

DMF wurde 4 h rückfließend erhitzt, nach Abkühlen das feste Produkt mit Ethanol gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Gelbes kristallines Pulver vom Schmp. $>320^{\circ}$. Ausb. 3,0 g (63 % d.Th.). IR (KBr): 3050 (=C-H), 1680 (C=O), 1620, 1540 (C=N/C=C), 1360 (C-N), 700 (C-S) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ (ppm) = 3,92 (s, 1H, 4,98 (s, 1H), 7,50–8,01 (m, 10H, ArH), 8,46–8,64 (m, 2H, ArH). MS (70 eV): m/e = 478 (M^+ , 15), 362 ($\text{M}-\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$, 12), 280 ($\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$, 8), 226 ($280-\text{C}_2\text{H}_2\text{CO}$, 15), 198 ($\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$, 50), 140 ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}$, 8), 114 (C_9H_6 , 8). $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (478,5) Ber.: C 65,3 H 2,95 N 11,7 S 13,4; Gef.: C 64,9 H 2,93 N 11,7 S 13,2.

Literatur

- 1 K.-C. Liu, S.-Y. Chow, T.-M. Tao und L.-C. Lee, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 619 (1979).
- 2 K.-C. Liu, L.-C. Lee, B.-J. Shih, C.-F. Chen und T.-M. Tao, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 872 (1982).
- 3 K.-C. Liu und B.-J. Shih, J. Taiwan Pharm. Assoc. 36, 100 (1984).
- 4 K.-C. Liu, B.-J. Shih und T.-M. Tao, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 84 (1985).
- 5 K.-C. Liu und B.-J. Shih, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 276 (1985).

[KPh 366]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1140–1142 (1985)

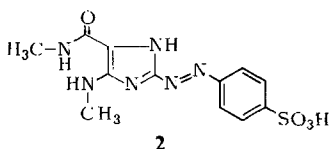
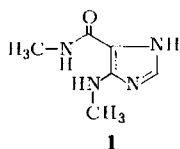
Isolierung des roten Kupplungsproduktes der Theophyllidin-Reaktion

Isolation of the Red Dye Formed in the Theophyllidine Reaction

Gerhard Rücker*, Michael Neugebauer und Paul-G. Heiden¹⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, D 5300 Bonn
Eingegangen am 8. Juli 1985

Bei der Theophyllidin-Reaktion des Arzneibuches setzt man das durch Reaktion von Theophyllin mit Kalilauge und Chloroform entstehende Imidazol-Derivat Theophyllidin (1) mit diazotierter Sulfanilsäure um²⁾. Für das rot gefärbte Hauptprodukt dieser Reaktion wird die Konstitution der 4-(4-Methylamino-5-methyl-carbamoyl-1(3)*H*-imidazol-2-ylazo)-benzolsulfonsäure (2) angenommen²⁾. 2 wurde schon früher synthetisch dargestellt³⁾, konnte aber bisher nicht aus den Ansätzen der Farbreaktion selbst isoliert werden.



Durch präparative DC gelang es, aus den Reaktionsansätzen der Theophyllidin-Reaktion²⁾ eine rote Substanz abzutrennen. Nach den Ergebnissen der spektroskopischen Untersuchungen und einem Vergleich mit der synthetisierten Verbindung handelt es sich um **2**. Die Zuordnung der Signale des ¹³C-NMR-Spektrums in Wasser gelang durch Spin-Echo-, Inverse-gated-decoupling- und low-power-noise-decoupling-NMR-Experimente. Der Kupplungsort ist C-2 des Imidazolringes¹⁾. Durch den fehlenden NO-Effekt und die Kopplung zu den benachbarten Stickstoff-Atomen ergibt dieses C-Atom ein breites Signal geringer Intensität. In 5proz. Natronlauge sind die ¹³C-NMR-Daten mit den Werten nach Lit.³⁾ identisch. Wie der Vergleich mit den Messungen in wäßriger Lösung zeigt¹⁾, beruhen diese Zuordnungen jedoch auf einer Zersetzungsreaktion von **2** in Natronlauge. Versuche zur ms Untersuchung der Substanz durch FAB- und Felddesorptions-Techniken ergaben kein Ergebnis. Das Molekulargewicht wurde mikroosmotrisch zu 353 (theoretisch: 360, Na-Salz) bestimmt.

1 wurde analog Lit.³⁾ durch alkalischen Abbau von Theophyllin und Fällung des Kaliumsalzes dargestellt. Die Base konnte aus schwefelsaurer Lösung durch Perforation mit Essigsäureethylester isoliert und säulenchromatographisch gereinigt werden. Zur Darstellung von **2** wurde diazotierte Sulfanilsäure nach Lit.⁵⁾ mit **1** zum Azofarbstoff umgesetzt. In Übereinstimmung mit früheren papierchromatographischen Untersuchungen erwies sich das Produkt der Reaktion von Theophyllin mit KOH in CHCl₃ dc als nicht einheitlich⁴⁾. Es ist zu vermuten, daß neben **2** weitere Verbindungen zur Gesamtfärbung der Theophyllidin-Reaktion beitragen.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben: vgl.⁶⁾ UV: Perkin-Elmer 550 S; DC: Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Merck); Präp. DC: Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck).

5-Methylamino-1(3H)-imidazol-4-(N-methyl)-carboxamid (Theophyllidin) (**1**)

20 g (0.11 mol) Theophyllin und 100 ml 50proz. KOH wurden nach Lit.³⁾ umgesetzt. 6.5 g des K-Salzes wurden in 10 ml H₂O gelöst, mit 2 N-H₂SO₄ neutralisiert und mit Essigsäureethylester perforiert. Der Rückstand wurde sc (Aceton) getrennt. Gelbe Nadeln, Schmp. 175–176° (CHCl₃), (Lit.³⁾: 178°). – IR (KBr): 1630, 1550 (CONH), 1600, 1400, 1380, 1360, 1310, 1215, 1175, 940, 930 cm⁻¹. – ¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) = 11.7, 7.3 (s; 1H, NH-Tautomere), 7.2 (s; 1H, arom.), 5.97 (s; 1H, austauschbar), 3.4 (s; 1H, austauschbar), 2.9 (d; J = 4 Hz, 3H), 2.8 (d; J = 5 Hz, 3H). – ¹³C-NMR analog Lit.³⁾. – MS analog Lit.⁷⁾.

4-(4-Methylamino-5-methylcarbamoyl-1(3)-H-imidazol-2-ylazo)-benzolsulfonsäure (**2**)

a) Der zehnfach vergrößerte Ansatz der Theophyllidin-Reaktion²⁾ wurde mit 6 N-HCl neutralisiert

und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Methanol aufgenommen. Präp. DC (Aceton/Essigsäureethylester/Wasser (65 + 30 + 5)): Die Zone mit R_f 0.15 bis 0.24 wurde mit Methanol eluiert, die Lsg. auf 1 ml eingengt, durch Zusatz von 0.2 ml 0.5 N-NaOH gelöst und erneut chromatographiert. Präp. DC (Ethanol/ CHCl_3 / 25 % Ammoniak (60 + 40 + 10)): Die Zone mit R_f 0.44 bis 0.59 wurde mit 20 ml Methanol eluiert und das Lösungsmittel abgedampft.

b) 1.73 g Sulfanilsäure wurden nach Lit.⁵⁾ diazotiert. Der egekühlten Suspension von ausgefallenem Sulfanilsäurediazoniumchlorid wurde eine Lösung von 1.55 g des K-Salzes von **1** in 5 ml H_2O zugetropft. Die entstehende schwarze Fällung wurde noch 2 h auf 1° gekühlt und getrocknet. Schwarze Kristalle, Schmp. 244–255° (Zers.). Für die physikalischen Messungen wurde das Na-Salz verwendet. Mol.-Masse 353 (osm). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 476, 266 \text{ nm}$. – IR (KBr): 3360 (NH), 2920, 2850 (CH), 1670 (CO), 1630, 1595 (CC), 1540 (CO), 1510, 1420, 1380, 1255, 1230, 1210, 1190, 1120, 1030, 1005, 970, 850, 830, 800, 730, 700, 660, 630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ (ppm) = 2.8 (d; $J = 5 \text{ Hz}$, 3H, N- CH_3), 3.1 (s; 3H, N- CH_3), 6.6 (s; 1 H austauschbar), 7.2–7.8 (m; 4H arom., 2H austauschbar), 8.5–8.8 (s; 1H austauschbar). – $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) δ (ppm) = 165.5 (CO), 163.3 (C-4'), 159.4 (C-4), 149.4–150.1 (C-2'), 147.7 (C-1), 140.1 (C-5'), 129.9 (C-2, C-6), 117.5 (C-3, C-5), 32.3 (N- CH_3), 28.4 (N- CH_3).

Literatur

- 1 Aus der geplanten Dissertation P.-G. Heiden, Bonn.
- 2 H. Böhme und K. Hartke, DAB 7 Kommentar 1968, S. 1452, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1973.
- 3 Habilitationsschrift R. Matusch, S. 129–153, Marburg 1977.
- 4 H. Kala, H. Moldenhauer und K. Wolff, Pharmazie 14, 519 (1959).
- 5 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. X/3, S. 20, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- 6 G. Rücker, M. Neugebauer und M. Neugebauer, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 7 B. Göber und R. Kraft, Pharmazie 33, 717 (1978),

[KPh 367]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1142–1144 (1985)

Umwandlung von o-Phthaldialdehyd in 2-Formylbenzonitril Conversion of Benzene-1,2-dicarboxaldehyde into 2-Formylbenzonitrile

Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der T. U. Braunschweig, Beethovenstraße 55,
D-3300 Braunschweig^{*)}

Eingegangen am 16. Juli 1985

^{*)} Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4,
D-5300 Bonn