

1749. H. J. Roth

Zur Darstellung von β -Oxyalkyl-dimethyl-purinen; Umsetzung von Theophyllin und Theobromin mit 1,2-Epoxyden

III. Mitteilung: Aminolyse von Epoxyden

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. R. Dietzel

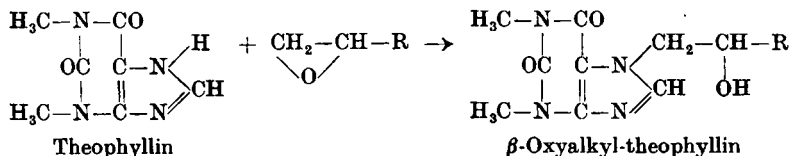
(Eingegangen am 28. Juli 1958)

Die bekannte Umsetzung von 1,2-Epoxyden mit Aminen, die zu 1,2-Aminoalkoholen führt, kann auch mit solchen Ammoniakderivaten durchgeführt werden, die ein acides Wasserstoffatom besitzen. Wie in der vorangehenden Mitteilung am Beispiel des Phthalimids und Succinimids gezeigt wurde¹⁾, verläuft diese Reaktion erst bei Verwendung geeigneter Katalysatoren mit befriedigender Geschwindigkeit und guter Ausbeute.

Es war daher zu erwarten, daß sich auch die Xanthinderivate Theophyllin und Theobromin, die nach dem DRP. Nr. 193799²⁾ zur Aminolyse von Alkylenoxyden geeignet sind, ähnlich verhalten werden. In orientierenden Versuchen konnte festgestellt werden, daß die Verwendung basischer Katalysatoren bei der Umsetzung der beiden Purine mit 1,2-Epoxyden zu oxyalkylsubstituierten Derivaten gegenüber einer nicht katalytischen Reaktion erhebliche Vorteile hat. Leicht flüchtige Alkylenoxyde können bei niedrigeren Temperaturen und ohne Druck umgesetzt werden. Die Umsetzungen sind nach kürzerer Zeit beendet, wobei der Endpunkt an einer Farbreaktion erkannt werden kann. Die Ausbeuten sind meist quantitativ.

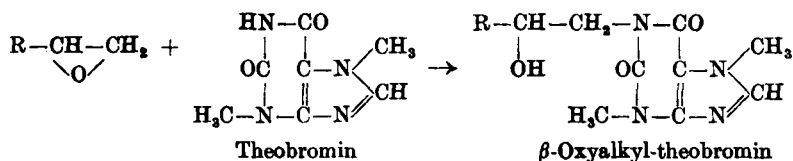
Als Katalysatoren eignen sich schwach basische Anionenaustauscher, Acetamid und vor allem Pyridinbasen. Als Lösungsmittel ist neben Wasser, Methanol, Äthanol und Isopropanol besonders das n-Propanol wegen seines für die Umsetzung günstig liegenden Siedepunktes gut zu gebrauchen.

Untersucht wurden die Umsetzungen von Theophyllin und Theobromin mit folgenden Epoxyden: Äthylenoxyd, Propylenoxyd, Glycid, Epichlorhydrin, Styrol-oxyd und Phenoxypropylenoxyd. Der Epoxydring öffnet sich auch hierbei stets in der Weise, daß die OH-Gruppe am wasserstoffärmeren C-Atom entsteht und der Dimethylpurinrest endständig gebunden wird:



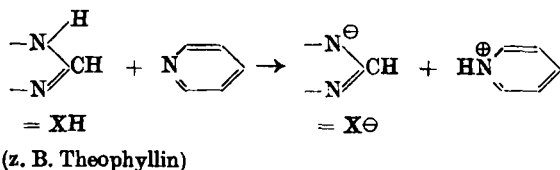
¹⁾ H. J. Roth, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 292, 194 (1959).

²⁾ Chem. Zbl. 1908, I, 1114, Bayer & Co., DRP 193799.

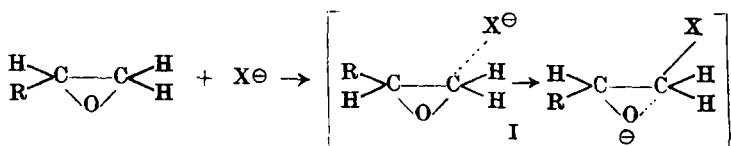


Ist bei der Umsetzung von Epoxyd und Purinderivat mit Pyridin als Katalysator das Oxyd in geringem Überschuß, so tritt nach beendeter Reaktion ($1/2$ bis 4 Stunden) innerhalb weniger Sekunden ein Farbumschlag von fast farblos nach dunkelrotbraun ein. Es setzt dann mit dem nun nicht mehr blockierten Pyridin die Lohmannsche Epoxydreaktion ein^{3) 4)}, die nur mit dem freien Pyridin, nicht aber mit Pyridinsalzen möglich ist. Es zeigte sich, daß nach Eintreten dieser Farb-reaktion das gesamte Theophyllin oder Theobromin umgesetzt war.

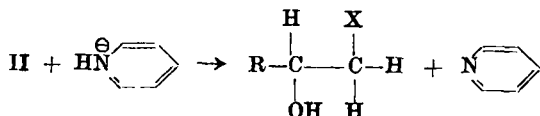
Da die Umsetzung der genannten Purine mit Alkylenoxyden durch die Anwesenheit basischer Stoffe beschleunigt wird, erfolgt sie sehr wahrscheinlich durch einen nucleophilen Angriff⁵⁾. Das angreifende Anion entsteht aus dem betr. Purin durch Abgabe seines N-aciden Wasserstoffs als Proton an das anwesende Pyridin:



Die in ihrer Geschwindigkeit von den Konzentrationen beider Reaktionsteilnehmer (Epoxyd und Purin) abhängige Ringöffnung ist als S_N2 -Reaktion anzusehen:



Anschließend erfolgt die Neutralisation des gebildeten Anions II durch das vorübergehend an den Katalysator (Pyridin) gebundene Proton:



³⁾ H. Lohmann, Z. Angew. Chemie 52, 407 (1939).

⁴⁾ H. Lohmann, J. prakt. Chemie 153, 57 (1939).

⁵⁾ S. Winstein und H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. 61, 1576 (1939).

Die hergestellten Stoffe fluoreszieren sämtlich bläulich im UV-Licht und sind so leicht zu markieren.

7-(β -Oxy)-äthyl-theophyllin, I:

20 g Theophyllin werden in 200 ml n-Propanol gelöst, mit 2 ml Pyridin versetzt und unter Einleiten von Äthylenoxyd auf dem Wasserbad in einer mit (propanolgefüllter) Gärpfeife verschlossenen Apparatur erwärmt. Farbumschlag nach 3 Std. Ausbeute 22,3 g (quantitativ!).

Mischschmelzpunkt mit Cordalin® zeigt keine Depression.

$C_9H_{12}O_3N_4$ (224,2)	Ber. C 48,21	H 5,40	N 24,99
Gef. „ 47,96	„ 5,37	„ 24,82	

7-(β -Oxy)-propyl-theophyllin, II:

Wegen der leichten Flüchtigkeit des Epoxyds werden etwa 3 Mol Propylenoxyd (5 g) auf 1 Mol Theophyllin (5 g) verwendet.

Farbumschlag nach etwa 90 Minuten.

$C_{10}H_{14}O_3N_4$ (239,25)	Ber. C 50,20	H 7,43	N 23,42
Gef. „ 50,12	„ 6,94	„ 23,33	

7-(β , γ -Dioxy)-propyl-theophyllin, III:

Farbumschlag nach 4 Std. undeutlich!

Mischschmelzpunkt mit Theal® zeigt keine Depression.

$C_{10}H_{14}O_4N_4$ (254,25)	Ber. C 47,24	H 5,55	N 22,04
Gef. „ 47,66	„ 5,62	„ 22,08	

7-(β -Oxy- γ -chlor)-propyl-theophyllin, IV:

Farbumschlag nach 15 Minuten.

$C_{10}H_{13}O_3N_4Cl$ (272,7)	Ber. C 44,04	H 4,81	N 20,55	Cl 13,0
Gef. „ 44,1	„ 4,77	„ 20,21	„ 12,98	

7-(β -Oxy- β -phenyl)-äthyl-theophyllin, V:

Farbumschlag nach etwa 90 Minuten.

$C_{16}H_{18}O_3N_4$ (300,3)	Ber. C 59,99	H 5,37	N 18,60
Gef. „ 60,38	„ 5,52	„ 18,59	

7-(β -Oxy- γ -phenoxy)-propyl-theophyllin, VI:

Farbumschlag nach 30 Minuten.

$C_{16}H_{18}O_4N_4$ (330,34)	Ber. C 58,30	H 5,49	N 16,96
Gef. „ 57,72	„ 4,17	„ 16,8	

1-(β -Oxy)-äthyl-theobromin, VII:

Versuchsanordnung wie bei I. Kein deutlicher Farbumschlag nach 4 Std.

F: 195°, sublimiert ab 170°! Ausbeute etwa 60% d. Th.

$C_9H_{12}O_3N_4$ (224,2)	Ber. C 48,21	H 5,40	N 24,99
Gef. „ 48,08	„ 5,73	„ 25,25	

1-(β -Oxy)-propyl-theobromin, VIII:

Versuchsanordnung wie bei II. Farbumschlag nach etwa 80 Minuten.

Mischschmelzpunkt mit Cordabromin® zeigt keine Depression.

$C_{10}H_{14}O_3N_4$ (239,25)	Ber. C 50,20	H 7,43	N 23,42
Gef. „ 50,30	„ 6,78	„ 23,45	

1-(β,γ -Dioxy)-propyl-theobromin, IX:

Farbumschlag nach 4 Std., Ausbeute 75% d. Th.

$C_{10}H_{14}O_4N_4$ (254,25)	Ber. C 47,24	H 5,56	N 22,04
	Gef. „ 47,31	„ 5,73	„ 22,29

1-(β -Oxy- γ -chlor)-propyl-theobromin, X:

Farbumschlag nach 45 Minuten.

Umkristallisiert aus wäßrigen Methanol, dann aus Wasser.

$C_{10}H_{13}O_3N_4Cl$ (272,7)	Ber. C 44,04	H 4,81	N 20,55	Cl 13,0
	Gef. „ 44,32	„ 5,12	„ 19,59	„ 13,01

1-(β -Oxy- β -phenyl)-äthyl-theobromin, XI:

Farbumschlag nach etwa 90 Minuten.

$C_{15}H_{16}O_3N_4$ (300,3)	Ber. C 59,99	H 5,37	N 18,60
	Gef. „ 60,44	„ 5,94	„ 19,1

1-(β -Oxy- γ -phenoxy)-propyl-theobromin, XII:

Farbumschlag nach etwa 90 Minuten.

$C_{16}H_{18}O_4N_4$ (330,34)	Ber. C 58,30	H 5,49	N 16,96
	Gef. „ 58,61	„ 5,53	„ 16,75

Anschrift des Verfassers: Dr. H. J. Roth, Institut f. Pharmazie u. Lebensmittelchemie d. Universität
Würzburg, Koellikerstr. 2.

1750. Karl Zeile und Alex Heusner

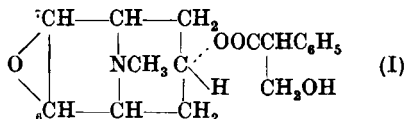
Synthese und pharmakologische Wirkung einiger im Pyrrolidinring substituierter Ester des Tropins und Pseudotropins

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.

(Eingegangen am 29. Juli 1958)

1. Einleitung

Die anticholinergischen Wirkungen von Scopolamin (I) und seinen quartären Salzen, die diejenigen des Atropins zum Teil übertreffen, waren Veranlassung, eine Reihe weiterer im Pyrrolidinring substituierter Ester des Tropins und des Pseudotropins darzustellen und ihre pharmakologischen Wirkungen zu untersuchen.



Stoll u. Mitarbb.¹⁾ haben gleichfalls derartige Ester gewonnen, die indessen im Pyrrolidinring nur einen Substituenten an C-6 tragen. Zusammen mit unseren Versuchen, bei denen stets die beiden Kohlenstoffatome 6 und 7 substituiert waren,

¹⁾ A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann, *Helv. chim. Acta* 37, 495, 649 (1954).