

G. Gräfe

## Über Mannichbasen von Acetyltheobrominen \*)

## I. Mitt.: Synthese einiger Derivate des 1-Acetyltheobromins als Ausgangsstoffe für Mannich-Kondensationen sowie einiger Bisacetyltheobrominverbindungen

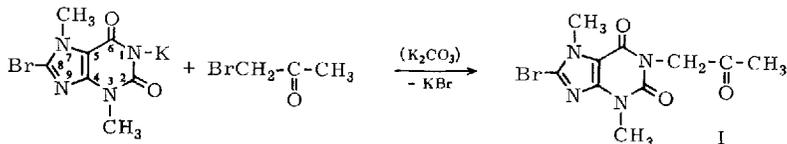
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

(Eingegangen am 11. Juni 1966)

Aus 1-Acetyl-8-bromtheobromin (I) wird bei Einwirkung von Brom in Eisessig je nach den Versuchsbedingungen 1- $\omega$ -Bromacetyl-8-bromtheobromin (IV) bzw. 1- $\omega$ -Dibromacetyl-8-bromtheobromin (VI) erhalten. Mit sekundären Aminen erhitzt, läßt sich I zu einer Reihe 1-Acetyl-8-aminotheobrominen (VIII bis XII), mit Thioglykolsäure zu 1-Acetyltheobromin-8-mercaptoessigsäure (XX), mit Natriumhydrogensulfid zu 1-Acetyl-8-mercaptotheobromin (XIII) umsetzen. Letzteres reagiert mit Oxydationsmitteln zu 1,1'-Acetyltheobromin-8,8'-disulfid (XIX), mit  $\alpha,\omega$ -halogenierten Kohlenwasserstoffen zu Bisacetyltheobromin-8,8'-dithioäthern (XVI bis XVIII).

1-Acetyltheobromin<sup>1)</sup> sowie einige in 8-Stellung substituierte Mono- und Bisacetyltheobromine sind unter bestimmten Bedingungen der Mannich-Reaktion zugänglich<sup>2)</sup>. Im folgenden soll die Synthese einiger Derivate des 1-Acetyltheobromins beschrieben werden.

Als Ausgangssubstanz für solche Verbindungen wurde aus 8-Bromtheobromin-Kalium<sup>3)</sup> und Bromaceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat 1-Acetyl-8-bromtheobromin (I) dargestellt:



Im Gegensatz zu der Beobachtung von *Zelnick* und Mitarb.<sup>1)</sup>, die besagt, daß sich Acetyltheobromin nur in Aceton aus Alkali-Theobromin und Bromaceton bildet, ließ sich I auch bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel darstellen\*\*).

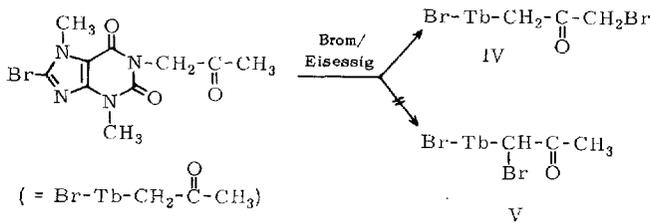
\*) Herrn Prof. Dr. A. Lüttringhaus zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\*) Eigene Versuche, Acetyltheobromin zwecks besserer Ausbeute in Äthanol, Benzol, Toluol, Xylol und Essigester als Lösungsmittel darzustellen, führten trotz mehrfach variiertener Versuchsbedingungen (1—3tägiges Kochen am Rückfluß sowie Umsetzung bei verschiedener Temperatur im Bombenrohr) ebenfalls in keinem Fall zum Erfolg. Es wurden entweder die Ausgangsstoffe zurückgewonnen, oder es fand Verharzung statt.

1) R. *Zelnick*, M. *Pesson* und M. *Polonowski*, Bull. Soc. chim. France 1956, 888.2) G. *Gräfe*, Pharmaz. Ztg. 110, 1515 (1965).3) R. R. *Adams* und C. F. *Whitemore*, J. Amer. chem. Soc. 67, 1273 (1945).

Das in Wasser schwer lösliche I bildet ein Oxim (II) und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon (III).

Der Versuch, I durch nachträgliche Bromierung von Acetyltheobromin darzustellen, führte erwartungsgemäß zu uneinheitlichen Produkten, da neben der Substitution des Wasserstoffs am C-8 auch Wasserstoffe im Acetylrest gegen Brom ausgetauscht werden können. Läßt man nämlich auf I äquimolare Mengen Brom in Eisessig einwirken, so nimmt I ein weiteres Atom Brom auf: Dieses kann durch Eintritt in die Methyl- oder Methylengruppe des Acetylrestes von I zur Bildung von IV bzw. V oder zu einem Gemisch von IV und V führen:



Die dc Untersuchung des Bromierungsproduktes von I ergab, daß nur eine Dibromverbindung entstanden war. Durch Synthese von IV aus 8-Bromtheobromin-Kalium und 1,3-Dibromaceton<sup>4)</sup> konnte durch DC, UV- und IR-Spektrum bewiesen werden, daß bei der Bromierung von I ausschließlich IV entstanden war (Abb. 1):

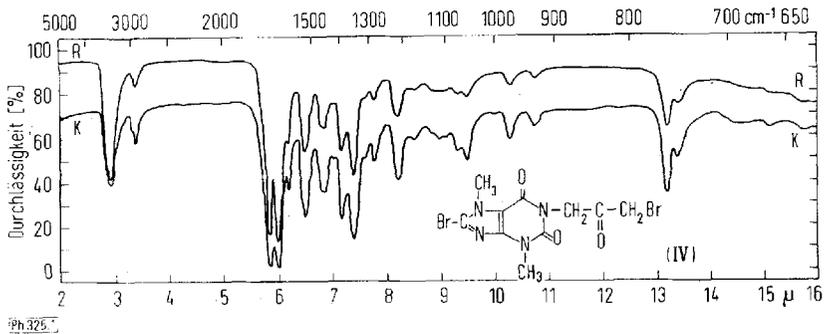


Abb. 1. IR-Spektrum von IV, durch Bromierung von I bzw. Synthese

Läßt man überschüssiges Brom in Eisessig auf I einwirken, so wird neben IV ein Tribromderivat gebildet, das auf Grund der folgenden Versuche als 1-(3'-Di-

<sup>4)</sup> F. Weygand und V. Schmied-Kowarzik, Chem. Ber. 82, 335 (1949).

bromacetyl)-8-bromtheobromin (VI) erkannt wurde: wird es einige Zeit mit 2proz. Kaliumcarbonat-Lösung geschüttelt und das Verseifungsprodukt mit Zink/Schwefelsäure reduziert, so erhält man eine Verbindung, die nach Schmp., DC, UV- und IR-Spektrum identisch ist mit 1-(3',2'-Dihydroxypropyl)-8-bromtheobromin (VII), das aus 8-Bromtheobromin-Natrium und Chlorpropandiol-2,3 hergestellt wurde (Abb. 2):

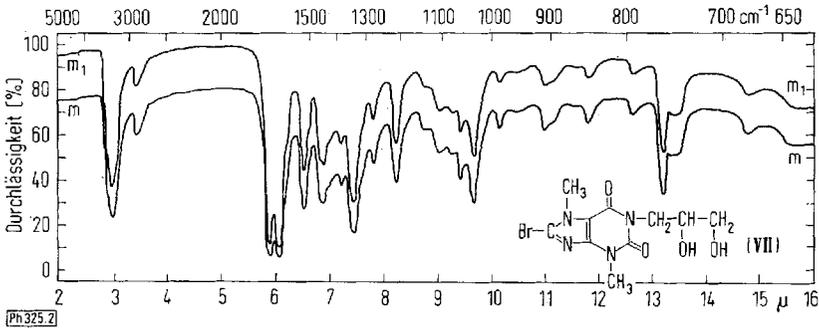
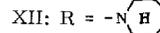
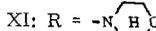
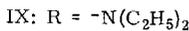
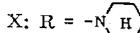
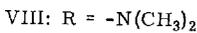
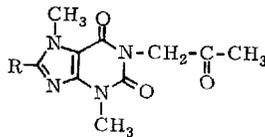


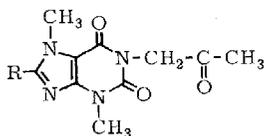
Abb. 2. IR-Spektrum von VII, durch Abbau von VI bzw. Synthese

Der Austausch des Broms in I gegen verschiedene sekundäre Amine führt zu einer Reihe 8-amino-substituierter 1-Acetonyltheobromine (VIII—XII):



Während VIII und IX nur im Bombenrohr darstellbar sind, lassen sich X—XII auch unter normalem Druck bei erhöhter Temperatur gewinnen, jedoch sind die Ausbeuten bei Umsetzung im Rohr wesentlich besser.

Läßt man auf eine alkoholische Lösung von I Natriumhydrogensulfid einwirken so erhält man 1-Acetonyl-8-mercaptotheobromin (XIII), das sich mit Dimethylsulfat und Äthyljodid zu den entsprechenden Thioäthern XIV und XV, mit  $\alpha,\omega$ -Halogenkohlenwasserstoffen zu den Bisacetonyltheobromin-8,8'-dithioäthern XVI bis XVIII umsetzen läßt:



XIII: R = SH

XIV: R = SCH<sub>3</sub>XV: R = SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>XVI: R = -S-CH<sub>2</sub>-S-XVII: R = -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-XVIII: R = -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-

XIX: R = -S-S-

XX: R = -S-CH<sub>2</sub>COOH

Die Einführung der Mercaptogruppe in I und ihre Verätherung (XIII bis XVIII, XX) wird vorteilhaft unter Stickstoff vorgenommen, um eine Oxydation durch Luftsauerstoff zu vermeiden. — Läßt man auf eine wäßrige Lösung von XIII 3proz. Hydroperoxidlösung einwirken, so entsteht augenblicklich ein gelber Niederschlag von 1,1'-Acetyltheobromin-8,8'-disulfid (XIX), da bei Einwirkung von Oxydationsmitteln praktisch nur an den Sulfhydrylgruppen dehydriert werden kann. XIX bildet sich auch bei längerem Stehenlassen einer wäßrigen Lösung von XIII an der Luft.

Gegenüber den entsprechenden Bistheobromin-8,8'-dithioäthern (vgl. <sup>5)</sup>), zeichnen sich die Bisverbindungen XVI bis XVIII durch gute Löslichkeit in Chloroform, Aceton und geringe in Äthanol aus.

Die für XVI—XVIII angenommene Struktur von Bisacetyltheobrominen wird durch die Absorptionsspektren im UV bestätigt. Die Lage der Minima und Maxima weicht nur gering von derjenigen des 1-Acetyltheobromin-8-methylthioäthers (XIV) bzw. -äthylthioäthers (XV) ab, jedoch sind die Absorptionsintensitäten in die Größenordnung der doppelten Intensitäten von XIV bzw. XV gerückt. Dies entspricht den Erwartungen, denn der 8-Thiatheobrominchromophor ist im Molekül der Bisverbindungen XVI bis XVIII zweifach enthalten.

Die IR-Spektren sämtlicher in dieser Arbeit beschriebenen Acetyltheobromine wurden im Bereich von 2—16  $\mu$  aufgenommen. Ein Vergleich, in den auch das Spektrum des Coffeins einbezogen wurde, da die beschriebenen Verbindungen auch als substituierte Coffeinderivate aufgefaßt werden können, zeigt, daß alle Verbindungen starke Absorption bei 6  $\mu$ , hervorgerufen durch die C=O-Schwingungen, aufweisen.

Eine weitere scharfe Bande tritt bei 3  $\mu$  auf, wo gewöhnlich Absorption durch NH- bzw. OH-Schwingung erfolgt. Da diese Bande jedoch auch im Spektrum des Coffeins zu finden ist, spricht sie nicht gegen die für die Acetyltheobromine angegebene Konstitution.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danke ich verbindlichst für die Unterstützung der Arbeit.

<sup>5)</sup> G. Gräfe, *Arzneimittel-Forsch.* 15, 1206 (1965).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. (unkorr.) wurden auf dem Schmelzblock (Pharmacop. Franc. VII) bestimmt. Die Messung der UV-Spektren erfolgte in Chloroform mit einem Zeiß-Spektralphotometer, Mod. PMQ II mit 100-Punkt-Automatik, die der IR-Spektren mit dem Beckman-IR 5 A in KBr. — Die DC wurden auf Kieselgel G/HF<sub>254</sub> (Merck) (4:1) mit Chloroform/Äthanol (9:1) ausgeführt; die Flecke wurden mit einer UV-Lampe (254 nm) oder durch Besprühen mit Jodlösung (DAB 6)/10proz. alkohol. Salzsäure (d 1,12) sichtbar gemacht\*).

## 1-Acetyl-8-bromtheobromin (I)

In eine siedende Suspension von 27 g 8-Bromtheobromin-Kalium und 1 g wasserfreies Kaliumcarbonat in 300 ml Aceton werden unter Rühren innerhalb 1 Std. 25 ml Bromaceton getropft und die Mischung weitere 10 Std. am Sieden gehalten. Die acetonische Lösung wird filtriert und der Filtrerrückstand mit heißem Aceton gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wurde nach eintägigem Stehen im Tiefkühlschrank 22,5 g (71% d. Th.) rohes I erhalten, das zur Analyse aus 40proz. Äthanol umkristallisiert wird. Glänzend weiße Nadeln vom Schmp. 192—193°. UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 282$  (log  $\epsilon$  4,11).

$C_{10}H_{11}BrN_4O_3$ (315,1)	Ber.: C 38,12	H 3,52	N 17,78
	Gef.: C 38,38	H 3,65	N 17,72

## Oxim (II)

Zu 0,3 g I in siedendem Äthanol gibt man eine Lösung von 0,07 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,05 g wasserfreies Natriumcarbonat in 10 ml Wasser, erhitzt 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad, läßt über Nacht stehen, saugt das weiße Pulver ab und wäscht mit Wasser. Ausbeute 0,21 g, durch Einengen der Mutterlauge werden weitere 0,08 g (insgesamt 89% d. Th.) gewonnen. Zur Analyse wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 210—212°.

$C_{10}H_{12}BrN_5O_3$ (330,2)	Ber.: C 36,37	H 3,67	N 21,21
	Gef.: C 36,12	H 3,61	N 21,41

## 2,4-Dinitrophenylhydrazon (III)

0,32 g I werden in 50 ml Wasser heiß gelöst und mit 10 ml einer Lösung von 200 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in verd. Schwefelsäure versetzt. Die sofort entstehende orangefarbene Fällung wird abgesaugt, mit verd. Schwefelsäure gewaschen und zweimal mit wenig Äthanol (zur Entfernung von überschüssigem 2,4-Dinitrophenylhydrazin) ausgekocht. Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,42 g (83% d. Th.), Schmp. 213—214°

$C_{16}H_{15}BrN_8O_6$ (495,3)	Ber.: C 38,79	H 3,05	N 22,62
	Gef.: C 38,61	H 3,12	N 23,12

## 1-(3'-Bromacetyl)-8-bromtheobromin (IV)

a) 3,2 g I werden bei Raumtemperatur in 50 ml Eisessig gelöst und 1,8 g Brom zugegeben. Nach Stehen im Sonnenlicht erwärmt man auf dem Wasserbad bis zur Entfärbung. Die erkaltete Lösung wird mit 100 ml Eiswasser versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten Methylenchlorid-Ausschüttelungen werden mit eiskalter 10proz. Natronlauge so lange gewaschen, bis die wäbrige Phase alkalisch reagiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird die Methylenchloridlösung auf dem Wasserbad abdestilliert. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das, mit Äther verrieben, zu einem weißen Kristallbrei erstarrt. Ausbeute: 2,4 g (60% d. Th.); aus Äthanol umkristallisiert: Schmp. 153—154°. UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 280,9$  (log  $\epsilon$  4,05).

\* K. Teichert, E. Mutschler und H. Rochelmeyer, Dtsch. Apotheker-Ztg. 100, 283 (1960).

b) In eine siedende Suspension von 27 g 8-Bromtheobromin-Kalium und 1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 350 ml gereinigtem Aceton werden unter Rühren innerhalb einer Std. 47,5 g 1,3-Dibromaceton getropft und die Mischung weitere 9 Std. am Sieden gehalten. Die heiß vom Ungelösten abfiltrierte Lösung wird auf 100 ml eingengt. Nach eintägigem Stehen im Tiefkühlschrank kristallisieren 3,5 g (10% d. Th.) rohes IV aus. Aus Äthanol verfilzte Kriställchen vom Schmp. 155—156°. Rf-Wert, Elementaranalyse, UV- und IR-Spektrum sind identisch mit der nach a) dargestellten Verbindung.

$C_{10}H_{10}Br_2N_4O_3$ (394,0)	Ber.: C 30,48	H 2,56	N 14,22
	Gef.: C 29,99	H 2,51	N 14,40

#### 1-(3'-Dibromacetonyl)-8-bromtheobromin (VI)

Darstellung entsprechend IVa. Aus 6,4 g I, 100 ml Eisessig und 8 g Brom wurden 5,3 g (63% d. Th.) des weißen Pulvers erhalten, in dem sich die 2 Substanzen nachweisen lassen, von denen die mit geringerem Rf-Wert identisch ist mit IV. Durch Extraktion mit Äther lassen sich aus dem Gemisch 3,4 g (40% d. Th.) VI gewinnen, das nach Umkristallisieren aus Äthanol einheitlich ist. Schmp. 185—186°. UV-Spektrum  $\lambda_{max} = 280,9$  (log  $\epsilon$  4,10)

$C_{10}H_9Br_2N_4O_3$ (472,9)	Ber.: C 25,39	H 1,90	N 11,85
	Gef.: C 25,16	H 1,82	N 11,71

#### 1-(3',2'-Dihydroxypropyl)-8-bromtheobromin (VII)

a) 0,5 g VI werden mit 10 ml 2proz. Kaliumcarbonatlösung bei Raumtemperatur 1 Std. geschüttelt. Die mit verd. Schwefelsäure neutralisierte Lösung wird mit Chloroform extrahiert und der Abdampfrückstand mit Zink und verd. Schwefelsäure reduziert. Nach 30 Min. wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Im Rückstand lassen sich die 2 Substanzen nachweisen, die an einer Kieselgelsäule (1,5 × 90 cm) mit Chloroform/Äthanol (99 : 1) getrennt werden. Die Fraktionen (je etwa 10 ml) 8—21 ergeben 61 mg VII vom Schmp. 164—165°. Rf-Wert, UV- und IR-Spektrum sind identisch mit der nach b) dargestellten Verbindung.

b) Eine Lösung von 13 g 8-Bromtheobromin in 20 ml 10proz. Natronlauge wird mit 6 g Chlorpropandiol-1,2 im Rohr 8 Std. auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, in 2proz. Natronlauge suspendiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinten, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge hinterlassen 8,8 g (55% d. Th.). Aus 70proz. Äthanol umkristallisiert: Schmp. 163—165°. UV-Spektrum  $\lambda_{max} = 280,9$  (log  $\epsilon$  4,13).

$C_{10}H_{13}BrN_4O_3$ (333,2)	Ber.: C 36,09	H 3,94	N 16,82
	Gef.: C 36,12	H 3,89	N 16,75

#### 1-Acetonyl-8-dimethylaminotheobromin (VIII)

3 g I werden mit 8,2 g Dimethylaminhydrochlorid in 30 ml einer Lösung von 5,6 Kaliumhydroxid in 80proz. Äthanol 12 Std. im Rohr auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, in 2proz. Natronlauge suspendiert und mit Chloroform extrahiert. Der hellbraune, kristalline Chloroform-Abdampfrückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Nach eintägigem Stehen im Tiefkühlschrank gelblich-weiße Kristalle, die abgesaugt und in überschüssiger kalter Salzsäure gelöst werden. Vom Ungelösten wird abfiltriert, das salzsaure Filtrat wird mit Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten Chloroformauszüge werden i. Vak. eingedampft. Ausbeute 2,1 g (80% d. Th.). Zur Analyse wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 164—165°. UV-Spektrum  $\lambda_{max} = 292,4$  (log  $\epsilon$  4,38).

$C_{12}H_{17}N_5O_3$ (279,3)	Ber.: C 51,60	H 6,14	N 25,07
	Gef.: C 52,07	H 6,31	N 24,83

## 1-Acetyl-8-diäthylaminotheobromin (IX)

Analog VIII aus 3 g I, 7,3 g Diäthylamin und 10 ml Äthanol 12 Std. im Rohr bei 140°. Lange, weiße, verfilzte Nadeln. Ausbeute: 2,7 g (92% d. Th.), Schmp. 110—112°. UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 297,6$  (log  $\epsilon$  4,07).

$C_{14}H_{21}N_5O_3$ (307,3)	Ber.: C 54,72	H 6,89	N 22,79
	Gef.: C 55,10	H 7,08	N 22,48

## 1-Acetyl-8-N-piperidinotheobromin (X)

a) 3 g I, 8,5 g Piperidin und 15 ml Äthanol werden 12 Std. im Rohr auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und das Filtrat i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt; nach eintägigem Stehen im Kühlschrank werden die ausgeschiedenen Kristalle gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,8 g (90% d. Th.). Schmp. 167—168°, UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 295,9$  (log  $\epsilon$  4,22).

b) Zu einer siedenden Lösung von 3 g I in 50 ml Äthanol läßt man innerhalb 1 Std. 100 ml 8,5proz. äthanol. Piperidinlösung zutropfen und hält noch weitere 5 Std. am Sieden. Aus der erkalteten Lösung haben sich nach eintägigem Stehen im Kühlschrank 1,5 g Kristalle abgeschieden, die nach der Untersuchung in der Hauptsache unverändertes VI sind. Das Filtrat wird i. Vak. auf wenige ml eingengt. Nach eintägigem Stehen im Kühlschrank werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt; mehrmals aus wenig heißem Äthanol umkristallisiert, erhält man 1,1 g (35% d. Th.) X vom Schmp. 166—167°. Die Identität mit dem nach a) dargestellten X ergibt sich auf Grund des Schmp., Mischschmp. und des gleichen Verhalten.

$C_{15}H_{21}N_5O_3$ (319,4)	Ber.: C 56,40	H 6,63	N 21,93
	Gef.: C 56,17	H 6,52	N 22,17

## 1-Acetyl-8-N-morpholinotheobromin (XI)

a) 3 g I, 8,8 g Morpholin und 15 ml Äthanol werden 12 Std. im Rohr auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt. Der Rückstand wird einige Male mit heißem Äthanol zur Entfernung von Spuren I gewaschen. Rohausbeute: 2,9 g (95% d. Th.). Aus Dimethylformamid umkristallisiert: Schmp. 228—229°. UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 292,4$  (log  $\epsilon$  4,21).

b) Analog X b) aus 3 g I und 8,8 g Morpholin. Ausbeute: 1,5 g (48% d. Th.).

$C_{14}H_{19}N_5O_4$ (321,3)	Ber.: C 52,33	H 5,97	N 21,80
	Gef.: C 52,47	H 5,82	N 21,76

## 1-Acetyl-8-N-hexamethyleniminotheobromin (XII)

3 g I, 9,9 g Hexamethylenimin und 15 ml Äthanol werden 12 Std. im Rohr auf 140° erhitzt. Aus der klaren braunen Lösung haben sich nach 6tägigem Stehen im Tiefkühlschrank derbe, prismatische Kristalle abgeschieden. Das Filtrat wird i. Vak. auf 5 ml eingengt, daraus scheiden sich im Tiefkühlschrank nach 3tägigem Stehen nochmals wenige Kristalle ab. Gesamtausbeute 1,3 g (42% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus wenig absol. Äthanol Schmp. 105°. UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 301,2$  (log  $\epsilon$  4,37).

$C_{16}H_{23}N_5O_3$ (333,4)	Ber.: C 57,64	H 6,95	N 21,02
	Gef.: C 57,55	H 6,85	N 20,95

## 1-Acetyl-8-mercaptotheobromin (XIII)

3 g I und 3,5 g Natriumhydrogensulfid werden in 70 ml 80proz. Äthanol unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach eintägigem Stehen im Kühlschrank wird das Reaktionsprodukt abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und zur

Reinigung einige Male aus Natronlauge/Schwefelsäure umgefällt. Ausbeute: 2,2 g (85% d. Th.). Schmp.  $> 300^{\circ}$  (Zers.). UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 277,8$  (log  $\epsilon$  4,26).

$C_{10}H_{12}N_4O_3S$ (268,4)	Ber.: C 44,76	H 4,51	N 20,88
	Gef.: C 44,87	H 4,66	N 20,43

#### 1-Acetyltheobromin-8-methylthioäther (XIV)

Eine Lösung von 0,55 g XIII in 2 n NaOH wird mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, mit 50 ml 50proz. Äthanol versetzt und nach Zugabe von 15 ml 2proz. alkohol. Methyljodid-Lösung 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach eintägigem Stehen im Tiefkühlschrank werden die ausgeschiedenen weißen Kristalle abfiltriert. Ausbeute: quantitativ. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp.  $193-194^{\circ}$ . UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 293,3$  (log  $\epsilon$  4,28).

$C_{11}H_{14}N_4O_3S$ (282,3)	Ber.: C 46,80	H 5,00	N 19,86
	Gef.: C 46,51	H 5,07	N 20,12

#### 1-Acetyltheobromin-8-äthylthioäther (XV)

Analog XIV aus 0,55 g XIII und 18 ml 2proz. alkohol. Äthyljodid-Lösung. Ausbeute: quantitativ, Schmp.  $174-175^{\circ}$ . UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 294,1$  (log  $\epsilon$  4,23).

$C_{12}H_{16}N_4O_3S$ (296,3)	Ber.: C 48,65	H 5,45	N 18,91
	Gef.: C 48,73	H 5,52	N 18,58

#### Bis(1-acetyl-8-thiathobrominyl)-methan (XVI)

0,6 g 1-Acetyl-8-mercaptotheobromin-Kalium werden in 50 ml 50proz. Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit einer Acetapufferlösung (5,44 g Natriumacetat krist./2,4 g Eisessig/100 ml Wasser) versetzt und in der Wärme unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff 0,26 g Dijodmethan eingetrofft. Man hält dann noch 2 Std. am Sieden, dampft i. Vak. ab und suspendiert in 1proz. Kalilauge. Das Ungelöste wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Rohausbeute: 0,31 g (58% d. Th.). Aus Äthanol umkristallisiert: Schmp. ab  $285^{\circ}$  (Zers.). UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 294,1$  (log  $\epsilon$  4,53).

$C_{22}H_{24}N_8O_6S_2$ (548,6)	Ber.: C 45,97	H 4,41	N 20,43
	Gef.: C 46,12	H 4,51	N 20,81

#### 1,2-Bis(1'-acetyl-8'-thiathobrominyl)-äthan (XVII)

Analog XVI aus 0,6 g 1-Acetyl-8-mercaptotheobromin-Kalium und 0,22 g 1,2-Dibromäthan. Ausbeute: 0,29 g (52% d. Th.). Schmp.  $298-299^{\circ}$  (Zers.). UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 292,4$  (log  $\epsilon$  5,56).

$C_{22}H_{26}N_8O_6S_2$ (562,6)	Ber.: C 46,95	H 4,66	N 19,92
	Gef.: C 47,17	H 4,72	N 20,43

#### 1,3-Bis(1'-acetyl-8'-thiathobrominyl)-propan (XVIII)

Analog XVI aus 0,6 g 1-Acetyl-8-mercaptotheobromin-Kalium und 0,2 g 1,3-Dibrompropan. Ausbeute 0,35 g (62% d. Th.), Schmp.  $215^{\circ}$ . UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 294,1$  (log  $\epsilon$  4,49).

$C_{23}H_{28}N_8O_6S_2$ (576,7)	Ber.: C 47,91	H 4,90	N 19,45
	Gef.: C 47,77	H 4,83	N 20,03

#### 1,1'-Acetyltheobromin-8,8'-disulfid (XIX)

Zu einer wäßrigen Lösung von 0,5 g XIII wird in der Kälte so lange 10proz. Wasserstoffperoxidlösung zugetropft, bis auf weiteren Zusatz kein neuer Niederschlag entsteht. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0,32 g (75% d. Th.), Schmp. ab 225° (Zers.). UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 347,2$  (log  $\epsilon$  3,90).

$C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$ (534,6)	Ber.: C 44,93	H 4,15	N 20,97
	Gef.: C 45,18	H 4,31	N 20,74

#### 1-Acetyltheobromin-8-mercaptoessigsäure (XX)

3,2 g I und 1,2 g 80proz. Thioglykolsäure werden in einer Lösung von 0,8 g Natriumhydroxid in 100 ml 60proz. Äthanol 1 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag nach eintägigem Stehen im Kühlschrank abgesaugt. Zur Reinigung wird aus Natriumcarbonatlösung/Salzsäure umgefällt. Ausbeute: 2,9 g (90% d. Th.). Schmp. 255–256°. UV-Spektrum  $\lambda_{\max} = 289$  (log  $\epsilon$  4,38).

$C_{12}H_{16}N_4O_5S$ (326,3)	Ber.: C 44,17	H 4,33	N 17,17
	Gef.: C 44,27	H 4,39	N 17,33

Anschrift: Dr. G. Gräfe, 78 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9.

[Ph 325]

R. Haller

## Zur Synthese epimerer Alkohole aus heterocyclischen $\beta$ -Ketodicarbonsäureestern

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 14. Juni 1966)

Die Umsetzung heterocyclischer  $\beta$ -Ketodicarbonsäureester, welche Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff als Ringglied enthalten, mit Natriumborhydrid führt zur Bildung jeweils zweier epimerer Alkohole. Das Epimerenverhältnis ist stark von der Art des Lösungsmittels abhängig, in welchem die Reduktion durchgeführt wird. Die als konjugierte Chelate stabilisierten Enolformen werden durch  $NaBH_4$  nicht angegriffen.

Die Reduktion von 2,6-diarylsubstituierten Piperidondicarbonsäureestern mit Alkaliborhydriden führt jeweils zu einem Gemische epimerer sekundärer Alkohole<sup>1)2)</sup>. Konfiguration und Konformation dieser wie auch der in der vorliegenden Mitteilung beschriebenen Verbindungen sind durch Kernresonanzspektroskopie aufgeklärt worden<sup>3)</sup>. Danach ergibt sich für die Ketone und ihre Reduktionsprodukte eine cis-Konfiguration der Arylsubstituenten in 2,6- wie auch der Alkoxy-carbonylsubstituenten in 3,5-Stellung (bzw. eine trans-Konfiguration der 2,3- und 5,6-Sub-

<sup>1)</sup> K. W. Merz und R. Haller, Arch. Pharmaz. 296, 829 (1963).

<sup>2)</sup> K. W. Merz, E. Müller und R. Haller, Chem. Ber. 98, 3613 (1965).

<sup>3)</sup> R. Haller und H. Friebohn, in Vorbereitung.