

- 6 B. R. Tolf, R. Dahlbom, H. Theorell und A. Akesson, *Acta Chem. Scand. (B)* 36, 101 (1982).
- 7 E. Zbiral und E. Bauer, *Tetrahedron* 28, 4189 (1972).
- 8 R. Hüttel und M. A. Schön, *Liebigs Ann. Chem.* 625, 55 (1959).
- 9 J. Volhard, *Liebigs Ann. Chem.* 296, 1 (1897).
- 10 J. Elguero, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5, S. 190, Pergamon Press, Oxford 1984; H. O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, S. 571, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York 1984.

[Ph 324]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1272–1275 (1987)

Zur chemischen Stabilität des Fenetyllins

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

Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1

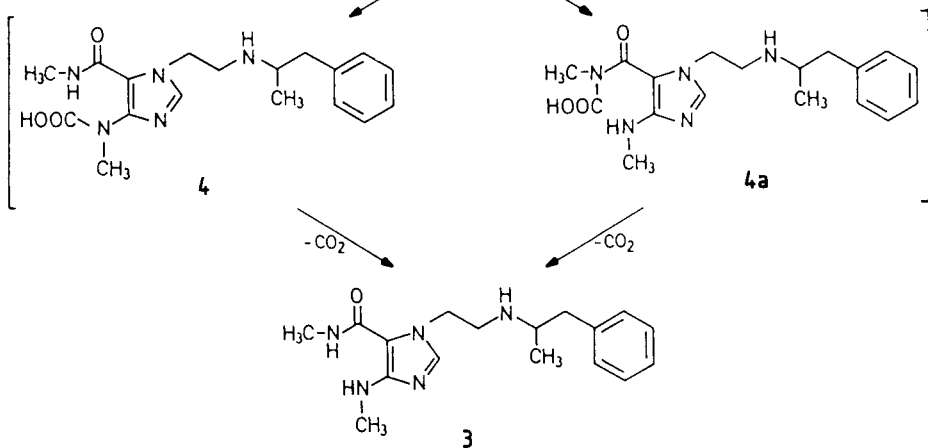
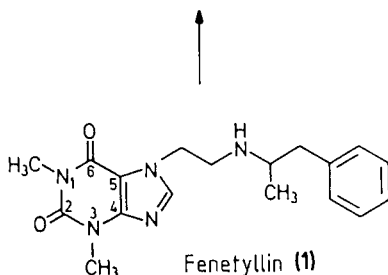
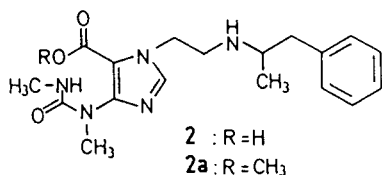
Eingegangen am 8. April 1987

Bei der Untersuchung der chemischen Stabilität des Phenylethylaminderivates Fenetyllin (**1**) wurden unter den angewandten Reaktionsbedingungen (100 °C; pH 12–14) Spaltungsreaktionen im Xanthin-Teil des Moleküls, wie sie bei Coffein bekannt sind^{2, 3)}, beobachtet. Es trat keine Abspaltung des Amphetamin-Restes ein.

Chemical Stability of Fenetylline

The chemical stability of the phenylethylamine derivative fenetylline (**1**) was investigated (100 °C; pH 12–14). Ring opening of the xanthine structure, known from caffeine^{2, 3)}, occurred. Cleavage of the amphetamine part of the molecule could not be observed.

Zur Untersuchung der chemischen Stabilität des Psychotonikums Fenetyllin (**1**) (Handelspräparat Captagon[®]; Hersteller: Chemiewerk Homburg) wurde die Substanz in Pufferlösung pH 7.2 auf 37 °C erwärmt, sowie bei pH-Werten von 0, 4.5, 7.2, 8, 9, 10, 12.37, 13 und 14 zum Sieden erhitzt. Extrakte der Ansätze wurden dc und gc untersucht, die Abnahme der Konzentration an **1** wurde durch quant. DC bestimmt (Tab. 1). Unter den gewählten Bedingungen erwies sich **1** in sauren, gepufferten neutralen und schwach alkalischen Lösungen über 90 h als stabil. Erst ab einem pH-Wert größer 12 wurden Abbaureaktionen beobachtet. Zur Identifizierung der Umsetzungsprodukte wurden die Extrakte durch präp. DC und sc getrennt. Es wurden zwei Spaltprodukte **2**, **3** isoliert (Abb. 1). Die hydrolytische Öffnung des Dioxypyrimidinringes des Xanthins ist durch Spaltung der Bindungen zwischen C-6/N-1, C-2/N-1 oder C-2/N-3 möglich.



Der Bildung von **2** liegt Hydrolyse zwischen C-6 und N-1 zugrunde. Die Veresterung der Säurefunktion von **2** mit CH_2N_2 führt zu **2a**, das beim Erwärmen leicht in **1** übergeht. Decarboxylierung der beim Bindungsbruch an C-2 entstehenden Carbamidsäure führt zur Bildung des Produktes **3**. Ob diese Reaktion über **4** oder **4a** abläuft, kann nach den vorliegenden Ergebnissen nicht entschieden werden. Damit wurden im Gegensatz zur Biotransformation von **1**¹⁾ nur Spaltungsreaktionen im Xanthin-Teil des Moleküls ohne Abspaltung des Amphetamin-Restes beobachtet. Die Gesamthydrolyse kann nicht durch ein Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung beschrieben werden, da bei der Bildung des Umsetzungsproduktes **2** eine Rückreaktion zu **1** möglich ist.

Wir danken dem Chemiewerk Homburg, Zweigniederlassung der Degussa AG, für die freundliche Überlassung von Fenetyllin.

Tab. 1: Abnahme des Gehaltes an **1** in wäßriger Lösung bei 100 °C

pH 12.37		pH 13		pH 14	
t (min)	Gehalt (mg/100 ml)	t (min)	Gehalt (mg/100 ml)	t (min)	Gehalt (mg/100 ml)
0	48	1	47	15.3	80
120	42	28	31	39	45
321	33	91	17	69.1	30
469	32	117	13	92.2	21
1385	29	152	10	125	11
1500	29	178	10	159	8
2880	29	210	9	189	5
		238	8	219.5	3
		273	7	271.8	2
				475	1

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben vgl. Lit.^{4,5)}. – Für die Hydrolyse verwendete Lösungen: 1N-HCl; Pufferlösungen nach Ph.Eur.: pH 4.5, pH 8, pH 9; Titrisol®-Pufferlösung pH 10 (E. Merck, Darmstadt); Pufferlösung pH 12.37 nach Lit.⁶⁾; 0.1N-NaOH und 1N-NaOH.

Untersuchung zur Spaltungsgeschwindigkeit

50–100 mg **1** wurden in 95.0 ml Pufferlösung und 5.0 ml MeOH unter Rückfluß erhitzt. In zeitlichen Abständen wurden Proben von 5.0 ml entnommen, mit 5.0 ml 2N-HCl versetzt und durch Zusatz von 10 ml 6N-Ammoniaklösung alkalisiert (pH 10.2–10.5). Die Lösungen wurden an Extrelut®-Säulen (E. Merck, Darmstadt) mit 60 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organ. Phase wurde auf 0.5 ml eingedampft und auf 1.0 ml aufgefüllt. 200 nl der Probe wurden zusammen mit Eichlösungen auf einer HPTLC-Platte mit einer Pt/Ir-Kapillare nach dem Data-Pair-Verfahren⁷⁾ aufgetragen, die Platte wurde entwickelt und der Gehalt durch Remissionsmessung bestimmt. Fließmittel: Essigsäureethylester/Aceton/Ammoniak (60 + 35 + 5); Spaltgröße: 0.3 × 3.5 mm, Meßwellenlänge: 227 nm, Bandbreite: 10 nm. Die rel. Standardabweichung des analytischen Verfahrens betrug 3.1 %. Dabei wurde die Wiederfindungsrate zu 101.5 % errechnet.

5-Methylamino-3-[2-(1-methyl-2-phenylethylamino)-ethyl]-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylamid (**3**)

0.204 g ($7 \cdot 10^{-4}$ mol) **1** wurden in 20 ml 1N-ethanol. NaOH 18 h zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 5 ml Wasser und 1 ml 1N-NaOH wurde 3 × mit je 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organ. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und durch präp. DC getrennt. (Aceton/Petrolether/Diethylamin (85 + 10 + 5); Rf-Wert: 0.32). Ausbeute 61 mg (27 % d. Th.). Schmp. 206–207 °C. – MS: m/z (%) = 315.2079 (2, M⁺), 225 (14), 224 (100), 199 (14), 194 (5), 193 (80), 168 (8), 167 (24), 165 (6), 156 (9), 154 (6), 152 (5), 148 (15), 145 (5), 137 (6), 127 (8), 126 (9), 125 (42), 120 (9), 119 (21), 115 (45), 102 (13), 101 (11), 97 (32), 91 (65), 70 (58), 56 (15), 44 (30). – ¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) = 1.02 (d; J = 6 Hz, 3H, CH-CH₃), 1.55–2.40 (s; 2H austauschb.), 2.87 (d; J = 5 Hz, 3H, N-CH₃), 2.57–2.69 (m; 3H, C-CH₂, CH-CH₃), 3.02 (t; J = 6 Hz, 2H, NH-CH₂), 1.55–2.40 (s; 1H austauschbar.), 2.97 (s; 3H, N-CH₃), 4.32 (t; J = 6 Hz, 2H, N-CH₂), 7.07–7.34 (m; 6H arom.), 8.37 (d; J = 5 Hz, 1H austauschb.). – IR (KBr): 3260, 3380 (NH), 1016, 1580 (CO), 1490, 740, 700 cm⁻¹.

5-(1,3-Dimethylureido)-3-[2-(1-methyl-2-phenylethylamino)-ethyl]-3H-imidazol-4-carbonsäure (2)

0.747 g ($2.2 \cdot 10^{-3}$ mol) **1** wurden in 200 ml 1N-NaOH auf 60–70 °C erwärmt. Die alkalische Lösung wurde $6 \times$ mit je 25 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die organ. Phase, die **1** und **3** enthielt, verworfen. Die wäßrige Phase wurde neutralisiert, i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand mit 50 ml EtOH extrahiert. Die ethanol. Lösung wurde eingengt und sc (Chloroform/EtOH/Ammoniak (60 + 40 + 10)) getrennt. Anschließend wurde die Substanz an einer sauren Kationenaustauscher-Säule (1 g Lewatit S-100, H^+ -Form, E. Merck, Darmstadt) gereinigt. Ausbeute 400 mg (51 % d. Th.). Schmp. 168–178°C (Zers.). MS: m/z (%) = 315 (6), 258 (33), 250 (5), 224 (82), 193 (13), 181 (1), 168 (22), 167 (70), 162 (35), 148 (10), 140 (9), 125 (18), 119 (35), 111 (56), 97 (39), 91 (100), 83 (20), 70 (50), 42 (50). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ (ppm) = 0.98 (d; J = 6 Hz, 3H, CH-CH_3), 2.3–2.8 (s; 1H austauschb.), 2.49–2.78 (m; 5H, N-CH_3 , CH-CH_2), 2.80–3.10 (s; 1H austauschb.), 2.9 (s; 3H, N-CH_3), 3.13–3.38 (m; 3H, NH-CH_2 , CH-CH_2), 4.4 (m; 2H, CH_2), 7.24 (m; 5H, arom.), 6.15 (s; 1H austauschb.) 7.64 (s; 1H Imidazol-H). – IR (KBr): 3440 (NH), 3070, 2940, 2660, 2450 (OH), 1660 (CO), 1620, 1530, 1490, 805, 700 cm^{-1} .

5-(1,3-Dimethylureido)-3-[2-(1-methyl-2-phenylethylamino)-ethyl]-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester (2a)

50 ml etherische CH_2N_2 -Lösung wurden zu einer Lösung von 40 mg ($1.1 \cdot 10^{-4}$ mol) **2** in 10 ml 50 % MeOH getropft, die gelbe Lösung wurde bei 0 °C gerührt, bis Entfärbung eintrat. Die entstehende organ. Phase wurde im Scheidetrichter abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. unter Eiskühlung auf 4 ml eingengt. Die Isolierung des entstandenen Esters erfolgte durch präp. DC (Essigsäureethylester/MeOH/Diethylamin (100 + 50 + 2) Rf-Wert: 0.3). Ausbeute 7 mg (17 % d. Th.) ölige Substanz. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.04 (d; J = 6 Hz, 3H; CH-CH_3), 2.6 (d; J = 6 Hz, 2H, CH-CH_2), 2.76 (d; J = 4 Hz, 4H; 1H austauschb., N-CH_3 , NH) 2.84–3.03 (m; 3H, NH-CH_2 , $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$), 3.2 (s; 3H, N-CH_3), 3.86 (s; 3H, O-CH_3), 4.29 (t; J = 6 Hz, 2H, N-CH_2), 5.15 (d; J = 4 Hz, 1H austauschb., NH), 7.27 (m; 6H arom.), 7.4 (s; 1H, Imidazol-H).

Überführung von 2a in 1

7 mg des Esters **2a** wurden in 2 ml CH_2Cl_2 gelöst und 90 min unter Rückfluß erwärmt. Die dc-Untersuchung der Lösung zeigt die Bildung von **1** (1. Essigsäureethylester/MeOH/Diethylamin (10 + 5 + 0.2) Rf-Wert: 0.47; 2. EtOH/Chloroform/Ammoniak (60 + 40 + 10) Rf-Wert: 0.81).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation P.-G. Heiden, Bonn 1986. – G. Rücker, M. Neugebauer und P.-G. Heiden, *Arzneim.-Forsch.*, im Druck.
- 2 H. Biltz und H. Rackett; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 61, 1409 (1928).
- 3 K. Kigasawa, K. Okkubo, H. Shimizu, T. Kohagizawa und R. Shoji; *Chem. Pharm. Bull.* 22, 2448 (1974).
- 4 G. Rücker, R. Mrongovius und M. Neugebauer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 315, 839 (1982).
- 5 G. Rücker, M. Neugebauer und M. Neugebauer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 317 (1986).
- 6 *Chemiker Taschenbuch*, 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1984.
- 7 U. Hezel, J. Blome, H. Halpaap, D. Haenchen, R. E. Kaiser und J. Ripphahn, *Einführung in die Hochleistungs-Dünnschichtchromatographie*, Bd. 2 der IFC-Reihe, Eigen-Verlag des Instituts für Chromatographie Bad Dürkheim, Bad Dürkheim 1976.