

K. H. Kleine, G. Gräfe und R. Haller

Synthese und kernresonanzspektroskopische Untersuchung einiger Theobromin- und Theophyllin-Derivate

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

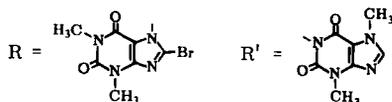
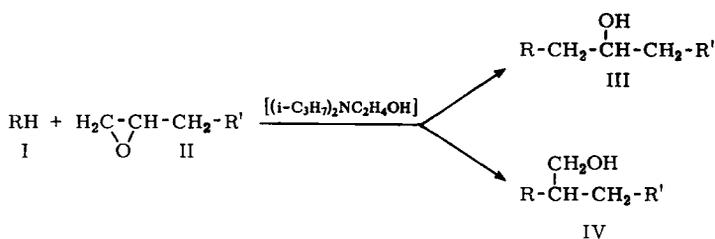
(Eingegangen am 14. Mai 1968)

1-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanol-(2) (III) wurde als Hauptprodukt der Umsetzung des Amins I mit dem Epoxid II isoliert; es konnte zum entsprechenden Keton V oxydiert werden. Zu Vergleichszwecken wurden 1-[3-Brom-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theobromin (VI), 7-[3-Brom-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theophyllin (VII) sowie das entsprechende 3-Chlor-Derivat VIII dargestellt. Die Struktur dieser Verbindungen wurde kernresonanzspektroskopisch untersucht.

Synthesis and NMR-Spectroscopical Investigation of some Theobromine- and Theophylline-Derivatives

1-[8-Bromotheophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanol-(2) (III) was isolated as the main product of the reaction between the amine I and the epoxide II; the corresponding ketone V was prepared by oxidation. For comparison, 1-[3-bromo-2-oxo-propyl-(1)]-8-bromo-theobromine (VI), 7-[3-bromo-2-oxopropyl-(1)]-8-bromo-theophylline (VII) and the 3-chloro-derivative VIII were synthesized. The structure of these compounds has been studied by their nuclear magnetic resonance spectra.

Bei der Umsetzung von Epoxiden mit Aminen ist die Bildung zweier isomerer Alkohole möglich; doch erfolgt, soweit dies bisher bekannt ist, die Ringöffnung allgemein sehr selektiv (vgl. 1)). Die Reaktion von 8-Brom-theophyllin (I) mit 1-[2,3-Epoxypropyl-(1)]-theobromin (II)²⁾ in *n*-Butanol und in Gegenwart von Diisopropylaminoäthanol kann demgemäß zum sekundären Alkohol III (vgl. 3)) wie zum primären Alkohol IV führen:

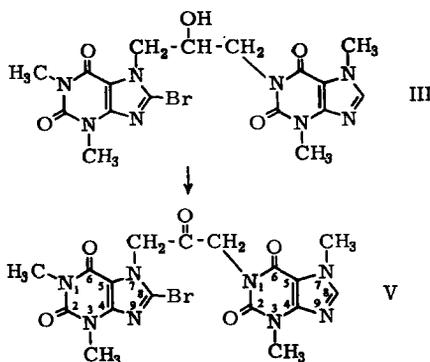


1) P. P. Karkhanis und W. L. Nobles, *J. Pharmac. Sci.* 56, 265 (1967).

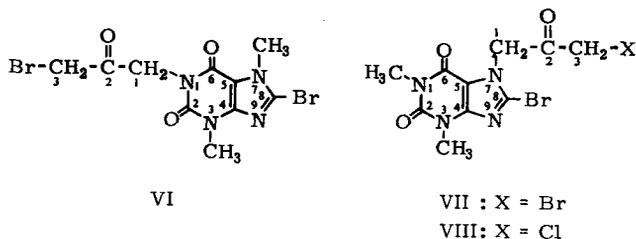
2) H. Fukuda, *Yakugaku Zasshi* 83, 925 (1963); *C. A.* 60, 4140 (1964).

3) G. Gräfe, K. W. Merz und K. H. Kleine, *Arzneimittel-Forsch.* 17, 1459 (1967).

Isoliert wurde ein Gemisch zweier isomerer Verbindungen, von denen eine jedoch nur in geringem Umfang gebildet worden war. Die Untersuchung der Struktur dieses Nebenprodukts, wahrscheinlich IV, ist noch im Gange. Daß das Hauptprodukt den sekundären Alkohol 1-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanol-(2) (III) darstellt, konnte wie folgt nachgewiesen werden: III wurde nach zwei Methoden, und zwar sowohl mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid nach *Albright und Goldman*⁴⁾ als auch mit Chromsäure, zum 1-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanon-(2) (V) oxydiert.



Die Struktur von V läßt sich an Hand des ¹H-NMR-Spektrums ermitteln*). Es zeigt Signale zweier isolierter Methylengruppen (Abb. 1 und Tab. 1). Für eine Zuordnung der einzelnen Signale lassen sich Rückschlüsse aus den ¹H-NMR-Spektren des 1-[3-Brom-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theobromins (VI)⁵⁾, des 7-[3-Brom-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theophyllins (VII) und des 7-[3-Chlor-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theophyllins (VIII) ziehen (s. Abb. 2 und 3 sowie Tab. 1). VII und VIII wurden



*) Varian-Kernresonanzspektrometer HA 100, Meßfrequenz: 100 MHz.

⁴⁾ J. D. Albright und L. Goldman, J. Amer. chem. Soc. 87, 4214 (1965).

⁵⁾ G. Gräfe, Arch. Pharmaz. 300, 874 (1967).

durch Umsetzung von 8-Brom-theophyllin-Kalium mit 1,3-Dibrompropanon-(2) bzw. 1,3-Dichlorpropanon-(2) in Aceton erhalten. Mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von VI (Abb. 2) und VII (Abb. 3) werden auch Folgerungen in bezug auf die Zugehörigkeit der Signale der vier N-Methylgruppen der Bisverbindung V ermöglicht (Tab. 1).

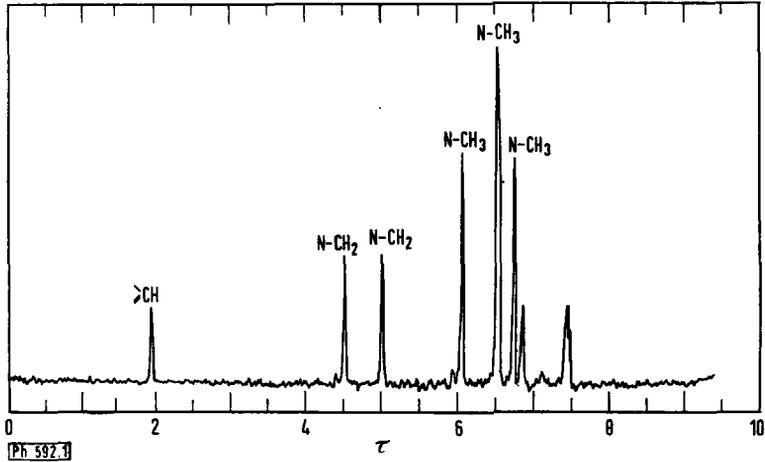


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von V (in Dimethylsulfoxid- d_6 , + 90°)

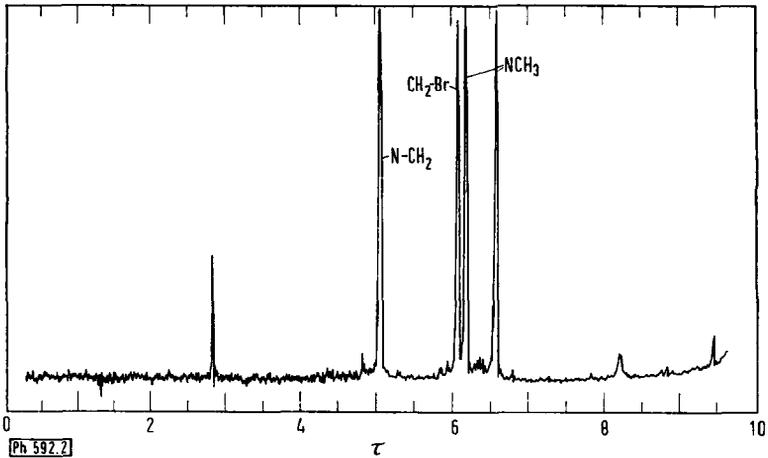


Abb. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von VI (in CDCl_3 , + 25°)

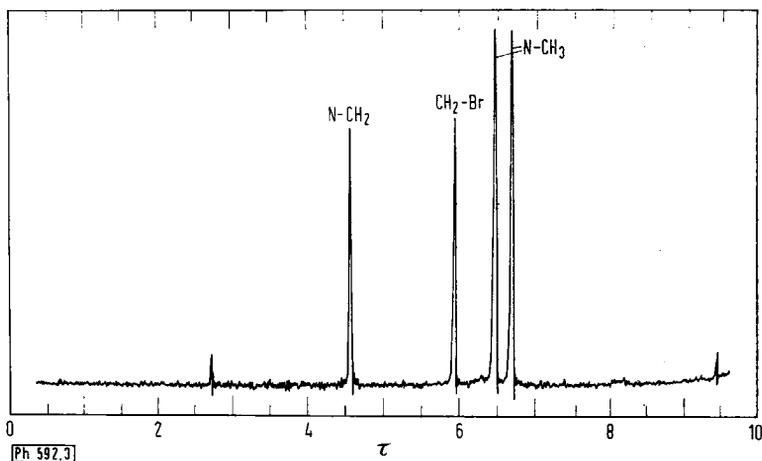
Abb. 3. ^1H -NMR-Spektrum von VII (in CDCl_3 , + 25°)

Tabelle 1

Chemische Verschiebungen in den ^1H -NMR-Spektren von V–VIII in τ (ppm)

	V ^{a)}	VI ^{b)}	VII ^{b)}	VIII ^{b)}
– CH_2 –(N-1)	5,02	4,96	—	—
– CH_2 –(N-7)	4,52	—	4,57	4,59
– CH_2 –Halogen	—	5,96	5,94	5,72
CH_3 –(N-3)	6,52; 6,54	6,46	6,45	6,46
CH_3 –(N-1)	6,74	—	6,69	6,69
CH_3 –(N-7)	6,07	6,07	—	—

a) in Dimethylsulfoxid - d_6 bei + 90°, Octamethylcyclotetrasiloxan als äußerer Stand.;
 b) in CDCl_3 bei 25°, Tetramethylsilan als innerer Standard.

Ein Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von VII und VIII (Tab. 1) zeigt, daß ein Wechsel des Halogensubstituenten eine Verschiebung des Signals der betreffenden Methylengruppe um 0,2 ppm hervorruft (vgl. ⁶⁾). Im Spektrum von VII ist somit das Signal bei $\tau = 5,94$ der CH_2Br -Gruppe zuzuordnen; Entsprechendes ist auch im Spektrum von VI für das Signal bei $\tau = 5,96$ zu folgern. Das jeweils bei tieferem Feld auftretende Signal (VI: $\tau = 4,96$; VII: $\tau = 4,57$) in den Spektren beider Verbindungen ist daher auf die an den Ringstickstoff gebundene Methylengruppe zurückzuführen (N-1 bei VI, N-7 bei VII). Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß

⁶⁾ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, S. 106 ff.; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965.

im Spektrum von V das Signal bei $\tau = 4,52$ der an N-7 des Theophyllinrests gebundenen Methylengruppe zuzuordnen ist, das Signal bei $\tau = 5,02$ der an N-1 des Theobrominrests gebundenen.

Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von VI und VII bzw. VIII (s. Tab. 1) ergibt weiterhin, daß das Signal einer N-Methylgruppe an N-7 bei tieferem Feld auftritt (Abb. 2) als das Signal einer N-Methylgruppe an N-1 (Abb. 3). In den Spektren aller dieser Verbindungen (Theobromin- wie Theophyllinderivate) nehmen die Signale der Methylgruppen an N-3 eine Mittelstellung ein (vgl. ⁷⁾). Auf Grund dieser Ergebnisse ist auch im Spektrum von V eine Zuordnung der einzelnen Signale der N-Methylgruppen im Theophyllin- bzw. Theobrominrest möglich (Tab. 1 und Abb. 1).

Herrn Dr. H. Friebolin und Herrn Dr. H. Schmid vom Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft, Freiburg i. Br., danken wir für die Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und für wertvolle Diskussion.

Dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanol-(2)(III) (vgl. ³⁾)

2,6 g (0,01 Mol) 8-Brom-theophyllin (I) und 2,35 g (0,01 Mol) α -[2,3-Epoxypropyl-(1)]-theobromin (II) wurden unter Rühren und in Gegenwart von 1 ml Diisopropylaminoäthanol (oder 1 ml N-Methyl-diäthanolamin) in 100 ml n-Butanol 10 Std. am Rückfluß gekocht. Aus der hellgelben, klaren Lösung schied sich bei Raumtemp. III als grobkristalline, weiße Substanz ab (3 g in dc-reiner Form). Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in 50 ml heißem Äthanol aufgenommen. Hieraus wurden 1,1 g eines Gemisches von III und IV in kristalliner Form isoliert. Durch Umkristallisation aus Dioxan/Wasser (4 : 1) war eine Trennung möglich: zunächst schieden sich 0,62 g III kristallin ab, aus dem eingedampften Filtrat wurden nach Aufnehmen in 10 ml Äthanol 0,21 g (4,25 %) einer isomeren Verbindung erhalten. III: Ausbeute: 3,62 g (73,5 % d. Th.); Schmp. 198—200° (Kofler-Mikroheiztisch).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_8\text{O}_5$ (495,3)	Ber.: C 41,22	H 3,87	N 22,62
	Gef.: C 41,47	H 3,74	N 22,47

O-Acetylderivat von III

1 g III (0,002 Mol) wurde mit 0,2 g wasserfreiem Natriumacetat in 20 ml Acetanhydrid 5 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. wurden aus Methanol/Wasser (10 : 1) 0,95 g (92,5 % d. Th.) des Acetylderivats erhalten. Schmp. 231—233°. $\nu \text{ C} = \text{O}$ (Ester): 1733 cm^{-1} (KBr).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_8\text{O}_6$	Ber.: C 42,46	H 3,94	N 20,86	Mol.-Gew. 537,3
	Gef.: C 42,57	H 4,08	N 20,71	Mol.-Gew. 546
				(in Campher, nach Rast)

⁷⁾ Th. G. Alexander und M. Maienthal, J. pharmac. Sci. 53, 962 (1964).

1-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanon-(2) (V)

a) 2,5 g III (0,005 Mol) wurden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach dem Erkalten mit 15 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 30 Std. (Raumtemp.) wurde die ausgeschiedene gallertartige Masse abgetrennt und mehrfach mit Wasser ausgewaschen. Nach Umkristallisation aus Dimethylsulfoxid/Wasser (1 : 1) und Trocknen der hygroskopischen Substanz bei 95° i. Vak.: Schmp. 258—260°; Ausbeute 1,47 g (59% d. Th.).

b) Zur Lösung von 3 g III (0,0061 Mol) in 45 ml Aceton, 6 ml Wasser und 7 ml konz. Schwefelsäure wurden langsam 7,5 ml einer wäßrigen Lösung, die 2 g konz. Schwefelsäure und 1 g CrO₃ enthält, zugegeben. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde mit 200 ml Wasser verdünnt und der erhaltene Niederschlag wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute: 0,4 g (13,5% d. Th.).

C ₁₇ H ₁₇ BrN ₈ O ₅ (493,3)	Ber.: C 41,39	H 3,47	N 22,72
	Gef.: C 41,36	H 3,57	N 22,85

Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind auf Grund der IR-Spektren, des DC und des Mischschmp. identisch.

7-[3-Brom-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theophyllin (VII)

Zur siedenden Suspension von 21,5 g (0,072 Mol) 8-Brom-theophyllin-Kalium und 1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 300 ml Aceton wurden innerhalb 10 Min. unter Rühren 24,5 g 1,3-Dibrompropanon-(2) gegeben. Nach 9stdg. Sieden wurde heiß filtriert, die ausgeschiedene Substanz wiederholt aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 13,3 g (47% d. Th.), Schmp. 180—182°.

C ₁₀ H ₁₀ Br ₂ N ₄ O ₃ (394,0)	Ber.: C 30,48	H 2,56	N 14,22
	Gef.: C 30,21	H 2,58	N 14,09

7-[3-Chlor-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theophyllin (VIII)

Die Darstellung erfolgte entsprechend VII, aus 9 g (0,03 Mol) 8-Brom-theophyllin-Kalium und 9,2 g 1,3-Dichlorpropanon-(2). Ausbeute: 4,2 g (40% d. Th.), Schmp. der nadelförmigen Kristalle: 169—171° (aus Aceton).

C ₁₀ H ₁₀ BrClN ₄ O ₃ (349,6)	Ber.: C 34,35	H 2,88	N 16,03
	Gef.: C 34,27	H 3,09	N 15,64