

entstand. Der  $p_H$  betrug nun 10,2. Im folgenden wurde der entstandenen Lösung tropfenweise Normal-Salzsäure zugefügt. Als der  $p_H$  9,5 erreichte, fiel das Quercetin von neuem aus. Damit ist bewiesen, daß Quercetin in der Lösung QRH, dessen  $p_H$  bei 8,5 liegt, in Form eines Komplexes vorliegen muß. In weiteren Versuchen wurde das Glycerin durch Äthanol bzw. Propylenglykol ersetzt, mit negativem Erfolg.

Um festzustellen, ob Rutin zur Löslichkeit des Quercetins unerlässlich ist, wurden 3 g Quercetin mit 1,4 g (1 Mol.) Hexamethylentetramin und 30 cm 50% v/v Glycerin zum Kochen erhitzt. Nach 4 Minuten bildete sich eine klare Lösung, welche beim Abkühlen auf Normaltemperatur wieder fest wurde. Daraufhin wurden 1,5 g Rutin zugefügt und von neuem gekocht. Dabei bildete sich eine klare Lösung, welche auch beim Abkühlen klar blieb und mit Wasser beliebig verdünnt werden konnte. Rutin stabilisiert also die Quercetinlösungen, welche nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Um festzustellen, ob das Quercetinmolekül bei dem Lösungsvorgang zerstört wurde, wurde die Lösung QRH wie auch das Pulver QRH denselben chemischen Reaktionen unterworfen, die zur Identifizierung des reinen Quercetins angewandt wurden, mit positivem Erfolg. Die Stabilität des Rutins gegenüber dem Lösungsverfahren war schon in der vorhergehenden Arbeit<sup>5</sup>) festgestellt worden.

### Zusammenfassung

Es wird die Herstellung und Reinigung des Quercetins und die Darstellung eines wasserlöslichen Derivates desselben beschrieben. Quercetin ist das Aglycon des Rutins und wie dieses eine unschädliche Substanz mit Vitamin-P-Eigenschaften. Durch Erhitzung von Quercetin mit Rutin und Hexamethylentetramin in Glycerin (50% v/v) entsteht eine dunkelbraune, mit Wasser in beliebigem Verhältnis verdünnbare Lösung. Durch Zufügung eines Überschusses gleicher Teile Alkohol und Äther zu der entstandenen Lösung wird der Komplex in fester Form gewonnen. Die Analyse des Komplexes in seiner flüssigen und festen Form liefert Daten über seine Molekularzusammensetzung.

Die Lösung des Derivates QRH — mit Wasser im Verhältnis 1 : 5 verdünnt — liefert eine Flüssigkeit mit einem Gehalt von 2% Quercetin, 1% Rutin, 1,2% Hexamethylentetramin und 10% Glycerin, mit dem  $p_H$  7,5, geeignet für eventuelle, parenterale Anwendung.

1481. Josef Klossa

## Kondensationen von Aldehyden und Ketonen mit 8-Hydrazino-coffein

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL

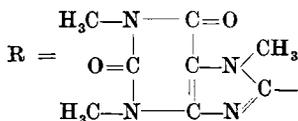
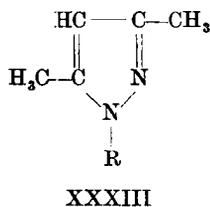
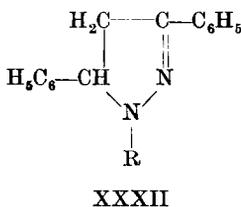
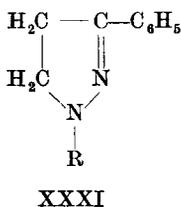
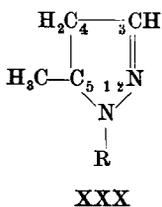
(Eingegangen am 14. Februar 1956)

Jüngst veröffentlichten *H. Prieve* und *A. Poljak*<sup>1)</sup> ihre Untersuchungen über 8-Hydrazino-purine. Wir haben uns seit geraumer Zeit mit der Synthese von Derivaten des 8-Hydrazino-coffeins (III) beschäftigt, welches schon vor längerem von

<sup>1)</sup> Chem. Ber. 88, 1932 (1955).

*Luppo-Cramer*<sup>2)</sup> synthetisiert wurde und nicht mehr als neu bezeichnet werden kann. Gemäß der Konstitution von III wären durch Kondensation mit Ketonen Triazole zu erwarten, wie sie auch von *J. Druey* und *B. H. Ringin*<sup>3)</sup> bei der Kondensation von 1-Hydrazino-phthalazin mit Ketonen beobachtet worden sind.

8-Hydrazino-coffein (III) zeigte jedoch im chemischen Verhalten ähnliche Eigenschaften wie Phenylhydrazin, so reduziert es *Fehlingsche* Lösung in der Wärme, wäßrige Lösung färbt sich an der Luft mit der Zeit blau. Mit Aldehyden und Ketonen gibt es Hydrazone (IV-XXIX), mit ungesättigten Ketonen und Aldehyden werden Pyrazoline erhalten, so mit Crotonaldehyd in Alkohol, das 1-[Coffein(8)]-5-methyl- $\Delta^2$ -pyrazolin (XXX) mit Zimtaldehyd, 1-[Coffein(8)]-3-phenyl- $\Delta^2$ -pyrazolin (XXXI) mit Benzalacetophenon, das 1-[Coffein(8)]-3,5-Diphenyl- $\Delta^2$ -pyrazolin (XXXII), mit Azetylaceton das 1-[Coffein(8)]-3,5-dimethylpyrazol (XXXIII).



Die dargestellten neuen Substanzen zeichnen sich bisweilen durch besondere pharmakologische Eigenschaften aus und könnten therapeutisches Interesse erlangen.

### Beschreibung der Versuche

#### 8-Chlorcoffein (I)

I wurde in Anlehnung an die Arbeitsweise von *E. Fischer*<sup>4)</sup> wie folgt dargestellt:

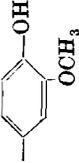
30 g Coffein wurden in 250 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst. In diese Lösung wurde nun 1 bis 2 Stunden ein regelmäßiger Chlorstrom bei 40—45° C eingeleitet. Die grüne Reaktions-

<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 3090 (1894).

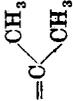
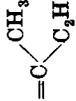
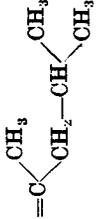
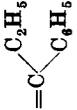
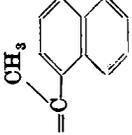
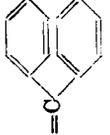
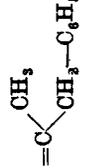
<sup>3)</sup> Helv. chim. Acta 34, 201 (1951).

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. Chem. 215, 262 (1891); 221, 336 (1896).



Nr.	Aldehyde	R <sub>1</sub>	Formel	Mol.-Gew.	Analyse in % Ber. N. Gef. N	Schmp.
IV	Formaldehyd	—H	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	(236)	35,50 35,21	118—20
V	Acetaldehyd	—CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	(250)	33,60 33,54	238—40
VI	Propionaldehyd	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	(264)	31,81 31,78	216—18
VII	Butanal	—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	(280)	30,10 30,14	160—62
VIII	Caprinaldehyd	—CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> —CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	(362)	23,20 23,14	145—47
IX	Benzaldehyd	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>6</sub>	(312)	26,92 26,75	280*)
X	Anisaldehyd	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · OCH <sub>3</sub> (p)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> N <sub>6</sub>	(342)	24,56 24,51	268—70
XI	p-Oxybenzaldehyd	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · OH(p)	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>6</sub>	(328)	25,60 25,57	310
XII	Vanillin		C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	(358)	23,46 23,14	291—93
XIII	m-Nitrobenzaldehyd	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —NO <sub>2</sub> (m)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N <sub>7</sub>	(357)	27,45 27,38	308 unt. Zers.
XIV	Pyridin-(3)-aldehyd	—C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>7</sub>	(313)	31,30 31,09	275
XV	Pyridin-(4)-aldehyd	—C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>7</sub>	(313)	31,30 31,24	285
XVI	6-Methyl-pyridin-(2)-aldehyd	—C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N · CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>7</sub>	(327)	29,96 29,94	285
XVII	Chimolin-2-aldehyd		C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>7</sub>	(363)	26,99 26,95	290

\*) Nach *Leppa-Cramer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 3090 (1894), Schmp.: gegen 270° C.

Nr.	Ketone	R <sub>2</sub>	Formel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp.
					Ber. N.	Gef. N	
XVIII	Aceton		$C_{11}H_{16}O_2N_6$	264	31,81	31,74	236—37 rot-braun
XIX	Methyl-äthyl-keton		$C_{12}H_{18}O_2N_6$	278	30,21	30,04	163—65
XX	Methyl-isobutyl-keton		$C_{15}H_{22}O_2N_6$	318	26,41	26,39	168—70
XXI	Äthyl-phenyl-keton		$C_{17}H_{20}O_2N_6$	354	23,72	23,76	197—99 rote Schmelze
XXII	Methyl-α-naphthyl-keton		$C_{20}H_{20}O_2N_6$	376	22,34	22,11	249—50 rote Schmelze
XXIII	Benzophenon		$C_{21}H_{20}O_2N_6$	388	21,64	21,21	300—302 Beg. d. Zers., bei 340 g° schmolzen
XXIV	Benzylacetone		$C_{17}H_{20}O_2N_6$	340	24,70	24,45	140—42

Nr.	Ketone	R <sub>2</sub>	Formel	Mol.-Gew.	Analyse in % Ber. N Gef. N	Schmp.
XXV	Cyclohexanon		$C_6H_{10}O$	98	76,58 76,56	202—04
XXVI	Propionylantipyrin		$C_{22}H_{26}O_3N_3$	450	24,88 24,36	ab 290 Zers.
XXVII	synth. Campher		$C_{15}H_{26}O_2N_6$	358	23,46 23,07	273—75
XXVIII	Brenztraubensäure		$C_3H_4O_3$	74	42,86 42,84	238—40
XXIX	Lävulinsäure		$C_3H_6O_3$	90	40,00 40,00	252—54

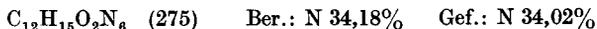
Die erhaltenen Hydrazone kristallisierten überwiegend mit Kristallflüssigkeit, für Analysen wurden dieselben 3 Stunden in Trockenpistolen getrocknet.

Die Coffein-8-hydrazone mit niederen Aldehyden zeigten sich in heißem Wasser gut löslich; die wäßrigen Lösungen gaben bisweilen mit Ferrichlorid eine momentane grüne Farbreaktion, welche nach Schütteln verschwand, und zwar bei einigen in eine weinrote Farbe, bei anderen hinwiederum in eine leuchtend gelbe übergang.

Die Coffein-8-hydrazone mit aromatischen Aldehyden waren in Wasser unlöslich; sie zeigten keine markante Farbreaktion mit Ferrichlorid, dagegen aber diejenigen mit Pyridinaldehyden. Es trat in wäßriger Lösung eine intensive schmutzig grüne Farbe auf, welche sich nach Schütteln ebenso veränderte und tief violettrot mit einem Stich ins Grüne übergang.

#### 1-[Coffein-(8)]-5-methyl- $\Delta^2$ -pyrazolin (XXX)

1 g III wurden mit 1,2 g Crotonaldehyd in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol einige Stunden unter Rückfluß gekocht<sup>6)</sup>. Es löste sich alles auf. Nach Abkühlen farblose Kristalle. Schmp.: 248 bis 250° C, aus Alkohol farblose Nadeln. Schmp.: 254—256° C, Ausbeute 0,8 g.

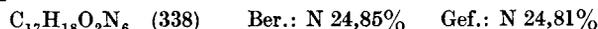


Die Umsetzung ließ sich auch in Eisessig durchführen.

#### 1-[Coffein-(8)]-3-phenyl- $\Delta^2$ -pyrazolin (XXXI)

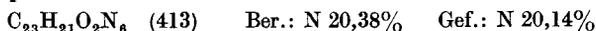
Die Umsetzung erfolgt analog wie oben mit Zimtaldehyd sowohl in Eisessig wie Alkohol; im letzteren vorteilhafter, ockergelbe Kristalle, die sich aus Alkohol umkristallisieren ließen.

Roh-Schmp.: 258—260° C; aus Alkohol 263—264° C.



#### 1-[Coffein-(8)]-3, 5-diphenyl- $\Delta^2$ -pyrazolin (XXXII)

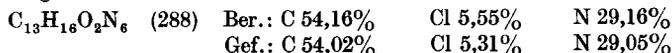
Analog wie vordem mit Benzalacetophenon sowohl in Alkohol wie Eisessig und längeres Kochen unter Rückfluß, Kristalle; Roh-Schmp.: 212—15° C aus Eisessig und Fällen mit Wasser, Schmp.: 221—225° C.



#### 1-[Coffein-(8)]-2, 5-dimethylpyrazol (XXXIII)

2 g III wurden mit 2,1 g Acetylaceton nach bekannten Methoden<sup>7)</sup> in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zunächst trat Lösung ein, dann kristallisierte das XXXIII in farblosen Kristallen während der Kochzeit aus. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Pyrazolderivat zeigte sich in allen organischen Lösungsmitteln sowie in Wasser fast unlöslich. Es ließ sich nur aus viel Eisessig umkristallisieren, in verdünnter Natronlauge mit grüngelber Farbe löslich, unlöslich in Mineralsäure.

Schmp.: bei 280° C Braunfärbung, aber auch bei 360° C noch nicht geschmolzen. Ausbeute ca. 1,8 g.



<sup>6)</sup> Vgl. Methode *Trener*, Mh. Chem. 21, 1111 (1900); *Wegschneider*, *Späth* ebenda, 31, 1025 (1910); *Auwers*, *Kreusler*, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1975 (1925); vgl. auch *Kishner*, J. russ. physik. chem. Ges. 47, 1102 (1915).

<sup>7)</sup> Vgl. *Busse* und *Jurewitsch*, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2209 (1930); *Diels* und *Ilburg*, ebenda, 49, 162 (1916); *Benary*, ebenda, 60, 914 (1920); *Knorr* und *Rosengarten*, Liebigs Ann. Chem. 279, 237 (1894).