zwischenprodukt der Farbreaktion fungiert, dieses mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) umgesetzt. Schon vor Zusatz der Perchlorsäure in Eisessig färbte sich

Schema 2



Schema 3



der Ansatz blauviolett. Nach sechsständigem Erhitzen konnte durch fraktionierte Kristallisation und Fällung in 35% Ausbeute die gleiche Substanz wie aus methanolischer Lösung isoliert werden. Daneben trat auch das blaue Nebenprodukt auf, während **7** nicht nachzuweisen war.

Dies zeigt eindeutig, daß sowohl in methanolischer als auch in wasserfreier Acetonitrillösung zunächst ein bis-quartäres Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalz gebildet wird, das anschließend mit 2 mol **2** zu dem blauviolettten Farbstoff reagiert, der als Endprodukt der Nachweisreaktion angesehen wird. Die physikalischen und spektroskopischen Daten der gewonnenen Substanz stimmten mit den Literaturangaben [1] überein, wengleich die Ausbeute mit 44% deutlich höher lag. Da die wesentlichen NMR-Signale von **8** · 2 ClO₄ bei dem Farbstoff wiederzufinden sind, ist es unwahrscheinlich, daß das Intermediat gespal-

ten und anders rekombiniert wird. Damit kommt als Struktur nur **9** · 2 ClO₄ in Betracht, deren Bildung durch sauer katalysierte Kondensationsreaktionen zu erklären ist. Die im Gegensatz zu Theophyllidin erfolgte zweifache Substitution muß auf die erhöhte Aktivität der Methylgruppen des Dikations zurückgeführt werden. Auch nach Erstsitution bleibt die freie Methylgruppe durch die zweite positive Ladung im Ring aktiviert und kann mit **2** kondensieren (Schema 3).

Zur Diskriminierung zwischen den Strukturtypen **9** und **10** [1] konnte grundsätzlich die NMR-Spektroskopie benutzt werden. Da aber **9** · 2 ClO₄ sehr schwer löslich ist, wurde eine Reihe anderer Salze dargestellt, von denen aber nur das Tetrafluoroborat **9** · 2 BF₄ etwas besser löslich war.

Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 1) erkennt man im Bereich zwischen 6,0 und 10,5 ppm fünfzehn Protonen, von denen

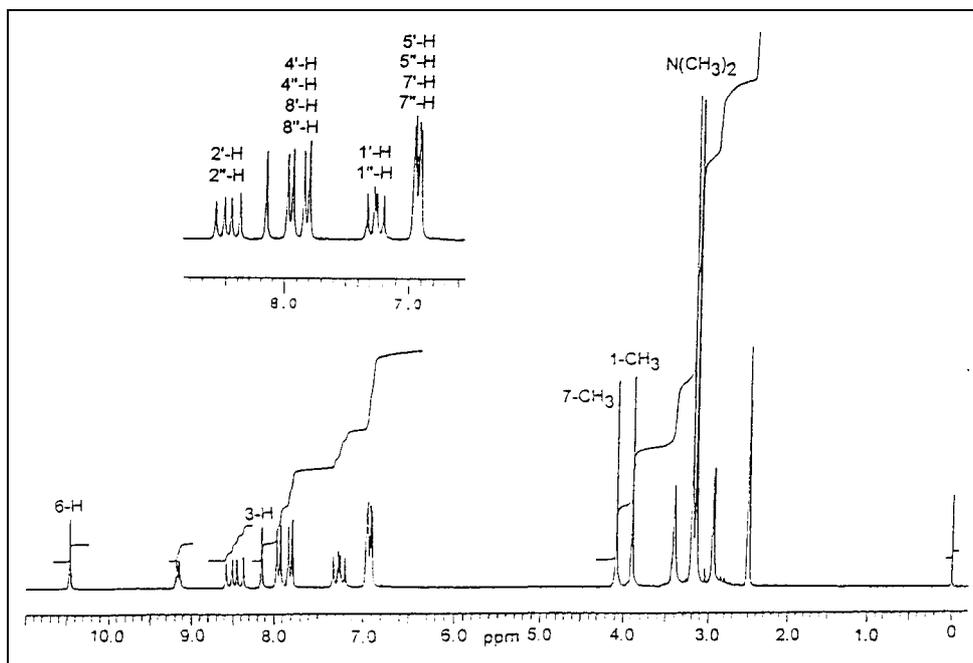


Abb. 1:
¹H-NMR-Spektrum von **9** · 2 BF₄ in DMSO-d₆ (200 MHz)

Tabelle 1: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$ und $9 \cdot 2 \text{BF}_4$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)	$9 \cdot 2 \text{BF}_4$ (DMSO- d_6)	$9 \cdot 2 \text{BF}_4$ (CD_3CN)	$8 \cdot 2 \text{ClO}_4$ (CD_3CN)
6-H	s 10,47	s 9,33	s 9,58
H_3CNHCO	q 9,16	[d' 7,94]	br 7,74
2'-H	d 8,55		
2''-H	d 8,42		
3-H	s 8,16	s 7,38	s 7,55
4', 8'-H	d 7,96	d 7,67	
4'', 8''-H	d 7,82	d 7,62	
1'-H	d 7,29	[m 6,8–6,1]	
1''-H	d 7,24		
5', 7'-H	d 6,94		
5'', 7''-H	d 6,93		
7- CH_3	s 4,08	s 3,94	s 4,20
1- CH_3	s 3,90	s 3,72	s 4,17
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	s 3,20	s 3,14	
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	s 3,15	s 3,02	
H_3CNHCO	d 2,95	d 2,98	d 3,03
2- CH_3			s 2,96
4- CH_3			s 2,92

zwei als Singulets vorliegen und in ihrer Lage mit denen von 3-H und 6-H in $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$ übereinstimmen. Das Quartuplett bei 9,16 ppm, das durch D_2O -Austausch zum Singulett vereinfacht wird, belegt das Amid-NH entsprechend Coffeidin (**3**) und $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$. Dies ist aber nur mit Struktur **9** und nicht mit dem Postulat **10** vereinbar. Von den verbleibenden zwölf Protonen zeigen vier als Dubletts die für *trans*-substituierte Olefine typische Kopplungskonstante von 15 Hz. Die restlichen acht Protonen bilden vier Dubletts mit „9 Hz-Orthokopplungen“ von Aromaten. Damit unterscheiden sich die chemischen Verschiebungen der Substituenten an C-2 und C-4, wie die Methylgruppen in denselben Positionen in $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$. Zwischen 2,9 und 4,1 ppm erscheinen die Signale von sieben Methylgruppen, von denen nur diese bei höchstem Feld als Dublett auftritt, das nach Austausch mit D_2O ein Singulett ergibt, und demnach der „Amid-Methyl-Gruppe“ zuzuordnen ist. Die Methylgruppen an den quartären Stickstoffatomen N-1

Tabelle 2: $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von $9 \cdot 2 \text{BF}_4$

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6)			
156,20	C=O?	113,71	C-8?
154,52	C-8a?	112,66	C-5', C-7'
154,07	C-6'	112,39	C-5'', C-7''
153,50	C-6''?	108,19	C-1'
152,43	C-2'	105,66	C-1''
147,60	C-2''	99,62	C-3
142,10	C-2?	39,99	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
134,14	C-4', C-8'	39,85	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
132,33	C-4'', C-8''	39,16	1- CH_3
129,46	C-4?	36,78	7- CH_3
128,27	C-6	26,55	H_3CNHCO
122,96	C-3'		
122,59	C-3''?		

und N-7 liegen im Erwartungsbereich, wobei beide durch Ladungsdelokalisierung eine Hochfeldverschiebung gegenüber denen in $8 \cdot 2 \text{ClO}_4$ aufweisen. Die Singulets bei 3,02 und 3,14 ppm gehören zu den Dimethylaminogruppen (Tabelle 1).

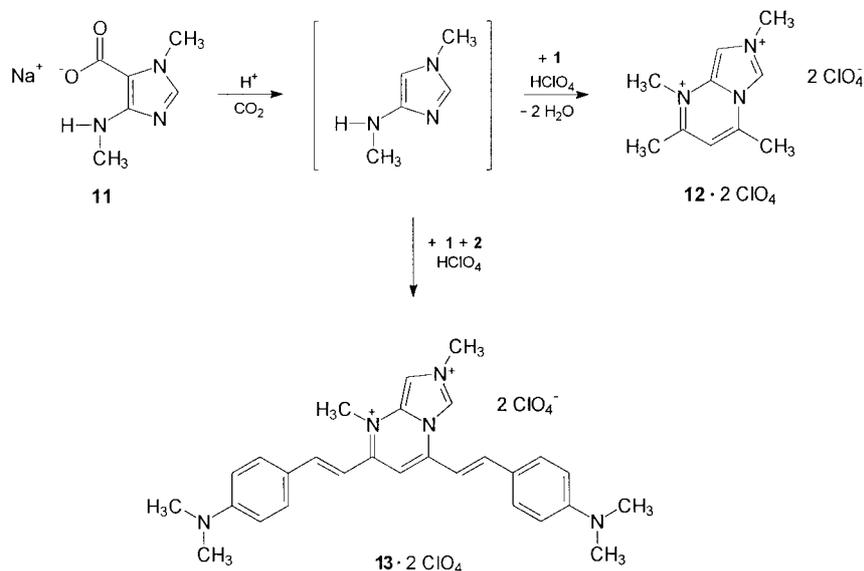
Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum lassen sich die Methinprotonen an C-3 und C-6 sowie die Methylgruppen durch $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Korrelation eindeutig zuordnen, während die olefinischen und aromatischen Protonen paarweise erkennbar werden und die Differenzierung durch Inkrementrechnung erfolgt. Die Zuordnung der quartären C-Atome resultiert aus dem Vergleich mit den Daten der Ausgangsverbindungen (Tabelle 2).

2.1.3. 1-Methyl-4-methylamino-imidazol

2.1.3.1. Reaktionen mit Acetylaceton und *p*-Dimethylaminobenzaldehyd nach Vorschrift 1

Bei Durchführung der Vorschrift 1 mit dem Natriumsalz der 1-Methyl-4-methylamino-imidazol-5-carbonsäure (**11**) [2] färbte sich der Ansatz auf Säurezusatz nach Gasentwicklung rasch blauviolett. Nach üblicher Aufarbeitung

Schema 4

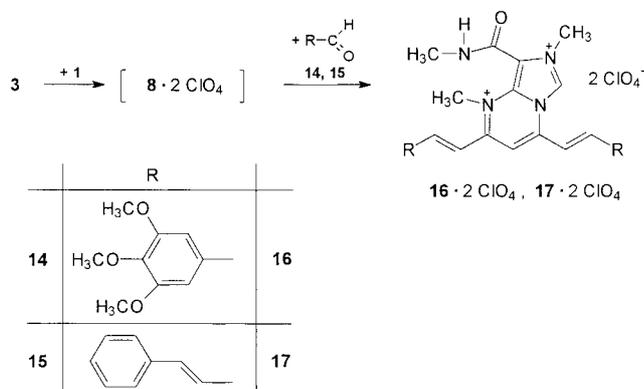


wurde der entstandene Niederschlag gereinigt und charakterisiert (vgl. 2.1.2.1.). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wies praktisch gleiche chemische Verschiebungen und Aufspaltungsmuster wie $\mathbf{9} \cdot 2 \text{BF}_4$ auf. Wie bei $\mathbf{12} \cdot 2 \text{ClO}_4$ [2] fehlten lediglich die Signale der Amidgruppe, und es trat zusätzlich das Proton an C-8 auf. Deshalb kommt der Verbindung die Struktur $\mathbf{13} \cdot 2 \text{ClO}_4$ zu, womit gleichzeitig zwingend nachgewiesen ist, daß die Amidfunktion für die Farbreaktion nach Vorschrift 1 nicht essentiell ist und deshalb die postulierte Struktur $\mathbf{10}$ [1] nicht zutreffen kann (Schema 4).

2.1.4. Andere Aldehydkomponenten

Um zu prüfen, ob andere Aldehyde ebenfalls Kondensationsreaktionen mit einem intermediär entstandenen Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiumsals eingehen können, wurde Coffeidin ($\mathbf{3}$) nach Vorschrift 1, aber unter Austausch der Aldehydkomponente umgesetzt (Schema 5).

Schema 5



Mit den aliphatischen Aldehyden, Acet-, Pivalin- und Tribromacetaldehyd, konnte nach üblicher Reaktion nur das Kondensationsprodukt $\mathbf{8} \cdot 2 \text{ClO}_4$ aus Coffeidin ($\mathbf{3}$) und Acetylaceton ($\mathbf{1}$) isoliert werden. Dagegen führten die aromatischen Aldehyde Trimethoxybenzaldehyd ($\mathbf{14}$) und Zimtaldehyd ($\mathbf{15}$) in der Dreikomponentenreaktion zu den gut kristallisierenden Salzen $\mathbf{16} \cdot 2 \text{ClO}_4$ und $\mathbf{17} \cdot 2 \text{ClO}_4$. Gleichartige Ergebnisse wurden auch mit Theophyllidin ($\mathbf{4}$) erhalten. Während die aliphatischen Aldehyde nicht reagierten und deshalb nur das Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalz $\mathbf{5} \cdot 2 \text{ClO}_4$ ergaben, generierten die aromatischen Aldehyde tief gefärbte Produkte. Die spektroskopischen und elementaranalytischen Daten wiesen aber darauf hin, daß kein einheitlich monosubstituiertes Produkt vorliegen konnte. Eine chromatographische Trennung war jedoch nicht möglich.

Schema 6

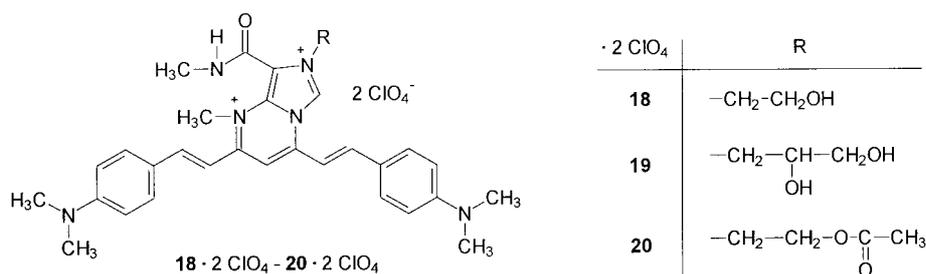


Tabelle 3: UV/VIS-spektroskopische Daten der Perchlorate von $\mathbf{9}$, $\mathbf{13}$ und $\mathbf{18-20}$

$\mathbf{9}$		$\mathbf{18}$		$\mathbf{20}$		$\mathbf{19}$		$\mathbf{13}$	
λ_{max}	$\lg \epsilon$								
728	4,69	737	4,41	739	4,63	732	4,07	702	4,72
550	4,53	562	4,70	556	4,44	572	4,82	542	4,47
		482	4,35			478	4,44		
434	4,19	447	4,24	436	4,08			414	4,11
		sh							
376	4,24	374	4,24	382	4,01	369	4,13	373	4,25
298	4,15	284	4,19	289	4,18	274	4,16	295	4,21
		sh		sh					
247	4,22	265	4,23	260	4,38			245	4,23

2.1.5. Etofyllidin und Diprophyllidin

Etofyllidin und Diprophyllidin führten nach Vorschrift 1 mit $\mathbf{1}$ und $\mathbf{2}$ zu den disubstituierten blauvioletteten Produkten $\mathbf{18} \cdot 2 \text{ClO}_4$ und $\mathbf{19} \cdot 2 \text{ClO}_4$ (Schema 6).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren entsprachen bis auf die Substitution an N-7 dem blauvioletteten Coffeidinprodukt $\mathbf{9} \cdot 2 \text{ClO}_4$. Die Signale der hydroxysubstituierten Seitenkette konnten durch Vergleich mit den Daten der Edukte zugeordnet werden. Auch die Umsetzung des acetylierten Etofyllidinderivats [2] in wasserfreiem Acetonitril ergab den erwarteten Farbstoff $\mathbf{20} \cdot 2 \text{ClO}_4$.

Daraus ging hervor, daß der Substituent in 7-Position keinen Einfluß auf die Farbreaktion hatte. Die blauviolette Farbe war in konzentrierten Lösungen qualitativ gleich; in verdünnten Lösungen traten aber subjektiv wahrnehmbare Unterschiede auf, was einen Vergleich der UV/VIS-Spektren indizierte.

2.1.6. UV/VIS-Spektroskopie

Zur Untersuchung der Zusammenhänge von Struktur und Farbe wurden die Absorptionsspektren der Proben gelöst in Methanol im Bereich von 200–900 nm vermessen (Tabelle 3).

Die Substanzen zeichnen sich durch eine langwellige Absorption bei $\lambda > 600 \text{ nm}$ aus (Abb. 2). Die damit verbundene Absorption von rotem Licht müßte die Lösungen in der Komplementärfarbe blaugrün erscheinen lassen. Da aber auch Maxima bei 550 und 434 nm noch im sichtbaren Bereich liegen, resultiert insgesamt eine blauviolette Mischfarbe.

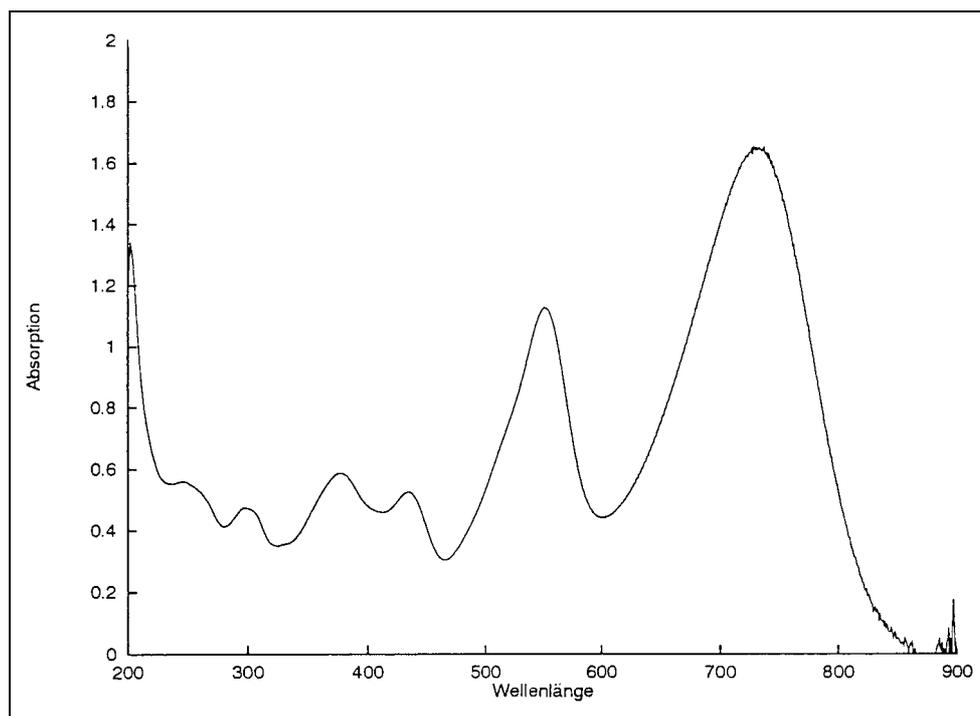


Abb. 2:
UV/VIS-Spektrum von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$
(2,34 mg ad 100 ml Methanol)

2.1.6.1. UV/VIS-Spektren der Trimethoxybenzaldehyd- und Zimtaldehydderivate

Im Vergleich zu den „dimethylaminosubstituierten“ Substanzen sind beide Derivate durch eine deutlich hypsochrom verschobene maximale Wellenlänge charakterisiert: **16** bei λ_{max} von 316 nm mit einer schwach ausgeprägten Schulter bei ca. 370 nm, wogegen **17** mehrere Maxima besitzt, von denen das längstwellige bei 550 nm eine sehr geringe Intensität aufweist, das intensivitätsstärkste bei 323 nm liegt (Tabelle 4).

Tabelle 4: UV/VIS-spektroskopische Daten der Perchlorate von **16** und **17**

16		17	
λ_{max}	lg ϵ	λ_{max}	lg ϵ
316	4,41	550	3,71
		455 sh	4,06
		396 sh	4,24
		323	4,56
		282	4,51
		245	4,29

2.2. Untersuchungen unter Arzneibuchbedingungen

Bei dem UV/VIS-spektroskopischen Vergleich fiel eine Diskrepanz auf zwischen dem von Wachsmuth [3] angegebenen λ_{max} von 615 nm und dem Wert von 730 nm, der sowohl von Rehse und Siemann [1] als auch von uns für die als Endprodukt der Reaktion angesehene Verbindung $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ ermittelt wurde. Zwar hatte Wachsmuth nicht die Lösung einer isolierten Substanz, sondern nur die Reaktionslösung vermessen, was aber diese hypsochrome Verschiebung nicht erklären kann.

Unsere Überprüfung des Coffein-Nachweises nach der Originalschrift von Wachsmuth [3] ergab ein λ_{max} von 607 nm, was aufgrund der inzwischen verbesserten Meßtechnik eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Wachsmuth'schen Wert bedeutet. Da im DAB die Versuchs-

bedingungen etwas von denen der Lit. [3] abweichen und keine Angaben zum Absorptionsmaximum enthalten sind, wurde die Nachweisreaktion auch nach DAB 10 durchgeführt, die dabei entstandene Lösung 1:5 verdünnt und UV/VIS-spektrometrisch vermessen (Abb. 3).

Der Verlauf des Spektrums stimmt zwar mit demjenigen von Wachsmuth [3] überein, zeigt aber ein langwelliges Absorptionsmaximum bei 587 nm, wofür die veränderten Versuchsbedingungen verantwortlich gemacht werden können. Sowohl die Umsetzung nach Wachsmuth als auch die unter den Bedingungen des DAB ergeben dasselbe Produkt, das tatsächlich ein gegenüber der Verbindung $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ um mehr als 115 nm hypsochrom verschobenes Absorptionsmaximum aufweist. Die blaue Farbe wird von einer einzelnen Bande im sichtbaren Bereich verursacht und ist nicht wie bei der Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumverbindung $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ auf die Absorption mehrerer Banden zurückzuführen. Um auszuschließen, daß die unterschiedliche UV/VIS-Absorption durch das Verhalten von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ in saurem Milieu herrührt, wurde die Verbindung in 0,1 N und 1 N HCl vermessen (Tabelle 5). Schon in 0,1 N HCl macht sich ein deutlicher hypsochromer Effekt von 100 nm bemerkbar, verbunden mit einem Intensitätsanstieg, der aus der Verschmelzung der beiden langwelligeren Absorptionsmaxima bei 728 nm und 550 nm resultiert. Die Lösung zeigt eine blaugrüne Farbe, die der Komplementärfarbe des Maximums bei 638 nm entspricht. In 1 N HCl verschiebt sich das Maximum nur noch we-

Tabelle 5: UV/VIS-spektroskopische Daten von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ bei unterschiedlicher H^+ -Konzentration

9 in Methanol		9 in 0,1 N HCl		9 in 1 N HCl	
λ_{max}	lg ϵ	λ_{max}	lg ϵ	λ_{max}	lg ϵ
728	4,69	638	4,76	634	4,54
550	4,53				
434	4,19	432	4,05	411	4,33
376	4,24	390	4,19	354	4,03
298	4,15	298	4,16	295	4,19
247	4,22	242	4,19	242	4,19

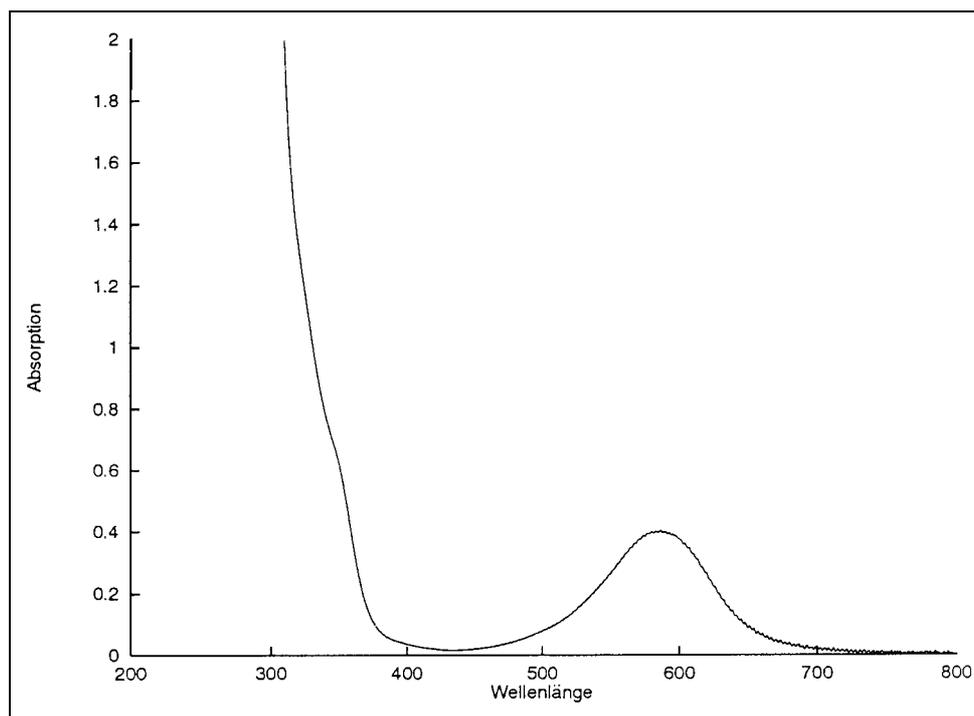


Abb. 3:
UV/VIS-Spektrum der verdünnten
Lösung aus dem Coffein-Nachweis
des DAB 10

nig, dafür ist eine deutliche Hypochromie zu bemerken. Gleichzeitig erhöht sich die Intensität des Maximums bei 411 nm, wodurch der Gelbanteil steigt und die Lösung rein grün erscheint.

Schon die Farben der Lösungen zeigen, daß es sich bei $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ nicht um die bei dem Nachweis von Coffein nach DAB 10 entstandene Substanz handeln kann. Zwar läßt sich das längstwellige Absorptionsmaximum von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ durch Säurezusatz hypsochrom verschieben, so daß theoretisch die Bande durch weitere Säurezugabe mit derjenigen des DAB-Produkts bei 587 nm zur Deckung gebracht werden könnte. Gleichzeitig steigt die Intensität der Absorptionsbande bei 411 nm, so daß sich die Farbe durch wachsenden Gelbanteil immer weiter von Blau entfernt.

Vergleicht man darüber hinaus die in den Meßlösungen vorliegenden Säurekonzentrationen, stellt man fest, daß selbst in 0,1 N HCl die H^+ -Konzentration der DAB-Lösung überschritten ist, so daß die Spektren bei einer Identität der Produkte schon hier übereinstimmen müßten. Neben der Lage der Absorptionsbanden unterscheiden sich auch die Intensitäten deutlich. Sie können aber nicht direkt miteinander verglichen werden, da bei dem Nachweis nur die Konzentration der Ausgangsverbindung Coffein bekannt ist (Tabelle 6).

Diese Befunde belegen eindeutig, daß die Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumverbindung $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ nicht mit dem bei der Nachweisreaktion von Coffein entstehenden blauen Farbstoff identisch ist.

2.3. Variation des DAB-Nachweises

Der DAB-Nachweis läßt sich in drei Schritte unterteilen:

- I. 10 mg Coffein werden mit 0,25 ml einer Mischung von 0,5 ml Acetylaceton und 5 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5% 7 min auf dem Wasserbad bei 80 °C erwärmt.
- II. Nach dem Abkühlen wird mit 0,5 ml einer Lösung von 0,2 g *p*-Dimethylaminobenzaldehyd in 4,5 ml Wasser und 5,5 ml HCl 36% versetzt und erneut 7 min bei 80 °C erhitzt.
- III. Nach dem Abkühlen entsteht auf Zusatz von 10 ml Wasser eine tiefe Blaufärbung.

Bei der Vorschrift 1 nach Rehse [1] zur Isolierung von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ werden die Versuchsbedingungen deutlich verändert. So wird statt Coffein und Natronlauge direkt das Verseifungsprodukt Coffeidin (**3**) eingesetzt und anstelle von Salzsäure Perchlorsäure verwendet. Schließlich erfolgt die Reaktion nicht im wäßrigen, sondern in methanolischem Milieu. Außerdem werden die Reagenzien nicht nacheinander, sondern in einer „Eintopfreaktion“ eingesetzt.

Um den Einfluß dieser Änderungen zu überprüfen, wurde der DAB-Nachweis unter systematischer Variation der Reagenzien (Tabelle 7) durchgeführt und dazu pro Versuch jeweils nur ein Parameter verändert.

In allen Fällen verlief der Nachweis positiv, es zeigte sich jeweils nach Zusatz des Lösungsmittels in Schritt III der Reaktion eine tiefblaue Farbe. Die Verseifung von Coffein zu Coffeidin kann dadurch als erster Schritt der Reaktion bestätigt werden. Erwartungsgemäß weist die Coffeidinlösung eine intensivere Farbe auf, da die Hydrolyse von

Tabelle 6: H^+ -Konzentrationen der UV/VIS-Meßlösungen

Meßlösung	H^+ -in mmol/100 ml
Coffein nach Umsetzung (DAB 10)	5,45
9 in 0,1 N HCl	10
9 in 1 N HCl	100

Tabelle 7: Veränderungen der DAB-Bedingungen

	DAB	Vorschrift 1
I	Coffein NaOH	Coffeidin –
II	HCl	HClO_4
III	Wasser	Methanol

Coffein während der Reaktion nicht quantitativ abläuft. Die Art der Säure hat dagegen keinen Einfluß auf die Bildung des DAB-Produkts. Nach den Erfahrungen bei der Synthese von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ müssen aber Mineralsäuren eingesetzt werden.

Der Wechsel von Wasser zu Methanol erweist sich überraschend als positiv. Während sich die wäßrigen Farbstofflösungen rasch entfärben, bleiben die methanolischen farbstabil und können daher besser UV/VIS-spektroskopisch vermessen werden. Dabei sind keine Veränderungen des Spektrums gegenüber den ursprünglichen DAB-Bedingungen festzustellen. Das bedeutet, daß die von Rehse vorgenommene Modifizierung der Reagenzien in *qualitativer* Hinsicht nicht für die unterschiedliche Produktbildung verantwortlich gemacht werden kann.

Bei den folgenden Untersuchungen zum Einfluß der *stöchiometrischen* Verhältnisse wurden deshalb konsequenterweise durchgehend Coffein, Perchlorsäure und Methanol verwendet und zwar sowohl in der Vorschrift 1 nach Rehse als auch im dadurch qualitativ veränderten DAB-Nachweis bei gleichzeitig erhaltener Stöchiometrie (= Vorschrift 2). Diese Vorgehensweise hatte den Vorteil, daß nunmehr die Stöchiometrie der Vorschriften 1 und 2 direkt verglichen werden kann. Dazu werden die verwendeten Mengen in mmol bezogen auf 1 mmol Coffein (3) errechnet (Tabelle 8).

Tabelle 8: Stöchiometrie der Vorschriften 1 und 2

	Vorschrift 1	Vorschrift 2
Coffein	1,00 mmol	1,00 mmol
Acetylaceton	3,33 mmol	3,67 mmol
pDMAB (2)	2,78 mmol	1,12 mmol
HClO ₄ 70%	1,29 mmol	46,2 mmol
Reaktionsdauer	6 h	2 × 7 min

Während die eingesetzten Mengen Acetylaceton (1) nahezu gleich sind, fällt zunächst auf, daß bei Vorschrift 2 *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (2) nicht im doppelten Überschuß eingesetzt wird, so daß $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ zumindest nicht quantitativ aus der vorgegebenen Coffeinmenge entstehen kann. Noch gravierender ist die Differenz der verwendeten Säuremenge, die bei Vorschrift 2 um das 36fache erhöht ist. Auch die Reaktionszeit unterscheidet sich deutlich. Die Reaktionstemperatur wurde hier nicht aufgeführt, da sie nicht entscheidend verändert ist. Bei Vorschrift 1 wird die methanolische Lösung zum Sieden erhitzt, was etwa dem Erwärmen im Wasserbad von 80 °C bei Vorschrift 2 entspricht.

Um die Abhängigkeit der Produktverteilung von der Stöchiometrie zu ermitteln, wurden die Versuchsbedingungen bezüglich der Konzentration von *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (2) und 70 proz. Perchlorsäure sowie der Reaktionsdauer systematisch variiert. Der Nachweis der Produkte wurde mit Hilfe der UV/VIS-Spektroskopie geführt, wobei auch die nach Vorschrift 1 entstandene Nebenkomponente 7 berücksichtigt wurde, die sich durch ein λ_{max} bei 251 nm und ein intensiveres Maximum bei 391 nm auszeichnet, so daß sie neben dem DAB-Blaufarbstoff 21 nachgewiesen werden kann.

Bei Anwesenheit von 9 bildete sich ein brauner Niederschlag, der abgetrennt wurde. Die beim DAB-Nachweis entstandene Substanz 21 konnte anschließend, bzw. bei Abwesenheit von 9 direkt unter Zusatz von Ether als blauer Sirup ausgefällt werden. Sie erwies sich als hygroskopisch und instabil, konnte aber dennoch in einen amorphen Zu-

stand überführt werden. Zur UV/VIS-Bestimmung wurden beide Substanzen in Methanol gelöst.

Aus den Ergebnissen (Tabelle 9) läßt sich folgendes schließen: 9 wird nur gebildet, wenn die Säurekonzentration niedrig ist (c–f), also derjenigen der Vorschrift 1 entspricht. Davon unabhängig kann auch das DAB-Produkt 21 nachgewiesen werden. Das Verhältnis, in dem beide Substanzen entstehen, ist von der Reaktionsdauer abhängig, nicht von der Konzentration des Aldehyds. So resultiert bei niedriger Säure- und unterschiedlicher Aldehydkonzentration das gleiche Produktgemisch, wenn beide Ansätze 6 h erhitzt werden (d, e). Dagegen wird wenig 9 gefunden, wenn unter den Bedingungen der Vorschrift 1 nur zweimal 7 min erhitzt wird (f). Erhöhte Säurekonzentration ergibt dagegen nur 21, nicht aber 9 (a, b, g, h). Dafür bildet sich aus *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (2) und Acetylaceton (1) das Kondensationsprodukt 7, das bei Anwesenheit von 9 nicht nachgewiesen werden kann.

Tabelle 9: Stöchiometrische Variationen: 200 mg Coffein (3) + 5 ml einer Lösung von 0,5 ml Acetylaceton (1) in 5 ml Methanol + a bis h (Konz. in mmol)

	pDMAB (2)		HClO ₄ 70%		Rkt.dauer		Produktverteilung*
	1,12	2,78	46,2	1,29	2 × 7 min	6 h	
a	×		×		×		21
b	×		×			×	21 (7)
c	×			×	×		9 + 21
d	×			×		×	9 (21)
e		×		×		×	9 (21)
f		×		×	×		21 + 7 (9)
g		×	×			×	21 + 7
h		×	×		×		21 (7)

*in Klammer entspr. geringe Menge

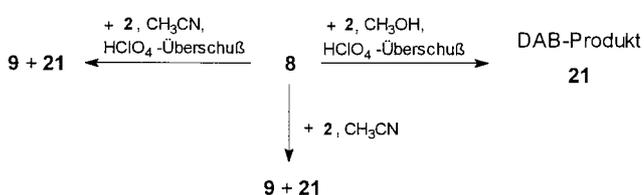
Auch diese Untersuchungen bestätigen, daß 9 nicht mit der Substanz identisch ist, die bei der Durchführung der Nachweisreaktion von Coffein nach DAB 10 entsteht. Dies rührt eindeutig von den stöchiometrischen Modifizierungen her, die Rehse [1] zur Isolierung der Substanz vornahm. Die im DAB verwendete Säurekonzentration verschiebt unter diesen Bedingungen nicht nur die Produktbilanz zu 21, sondern verhindert das Entstehen von 9 völlig.

2.3.1. DAB-Produkt 21

Die blaue Substanz, die aus dem Filtrat der Darstellung von $9 \cdot 2 \text{ClO}_4$ nach Vorschrift 1 entstand (vgl. 2.1.2.1.), erwies sich aufgrund des UV/VIS-Spektrums als identisch mit den Produkten, die nach Vorschrift 2 in Methanol oder wasserfreiem Acetonitril erhalten wurden, und damit auch mit dem DAB-Produkt 21 des Coffein-Nachweises.

Um zu klären, ob sowohl 9 als auch 21 aus dem Zwischenprodukt 8 gebildet werden, wurde 8 in wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (2) sowie mit dem der Vorschrift 2 entsprechenden Überschuß HClO₄/Eisessig versetzt (Schema 7).

Schema 7



Nach Erhitzen können sowohl das Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalz **9** als auch das DAB-Produkt **21** isoliert werden. In Methanol resultiert aus **8** mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) auch ohne Säurezusatz eine Blaufärbung, weshalb zunächst auf die Zugabe von Perchlorsäure verzichtet wird. Nach sechsständiger Reaktionszeit werden aus diesem Ansatz ebenfalls **9** und **21** gewonnen. Wiederholt man den Versuch mit überschüssiger Säure, so wird ausschließlich **21** erhalten.

Daraus geht hervor, daß die dem Endprodukt des DAB-Nachweises entsprechende Substanz **21** aus jedem Versuch zu isolieren ist, unabhängig davon, ob die Einzelkomponenten oder ein Intermediat eingesetzt wird. Andererseits kann **9** in Methanol im stark Sauren sowohl aus den Einzelkomponenten als auch aus dem Zwischenprodukt nicht nachgewiesen werden. Dies läßt aber den Schluß zu, daß die Vorstufe **8** unter diesen Bedingungen nicht gebildet oder gespalten wird. Da in diesen Fällen aber das DAB-Produkt **21** ebenfalls nachgewiesen werden kann, ist seine Bildung aus Coffeidin und Acetylaceton sowie *p*-Dimethylaminobenzaldehyd auf einem anderen Reaktionswege wahrscheinlich.

Da es bisher nicht gelang, **21** zu kristallisieren bzw. kristalline Derivate herzustellen, ließen die spektroskopischen Untersuchungen keinen Strukturvorschlag zu.

2.3.2. Spezifität des DAB-Nachweises

Im Hinblick auf die Spezifität der DAB-Reaktion wurden neben Coffein die 7-substituierten Xanthine Etofyllin und Diprophyllin eingesetzt und reagierten positiv. Auch die durch alkalische Hydrolyse entstandenen Derivate Etofyllidin und Diprophyllidin ergaben eine tiefblaue Farbe, so daß die Verseifung der Xanthine zu 1-substituierten Imidazolderivaten als Voraussetzung für eine positive Farbreaktion anzunehmen ist. Dies erklärt auch das Ausbleiben der Reaktion bei dem ebenfalls 7-substituierten Theobromin, das in Alkali nicht das „Theobromidin“ bildet, sondern unter drastischen Bedingungen in kleinere Bruchstücke aufgespalten wird.

Theophyllin führte in Übereinstimmung mit der Literatur [3] zu keiner Blaufärbung, die Reaktionslösung färbte sich aber schwach rosa. Mit Theophyllidin (**4**) trat ebenfalls keine Reaktion ein.

Auch bei der Umsetzung nach den von Wachsmuth [3] beschriebenen Bedingungen werden dieselben Ergebnisse erhalten. Die UV/VIS-Spektren der Lösungen zeigen für die 7-substituierten Derivate ein Maximum zwischen 607 und 610 nm. Aber auch die Spektren der Theophyllin- bzw. Theophyllidin-Reaktionslösung weisen ein Maximum mit einer geringeren Intensität im sichtbaren Bereich bei 535 nm auf. Da alle Komponenten dieser Umsetzung sowie das Zwischenprodukt **5** unter 500 nm absorbieren, scheint die Reaktion grundsätzlich auch hier stattzufinden. Die UV/VIS-Absorption des entstehenden Produkts ist aber relativ intensitätsschwach und liegt nicht mehr im „Blaubereich“.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [2]. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [4].

3.2. Umsetzung der Imidazolbasen mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (AV 1)

A: Die angegebene Menge der Imidazolbase wird in ca. 50 ml Methanol gelöst, mit der angegebenen Menge der β -Dicarbonylverbindung und des Aldehyds sowie der angegebenen Säure versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, in Methanol oder Ethanol aufgekocht und heiß filtriert. Der Rückstand wird getrocknet (entspricht Vorschrift 1 des theoretischen Teils).

B (wasserfreies Milieu): Die angegebene Menge der Imidazolbase wird in ca. 50 ml abs. Acetonitril gelöst, mit der β -Dicarbonylverbindung, Aldehyd und 1 N HClO₄/Eisessig versetzt. Der Ansatz wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abgetrennt, die Kristallisation evtl. durch Zusatz von Methanol vervollständigt.

3.3. Umsetzung der Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumsalze mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (AV 2)

A: Die Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumverbindung wird in ca. 30 ml Methanol gelöst, mit einem mindestens doppelten Überschuß *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) sowie Säure versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie AV 1, A.

B (wasserfreies Milieu): Die Imidazo[1,5-*a*]pyrimidiniumverbindung wird in ca. 30 ml abs. Acetonitril gelöst, mit Aldehyd und 1 N HClO₄/Eisessig versetzt und 6 h erhitzt. Aufarbeitung wie AV 1, A.

3.4. 2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-1,4-dimethyl-8-(*N*-methylcarbomyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-perchlorat/4-[2-(4-Dimethylaminophenyl)-ethenyl]-1,2-dimethyl-8-(*N*-methylcarbomyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-perchlorat (6A/6B)

A: Nach AV 2, A: 0,75 g (2,35 mmol) 1,2,4-Trimethyl-8-(*N*-methylcarbomyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-perchlorat (**5** · ClO₄) [2], 1,0 g (6,70 mmol) *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**), 0,5 mol (5,8 mmol) 70 proz. HClO₄. B: 1,0 g (6,5 mmol) Theophyllidin (**3**) werden mit 0,98 g (9,79 mmol) Acetylaceton (**1**) und 1 ml 70 proz. HClO₄ in 40 ml Methanol zum Sieden erhitzt. Langsam wird eine methanolische Lösung von 0,97 g (6,5 mmol) **2** zuge- troffen und 6 h erhitzt. Der Niederschlag wird abgetrennt. Braungrünes Pulver aus Methanol. Schmp. 260 °C (Zers.) Ausb. A: 0,8 g (75%); B: 2,2 g (75%). Die Zuordnung der Konstitutionsisomeren A und B ist austauschbar. IR (KBr) 3415, 3046, 2920, 1653, 1615, 1574, 1520 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,27 (s, 0,4 H, 6-H **6B**); 8,69–8,60 (q' + s, 1,6 H, 6-H **6A**, H₃CNHCO, aust.); 8,36 (d, 0,4 H, 2'-H **6B**, ¹J' = 13,5); 8,29 (d, 0,6 H, 2'-H **6A**, ¹J' = 14,5); 7,87–7,74 (m, 3 H, 3-H; 4'-H **6A**, 4'-H **6B**, 8'-H **6A**, 8'-H **6B**); 7,53 (d, 0,4 H, 1'-H **6B**, ³J = 15,3); 7,23 (d, 0,6 H, 1'-H **6A**, ³J = 15,1); 6,85 (d, 0,8 H, 5'-H **6B**, 7'-H **6B**, ¹J' = 7,2); 6,81 (d, 1,2 H, 5'-H **6A**, 7'-H **6A**, ¹J' = 8,7); 4,53 (s, 1,8 H, 1-CH₃ **6A**); 4,43 (s, 1,2 H, 1-CH₃ **6B**); 3,24–3,0 (2s, 6 H, N(CH₃)₂ **6A** und **6B**); 2,83 (d, 3 H, H₃CNHCO **6A** und **6B**, ³J = 5,7, nach Aust. s); 2,80 (s, 1,8 H, 2-CH₃ **6A**); 2,77 (s, 1,2 H, 4-CH₃ **6B**). Die Aufnahme des ¹³C-NMR (DMSO-d₆) erforderte eine extrem lange Meßzeit und ließ folgende Charakterisierung zu: δ (ppm) = 161,77 (C=O); 158,86/155,92 (C-8a?); 153,84/153,73 (C-6'A*); 153,04/152,82 (C-6'B*); #152,56/#150,76 (C-2'); 148,33/145,58 (C-2); #133,28/#133,05 (C-4'); #132,22/#131,88 (C-8'); 130,10/129,66 (C-4); #127,21/126,43 (C-6); 122,23/120,44 (C-3'A*); 119,78/119,46 (C-3'B*); #112,13/#112,06/#111,88 (C-5', C-7'); #108,17/#105,73 (C-1'); #105,07/#102,01 (C-3); #41,20/#41,12 (1-CH₃); #26,17 (H₃CNHCO); #20,90 (2-CH₃); #17,87 (4-CH₃). * Die Zuordnung ist austauschbar, die mit # gekennzeichneten Signale sind im DEPT-Experiment als Methyl- bzw. Methinkohlenstoffe zu erkennen. Zwischen 40,7 ppm und 38,2 ppm werden die Signale der Dimethylaminogruppen vom DMSO-Signal überlagert. UV/VIS (MeOH): λ_{\max} = 270 (4,10), 320 (3,94), 563 (4,75). C₂₀H₂₄N₅O⁺ClO₄⁻ (449,9)

3.5. 3-(4-Dimethylaminobenzyliden)-2,4-pentandion (7)

A: 2,0 g (19,9 mmol) Acetylaceton (**1**) und 3,0 g (20,1 mmol) *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (**2**) werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 2,5 ml (29 mmol) 70 proz. HClO₄ versetzt. Nach 3 h wird die Lösung einrotiert und zur Abtrennung nicht umgesetzter Edukte sc aufgearbeitet (Kieselgelsäule: l = 30 cm, \varnothing = 5 cm, Diisopropylether). B: 0,25 g (2,5 mmol) **1** und 0,37 g (2,5 mmol) **2** werden mit 1 Tropfen Diethylamin versetzt und 12 h auf 60–80 °C erwärmt. Anschließend wird wie bei A aufgearbeitet. Gelbe Kristalle aus Diisopropylether. Schmp. 104 °C (Lit. [5] 95 °C). Rf = 0,23 (Diisopropylether). Ausb. A: 0,5 g (11%), B: 0,15 g (26%). IR (KBr): 3092, 3034, 2990, 2914, 2825, 1701, 1640, 1611, 1591, 1530 cm⁻¹. MS (130 °C): m/z (%) = 213 (63; M⁺), 216 (46), 188 (13), 174 (96), 158 (8), 146 (46), 144 (38), 131 (17), 125 (15), 103 (11), 91 (8),

77 (23), 43 (100). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7,50 (s, 1H, C=CH); 7,31 (d', 2H, 2'-H, 6'-H, 'J' = 9,0 Hz); 6,74 (d', 2H, 3'-H, 5'-H, 'J' = 9,0 Hz); 2,99 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,35 (s, 3H, COCH₃); 2,26 (s, 3H, COCH₃). UV/VIS (CH₃OH): λ_{max} = 251 (3,97), 326 sh (3,68), 391 (4,48). C₁₄H₁₇NO₂ (231,3)

3.6. 2,4-Bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1,7-dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (9 · 2 ClO₄)

A: Nach AV 1, A (Lit. [1]): 1,5 g (8,9 mmol) Coffein (4), 3,0 g (29,9 mmol) Acetylaceton (1), 3,75 g (25,1 mmol) *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (2), 2 ml 70 proz. HClO₄. B) nach AV 1, B: 1,5 g (8,9 mmol) 4, 3,0 g (29,9 mmol) 1, 3,75 g (25,1 mmol) 2, 18 ml (18 mmol) 1 N HClO₄/Eisessig. C: Nach AV 2, B: 0,78 g (1,8 mmol) 1,2,4,7-Tetramethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (8 · 2 ClO₄), 0,75 g (5 mmol) 2, 3,6 mmol (1 N HClO₄/Eisessig. Braunes Pulver aus Methanol. Schmp. 276 °C (Lit. [1] 276–279 °C). Ausb. A: 2,7 g (44%); B: 0,4 g (6%); C: 0,44 g (35%). IR (KBr): 3428, 3076, 2922, 2810, 1674, 1615, 1571, 1514, 1156, 1102 cm⁻¹. EI-MS (230 °C): *m/z* (%) = 254 (6), 253 (3), 240 (3), 179 (3), 168 (3), 135 (78), 134 (100), 121 (49), 120 (56), 119 (21), 118 (21), 107 (15), 106 (20), 91 (35), 79 (11), 77 (27), 65 (20), 57 (13), 51 (22). FAB-MS (Matrix: *m*-Nitrobenzylalkohol): *m/z* (%) = 595 (67; M⁺ + ClO₄), 496 (81; Dikation, M²⁺), 495 (100, M⁺-1), 481 (100, M⁺-CH₃), 391 (89), 380 (10), 365 (12), 364 (16), 357 (20). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10,49 (s, 1H, 6-H); 9,18 (q, 1H, H₃CNHCO, ³J = 4,6, aust.); 8,56 (d, 1H, 2'-H, ³J = 14,7); 8,43 (d, 1H, 2''-H, ³J = 15,0); 8,16 (s, 1H, 3-H); 7,96 (d', 2H, 4'-H, 8'-H, 'J' = 8,8); 7,82 (d', 2H, 4''-H, 8''-H, 'J' = 8,8); 7,30 (d, 1H, 1'-H, ³J = 15,0); 7,24 (d, 1H, 1''-H, ³J = 14,7); 6,94 (q', 4H, 5'-H, 5''-H, 7'-H, 7''-H, 'J' = 8,8); 4,08 (s, 3H, 7-CH₃); 3,90 (s, 3H, 1-CH₃); 3,20 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,15 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,94 (d, 3H, H₃CNHCO, ³J = 4,6, nach Aust. s). UV/VIS (CH₃OH): λ_{max} = 247 (4,22), 298 (4,15), 376 (4,24), 434 (4,19), 550 (4,53), 728 (4,69); (0,1 N HCl): 242 (4,19) 298 (4,16), 390 (4,19), 432 sh (4,05), 638 (4,76); (1 N HCl): 242 sh (4,19), 295 (4,19), 354 sh (4,03), 411 (4,33), 634 (4,55). C₃₀H₃₆N₆O₂²⁺ · 2 ClO₄⁻ (695,6)

3.6.1. 2,4-Bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1,7-dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-bis(hydrogensulfat) (9 · 2 HSO₄)

Nach AV 1, A: 0,5 g (2,97 mmol) 3, 1,0 g (9,99 mmol) 1, 1,25 g (8,38 mmol) 2, 0,45 ml (8,1 mmol) konz. H₂SO₄. Braunes Pulver aus Methanol. Schmp. 233 °C. Ausb. 1,4 g (65%). C₃₀H₃₆N₆O₂²⁺ · 2 HSO₄⁻ · 2 H₂O (726,8)

3.6.2. 2,4-Bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1,7-dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-bis(tetrafluorborat) (9 · 2 BF₄)

Nach AV 1, A: 1,5 g (8,9 mmol) 3, 3,0 g (29,9 mmol) 1, 3,75 g (25,1 mmol) 2, 2 ml (9,8 mmol) 35 proz. HBF₄. Braunes Pulver aus Ethanol. Schmp. 275–277 °C (Zers.). Ausb. 1,1 g (18%). ¹³C-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 157,86 (C=O); 156,97 (C-8a?); 155,79 (C-6', C-6''); 154,31/149,57 (C-2', C-2''); 143,57 (C-2?); 135,97/134,12 (C-4', C-4'', C-8', C-8''); 131,61 (C-4?); 128,37 (C-6); 124,70/124,22 (C-3', C-3''); 116,14 (C-8?); 114,50/114,13 (C-5', C-5''); C-7', C-7''); 108,93/105,95 (C-1', C-1''); 101,70 (C-3); 41,44 (N(CH₃)₂); 41,20 (N(CH₃)₂); 40,35 (1-CH₃); 38,42 (7-CH₃); 28,05 (H₃CNHCO). Die Zuordnung der Methyl- und Methinprotonen konnte paarweise durch ¹H-¹³C-korrelierte und DEPT-Spektren sowohl in DMSO-*d*₆ als auch in CD₃CN gesichert werden. C₃₀H₃₆N₆O₂²⁺ · 2 BF₄⁻ (670,3)

3.7. 2,4-Bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1,7-dimethyl-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (13 · 2 ClO₄)

Nach AV 1, A: 0,6 g (3,38 mmol) Methyl-4-methylamino-imidazol-5-carbonsäure-Natriumsalz (11), 1,0 g (9,99 mmol) 1, 1,25 g (8,4 mmol) 2, 1 ml 70 proz. HClO₄. Braunes Pulver aus Methanol. Schmp. 279 °C. Ausb. 0,9 g (41%). IR (KBr): 3421, 3075, 2918, 2814, 1667, 1616, 1574, 1518 cm⁻¹. MS: *m/z* (%) = 135 (61), 134 (69), 121 (88), 120 (100), 119 (18), 118 (18), 107 (61), 106 (78), 93 (25), 91 (49), 79 (29), 77 (54), 67 (9), 65 (38), 63 (12), 60 (7), 56 (5), 52 (22), 51 (37), 50 (23), 44 (60). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10,41 (s, 1H, 6-H); 8,53 (d, 1H, 2'-H, ³J = 15,0); 8,41 (d, 1H, 2''-H, ³J = 15,3); 8,39 (d', 1H, 8-H, 'J' = 1,4); 8,14 (s, 1H, 3-H); 7,93 (d', 2H, 4'-H, 8'-H, 'J' = 9,1); 7,81 (d', 2H, 4''-H, 8''-H, 'J' = 8,9); 7,30 (d, 1H, 1'-H, ³J = 15,3); 7,26 (d, 1H, 1''-H, ³J = 15,0); 6,92 (d', 2H, 5'-H, 7'-H, 'J' = 9,1); 6,91 (d', 2H, 5''-H, 7''-H, 'J' = 8,9); 4,17 (s, 3H, 7-CH₃); 4,04 (s, 3H, 1-CH₃); 3,17 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,14 (s, 6H, N(CH₃)₂). C₂₈H₃₃N₅²⁺ · 2 ClO₄⁻ · 0,5 H₂O (647,5)

3.8. 1,7-Dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-2,4-bis-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethenyl]-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (16 · 2 ClO₄)

Nach AV 1 A: 1,5 g (8,92 mmol) 3, 3,0 g (3 mmol) 1, 4,9 g (25 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (14), 2 ml 70 proz. HClO₄. Braunes Pulver aus Methanol. Schmp. 270 °C. Ausb. 4,8 g (68%). IR (KBr): 3424, 3065, 2944, 2840, 1682, 1645, 1602, 1574, 1500 cm⁻¹. MS: *m/z* (%) = 212 (0,2), 196 (0,5), 192 (0,6), 181 (0,8), 179 (0,6), 174 (0,6), 168 (2), 164 (1), 163 (0,7), 151 (0,7), 149 (1), 147 (0,6), 138 (1), 135 (1), 134 (1), 125 (1,2), 123 (1), 119 (1), 110 (3), 109 (3), 100 (3), 93 (5), 83 (7), 69 (8), 67 (18), 57 (46), 52 (34), 50 (77), 44 (100). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10,67 (s, 1H, 6-H); 9,31 (q, 1H, H₃CNHCO, ³J = 4,7, aust.); 8,69 (d, 1H, 2'-H, ³J = 15,5); 8,57 (d, 1H, 2''-H, 'J' = 13,1); 8,54 (s, 1H, 3-H); 7,74 (d, 1H, 1'-H, ³J = 15,5); 7,69 (d, 1H, 1''-H, ³J = 15,5); 7,43 (s, 2H, arom. H); 7,31 (s, 2H, arom. H); 4,22 (s, 3H, 7-CH₃); 4,21 (s, 3H, 1-CH₃); 3,94 (s, 12H, 4 × *m*-OCH₃); 3,83 (s, 3H, *p*-OCH₃); 3,82 (s, 3H, *p*-OCH₃); 2,98 (d, 3H, H₃CNHCO, ³J = 4,7, nach Aust. s). UV (CH₃OH): λ_{max} = 316 (4,41). C₃₂H₃₈N₄O₇²⁺ · 2 ClO₄⁻ (789,6)

3.8.1. 1,7-Dimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-2,4-bis-(4-phenyl-1,3-butadienyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (17 · 2 ClO₄)

Nach AV 1, A: 0,5 g (2,97 mmol) 3, 1,0 g (9,99 mmol) 1, 1,2 g (9,08 mmol) Zimtaldehyd (15), 1 ml 70 proz. HClO₄. Braunes Pulver aus Methanol. Schmp. 275 °C (Zers.). Ausb. 1,8 g (92%). IR (KBr): 3423, 3134, 3054, 1682, 1645, 1599, 1544, 1496, 1576 cm⁻¹. MS: *m/z* (%) = 168 (2), 129 (3), 115 (3), 105 (8), 104 (13), 103 (7), 102 (9), 100 (20), 91 (9), 85 (11), 83 (66), 77 (22), 69 (20), 67 (63), 57 (68), 56 (20), 51 (54), 50 (40), 44 (100). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10,58 (s, 1H, 6-H); 9,27 (q, 1H, H₃CNHCO, ³J = 4,7, aust.); 8,62 (dd, 1H, olefin. H, 'J' = 14,5, 'J' = 14,4); 8,46 (t', 2H, 3-H; olefin. H); 7,8–7,2 (m, 16H, 10 arom. H; 6 olefin. H); 4,17 (s, 3H, 7-CH₃); 4,06 (s, 3H, 1-CH₃); 2,97 (d, 3H, H₃CNHCO, ³J = 4,7, nach Aust. s). UV/VIS (CH₃OH): λ_{max} = 245 (4,29), 282 (4,51), 323 (4,56), 396 sh (4,24), 538 (3,68). C₃₀H₃₀N₄O₂²⁺ · 2 ClO₄⁻ (661,5)

3.9. 2,4-Bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-7-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (18 · 2 ClO₄)

Nach AV 1, A: 0,25 g (1,26 mmol) Etofyllidin [2], 0,40 g (3,99 mmol) 1, 0,6 g (4,0 mmol) 2, 0,3 ml (3,5 mmol) 70 proz. HClO₄. Braunes Pulver aus Ethanol. Schmp. 237–240 °C (Zers.). Ausb. 0,7 g (76%). IR (KBr): 3420, 3079, 2922, 2809, 1670, 1639, 1615, 1570, 1520 cm⁻¹. MS (220 °C): *m/z* (%) = 282 (0,8), 276 (2), 254 (2), 253 (2), 232 (0,8), 231 (2), 222 (0,8), 210 (2), 204 (0,6), 190 (2), 189 (4), 188 (2), 174 (9), 165 (2), 149 (20), 148 (23), 135 (65), 134 (100), 122 (17), 121 (27), 120 (28), 118 (22), 105 (9), 91 (24), 77 (22), 65 (14), 51 (12). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10,51 (s, 1H, 6-H); 9,22 (q, 1H, H₃CNHCO, ³J = 4,8, aust.); 8,58 (d, 1H, 2'-H, ³J = 14,9); 8,45 (d, 1H, 2''-H, ³J = 15,2); 8,18 (s, 1H, 3-H); 7,96 (d', 2H, 4'-H, 8'-H, 'J' = 9,0); 7,86 (d', 2H, 4''-H, 8''-H, 'J' = 9,0); 7,40 (d, 1H, 1'-H, ³J = 15,2); 7,24 (d, 1H, 1''-H, ³J = 14,9); 6,95 (d', 2H, 5'-H, 7'-H, 'J' = 9,0); 6,93 (d'', 2H, 5''-H, 7''-H, 'J' = 9,0); 5,35 (s' br, 1H, CH₂-CH₂-OH, aust.); 4,49 (s' br, 2H, CH₂-CH₂-OH); 3,89 (s, 3H, 1-CH₃); 3,86 (s' br, 2H, CH₂-CH₂-OH); 3,20 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,15 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,93 (d, 3H, H₃CNHCO, ³J = 4,8, nach Aust. s). * Die Zuordnung ist austauschbar. UV/VIS (CH₃OH): λ = 265 (4,23), 284 sh (4,19), 374 (4,24), 447 sh (4,24), 482 sh (4,35), 562 (4,70), 737 (4,41). C₃₁H₃₈N₆O₂²⁺ · 2 ClO₄⁻ (725,6)

3.9.1. 7-(2,3-Dihydroxypropyl)-2,4-bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1-methyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (19 · 2 ClO₄)

Nach AV 1, A: 0,25 g (1,10 mmol) Diprophyllidin [2], 0,3 g (3,0 mmol) 1, 0,45 g (3,02 mmol) 2, 0,2 ml (2,3 mmol) 70 proz. HClO₄. Braunes Pulver aus Ethanol. Schmp. 239 °C (Zers.). Ausb. 0,42 g (51%). IR (KBr): 3418, 3078, 2922, 2809, 1674, 1646, 1614, 1573, 1516 cm⁻¹. MS (250 °C): *m/z* (%) = 254 (0,6), 240 (0,5), 226 (1), 225 (1,7), 210 (2,2), 189 (1,6), 174 (1,8), 169 (1,8), 168 (1,8), 163 (1,6), 155 (6), 149 (6), 148 (7), 141 (5), 140 (5), 135 (46), 134 (100), 121 (88), 105 (56), 93 (40), 79 (52), 77 (5), 67 (16), 51 (44), 44 (28). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10,53 (s, 1H, 6-H); 9,22 (q, 1H, H₃CNHCO, ³J = 4,7, aust.); 8,58 (d, 1H, 2'-H, ³J = 14,9); 8,45 (d, 1H, 2''-H, ³J = 15,1); 8,18 (s, 1H, 3-H); 7,96 (d', 2H, 4'-H, 8'-H, 'J' = 9,0); 7,86 (d', 2H, 4''-H, 8''-H, 'J' = 9,0); 7,41 (d, 1H, 1'-H, ³J = 15,1); 7,24 (d, 1H, 1''-H, ³J = 14,9); 6,96 (d', 2H, 5'-H, 7'-H, 'J' = 9,0); 6,92 (d', 2H, 5''-H, 7''-H, 'J' = 9,0); 5,52 (d, 1H, CH₂-CHOH-CH₂OH, ³J = 4,6, aust.); 5,07 (s br, 1H, CH₂-CHOH-CH₂OH, aust.); 4,65 (d', 1H, 1''-H_A, ²J_{A/B} = 12,9); 4,25 (dd, 1H, 1''-H_B, ²J_{A/B} = 12,9, ³J_{B/M} = 9,3); 3,90 (s, 4H, 1-CH₃ und 2''-H_M); 3,53–3,41 (m, 2H, 3'''-H₂); 3,20 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,15 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2,92 (d, 3H, H₃CNHCO, ³J = 4,7, nach Aust. s). UV/VIS (CH₃OH): λ_{max} = 274 (4,16), 369 (4,13), 478 (4,44), 572 (4,82), 732 (4,07). C₃₂H₄₀N₆O₃²⁺ · 2 ClO₄⁻ (755,6)

3.9.2. 7-(2-Acetoxyethyl)-2,4-bis-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethenyl]-1-methyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat (**20** · 2 ClO₄)

Nach AV 2, A: 0,2 (0,4 mmol) 7-(2-Acetoxyethyl)-1,2,4-trimethyl-8-(*N*-methylcarbamoyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrimidinium-diperchlorat [2], 0,16 g (1,1 mmol) **2**, 1 ml (1 mmol) 1 N HClO₄/Eisessig. Braunes Pulver aus Ethanol. Schmp. 205 °C (Zers.). Ausb. 0,2 g (66%). IR (KBr): 3444, 3040, 2923, 1741, 1674, 1617, 1573, 1520 cm⁻¹. MS (200 °C): *m/z* (%) = 254 (0,5), 240 (1), 210 (0,4), 207 (0,7), 165 (2), 135 (60), 134 (100), 121 (30), 120 (40), 91 (28), 77 (26), 65 (17), 57 (10), 51 (12). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10,55 (s, 1 H, 6-H); 9,21 (q, 1 H, H₃CNHCO, ³J = 4, 6, aust.); 8,58 (d, 1 H, 2'-H, ³J = 14, 9); 8,43 (d, 1 H, 2''-H, ³J = 15, 2); 8,18 (s, 1 H, 3-H); 7,97 (d', 2 H, 4'-H, 8'-H, ¹J' = 9, 0); 7,82 (d', 2 H, 4''-H, 8''-H, ¹J' = 8, 9); 7,28 (t', 2 H, 1'-H, 1''-H, ³J = 14, 9, ³J = 15, 2); 6,96 (d', 2 H, 5''-H, 7''-H, ¹J' = 8, 9); 6,94 (d', 2 H, 5'-H, 5''-H, ¹J' = 9, 0); 4,75 (s br, 2 H, CH₂-CH₂-OR); 4,48 (s br, 2 H, CH₂-CH₂-OR); 3,89 (s, 3 H, 1-CH₃); 3,20 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 3,15 (s, 6 H, N(CH₃)₂); 2,94 (d, 3 H, H₃CNHCO, ³J = 4, 6, nach Aust. s); 2,03 (s, 3 H, OCO-CH₃). UV/VIS (CH₃OH): λ_{max} = 260 (4,38), 289 sh (4,18), 382 (4,01), 436 (4,08), 556 (4,44), 739 (4,63).
C₃₃H₄₀N₆O₅²⁺ · 2 ClO₄⁻ (767, 6)

Den Herren Dr. C. Wünsche und Dr. P. Schmitt, Bayer AG Wuppertal, danken wir für die Aufnahme von FAB-Massenspektren und korrelierten NMR-Spektren, und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 Rehse, K.; Siemann, U.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 180 (1980)
- 2 Möhrle, H.; Wirtz, M.: Pharmazie **54**, 115 (1999)
- 3 Wachsmuth, H.; van Koeckhoven, L.: J. Pharm. Belg. **14**, 79 (1939)
- 4 Wirtz, M.: Diss. Univ. Düsseldorf 1994
- 5 Sachs, F.; Lewin, W.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **35**, 3569 (1902)

Eingegangen am 15. Juni 1998
Angenommen am 15. Juli 1998

Prof. Dr. H. Möhrle
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf