

1377. Josef Klosa

Derivate der Theophyllin-7-essigsäure

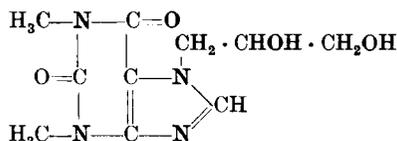
1. Mitteilung über Synthesen in der Theophyllinreihe

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL, Berlin, Lindenstr. 114

(Eingegangen am 15. August 1954)

Theophyllin ist als Diuretikum eine pharmakologisch und therapeutisch viel bearbeitete Substanz. Jedoch scheint es, daß die Synthese von Derivaten des Theophyllins nicht mit dem pharmakologischen und therapeutischen Interesse der Substanz Schritt gehalten hatte, zumindest erfolgte in chemischer Hinsicht keine Weiterentwicklung des Theophyllins und damit konnte auch keine Ausweitung des Indikationsgebietes erfolgen. Praktisch hatte man sich Jahrzehnte hindurch bemüht, dem Theophyllin durch Schaffung von Salzen und Komplexverbindungen einmal die schwere Löslichkeit zu nehmen und ein andermal die Reizwirkung des Theophyllins auf die Schleimhäute zu beseitigen. So entstanden Doppelsalze des Theophyllins mit Natriumazetat, Na-benzoat usw., schließlich mit Basen, wie Äthylendiamin, injizierbare Salze, wie das Euphyllin¹⁾, mit Diäthanolamin das Deriphyllin²⁾. Auch brauchbare Komplexsalze mit Aminosäuren, wie Glykokoll sind beschrieben worden³⁾. Diese Komplexverbindungen hatten vor allem den Vorteil einer guten gastrointestinalen Verträglichkeit, welche eine wesentlich höhere Dosierung ermöglichte; für Injektionszwecke übertrafen die letzteren nicht die Äthylendiamin-Theophyllin-Komplexverbindungen.

Ein wesentlicher Fortschritt war erreicht, als man an Substitutionen in der 7-Stellung des Theophyllins heranging. Es ist so das 7-(β,γ -Di-hydroxypropyl)-theophyllin folgender Konstitution geschaffen worden:



Diese Substanz zeichnet sich nicht allein durch gute Löslichkeitseigenschaften, Stabilität, Gewebsfreundlichkeit und vorzügliche Sterilisierbarkeit aus, sondern auch durch eine Steigerung der diuretischen Eigenschaften⁴⁾. Sie ist etwa ab 1951 in die Therapie eingeführt worden und unter verschiedenen Namen im Handel.

In dem Streben, brauchbare therapeutische Theophyllinderivate aufzubauen, haben wir verschiedene Ester, Amide und Hydrazide der Theophyllin-7-essig-

¹⁾ Schmiedeberg und Minkowski, Arch. Klin. Med. 82, 395 (1905); N. Ach, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. pharmakol. 44, 319 (1900). Vgl. DRP 142896.

²⁾ R. Grüter, Münchener med. Wschr. 83, 1091 (1936). Vgl. W. Noel, Z. ges. exp. Med. 110, 589 (1942); DRP 583054; Schweiz. P. 179292. Darstellung von Butanolaminsalzen, vgl. A. P. 2404318; Lösungsvermittlung durch primäre und sekundäre Amine, DRP 742602, Belg. P. 450604, Franz. P. 893142.

³⁾ Krantz, Holbert, Iwamoto und Carr, J. Amer. pharmac. Assoc. 36, 248 (1947); Chem. Zbl. 1950, II 2223.

⁴⁾ Lipschitz, Hadidian und Kerpsaar, J. Pharm. 49,2 (1943); Can. P. 482546/1952. Vgl. Einführung basischer Substituenten, DRP. 669989; Chem. Zbl. 1939, I 2457, engl. P. 669070.

dicker farbloser Niederschlag in Form von Nadeln aus. Rohschmelzpunkt: 266—269° C; aus Wasser Schmp. 269—271° C. Ausbeute: 14—16 g.

Theophyllin-7-essigsäurechlorid (II)

II wurde in Abänderung des Literaturverfahrens⁶⁾ einfacher und bequemer wie folgt erhalten:

2 g I wurden mit 20 cm³ absolutem Benzol versetzt. Hierzu wurden unter Schütteln 12 cm³ Thionylchlorid eingetragen und das Ganze 2 Std. unter langsamem Anheizen auf dem Drahtnetz unter Rückfluß gekocht. Es entstand eine weinrote Lösung, und nach einigen Stunden fielen Kristalle aus. Schmp.: 152—155° C (unter Zersetzung und Aufbrausen). Ausbeute: 1,4 g.

II ist sehr reaktionsfähig und hydrolysiert bereits an feuchter Luft zu I. Umkristallisationen müssen daher mit peinlichst wasserfreien Lösungsmitteln, wie Benzol, erfolgen.

A. Ester

a) 3 g I wurden mit 30 cm³ der entsprechenden absoluten Alkohole und einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure 4—6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach einigen Stunden stehen kristallisierten die Ester gewöhnlich sofort aus. Andernfalls wurde der überschüssige Alkohol im Vakuum verjagt oder zum Teil auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mit Äther oder Petroläther versetzt oder auch nur allein mit Wasser verdünnt. Die Ester schieden sich dann in farblosen, meist charakteristischen Kristallen ab und wurden durchweg mit wenig Wasser umkristallisiert, oder auch durch Lösen in wenig Alkohol und Fällen mit Wasser.

b) 2 g II wurden in 25 cm³ des absoluten Alkohols eingetragen. Es wurde 1 Std. erhitzt und hierauf mehrere Stunden stehen gelassen. Aufgearbeitet wurde wie unter a.

c) Veresterung von I mit Salzsäuregas erfolgte nach den üblichen Arbeitsweisen.

Sämtliche drei Verfahren wurden parallel auf die Gewinnung der nachfolgenden Theophyllin-7-essigsäurealkylester angewandt:

Nr.	Alkohole	Smp.	Bruttoformel	Ber. N. %	Gef. N. %	Kristallform
III	Methanol	148° C	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₄	22,22	22,18	kurze Nadeln
IV	Äthanol	146° C	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₄	21,05	21,23	Balken
V	Isopropyl- alkohol	166° C	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ N ₄	20,0	19,81	lange Nadeln
VI	n-Propylalkohol	116/17° C	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ N ₄	20,0	20,12	lange Nadeln
VII	Isobutylalkohol	110° C*) 236° C**)	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₄	18,38	18,23	Nadeln
VIII	n-Butylalkohol	112° C	C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₄	18,38	18,14	Nadeln
IX	Allylalkohol	116/18° C	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₄	21,45	21,40	Nadeln
X	Isocamylalkohol	148° C	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₄	19,17	19,14	Nadeln
XI	Cyklohexanol	136/38° C	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₄	17,50	17,35	Blättchen Nadeln aus Wasser
XII	Hexylalkohol	162/64° C	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ N ₄	17,39	17,31	Blättchen
XIII	Heptylalkohol	66/68° C	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₄	16,66	16,54	Blättchen
XIV	Äthylenchlor- hydrin	134/36° C	C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N ₄ Cl	18,63	18,70	Nadeln

*) mit Kristallwasser

***) ohne Kristallwasser

Hydrolyse: Durch Erhitzen mit verdünnten Säuren oder Stehenlassen in 2n-Alkalilaugen werden die Ester zu I verseift.

0,5 g III wurden in 10 cm³ Wasser, dem 3 cm³ 2n-Salzsäure zugefügt waren, 3 Std. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte I aus.

Umesterungen: Die Ester lassen sich mit Hilfe von Salzsäuregas oder Alkalialkoholaten umestern:

a) 1 g III wurden in 30 cm³ Isopropylalkohol gelöst. In die Lösung wurde Salzsäuregas eingeleitet und hierauf noch 2 Std. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung ergab Theophyllin-7-essigsäureisopropylester.

b) 1 g III wurde in eine 10%ige isopropylalkoholische Lösung von Natriumisopropylat eingetragen, 30 Min. auf dem Dampfbade erhitzt, 24 Std. stehen gelassen und aufgearbeitet. Es wurden 0,6 g Theophyllin-7-essigsäure-isopropylester erhalten.

Nach analoger Arbeitsweise ließen sich sämtliche Ester mit verschiedenen Alkoholen umestern.

B. Amide

a) 1 g II wurde in 10 cm³ absolutem Benzol gelöst (oder auch nur suspendiert) und mit 1,2 g Amin 10 Min. geschüttelt. Es schied sich fast immer momentan ein dicker Kristallbrei ab. Das Reaktionsgut wurde über Nacht sich selbst überlassen, dann mit dem doppelten Volumen Äther versetzt, filtriert und die gebildeten Amide aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 75—85%.

b) 1 g eines Esters von I wurde mit 2 g der betreffenden Amine 20—40 Min. in wenig Äthanol auf dem Dampfbade erwärmt. Es ging gewöhnlich alles in Lösung. Beim Stehen kristallisierten die Amide aus. Zur vollständigen Ausfällung wurde mit dem doppelten Volumen Äther versetzt, filtriert und aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert. In größter Reinheit wurden die Amide durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Äther erhalten. Nach dieser Arbeitsweise wurden sämtliche Ester gesondert und für sich mit den betreffenden Aminen umgesetzt.

Ausbeute: 78—90%.

Die nachfolgenden Theophyllin-7-essigsäureamide, die alle farblos sind, wurden nach den beiden Verfahren parallel dargestellt.

Nr.	Amin	Smp.	Bruttoformel	Ber. N. %	Gef. N. %	Kristallform
XV	Monomethylamin	267° C	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N ₅	27,88	27,63	Nadeln
XVI	Dimethylamin	184/186° C	C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N ₅	26,41	26,50	Balken
XVII	Diäthylamin	184° C	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₅	23,89	23,84	Nadeln
XVIII	n-Butylamin	189/191° C	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₅	23,97	23,92	aus Wasser zunächst gelatinös, dann wird Umwandlg. in winz. Nadeln
XIX	Dibutylamin	158/160° C	C ₁₇ H ₂₇ O ₃ N ₅	20,05	20,14	Nadeln
XX	Piperidin	198/200° C	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N ₅	24,91	24,78	Nadeln
XXI	Benzylamin	2,8/220° C*)	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₅	21,40	21,14	Nadeln
XXII	Anilin	153/55° C	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₅	22,36	22,28	zu Sternen angeordn. Nadeln

*) Aus Wasser; dagegen aus weißem Äthanol und darauffolgende Verdünnung mit Wasser erweichen Kristalle bei 188—191° C, werden bei 195° C wieder fest und schmelzen bei 218—220° C.

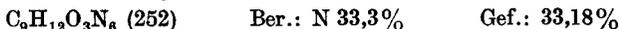
C. Hydrazone

Theophyllin-7-essigsäurehydrazid (XXIII)

5 g IV wurden in einem Gemisch von 10 g Hydrazinhydrat (90%ig) und 60 cm³ Äthanol 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Es entstand ein intensiver kristalliner Niederschlag.

Ausbeute: 4,5 g. Schmp.: ab 330° C Zersetzung.

Aus Wasser kristallisiert es mit Kristallwasser, schwer löslich in Alkohol und den üblichen organischen Lösungsmitteln, am besten löslich in Wasser oder 80%igem Alkohol.



Die Hydrazone wurden erhalten durch Kochen von XXIII mit Aldehyden und Ketonen in 80%igem Alkohol. Aus den Lösungen kristallisierten die Hydrazone in schönen charakteristischen Kristallen, überwiegend farblosen Nadeln.

Nr.	Name der Aldehyde bzw. Ketone	Bruttoformel	Smp.	Ber. N %	Gef. N. %
XXIV	Benzaldehyd	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_6$	272—274° C	24,70	24,56
XXV	Anisaldehyd	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_6$	248—250° C	22,70	22,68
XXVI	Zimtaldehyd	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_6$	238—240° C	22,95	22,85
XXVII	Vanillin	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_6$	247—250° C	21,76	21,53
XXVIII	Crotonaldehyd	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_6$	255—257° C	25,00	25,21
XXIX	Furfurol	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_6$	260° C unter Schwarzfärbung	25,45	25,29
XXX	Antipyrinaldehyd	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{H}_8$	267—269° C	24,88	24,71
XXXI	Azeton	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_6$	269—271° C	28,86	28,90
XXXII	Azetophenon	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_6$	ab 265° C Zers.	23,79	23,58
XXXIII	Synthet. Kampher	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_6$	270—272° C	21,76	21,64
XXXIV	4-Acetylantipyrin	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_6$	278—280° C	24,19	24,03

1378. M. Rohrlich

Einfluß der Nikotinsäure und ihrer Derivate auf die Milchsäurebildung des *Lactobac. arabinosus*

Aus der Versuchsanstalt für Getreideverwertung, Berlin

(Eingegangen am 20. August 1954)

Die Konstitutionsspezifität der Nikotinsäure als Wachstoffsstoff für Mikroorganismen ist bereits eingehend untersucht worden. Möller und Birkofer¹⁾ haben die Wirkung einer Reihe von Nikotinsäurederivaten auf das Wachstum von *Proteus vulgaris* und *Streptobact. plantarum* beobachtet und gefunden, daß freie Nikotinsäure und das Nikotinsäureamid in gleicher Konzentration gleich wirksam sind, womit sie die Angaben von Fildes und Lwoff²⁾ und Querido³⁾ bestätigen. Substituierte Nikotinsäure wie 6-Methylnicotinsäureamid oder 2,6-Dimethylnicotinsäureamid u. a. zeigt nur schwache oder hemmende Wirkung. Picolinsäure besitzt nach Möller und Birkofer keinen Wachstoffsstoffcharakter, dagegen vermag die Pyridin- β -sulfo-

¹⁾ E. F. Möller und L. Birkofer, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1108 (1942).

²⁾ P. Fildes und A. Lwoff, Brit. J. exp. Pathol. 19, 239 (1938).

³⁾ A. Querido, C. R. Séances Soc. Biol. Filial. Associées 130, 1569 (1938).