

## HANS PRIEWE und ALEXANDER POLJAK

### BASISCH SUBSTITUIERTE THEOPHYLLIN-7-DERIVATE

Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG., Berlin-West

Leiter: Prof. Dr. KARL JUNKMANN

(Eingegangen am 3. Mai 1957)

*Herrn Professor Dr. Karl Junkmann zum 60. Geburtstag gewidmet*

Durch Umsetzung von 7-[ $\beta$ -Brom-äthyl]-, 7-[ $\gamma$ -Brom-propyl]-, 7-[ $\gamma$ -Brom-butyl]- und 7-[ $\gamma$ -Brom- $\gamma$ -phenyl-propyl]-theophyllin mit Aminen wurden die entsprechenden basischen Theophyllin-7-Derivate dargestellt. Mittels reduktiver Aminierung des 7-Acetyltheophyllins wurde das 7-[ $\beta$ -Isopropylamino-propyl]-theophyllin erhalten.

Im Rahmen unserer Arbeiten über Purinverbindungen stellten wir eine Reihe neuer Theophyllin-7-Derivate her, wobei wir, ausgehend von den schon bekannten 7-Oxo-alkyl- bzw. Oxo-aryl-alkyl-theophyllinen, über die entsprechenden Hydroxy-Verbindungen durch Umsetzung mit Phosphortribromid die Bromide darstellten und diese mit Aminen zur Reaktion brachten.

Diese Methode versagte jedoch im Falle des 7-[ $\beta$ -Chlor-propyl]-theophyllins, das unter den Bedingungen der Aminierung unter Salzsäureabspaltung in das 7-Propenyl-theophyllin überging.

Diese Beobachtung wurde von R. ZELNIK<sup>1)</sup> in der uns in der Zwischenzeit bekannt gewordenen Arbeit bestätigt. ZELNIK erhielt eine Reihe von 7-[ $\beta$ -Alkylamino-propyl]-theophyllinen auf dem Wege der reduktiven Aminierung des 7-Acetyltheophyllins in alkoholischer Lösung, wobei jedoch stets größere Mengen an 7-[ $\beta$ -Hydroxy-propyl]-theophyllin als Nebenprodukt entstanden. Im Falle des Isopropylamins versagte diese Methode ganz.

Wir haben diese Reaktion in unabhängiger Arbeit untersucht und gefunden, daß das 7-[ $\beta$ -Isopropylamino-propyl]-theophyllin<sup>\*)</sup> auf dem Wege der reduktiven Aminierung des 7-Acetyltheophyllins in guter Ausbeute erhalten werden kann, wenn unter Verwendung von wasserbindenden Mitteln gearbeitet wird.

Im Falle des 7- $\gamma$ -Oxo-butyl-theophyllins versagte die Methode der reduktiven Aminierung. Hierbei wurde in fast quantitativer Ausbeute Theophyllin rückgebildet.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Hydrochloride wurden zur Analyse bei ca. 110°/14 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, die niedrigschmelzenden Basen bei entsprechend tieferen Temperaturen. Alle Schmp. sind unkorrigiert. Bei der Mikro-Stickstoff-Bestimmung nach DUMAS wurden in der ganzen Stoffklasse durchweg zu niedrige Werte gefunden, interessanterweise mit Ausnahme der 7-[ $\gamma$ -Alkylamino-propyl]-theophylline.

<sup>1)</sup> R. ZELNIK, Dissertat. Paris, Faculté des Sciences, 20. 4. 1955; siehe auch R. ZELNIK, M. PESSON und M. POLONOVSKI (†), Bull. Soc. chim. France **1956**, 1773.

<sup>\*)</sup> Dtsch. Bundes-Pat. und Auslands-Pat. angem.; zur Pharmakologie vgl. E. BUSCH und H. LANGECKER, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **230**, 194 [1957].

7-[ $\gamma$ -Brom-propyl]-theophyllin (I): 200 g 7-[ $\gamma$ -Hydroxy-propyl]-theophyllin<sup>2)</sup> wurden mit 400 g Phosphortribromid in 1250 ccm Chloroform 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das erhaltene Gemisch auf Eis gegossen, die Chloroformschicht abgetrennt und die wäßrige Schicht nach dem Neutralisieren mit konz. Natronlauge dreimal mit je 250 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausb. 195 g (77% d. Th.), Schmp. 128–130°. Zur Analyse wurde mehrmals aus Äthanol kristallisiert, Schmp. 131–133°.

$C_{10}H_{13}O_2N_4Br$  (301.2) Ber. Br 26.54 Gef. Br 26.41

7-[ $\gamma$ -Hydroxy-butyl]-theophyllin (II): 25 g 7-[ $\gamma$ -Oxo-butyl]-theophyllin<sup>3)</sup> wurden in 80 ccm Methanol mit 2 g Raney-Nickel bei 100° und 130 atü innerhalb von 2 Stdn. hydriert. Nach dem Abtrennen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der krist. Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 23.5 g (93% d. Th.), Schmp. 120–121°.

$C_{11}H_{16}O_3N_4$  (252.3) Ber. C 52.36 H 6.37 Gef. C 52.44 H 6.30

7-[ $\gamma$ -Brom-butyl]-theophyllin (III): Dargestellt aus II mittels Phosphortribromids in Chloroform analog I. Ausb. 82% d. Th., Schmp. des Rohproduktes 83–85°. Die Analysenprobe wurde in Benzol über Aluminiumoxyd filtriert, Schmp. 91–93°.

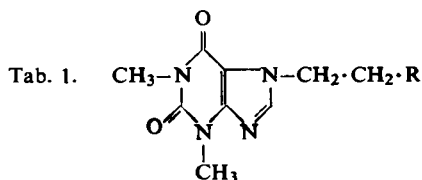
$C_{11}H_{15}O_2N_4Br$  (315.2) Ber. Br 25.35 Gef. Br 24.78

7-[ $\gamma$ -Phenyl- $\gamma$ -hydroxy-propyl]-theophyllin (IV): 80 g  $\beta$ -[Theophyllinyl-(7)]-propiophenon<sup>3)</sup> wurden in 500 ccm Methanol mit 8 g Raney-Nickel bei 120° und 100 atü innerhalb von 2.5 Stdn. hydriert. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde auf ca. 150 ccm eingeeengt. Beim Erkalten kristallisierten 71 g des Carbinols (89% d. Th.), Schmp. 134–135°. Die Analysenprobe wurde in Chloroform über Aluminiumoxyd filtriert, Schmp. 138–139°.

$C_{16}H_{18}O_3N_4$  (314.4) Ber. C 61.13 H 5.77 N 17.82 Gef. C 61.90 H 6.28 N 16.27

7-[ $\gamma$ -Phenyl- $\gamma$ -brom-propyl]-theophyllin (V): Dargestellt aus IV mittels Phosphortribromids in Chloroform analog I. Ausb. 83% d. Th., Schmp. 124–125° (aus Methanol).

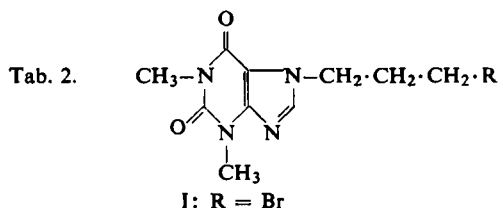
$C_{16}H_{17}O_2N_4Br$  (377.3) Ber. Br 21.18 Gef. Br 20.69



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Ausb. %	Schmp. °C	C	Analyse H	N	Cl
VI	Isopropyl-amino	$C_{12}H_{19}O_2N_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	274.3	52	87 bis 88	Ber. 52.53 Gef. 52.55	7.35 7.37	25.53 24.92	—
VII	tert. Butyl-amino	$C_{13}H_{21}O_2N_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	288.4	85	90 bis 92	Ber. 54.14 Gef. 54.34	7.69 7.66	24.29 22.94	—
VIII	Isoamyl-amino	$C_{14}H_{23}O_2N_5 \cdot 2HCl$	366.3	60	225 bis 226	Ber. 45.90 Gef. 46.02	6.88 6.79	19.12 18.15	19.36 19.90

<sup>2)</sup> Dargestellt nach Dtsch. Bundes-Pat. Anm. G 11869 IVb/12 p vom 31. 10. 1956 bzw. Amer. Pat. 2715 125 v. 9. 8. 1955.

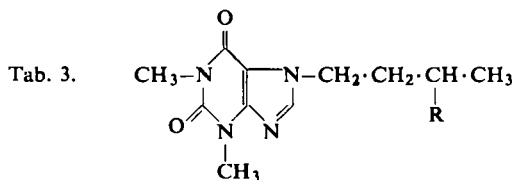
<sup>3)</sup> Dargestellt nach M. POLONOVSKI, M. PESSON und R. ZELNIK, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 240, 2079 [1955].



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Ausb. %	Schmp. °C	Analyse			
						C	H	N	Cl
IX	Methyl-amino	$C_{11}H_{17}O_2N_5 \cdot HCl$	287.8	69	247 bis 249	Ber. 45.91 Gef. 46.27	6.31 6.62	24.34 23.56	12.32 11.67
X	Äthyl-amino	$C_{12}H_{19}O_2N_5 \cdot HCl$	301.8	53	254 bis 255	Ber. 47.75 Gef. 48.22	6.68 6.84	23.19 22.48	11.75 11.42
XI	Diäthyl-amino	$C_{14}H_{23}O_2N_5 \cdot HCl$	329.8	66	224 bis 225	Ber. 50.98 Gef. 51.66	7.33 7.57	21.23 21.20	10.75 10.66
XII	Propyl-amino	$C_{13}H_{21}O_2N_5 \cdot HCl$	315.8	78	221 bis 222	Ber. 49.44 Gef. 49.52	7.02 7.25	22.18 21.43	11.23 11.10
XIII	Isopropyl-amino	$C_{13}H_{21}O_2N_5 \cdot HCl$	315.8	81	256 bis 258	Ber. 49.44 Gef. 49.39	7.02 7.11	22.18 22.06	11.23 10.85
XIV	Butyl-amino	$C_{14}H_{23}O_2N_5 \cdot HCl$	329.8	65	185 bis 187	Ber. 50.98 Gef. 50.73	7.33 7.53	21.23 21.22	10.75 10.85
XV	ter <sup>t</sup> . Butyl-amino	$C_{14}H_{23}O_2N_5 \cdot HCl$	329.8	74	290 (Zers.)	Ber. 50.98 Gef. 51.14	7.33 7.47	21.23 21.19	10.75 10.03
XVI	Dipropyl-amino	$C_{16}H_{27}O_2N_5 \cdot HCl$	357.9	75	196 bis 198	Ber. 53.69 Gef. 53.36	7.89 7.82	19.57 19.14	9.91 9.15
XVII	Diisopropyl-amino	$C_{16}H_{27}O_2N_5 \cdot HCl$	357.9	73	228 bis 229	Ber. 53.69 Gef. 53.68	7.89 8.06	19.57 19.79	9.91 9.26
XVIII	Allyl-amino	$C_{13}H_{19}O_2N_5 \cdot HCl$	313.8	83	225 bis 227	Ber. 49.76 Gef. 49.50	6.42 6.53	22.32 21.62	11.30 10.75
XIX	Benzyl-amino	$C_{17}H_{21}O_2N_5 \cdot HCl$	363.9	55	226 bis 227	Ber. 56.12 Gef. 56.13	6.09 6.18	19.25 18.84	9.74 9.89
XX	Morpholino	$C_{14}H_{21}O_3N_5 \cdot HCl$	343.8	75	260 (Zers.)	Ber. 48.90 Gef. 48.75	6.45 6.56	20.37 20.30	10.31 11.14
XXI	Piperidino	$C_{15}H_{23}O_2N_5 \cdot HCl$	341.8	78	266 (Zers.)	Ber. 52.70 Gef. 52.76	7.08 7.51	20.49 20.13	10.37 10.67

Die in den Tabellen 1–4 beschriebenen Substanzen (VI–XLI) wurden nach folgender allgemeinen Methode dargestellt:

10 g des Brom-Produktes wurden mit 50 ccm des entsprechenden wasserfreien Amins im Bombenrohr 10 Stdn. auf 120–125° erhitzt. Die Reaktionsprodukte wurden mit 50 ccm Wasser und 10 g trockenem Natriumcarbonat i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal mit je 100 ccm Essigester ausgekocht. Die vereinigten Essigsterauszüge wurden eingedampft, die meist ölig anfallenden Basen in 25–50 ccm absol. Äthanol aufgenommen und mit äthanol. Salzsäure auf feuchtem Indikatorpapier entsprechend  $p_H$  3–4 neutralisiert. In den meisten Fällen kristallisierten die Hydrochloride direkt aus. Die in Äthanol leichter löslichen Hydrochloride wurden mit trockenem Äther gefällt. Zur Reinigung wurde, wenn nichts anderes angegeben, aus wenig Äthanol umkristallisiert.



II: R = OH      III: R = Br

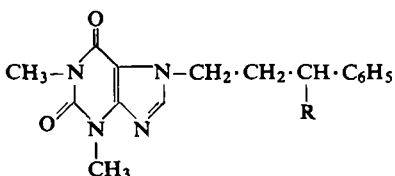
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Ausb. %	Schmp. °C	Analyse C      H      N      Cl			
XXII	Methyl-amino	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	301.8	81	203 bis 204	Ber. 47.75 6.68 23.21 11.75 Gef. 47.58 6.74 21.92 11.34			
XXIII	Äthyl-amino	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	315.8	62	245 bis 246	Ber. 49.44 7.02 22.18 11.23 Gef. 49.70 7.28 20.42 10.91			
XXIV	Diäthyl-amino	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	343.9	55	226 bis 227	Ber. 52.39 7.62 20.37 10.31 Gef. 51.80 7.67 19.06 10.32			
XXV	Propyl-amino	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	329.8	76	229 bis 230	Ber. 50.98 7.33 21.23 10.75 Gef. 50.81 7.63 21.26 10.95			
XXVI	Isopropyl-amino	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	329.8	54	269 bis 270	Ber. 50.98 7.33 21.23 10.75 Gef. 51.00 7.55 21.15 10.86			
XXVII	Dipropyl-amino (Base)	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_5$	335.5	79	110 bis 112	Ber. 60.86 8.71 20.88 — Gef. 60.88 8.86 20.09 —			
XXVIII	Butylamino	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	343.9	71	185 bis 187	Ber. 52.39 7.62 20.37 10.31 Gef. 52.43 7.71 19.89 10.17			
XXIX	tert. Butyl-amino	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	343.9	87	276 (Zers.)	Ber. 52.39 7.62 20.37 10.31 Gef. 52.65 7.77 19.27 10.20			
XXX	Allyl-amino	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	327.8	88	203 bis 204	Ber. 51.29 6.76 21.36 10.82 Gef. 51.57 7.05 20.02 10.96			
XXXI	Benzyl-amino	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	377.9	69	216 bis 217	Ber. 57.21 6.40 18.53 9.38 Gef. 57.96 6.65 17.07 9.06			
XXXII	Morpholino	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$	357.9	86	230 bis 231	Ber. 50.34 6.76 19.57 9.91 Gef. 50.36 6.94 18.52 9.90			

7-[ $\beta$ -Isopropylamino-propyl]-theophyllin: 25 g 7-Acetonl-theophyllin<sup>4)</sup> wurden mit 75 ccm Toluol und 25 ccm Isopropylamin (wasserfrei)  $4\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei das bei der Umsetzung zur „Schiffschen Base“ gebildete Wasser dem Rücklauf vor seiner Rückkehr in das Reaktionsgemisch mittels Bariumoxyds entzogen wurde. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wurde unter Zusatz von 3 g Raney-Nickel bei 120 atü und 110° innerhalb von  $1\frac{1}{2}$  Stdn. hydriert. Die vom Katalysator befreite Hydrierlösung wurde bei normalem Druck auf 30 ccm eingeeengt, 50 ccm absol. Äthanol zugesetzt und mit äthanol. Salzsäure auf feuchtem Indikatorpapier entsprechend  $p_H$  4–5 neutralisiert. Das Hydrochlorid des 7-[ $\beta$ -Isopropylamino-propyl]-theophyllins fiel als weißer, voluminöser Niederschlag aus. Ausb. 23.5 g (70% d. Th.), Schmp. (aus Äthanol) 267–268° (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$  (315.8)    Ber. C 49.44 H 7.02 N 22.18 Cl 11.23  
Gef. C 49.00 H 7.01 N 21.18 Cl 10.94

<sup>4)</sup> Verwendet wurde rohes, nach M. POLONOVSKI, M. PESSON und R. ZELNIK C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 236, 2519 [1953], hergestelltes Produkt mit einem Schmp. 150–153°.

Tab. 4.



IV: R = OH      V: R = Br

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Ausb. %	Schmp. °C	Analyse			
						C	H	N	Cl
XXXIII	Methyl-amino	$C_{17}H_{21}O_2N_5 \cdot HCl$	363.9	64	255 bis 257	Ber. 56.12 Gef. 56.22	6.09 6.64	19.25 18.74	9.74 10.10
XXXIV	Äthyl-amino	$C_{18}H_{23}O_2N_5 \cdot HCl$	377.9	60	264 bis 265	Ber. 57.21 Gef. 57.04	6.40 6.74	18.53 17.56	9.38 9.90
XXXV	Propyl-amino	$C_{19}H_{25}O_2N_5 \cdot HCl$	391.9	54	255 bis 256	Ber. 58.22 Gef. 59.14	6.69 6.88	17.87 16.88	9.05 9.64
XXXVI	Isopropyl-amino (Base)	$C_{19}H_{25}O_2N_5$	355.5	49	118 bis 119*)	Ber. 64.20 Gef. 64.40	7.09 7.21	19.70 17.13	— —
XXXVII	Butyl-amino	$C_{20}H_{27}O_2N_5 \cdot HCl$	405.9	59	233 bis 234	Ber. 59.17 Gef. 59.63	6.95 7.07	17.25 16.10	8.73 8.77
XXXVIII	tert. Butyl-amino	$C_{20}H_{27}O_2N_5 \cdot HCl$	405.9	41	242 (Zers.)	Ber. 59.17 Gef. 58.70	6.95 7.56	17.25 16.62	8.73 8.75
IXL	Isoamyl-amino	$C_{21}H_{29}O_2N_5 \cdot HCl$	420.0	52	263 bis 264	Ber. 60.05 Gef. 59.77	7.14 7.40	16.68 16.35	8.44 9.00
XL	Allyl-amino	$C_{19}H_{23}O_2N_5 \cdot HCl$	389.9	58	244 (Zers.)	Ber. 58.53 Gef. 58.45	6.20 6.41	17.96 16.89	9.09 9.37
XLI	Piperidino	$C_{21}H_{27}O_2N_5 \cdot HCl$	418.0	62	190 (Zers.)	Ber. 60.34 Gef. 59.33	6.75 7.03	16.76 15.17	8.48 8.89

\*) aus Benzol/Petroläther.

Die Base, aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids mit Alkalilauge gefällt, bildet ein in Wasser schwer-lösliches *Trihydrat*, Schmp. 75—78°.

$C_{13}H_{21}O_2N_5 \cdot 3H_2O$  (333.4) Ber. C 46.83 H 8.16 N 21.01 Gef. C 46.75 H 8.56 N 20.14

Das *Nitrosamin des 7-[β-Isopropylamino-propyl]-theophyllins*, aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids mit Natriumnitrit erhalten, schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 152—154°.

$C_{13}H_{20}O_3N_6$  (308.4) Ber. C 50.61 H 6.55 N 27.27 Gef. C 50.60 H 6.62 N 25.21