

1. Sulforaphenglukosid (Rettichglukosid),
2. Glukocochlearin,
3. Glukotropaeolin,
4. unbekanntes Glukosid aus Kohlrübe, „Glukorapiferin“,
5. unbekanntes Glukosid aus Kohlrabi,
6. Sinigrin,
7. Glukoiberin.

Die Verseifung gelingt mit methanolischem Ammoniak. Ihr Verlauf wird papierchromatographisch verfolgt.

1437. Helmut Weißburger

Über die Theophyllin-7-essigsäure und ihre Derivate

(Aus dem Laboratorium der Firma Byk-Gulden Lomberg,
Chemische Fabrik G.m.b.H., Konstanz)

(Eingegangen am 10. Mai 1955)

Zwei Veröffentlichungen der letzten Zeit¹⁾²⁾ veranlassen mich, über einen Teil eigener, bereits länger zurückliegender Arbeiten zu berichten³⁾. Den seinerzeit von mir hergestellten Derivaten der Theophyllin-7-essigsäure (I) war weniger Interesse entgegengebracht worden, weil eine von anderer Seite durchgeführte oberflächliche pharmakologische Prüfung von zwei der Substanzen nur eine geringe Gefäßwirkung erkennen ließ.

McMillan und *Wuest*¹⁾ stellten I-amid aus Theophyllin-7-acetylchlorid und Ammoniak in einer Ausbeute von 58% her (unter Zugrundelegung der angegebenen Ausbeute an Theophyllin-7-acetylchlorid 20,1% berechnet auf I, und noch weniger, wenn man auf dessen Ausgangsmaterial Theophyllin (II) bezieht). I-diäthylamid erhielten die gleichen Autoren durch tropfenweise Zugabe von Chloressigsäure (III)-diäthylamid zu einer alkalisch-alkoholischen Lösung von II in 29%iger (Rohprodukt) und beim Arbeiten in wäßrigem Medium nur in 9%iger Ausbeute. Bei der gleichfalls von ihnen durchgeführten Synthese von I-äthylester aus I und Äthanol in Gegenwart von etwas Schwefelsäure erzielten sie eine Rohausbeute von 83%. *Klosa*²⁾ benutzte zur Synthese der substituierten I-amide die gleiche Methode, die *McMillan* und *Wuest* zur Herstellung des unsubstituierten I-amids angewandt hatten, wobei er gleichzeitig die Herstellung von I-chlorid verbesserte, beschreibt aber außerdem die Herstellung der I-amide durch Umsetzung der I-ester mit verschiedenen Aminen. Die Ausbeuten nach beiden Methoden scheinen recht gut zu sein, wenn auch unter Berücksichtigung der einzelnen Stufen im Höchstfall 60% des eingesetzten II schließlich in Form der I-amide gewonnen werden dürfte. Die I-ester, wofür keine Ausbeuten angegeben sind, stellte *Klosa* ebenfalls aus I und Alkohol mit Schwefelsäure, ferner mit HCl-Gas als Veresterungsmittel und schließlich aus I-chlorid und Alkohol her.

¹⁾ *F. H. McMillan* und *H. M. Wuest*, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1998 (1953), Ref. Chem. Zbl. 1954, 4619.

²⁾ *J. Klosa*, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges.* 288, 144 (1955).

³⁾ Deutsche Patentanmeldung W 16 594 IVc/12p.

Ursprünglich hatte ich auch beabsichtigt, die mich am meisten interessierenden I-amide über I-chlorid herzustellen, kam aber davon ab, weil mich die Ausbeuten von I-chlorid nicht befriedigten. Diese hängen offensichtlich mit der sehr schlechten Löslichkeit von I in fast allen in Betracht kommenden Lösungsmitteln zusammen. Als noch beste Lösungsmittel bei der Umsetzung von I mit Thionylchlorid erwiesen sich Nitrobenzol und Benzoylchlorid. Der von mir als beste Darstellungsmöglichkeit gefundene und bei zahlreichen Beispielen benutzte Weg unterscheidet sich von der Methode, nach welcher *McMillan* und *Wuest* I-diäthylamid herstellen¹⁾, dadurch, daß die Base allmählich zu einer Lösung oder Suspension von II- und den III-amiden zugegeben wird. Auf diese Weise lassen sich Ausbeuten von 90% und höher an reinen I-amiden, berechnet auf II, erhalten, während *McMillan* und *Wuest* eine Rohausbeute von 29% angeben. Ungefähr ebenso hohe Ausbeuten lassen sich auch erzielen, wenn Lauge und III-amide gleichzeitig, das letztere aber mit einem kleinen Vorsprung, zu einer Suspension von II hinzugetropft werden*).

Möglicherweise wird bei der Arbeitsweise von *McMillan* und *Wuest* das zugegebene III-diäthylamid teilweise in Glykolsäurediäthylamid umgewandelt oder ein Teil des bereits gebildeten I-diäthylamids durch die Lauge verseift.

Die Herstellung der Anfangsglieder der Reihe erfolgt am zweckmäßigsten in wäßrigem Medium, da die Anwendung anderer Lösungsmittel, wie Äthanol, keinerlei Vorteile aufweist. Bei den höheren III-amiden, z. B. III-anilid, erweist sich jedoch wegen deren geringen Wasserlöslichkeit die Verwendung von Alkoholen oder wäßrigen Alkoholen als vorteilhaft, da die Umsetzung dann rascher vonstatten geht. Um II praktisch völlig in die I-amide zu überführen, ist es ratsam die III-amide in etwa 10—15%igem Überschuß einzusetzen.

Die disubstituierten I-amide sind leicht löslich in Chloroform, Trichloräthylen, Dioxan, löslich in Methanol, Äthanol und Benzol und die Anfangsglieder auch recht gut in Wasser löslich. Aus wäßrigen Lösungen lassen sie sich aussalzen und können auch daraus mit Lösungsmitteln, wie Chloroform, Trichloräthylen, extrahiert werden. Die monosubstituierten I-amide sind erwartungsgemäß deutlich schwerer löslich, zum Teil schwerer als Theophyllin selbst, und das unsubstituierte I-amid ist nur in Wasser, in den niederen Alkoholen und in Dioxan in der Hitze etwas löslich. Ebenso wie II und Koffein kristallisieren sie aus Wasser mit einem Mol Kristallwasser, das sie beim Trocknen leicht verlieren. Mit Hilfe der für Theophyllin und andere schwer lösliche Stoffe bekannten Lösungsvermittler läßt sich die Löslichkeit aller Verbindungen wesentlich erhöhen, so daß sich von den leichter löslichen I-amiden auch 50%ige Lösungen herstellen lassen.

Auf die gleiche Weise wie die I-amide kann auch I selbst hergestellt werden. Bereits *Klosa*²⁾ gibt eine Verbesserung der bekannten Methode⁴⁾ an, jedoch sind die Ausbeuten bei Zugabe von Lauge zu II und III-Na noch besser, wobei wiederum ein Überschuß an Halogenkomponente günstig ist. Je nach dem Ausmaß dieses

*) Die von mir gefundenen Schmelzpunkte weichen zum Teil von den Angaben von *Klosa*²⁾ ab. Eine vor Niederschrift des Manuskriptes durchgeführte Kontrolle der eigenen Befunde ergab eine Bestätigung derselben.

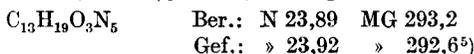
⁴⁾ DRP. 352 980.

Überschusses läßt sich II zu 90 bis nahezu 100% in I überführen. Die Herstellung der von *McMillan* und *Wuest*¹⁾ und *Klosa*²⁾ beschriebenen I-ester ist nach der gleichen Methode aus II und III-estern durch Zugabe von Lauge möglich — und zwar durchweg in guten Ausbeuten —, doch dürfte die von den oben genannten Autoren beschriebene Methode im allgemeinen vorzuziehen sein.

Beschreibung der Versuche

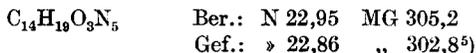
Theophyllin-7-essigsäurediäthylamid

82,5 g III-diäthylamid (Kp₁₃ 114—117° C) wurde in 1,5 Liter Wasser gelöst, 99 g Theophyllin-hydrat darin suspendiert und die Mischung auf 50° C erwärmt. Nach Entfernung der Heizquelle wurde unter gutem Rühren eine Lösung von 22 g NaOH und 0,1 g NaJ in 100 ccm mit einer derartigen Geschwindigkeit zugetropft, daß die Temperatur der Lösung nicht über 60° C stieg. Während der Zugabe wurde die Lösung völlig klar, gegen Ende kann, insbesondere bei Verwendung geringerer Wassermengen, eine teilweise Auskristallisation von I-diäthylamid eintreten. Nach beendeter Zugabe wurde die Temperatur langsam auf 90° C gesteigert und 2 Stunden auf dieser Höhe gehalten. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen watteartigen Kristalle abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und das Filtrat viermal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die abgesaugten Kristalle und der vom Chloroform befreite Extrakt wurden gemeinsam aus Isopropylalkohol umkristallisiert und getrocknet. Ausbeute 143 g Theophyllin-7-essigsäurediäthylamid (= 97,5% d. Th.). Schmp. 186,5—187° C.



Theophyllin-7-essigsäure-piperidid

a) Analog vorstehender Arbeitsweise aus 19,8 g II-hydrat, 18,0 g III-piperidid (Kp₁₂ 155—157° C) und 4,4 g NaOH. Ausbeute 27,9 g (= 91,5% d. Th.). F. 182,5° C (aus Isopropylalkohol).

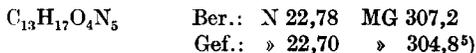


b) 9,9 g II-hydrat in 50 ccm Wasser wurden auf 60° C erwärmt und unter Rühren 9,0 g III-piperidid und, nachdem die ersten Tropfen in Kolben waren, eine Lösung von 2,2 g NaOH in 10 ccm Wasser so zugetropft, daß die Zugabe des III-piperidids vor der Zugabe der Natronlauge beendet war. Anschließend wurde noch 1 Stunde auf 90° erwärmt. Die erkaltete Lösung mit den darin abgeschiedenen Kristallen wurde mit 50 ccm Chloroform versetzt, die Chloroformschicht abgetrennt und die wäßrige Lösung noch dreimal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abddestillieren des Chloroforms wurde der Rückstand aus Äthanol-Benzol (9:1) umkristallisiert. Ausbeute 14,1 g (= 92,4% d. Th.). F. 182—182,5° C.

Entsprechend der Herstellungsweise von I-diäthylamid wurden noch folgende I-derivate unter geringfügigen Abänderungen hergestellt:

Theophyllin-7-essigsäure-morpholid

Aus 19,8 g II-hydrat, 18,5 g III-morpholid (Kp₁₂ 155—157° C) und 4,5 g NaOH. Ausbeute 27,3 g (= 89,0% d. Th.). F 186° C (aus Benzol).



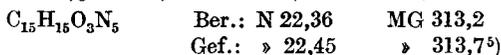
⁵⁾ Sämtliche Molekulargewichte der I-Derivate wurden durch Titration mit Perchlorsäure in Azetanhydrid bestimmt. Methode: *R. Reiß*, unveröffentlicht.

Theophyllin-7-essigsäureamid

Aus 9,9 g II-hydrat, 6,5 g III-amid (F 118—119° C) und 2,75 g NaOH. 10,3 g Rohprodukt (F 266,5—268,5° C). Aus Wasser umkristallisiert 9,5 g (= 80,1% d. Th.). F. 270,5—271° C.

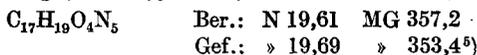
Theophyllin-7-essigsäureanilid

Aus 9,9 g II-hydrat, 9,4 g III-anilid (F. 135—136° C) und 2,2 g NaOH. Ausbeute 14,0 g (= 89,5% d. Th.). F. 229° C (aus Äthanol).



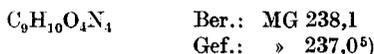
Theophyllin-7-essigsäurephenetidid

Aus 9,0 g II-hydrat, 10,0 g III-phenetidid (F. 142,5° C) und 2,0 g NaOH in Alkohol. Ausbeute 14,6 g (= 88,5% d. Th.). F. 268,5—269° C (aus Methanol).



Theophyllin-7-essigsäure

Aus 50 g Theophyllinhydrat, 27 g I und 24 g NaOH, wobei die Hälfte der Natronlauge in der Kälte zugegeben wurde. Reinigung über das Natriumsalz und Ausfällung mit Säure. Ausbeute 55,2 g (= 91,85% d. Th.). Außerdem 0,95 g II zurückgewonnen. F. 270—270,5° C.



1438. Hans Kaiser und Heinz Geyer

Zur Chemie der Rinde von *Coutarea latiflora* D. C.

Aus dem Laboratorium der Städt. Katharinenhospital-Apotheke Stuttgart
(Apothekendirektor: Professor Dr. *Hans Kaiser*)

Über die Pharmakognosie der Rinde von *Coutarea latiflora* D. C. haben wir an früherer Stelle berichtet¹⁾.

(Eingegangen am 12. Mai 1955)

Im chemischen Teil der Arbeit wurden die bisher noch an keiner Stelle exakt beschriebenen chemischen und physikalischen Konstanten der Rinde von *Coutarea latiflora* D. C. ermittelt und die Droge auf die hauptsächlichsten Inhaltsstoffe näher geprüft.

Die in der Literatur gegebenen wenigen Angaben über die Inhaltsstoffe der Rinde sind weitgehend unverwertbar.

*Henkel*²⁾ erwähnt, daß nach einer Mitteilung von Apotheker *Schaffner*, Mexiko, die Rinde „Portlandin“ enthalte. Nähere Angaben sind jedoch in der Literatur nirgends zu finden.

*Martínez*³⁾ berichtet über verschiedene Untersuchungen aus dem Instituto Medico Nacional, Mexico. Er setzt jedoch hinzu daß bei den Untersuchungen anscheinend

¹⁾ *Kaiser* und *Geyer*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 253 (1955).

²⁾ *Henkel*, Neues Jahrbuch für Pharmacie und verwandte Fächer 29, 17 (1868). Ref.: *Wiggers* und *Husemann*, Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacognosie, Pharmacie und Toxicologie 1868, S. 82.

³⁾ *Martínez*, Las Plantas Medicinales de Mexico (1944), S. 85.