

7-ALKYL-8-ETHINYLTHEOPHYLLINE

Alfonz RYBÁR* und Wolfgang PFLEIDERER

*Chemisches Institut, Slowakische Akademie der Wissenschaften,
842 38 Bratislava, Tschechoslowakei und
Fakultät für Chemie der Universität Konstanz, D-7750 Konstanz, BRD*

Eingegangen am 2. Februar 1987

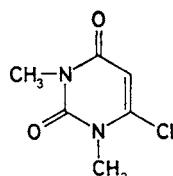
Es wird die Synthese von 7-Methyl-(*VI*), 7-Allyl-(*VII*), 7-Propargyl-(*VIII*) und 7-Benzyl-8-ethinyltheophylline (*IX*) durch Alkylierung des Natrium-Salzes des 8-Ethinyltheophyllins beschrieben. Als Ausgangsstoff der Synthese dient das 4-Chlor-1,3-dimethyluracil (*I*), das durch Umsetzen mit Propargylamin 4-Propargylamino-1,3-dimethyluracil (*II*) liefert. Durch Nitrosierung dieses Produktes wird das 1,3-Dimethyl-5-nitroso-4-propargylaminouracil (*III*) dargestellt, das durch Dehydratationscyclisierung in das 8-Ethinyltheophyllin (*IV*) umgewandelt wird.

Von den in der Position 8 mit ungesättigten Alkyl-substituierten Theophyllinen sind bisher nur 8-Vinyltheophyllin¹, 8-Crotyl- und 8-Allyltheophyllin² bekannt. Im Rahmen unserer Untersuchungen der Dehydratationscyclisierung³⁻⁵ der ausgewählten 4-Alkylamino-5-nitrosouracile haben wir ein einfaches Verfahren zur Darstellung des bisher nicht beschriebenen 8-Ethinyltheophyllins (*IV*) und seiner 7-Alkyl-Derivate *VI-IX* entwickelt. Als Ausgangsprodukt der Synthese ist 4-Chlor-1,3-dimethyluracil (*I*)⁶, das durch Umsetzung mit überschüssigem (3 bis 4,5 Äquivalent) Propargylamin bei 90–100°C in wässrigem Medium 1,3-Dimethyl-4-propargylaminouracil (*II*) ergibt. Diese Umsetzung kann auch in analogen Bedingungen mit Propargylamin-hydrochlorid in Anwesenheit von 1 Äquivalent Natriumhydrogencarbonat zustandekommen. Letztgenannte Modifizierung hat den Vorteil einer grösseren chemischen Stabilität des Propargylamin-hydrochlorids gegenüber der Propargylamin-Base. Das 4-Propargylamino-Derivat *II* ist wenig wasserlöslich, was bei seinem Abtrennen von in der Reaktion gebildeten Salzen günstig ist. Der zweite synthetische Schritt stellt die Nitrosierung des 4-Propargylamino-Derivates *II* zu 1,3-Dimethyl-5-nitroso-4-propargylaminouracil (*III*) dar. Bei dieser Reaktion versuchten wir verschiedene Nitrosierungsreagentien (Natriumnitrit-Essigsäure, n-Propylnitrit, Isopentylnitrit) in verschiedenen organischen Lösungsmitteln (niedrige aliphatische Alkohole, Ethylacetat, Dioxan). Bei keinem dieser Versuche ist uns die Isolierung des 5-Nitroso-Derivates *III* in kristallinem Zustand gelungen. Als Produkt der Nitrosierungsreaktion haben wir immer nur

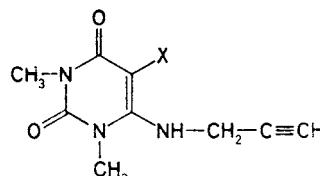
* UNESCO-Stipendiat in Konstanz 1982.

einen violetten Sirup erhalten, der schon beim Stehen bei Raumtemp. die Dehydratationscyclisierung erlitt.

Für die Darstellung von 8-Ethynyltheophyllin (*IV*) muss man das rohe Derivat *III* nicht isolieren. Im Dioxan kann man beide Reaktionen – die Nitrosierung des 4-Propargylamino-Derivates *II* und die Dehydratationscyclisierung nacheinander durchführen, wobei 8-Ethynyltheophyllin (*IV*) gewonnen wird. Die Beendigung der Dehydratationscyclisierung von *II* haben wir mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt. Bei gleichen Konzentrationen der Reaktanden hängt die Reaktionszeit der Dehydratationscyclisierung von der Menge des sauren Katalysators der Nitrosierungsreaktion ab; d.h. bei Anwendung von nur 10% der im experimentellen Teil empfohlenen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure verlängert sich die Reaktionszeit um etwa das Vierfache.

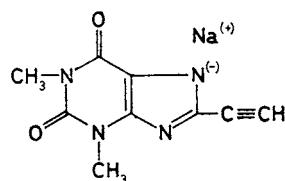


I

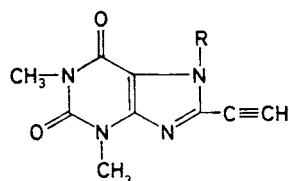


II, X = H

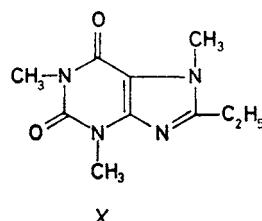
III, X = NO



V



IV, R = H

VI, R = CH₃VII, R = CH₂CH=CH₂VIII, R = CH₂C≡CHIX, R = CH₂C₆H₅

Durch Umsetzung des 8-Ethynyltheophyllins (*IV*) mit Natriummethanolat in Ethanol und durch Verdampfen der erhaltenen Lösung zur Trockne wurde des

Natrium-Salz *V* erhalten. Durch Alkylierung mit reaktiven Alkylhalogeniden in Dimethylformamid haben wir 7-Methyl-(*VI*), 7-Allyl-(*VII*), 7-Propargyl-(*VIII*) und 7-Benzyl-8-ethinyltheophyllin (*IX*) dargestellt. Die Alkylierungsreaktionen mit Methyliodid, Allylbromid, Propargylbromid und Benzylchlorid verlaufen bei 60–65°C etwa 30–45 min. Bei Raumtemp. sind die Unterschiede der Reaktivität der ersten drei Alkylhalogenide deutlicher (Reaktionsdauer: 3, 18, 20 h). Die Struktur der neuen Substanzen wurde durch Elementaranalyse, ¹H-NMR- und Massen-Spektren bestätigt. Die Struktur des 8-Ethinylicoffeins (*VI*) haben wir auch durch Hydrierung der C≡C-C-Bindung zum bekannten 8-Ethylcoffein (*X*)⁷ bewiesen.

EXPERIMENTELLER TEIL

UV-Absorptionsspektren in Methanol: Cary-Recording-Spektrometer, Modell 118, der Fa. Applied Physics. NMR-Spektren: Jeol-Gerät JNM-MH 100. Massen-Spektren: Finnigan-MAT 312, bzw. 112S. Chromatographische Untersuchungen: Dünnenschichtfolien Kieselgel F-1 500 LS 254 der Fa. Schleicher und Schüll. Chloroform-Methanol-Essigsäure 90:9:1. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1,3-Dimethyl-4-propargylaminouracil (*II*)

A) Ein Gemisch von 4-Chlor-1,3-dimethyluracil⁶ (*I*, 3,5 g; 20 mmol), Wasser (15 ml) und Propargylamin (4,85 g, 6,0 ml; 88 mmol) wird bei 95–100°C 1 h erhitzt. Zum Ende der Umsetzung beginnt das Produkt als orange Nadelchen auszufallen. Im Vakuum wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Wasser mit Aktivkohle (150 ml) umkristallisiert. Ausbeute: 2,80 g, Schmp. 213–215°C. Durch Einengen des Filtrate im Vakuum erhält man weiter 0,19 g Produkt mit dem Schmp. 212–213°C (insgesamt 77%). Für die Analyse wurde eine kleine Probe aus Ethanol umkristallisiert, Schmp. 218–218,5°C.

B) Ein Gemisch von *I* (11,0 g; 63 mmol), Propargylamin-hydrochlorid (17,3 g; 189 mmol), Wasser (100 ml) und Natriumhydrogencarbonat (15,9 g; 189 mmol) wird bei 100°C 1 h unter Röhren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Wasser (300 ml) umkristallisiert. Ausbeute: 7,3 g (60%), Schmp. 212–215°C. Für C₉H₁₁N₃O₂ (193,2) berechnet: 55,95% C, 5,74% H, 21,75% N; gefunden: 55,90% C, 5,80% H, 21,71% N. UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 268 (18,8). Massen-Spektrum, *m/z*: 193 (M⁺). ¹H-NMR-Spektrum (C²H₃—SO—C²H₃, δ): 3,10 (s, 3 H) für N₍₃₎—CH₃; 3,17 (t, 1 H) für ≡C—H; 3,25 (s, 3 H) für N₍₁₎—CH₃; 3,92 (q, 2 H) für CH₂; 4,77 (s, 1 H) für C₍₅₎—H; 7,22 (t, 1 H) für 4-NH.

8-Ethinyltheophyllin (*IV*)

Zur Lösung des Derivates *II* (3,48 g; 18 mmol) in Dioxan (450 ml; durch Erhitzen unter Röhren hergestellt) wird bei Raumtemp. eine Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure (34 mg; 0,18 mmol) in Dioxan (18 ml) und Isopentylnitrit (2,53 g; 21,6 mmol) hinzugesetzt. Die ursprünglich farblose Lösung wird dabei violett. Es wird bei 70–75°C 6 h unter Röhren erwärmt. Nach Erwärmen sind im DC die Verbindungen *II* und *III* nicht mehr nachweisbar. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit Methanol (20 ml) und saugt ab. Das Produkt wäscht man mit auf 0°C gekühltem Methanol (2 × 10 ml) und erhält nach dem Trocknen im Vakuum 3,14 g (85%) Pulver, das bei 335°C zu sintern beginnt und sich bis 340°C zersetzt. Für die Analyse

wurde eine kleine Probe aus Ethanol umkristallisiert. Das erhaltene Pulver hat keinen charakteristischen Schmelzpunkt. Für $C_9H_8N_4O_2$ (204,2) berechnet: 52,94% C, 3,95% H, 27,44% N; gefunden: 52,88% C, 3,89% H, 27,31% N. Massen-Spektrum, m/z : 204 (M^+). UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 223,5 (23,5), 249 (4,4), 295,5 (20,7). 1H -NMR-Spektrum ($C^2H_3—SO—C^2H_3$, δ): 3,21 (s, 3 H) für $N_{(3)}—CH_3$; 3,39 (s, 3 H) für $N_{(1)}—CH_3$; 4,72 (s, 1 H) für $C\equiv C—H$; 14,26 (s, 1 H) für $N_{(7)}—H$.

7-Alkyl-8-ethinyltheophylline (VI—IX)

8-Ethinyltheophyllin (IV, 2,04 g; 10 mmol) wird in frisch dargestelltem Natriumethanolat in Ethanol (aus 0,25 g; 11 mmol Natrium und 20 ml wasserfreiem Ethanol) aufgelöst. Die dunkelbraune Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das rohe Natrium-Salz wird in Dimethylformamid (30 ml) gelöst und zur erhaltenen Lösung wird bei Raumtemp. unter Rühren das Alkylhalogenid (20 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird dann bei 60—65°C unter Rühren erwärmt, bis der pH-Wert von 12 auf 7 abgesunken ist. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und isoliert das Produkt. Nach dieser Darstellungsmethode werden folgende 7-Alkyl-Derivate synthetisiert:

VI: Methyliodid (2,84 g, 1,25 ml); Reaktionszeit 30 min. Der Rückstand wird mit siedendem Toluol (60 + 30 ml) extrahiert, die durch Kühlen ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1,60 g (73%), Schmp. 212—215°C (Zers.). Für die Analyse wurde eine kleine Probe aus Toluol umkristallisiert, Schmp. 214—215°C (Zers.): Die Verbindung wird durch mehrtägiges Stehen am Tageslicht dunkel. Für $C_{10}H_{10}N_4O_2$ (218,2) berechnet: 55,04% C, 4,62% H, 25,68% N; gefunden: 54,57% C, 4,63% H, 25,37% N. Massen-Spektrum, m/z : 218 (M^+). UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 232 (14,7), i248 (6,5), i256 (5,6), 300 (18,5). 1H -NMR-Spektrum (C^2HCl_3 , δ): 3,40 (s, 3 H) für $N_{(3)}—CH_3$; 3,57 (s, 3 H) für $N_{(1)}—CH_3$; 3,61 (s, 1 H) für $C\equiv C—H$; 4,05 (s, 3 H) für $N_{(7)}—CH_3$.

VII: Allylbromid (2,44 g, 1,70 ml); Reaktionszeit 35 min. Der Rückstand wird mit siedendem Chloroform (20 + 10 ml) extrahiert, im Vakuum zur Trockne eingeengt und aus Methanol (10 ml) umkristallisiert. Ausbeute: 1,32 g (54%), Schmp. 146—147,5°C. Eine kleine Probe für die Analyse wurde aus Cyclohexan umkristallisiert, Schmp. 148—149,5°C. Für $C_{12}H_{12}N_4O_2$ (244,3) berechnet: 59,01% C, 4,95% H, 22,94% N; gefunden: 59,08% C, 4,89% H, 22,94% N. Massen-Spektrum, m/z : 244 (M^+). UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 226 (27,7), i248 (5,0), i256 (4,0), 299 (14,8). 1H -NMR-Spektrum (C^2HCl_3 , δ): 3,40 (s, 3 H) für $N_{(3)}—CH_3$; 3,58 (s, 4 H) für $N_{(1)}—CH_3$ und für $C\equiv C—H$; 5,06 und 5,27 (2 t, 4 H) für $N_{(7)}—CH_2$ und $=CH_2$; 5,83—6,15 (m, 1 H) für $=CH=$.

VIII: Propargylbromid (2,46 g; 1,56 ml); Reaktionszeit 45 min. Der Rückstand wird mit siedendem Chloroform (20 + 10 ml) extrahiert, im Vakuum zur Trockne eingeengt und aus Cyclohexan (190 ml) umkristallisiert. Ausbeute: 0,9 g (37%), Schmp. 201—203°C. Zur Analyse wurde aus Cyclohexan umkristallisiert, Schmp. 201,5—203°C. Für $C_{12}H_{10}N_4O_2$ (242,2) berechnet: 59,50% C, 4,16% H, 23,13% N; gefunden: 59,52% C, 4,19% H, 23,12% N. Massen-Spektrum, m/z : 242 (M^+). UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 226 (27,4), i248 (5,1), i255 (4,2), 300 (14,4). 1H -NMR-Spektrum (C^2HCl_3 , δ): 2,42 (t, 1 H) für $\equiv CH$ in Propargyl-Gruppe; 3,43 (s, 3 H) für $N_{(3)}—CH_3$; 3,58 (s, 3 H) für $N_{(1)}—CH_3$; 3,63 (s, 1 H) für 8-C≡CH; 5,24 (d, 2 H) für $N_{(7)}—CH_2$.

* i = Schulter.

IX: Benzylchlorid (2,53 g; 2,30 ml); Reaktionszeit 35 min. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert (20 ml). Ausbeute: 1,40 g (47%), Schmp. 188–190°C. Eine kleine Probe zur Analyse wurde aus Methanol–Cyclohexan umkristallisiert, Schmp. 190–191,5°C. Für $C_{16}H_{14} \cdot N_4O_2$ (294,3) berechnet: 65,29% C, 4,79% H, 19,04% N; gefunden: 65,66% C, 4,71% H, 18,18% N. Massen-Spektrum, m/z : 294 (M^+). UV-Spektrum, λ_{max} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 233 (15,3), i248 (4,9), i256 (4,2), 302 (14,6). 1H -NMR-Spektrum (C^2HCl_3 , δ): 3,39 (s, 3 H) für $N_{(3)}—CH_3$; 3,57 (s, 3 H) für $N_{(1)}—CH_3$; 3,62 (s, 1 H) für $C≡C—H$; 5,62 (s, 2 H) für $N_{(7)}—CH_2$; 7,32–7,46 (m, 5 H) für arom. H.

8-Ethylcoffein (X)

Die Verbindung **VI** (545 mg; 2·5 mmol) wird in Ethanol (120 ml) gelöst. Man versetzt mit Palladium auf Aktivkohle (110 mg, 10%) und hydriert in der Schüttelente bis die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kommt (etwa 3 h). Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Ethanol (10 ml; –10°C) umkristallisiert. Ausbeute: 210 mg (38%), Schmp. 187,5–188,5°C. Lit.⁷ 186–187,5°C. Das Produkt ist dünnenschichtchromatographisch rein und mit der nach Lit.⁷ gewonnenen Verbindung identisch (R_F -Wert 0,54). Massen-Spektrum, m/z : 222 (M^+). 1H -NMR-Spektrum (C^2HCl_3 , δ): 1,35 (t, 3 H) für CH_3 in 8-Ethyl-Gruppe; 2,77 (q, 2 H) für CH_2 in 8-Ethyl-Gruppe; 3,40 (s, 3 H) für $N_{(3)}—CH_3$; 3,57 (s, 3 H) für $N_{(1)}—CH_3$; 3,92 (s, 3 H) für $N_{(7)}—CH_3$.

Wir danken der UNESCO für ein Stipendium, Frau M. Bischler für die Aufnahme der UV-Spektren, Herrn E. Pilz für die Aufnahme der Massen-Spektren und Dr. J. Bella aus dem Forschungsinstitut für Heilmittel, Modra, Tschechoslowakei, für die Aufnahme der 1H -NMR-Spektren.

LITERATUR

1. Fuchs H., Pfeiderer W.: *Heterocycles* **11**, 247 (1978).
2. Fürst H., Ebert I.: *Chem. Ber.* **93**, 99 (1960).
3. Goldner H., Dietz G., Carstens E.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **691**, 142 (1966); **692**, 134 (1966); **693**, 233 (1966); **694**, 142 (1966); **698**, 145 (1966); **699**, 145 (1966).
4. Kazmirowski H. G., Goldner H., Carstens E.: *J. Prakt. Chem.* **32**, 43 (1966).
5. Fuchs H., Gottlieb M., Pfeiderer W.: *Chem. Ber.* **111**, 982 (1978).
6. Pfeiderer W., Schündehütte K. H.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **612**, 158 (1958).
7. Huston R. C., Allen W. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1793 (1934).

Übersetz vom Autor (A. R.).