

275. Hans Priewe und Alexander Poljak: 8-Hydrazino-purine und ihre Überführung in Pyrazolone

[Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG., Berlin-West.

Leiter: Prof. Dr. Karl Junkmann]

(Eingegangen am 9. September 1955)

*Herrn Professor Dr. Dr. h. c., Dr. h. c. Walter Schoeller
zum 75. Geburtstag gewidmet*

Durch Umsetzung der 8-Chlor-Verbindungen von Coffein, Theophyllin, Theobromin und Paraxanthin mit Hydrazinhydrat wurden die 8-Hydrazino-purine erhalten. Über die Acetessigester-hydrazone dieser Verbindungen wurden Pyrazolone und einige weitere Derivate hergestellt.

Im Rahmen unserer Arbeiten über heterocyclische Hydrazine stellten wir die 8-Hydrazino-Verbindungen von Coffein (I), Theophyllin (II), Theobromin (III) und Paraxanthin (IV) aus den entsprechenden 8-Chlor-purinen durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat dar. 8-Hydrazino-Derivate der Purinreihe waren unseres Wissens bisher nicht bekannt, bis auf die von M. Polonovski, M. Pesson und R. Zelnik¹⁾ erst kürzlich beschriebene Umsetzung des 7-Acetonyl-8-brom-theophyllins mit Hydrazinhydrat zu einem Triazinopurin.

Während die Umsetzung der 8-Chlor-Verbindungen des Coffeins, Theobromins und Paraxanthins mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung sehr leicht und in guter Ausbeute die entsprechenden 8-Hydrazino-Verbindungen lieferte, bildete sich bei der Reaktion von 8-Chlor-theophyllin mit Hydrazinhydrat lediglich das Hydrazinsalz. Dies ist wohl durch die benachbarte saure NH-Gruppe in 7-Stellung zu erklären. Diese mußte daher zunächst in geeigneter Weise maskiert werden, was uns auf einfachstem Wege dadurch gelang, daß wir das 7¹.8-Dichlor-coffein mit überschüssigem Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung in Reaktion brachten. Hierbei wurde nicht nur das Halogen in 8-Stellung durch die Hydrazino-Gruppe ersetzt, vielmehr wurde gleichzeitig die Chlormethyl-Gruppe in 7-Stellung verseift und als Formaldehyd abgespalten, der auch qualitativ nachgewiesen werden konnte.

Die so erhaltenen Hydrazine zeigten eine Reihe interessanter Farbreaktionen, die im Falle von Verbindung I näher untersucht wurden. Mit Eisen(III)-Salzen entstand aus I in saurer Lösung eine sehr intensive Rotfärbung, die mit Chloroform ausschüttelbar war. Die Empfindlichkeit dieser Reaktion betrug ca. 10 γ Fe³⁺/ccm. Die Oxydation von I mit Eisen(III)-chlorid in salzsaurer Lösung führte im wesentlichen zu 8-Chlor-coffein und Coffein. Die chloroformlösliche rote Substanz war so fest an das Coffein adsorbiert, daß sie auch chromatographisch nicht vollständig abgetrennt werden konnte. In schwefelsaurer Lösung entstand dagegen neben dem gleichen roten Farbstoff nur Coffein.

In alkalischer Lösung, insbesondere in Anwesenheit von Triäthanolamin, erleidet I Autoxydation unter Bildung intensiv blau gefärbter Lösungen.

Das nach wiederholter Chromatographie in Benzol an Aluminiumoxyd und Elution mit Chloroform schließlich erhaltene Produkt mit weitgehender Anreicherung an roter Substanz gab bei der Elementaranalyse immer noch die Werte für Coffein. Da auch das

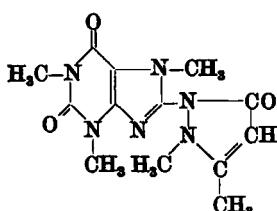
¹⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 236, 2519 [1953].

IR-Spektrum annähernd identisch mit dem des Coffeins ist, liegt vermutlich das bisher nicht beschriebene Dicoffeinyln-(8.8') vor, was aber nicht näher untersucht wurde.

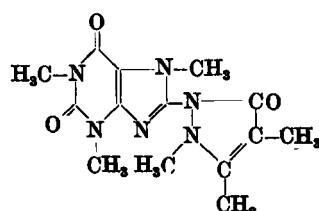
Die Umsetzung der 8-Hydrazino-purine (I–IV) zu den entsprechenden 1-Purino-pyrazolonen (IX–XII) erfolgte analog der klassischen Knorrschen Pyrazolonsynthese, wobei die intermediären Acetessigester-hydrazone (V–VIII) in jedem Falle isoliert wurden.

	R'	R''	R'''	
I:	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
II:	CH ₃	CH ₃	H	
III:	H	CH ₃	CH ₃	
IV:	CH ₃	H	CH ₃	
V:	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
VI:	CH ₃	CH ₃	H	
VII:	H	CH ₃	CH ₃	
VIII:	CH ₃	H	CH ₃	
IX:	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
X:	CH ₃	CH ₃	H	
XI:	H	CH ₃	CH ₃	
XII:	CH ₃	H	CH ₃	
XIII:	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
XIV:	CH ₃	CH ₃	H	
XV:	H	CH ₃	CH ₃	
XVI:	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
XVII:	CH ₃	CH ₃	H	
XVIII:	H	CH ₃	CH ₃	

Überdies wurde versucht, in Anlehnung an die Antipyrinsynthese, das Coffeinyln-pyrazolon (IX) zu methylieren. Hierbei bildete sich das gewünschte 1-[Coffeinyln-(8)]-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (IXa) in nur untergeordneter Menge. Daneben entstand eine schwerlösliche Substanz, der wir auf Grund der analytischen Daten und des IR- und UV-Spektrums die Konstitution IXb zuordnen.



IXa



IXb

Weiterhin wollten wir in der Reihe der Pyrazolone (IX–XII) über die 4-Isonitroso-Verbindungen (XIII–XV), die ohne Schwierigkeiten quantitativ erhalten wurden, zu den entsprechenden 4-Amino-pyrazolonen gelangen. Die Hydrierung der Isonitroso-Verbindungen, sowie auch deren Reduktion mittels Natriumdithionits, die über die intensiv rot gefärbten Azo-Verbindungen führte, lieferte jedoch die symmetrischen Hydrazo-Verbindungen (XVI–XVIII), die sich bisher nicht zu den entsprechenden Aminen weiter spalten ließen.

Schließlich oxyderten wir *N,N'*-Bis-[1-(coffeinyl-(8))-5-oxy-3-methyl-pyrazolyl-(4)]-hydrazin (XVI) mit Natriumhypobromit zum Natriumsalz der entsprechenden Azo-Verbindung, dessen tiefrote wäßrige Lösung schon in Konzentrationen um 1 % hochviscose Gele bildete.

Beschreibung der Versuche

Alle Substanzen wurden zur Analyse bei ca. 110°/14 Torr über Diphosphorpentoxid getrocknet. Insbesondere die symm. Hydrazino-Derivate binden Hydratwasser sehr fest. Alle Schmpp. sind unkorrigiert. Bei der Mikro-Stickstoff-Bestimmung nach Dumas wurden in der ganzen Stoffklasse durchweg zu niedrige Werte gefunden, interessanterweise mit Ausnahme aller Paraxanthin-Derivate.

8-Hydrazino-coffein (I): 5.0 g 8-Chlor-coffein wurden mit 50 ccm Alkohol und 25 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat auf dem Dampfbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es erfolgte sofort eine kräftige Reaktion, unter Aufschäumen erstarrte der Kolbeninhalt zu einem voluminösen Kristallbrei. Zur Beendigung der Umsetzung wurde weitere 30 Min. erhitzt und nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser und Alkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (92% d.Th.); Schmp. 285° (Zers.).

$C_8H_{12}O_2N_6$ (224.2) Ber. C 42.86 H 5.36 N 37.47 Gef. C 42.96 H 5.77 N 36.82

8-Hydrazino-theophyllin (II): 13.0 g 7¹.8-Dichlor-coffein wurden unter Erwärmen in 200 ccm Methanol gelöst und bei etwa 60° 30 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat zugesetzt. Unter exothermer Reaktion fiel ein weißer krist. Niederschlag aus, der nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser und wenig Alkohol gewaschen und aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert wurde. Ausb. 8.0 g (77% d.Th.); Schmp. 325° (Zers.).

$C_7H_{10}O_2N_6$ (210.2) Ber. C 40.00 H 4.76 N 39.96 Gef. C 39.85 H 4.49 N 37.02

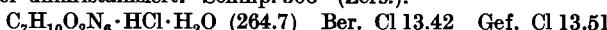
Das Hydrochlorid wurde durch kurzes Kochen mit alkohol. Salzsäure quantitativ erhalten. Schmp. 198–199° (Zers.).

$C_7H_{10}O_2N_6 \cdot HCl$ (246.7) Ber. Cl 14.40 Gef. Cl 14.59

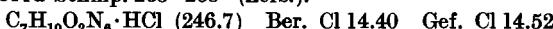
8-Hydrazino-theobromin (III): 5.0 g 8-Chlor-theobromin wurden mit 50 ccm Alkohol und 20 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat auf dem Dampfbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 15 Min. erstarrte der Kolbeninhalt fast vollständig. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 30 Min. weiter erhitzt. Nach dem Absaugen wurde zur Entfernung geringer Mengen nichtumgesetzten 8-Chlor-theobromins in verd. Salz-

säure gelöst, filtriert und mit verd. Natronlauge neutralisiert. Aus dem Filtrat fiel hierbei das reine III aus. Ausb. 4.5 g (92% d.Th.); Schmp. 290° (Zers.).

Da die Base in allen üblichen Lösungsmitteln unlöslich war, wurde sie durch kurzes Erwärmen mit alkohol. Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und dieses aus Methanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 306° (Zers.).



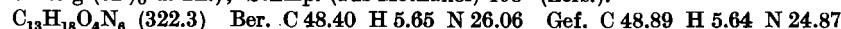
8-Hydrazino-paraxanthin (IV): Dargestellt aus 8-Chlor-paraxanthin analog III. Hydrochlorid Schmp. 265–268° (Zers.).



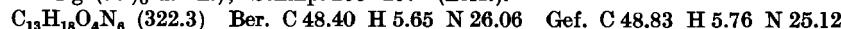
Acetessigester-[coffeinyl-(8)-hydrazon] (V): 4.5 g I wurden mit 50 ccm Alkohol und 2.9 g Acetessigester unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 20 Min. war alles gelöst. Daraufhin wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt. Es blieb ein brauner Sirup zurück, der bald erstarrte. Aus Benzol mit Ligroin umgefällt, Schmp. 132–134°. Ausb. 5.1 g (75% d.Th.).



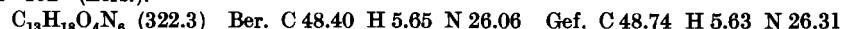
Acetessigester-[theophyllinyl-(8)-hydrazon] (VI): 2.0 g II wurden mit 5 ccm Acetessigester und 2 ccm Eisessig in 50 ccm Alkohol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 20 Min. war alles gelöst. Beim Erkalten kristallisierte das Hydrazon. Ausb. 2.5 g (82% d.Th.); Schmp. (aus Methanol) 198° (Zers.).



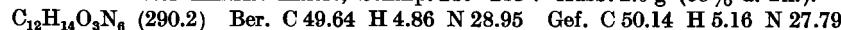
Acetessigester-[theobrominyl-(8)-hydrazon] (VII): 2.1 g III wurden mit 5 ccm Acetessigester und 5 ccm Eisessig in 50 ccm Wasser zum Sieden erhitzt. Die Substanz ging sofort in Lösung, es setzte jedoch schon in der Hitze Kristallisation ein. Nach dem Erkalten wurde das Hydrazon abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 3.1 g (96% d.Th.); Schmp. 206–207° (Zers.).



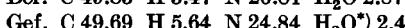
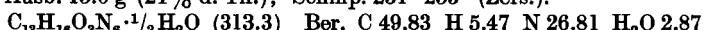
Acetessigester-[paraxanthinyl-(8)-hydrazon] (VIII): 20.0 g IV wurden mit 300 ccm Methanol, 25 ccm Eisessig und 50 ccm Acetessigester 20 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten erstarrte die Lösung zu einer steifen Gallerte, die beim Verreiben etwas krümelig wurde. Nach dem Absaugen wurde auf Ton abgepreßt und aus 1500 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.0 g (19.5% d.Th.); Schmp. 190–192° (Zers.).



1-[Caffeinyl-(8)]-3-methyl-pyrazolon-(5) (IX): 3.4 g V wurden mit 0.4 g Natriumhydroxyd in 40 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit trockenem Äther das Natriumsalz des Pyrazolons gefällt (2.5 g); dieses wurde in 50 ccm Wasser gelöst und mit überschüss. Essigsäure das freie Pyrazolon gefällt. Aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 216–218°. Ausb. 2.0 g (68% d.Th.).



1-[Caffeinyl-(8)]-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (IXa): 60 g IX wurden mit 30 g Methyljodid in 500 ccm Methanol 2 Stdn. im Autoklaven auf 140–145° erhitzt. Der krist. Niederschlag aus der mit Eis/Kochsalz unterkühlten methanol. Lösung wurde mit 500 ccm Wasser ausgekocht, vom Ungelösten abgesaugt und das wäßrige Filtrat i. Vak. auf ca. 100 ccm eingeengt. Das ausgeschiedene Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 15.0 g (24% d.Th.); Schmp. 251–253° (Zers.).



*) nach Fischer bestimmt.

1-[Caffeinyl-(8)]-2,3,4-trimethyl-pyrazolon-(5) (IXb): Der bei der Darstellung vorstehender Verbindung nach dem Auskochen mit Wasser anfallende unlösliche Anteil wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 20.0 g; Schmp. 335–340° (Zers.).



1-[Theophyllinyl-(8)]-3-methyl-pyrazolon-(5) (X): 2.5 g VI wurden in 20 ccm Methanol mit 0.3 g Natriumhydroxyd unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 15 Min. wurde gekühlt, das ausgefallene Natriumsalz abgesaugt, in 20 ccm Wasser gelöst, das Pyrazolon mit überschüss. Essigsäure gefällt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (70% d. Th.); Schmp. 310–312° (Zers.).

$C_{11}H_{12}O_3N_6$ (276.2) Ber. C 47.83 H 4.38 N 30.41 Gef. C 47.83 H 4.53 N 29.82

1-[Theobrominyl-(8)]-3-methyl-pyrazolon-(5) (XI): 16.5 g VII wurden mit 120 ccm Methanol und 2.4 g Natriumhydroxyd 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde über Kohle filtriert und mit viel Äther das Natriumsalz gefällt. Dieses wurde in ca. 100 ccm Wasser heiß gelöst, mit überschüss. Essigsäure das Pyrazolon gefällt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 10.1 g (86% d. Th.); Schmp. 290 bis 292° (Zers.).

$C_{11}H_{12}O_3N_6$ (276.2) Ber. C 47.83 H 4.38 N 30.41 Gef. C 47.66 H 4.54 N 29.12

1-[Paraxanthinyl-(8)]-3-methyl-pyrazolon-(5) (XII): 3.2 g VIII wurden mit 0.4 g Natriumhydroxyd in 50 ccm absol. Alkohol 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das beim Erkalten ausgeschiedene Natriumsalz wurde nach dem Absaugen in 50 ccm *n* HCl heiß gelöst, über Kohle filtriert und das beim Erkalten ausgeschiedene Pyrazolon aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (47% d. Th.); Schmp. 267–270° (Zers.).

$C_{11}H_{12}O_3N_6$ (276.2) Ber. C 47.83 H 4.38 N 30.41 Gef. C 47.65 H 4.40 N 30.74

1-[Coffeinyl-(8)]-4-isonitroso-3-methyl-pyrazolon-(5) (XIII): 12 g IX wurden in 250 ccm heißem Wasser unter Zusatz von 5 ccm konz. Salzsäure gelöst und in der Siedehitze die Lösung von 3 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser zugegeben. Die gelbe Isonitroso-Verbindung schied sich sofort aus. Aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert, Schmp. 248–249° (Zers.). Ausb. 9.0 g (68% d. Th.).

$C_{12}H_{13}O_4N_7$ (319.3) Ber. C 45.14 H 4.10 N 30.69 Gef. C 44.85 H 4.33 N 28.71

1-[Theophyllinyl-(8)]-4-isonitroso-3-methyl-pyrazolon-(5) (XIV): 2.8 g X wurden mit 0.7 g Natriumnitrit und 0.5 g Natriumhydroxyd in 40 ccm heißem Wasser gelöst und in der Siedehitze 5 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Die ausgeschiedene Isonitroso-Verbindung wurde abgesaugt und sorgfältig mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausb. 3.0 g (99% d. Th.); Schmp. 310° (Zers.).

$C_{11}H_{11}O_4N_7$ (305.3) Ber. C 43.27 H 3.63 N 32.09 Gef.* C 43.95 H 4.25 N 30.41

* Die Substanz verbrennt außerordentlich schwer.

1-[Theobrominyl-(8)]-4-isonitroso-3-methyl-pyrazolon-(5) (XV): Dargestellt aus XI analog vorstehender Verbindung. Ausb. quantitativ. Schmp. 285–287° (Zers.).

$C_{11}H_{11}O_4N_7$ (305.3) Ber. C 43.27 H 3.63 N 32.09 Gef.* C 43.50 H 4.30 N 30.47

* Die Substanz verbrennt außerordentlich schwer.

N,N'-Bis-[1-(coffeinyl-(8))-5-oxy-3-methyl-pyrazolyl-(4)]-hydrazin (XVI): a) 8.1 g XIII wurden mit 1.53 g 10-proz. Palladium-Kohle in 255 ccm Methanol in der Schüttelente hydrat. Die Wasserstoff-Aufnahme war nach 40 Min. mit 1.46 Moll. Wasserstoff beendet. Nach Abtrennung des Katalysators wurde mit alkohol. Salzsäure angeseuert und mit Äther das Hydrochlorid von XVI gefällt. Ausb. 6.8 g (72% d. Th.); Schmp. 272–274° (Zers.).

$C_{24}H_{28}O_6N_{14} \cdot 2HCl \cdot 4H_2O$ (753.5) Ber. C 38.25 H 5.08 Cl 9.41

Gef. C 38.68 H 5.40 Cl 9.80

b) 20 g XIII wurden in 250 ccm heißem Wasser suspendiert und in der Siedehitze unter Röhren allmählich mit 50 g Natriumdithionit versetzt. Hierbei entstand intermediär die intensiv rote Färbung der entsprechenden Azo-Verbindung. Nach beendetem Zugabe des Natriumdithionits wurde die schwach gelbliche klare Lösung über Kohle filtriert. Über Nacht erstarrte das Filtrat zu einem Brei weißer, verfilzter Kristalle, die, nach dem Absaugen mit Wasser gewaschen und aus wenig Wasser umkristallisiert, das Mononatriumsalz der Hydrazo-Verbindung lieferten. Ausb. 9.0 g (44% d. Th.); Schmp. 224–225°.

$NaC_{24}H_{27}O_6N_{14} \cdot H_2O$ (648.6) Ber. C 44.44 H 4.51 Na 3.54

Gef. C 44.40 H 4.80 Na 2.89

N,N'-Bis-[1-(theophyllinyl-(8))-5-oxy-3-methyl-pyrazolyl-(4)]-hydrazin (XVII): 3 g XIV wurden in 100 ccm heißem Wasser suspendiert und in der Siedehitze mit 5 g Natriumditithionit versetzt. Nach dem Erkalten wurde die gebildete weiße Substanz abgesaugt und aus 500 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (83% d. Th.); Schmp. 330° (Zers.).

$C_{22}H_{24}O_6N_{14} \cdot 1.5H_2O$ (607.5) Ber. C 43.49 H 4.48 N 32.26
Gef. C 43.83 H 4.85 N 30.55

N,N'-Bis-[1-(theobrominyl-(8))-5-oxy-3-methyl-pyrazolyl-(4)]-hydrazin (XVIII): Dargestellt aus XV analog vorstehender Verbindung. Schmp. 245° (Zers.).
 $C_{22}H_{24}O_6N_{14} \cdot 3H_2O$ (634.6) Ber. C 41.64 H 4.77 N 30.88 Gef. C 41.91 H 5.53 N 30.21

4,4'-Azo{1-[coffeinyl-(8)]-5-oxy-3-methyl-pyrazol}: 6 g XVI wurden in 50 ccm Wasser mit 40 ccm 10-proz. Natriumhypobromit-Lösung versetzt und unter häufigem Umschütteln 1 Stde. stehengelassen. Nach dem Ansäuern auf p_H 5.0 mit verd. Salzsäure wurde das ausgeschiedene Mononatriumsalz der Azo-Verbindung abgesaugt, auf Ton abgepreßt und aus Dimethylformamid mit Äther gefällt. Ausb. 4.0 g (67% d. Th.); Schmp. 298° (Zers.).

$NaC_{24}H_{28}O_6N_{14} \cdot H_2O$ (646.6) Ber. C 44.58 H 4.21 Na 3.56 Gef. C 44.54 H 4.63 Na 3.00

Oxydation des 8-Hydrazino-cofffeins (I) mit Eisen(III)-Salzen

a) In salzsaurer Lösung: 10 g I wurden in ca. 40 ccm Wasser suspendiert und mit der gerade ausreichenden Menge n HCl in Lösung gebracht. Zu dieser Lösung wurden 200 ccm 10-proz. Eisen(III)-chlorid-Lösung zugesetzt und nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft.

Der rote krist. Rückstand (7.5 g) wurde in 3-proz. benzolischer Lösung an einer Aluminiumoxyd-Säule (Woelm, basisch, Akt.-Stufe I) chromatographiert und mit Chloroform eluiert. Es wurden zunächst 2.5 g einer farblosen krist. Substanz gewonnen, Schmp. (aus Alkohol) 183–184°, die sich durch Vergleich des IR-Spektrums und Misch-Schmp. als 8-Chlor-coffein erwies. Ferner konnten durch weitere Elution mit Chloroform 3.5 g einer roten krist. Substanz vom Schmp. 218–220° gewonnen werden, deren IR-Spektrum und Analyse weitgehend mit denen von Coffein übereinstimmten.

$C_8H_{10}O_2N_4$ (194.2) Ber. C 49.48 H 5.15 N 28.86 Gef. C 49.31 H 5.42 N 28.18

b) In schwefelsaurer Lösung: 10 g I wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und mit der gerade ausreichenden Menge n H_2SO_4 gelöst. 50 g Eisen(III)-ammoniumsulfat, in 150 ccm Wasser gelöst, wurden zugesetzt und die entstandene rote Lösung mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Aufarbeitung und Chromatographie wie bei a). Es wurden 4.5 g farbloses Coffein vom Schmp. 223–225° neben 1.5 g der oben beschriebenen roten Substanz gewonnen.

Die physikochemischen Untersuchungen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit werden von Dr. Neudert und Dr. Röpke demnächst publiziert.