

## HELLMUT BREDERECK, EDGAR SIEGEL und BALDUR FÖHLISCH

Synthesen in der Purinreihe, XIII<sup>1)</sup>

## Über die Darstellung einiger Xanthin-aldehyde-(8)

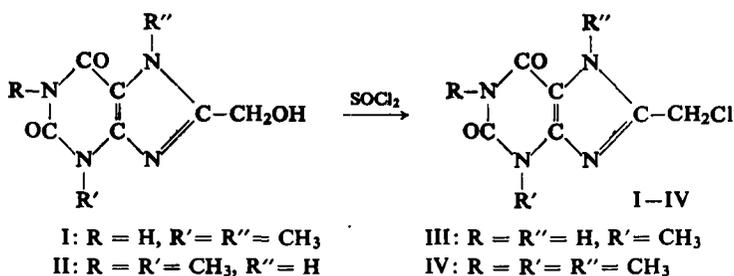
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 26. Juli 1961)

Aus 8-Hydroxymethyl-xanthinen und Thionylchlorid erhält man 8-Chlormethyl-xanthine, deren Pyridiniumsalze sich mit *p*-Nitroso-dimethylanilin in Nitrone überführen lassen. Aus den Hydrochloriden von Theophyllin- und Theobrominaldehyd-(8)-nitron gewinnt man die entsprechenden 8-Aldehyde. Eine einfache Synthese der Xanthin-aldehyde-(8) fanden wir in der Oxydation von 8-Hydroxymethyl-xanthinen mit Natriumdichromat in Eisessig.

In der Reihe der Purinaldehyde sind bisher Purin-aldehyd-(6)<sup>2)</sup>, Coffein-aldehyd-(8)<sup>3)</sup>, 2-Methyl-6-morpholino- und 2-Methyl-6-diäthylamino-purin-aldehyd-(8)<sup>4)</sup> bekannt. Im folgenden beschreiben wir neue Synthesen von Xanthin-aldehyden-(8).

Ausgehend von den entsprechenden 8-Hydroxymethyl-xanthinen haben wir zunächst mit Thionylchlorid die 8-Chlormethyl-Verbindungen des Theobromis (I), Theophyllins (II) und 3-Methyl-xanthins (III) sowie die bereits bekannte 8-Chlormethyl-Verbindung des Coffeins (IV) dargestellt<sup>5)</sup>.



Die 8-Hydroxymethyl-xanthine sind leicht über die 4,5-Diamino-uracile durch Umsetzung mit  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren zugänglich<sup>6)</sup>. 8-Hydroxymethyl-theobromin haben wir durch partielle Methylierung von 3-Methyl-8-hydroxymethyl-xanthin erhalten. Das bereits bekannte 8-Hydroxymethyl-coffein haben wir in einfacher Weise durch Umsetzung von Coffein mit Paraformaldehyd in Eisessig/HCl dargestellt. Über die Darstellung des 8-Hydroxymethyl-xanthins berichten wir weiter unten.

<sup>1)</sup> XII. Mittell.: H. BREDERECK, H. HERLINGER und I. GRAUDUMS, Chem. Ber. 95, 54 [1962].

<sup>2)</sup> A. GINER-SOROLLA, I. ZIMMERMANN und A. BENDICH, J. Amer. chem. Soc. 81, 2515 [1959].

<sup>3)</sup> E. S. GOLOVCHINSKAYA, J. gen. Chem. (russ.) 18, 2129 [1948]; C. A. 43, 3794 [1949].

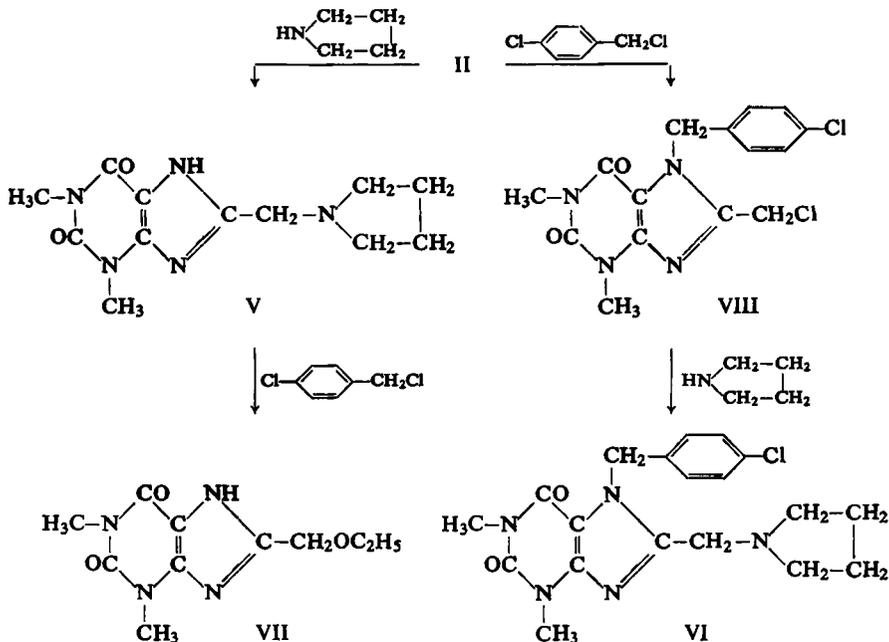
<sup>4)</sup> R. HULL, J. chem. Soc. [London] 1958, 4069.

<sup>5)</sup> E. SIEGEL, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1955.

<sup>6)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 213 711 [1908]; Frdl. 9, 1010 [1908-1910].

Die 8-Chlormethyl-xanthine haben wir mit verschiedenen Aminen (*N*-Benzyl-anilin, Pyrrolidin) zu den entsprechenden 8-Aminomethyl-xanthinen umgesetzt.

Bei der Umsetzung von II mit Pyrrolidin haben wir das 8-Pyrrolidinylmethyl-theophyllin (V) erhalten, das mit *p*-Chlor-benzylchlorid/Natriumalkoholat in absol. Äthanol jedoch nicht das erwartete 7-[*p*-Chlor-benzyl]-8-pyrrolidinylmethyl-theophyllin (VI) ergab, sondern sich unter Abspaltung des Pyrrolidin-Restes zum 8-Äthoxymethyl-theophyllin (VII) umsetzte. Setzt man jedoch II mit *p*-Chlor-benzylchlorid zum 7-[*p*-Chlor-benzyl]-8-chlormethyl-theophyllin (VIII) um und dieses dann mit Pyrrolidin, so erhält man VI – ein Analogon des Antihistamins Allercur – mit 80% Ausbeute.



Die Beweglichkeit des Chlors in den 8-Chlormethyl-xanthinen nimmt in der Reihenfolge IV → I → II → III zu 5,7).

Löst man z. B. die 8-Chlormethyl-Verbindungen bei Raumtemperatur in salpetersaurer Silbernitratlösung, so beginnt sich die zunächst völlig klare Lösung im Falle der in 7-Stellung nicht substituierten Verbindungen II und III nach wenigen Sekunden zu trüben, nach kurzer Zeit ist die Silberchlorid-Fällung quantitativ. Bei I und IV dagegen erfolgt die Silberchlorid-Fällung erst nach Erwärmen.

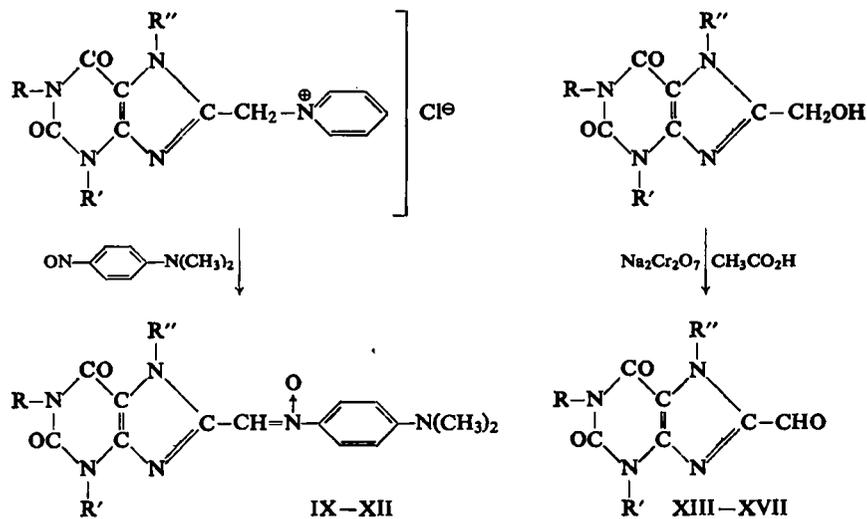
Auch die Umsetzungen mit Pyridin zu den entsprechenden Pyridiniumsalzen zeigen dieselbe Abstufung in der Beweglichkeit des Chloratoms.

II und III bilden mit Pyridin bei Raumtemperatur nach wenigen Sekunden mit ca. 85% Ausb. die Pyridiniumsalze, I erst nach Lösen in Pyridin auf dem siedenden Wasserbad, und IV nach einstündigem Erhitzen in Pyridin (95% bzw. 30% Ausb.). Die 8-Chlormethyl-xanthine I

<sup>7)</sup> H. BREDEBECK, Synthesen in der Purin- und Pyrimidinreihe, Festschrift Prof. Dr. A. STOLL, S. 657, Birkhäuser Verlag, Basel 1957.

und II sowie deren Reaktionsprodukte mit verschiedenen Aminen sind parallel zu unseren Untersuchungen zur gleichen Zeit dargestellt und in zwei Patenten beschrieben worden<sup>8)</sup>.

Aus den Pyridiniumsalzen haben wir mit *p*-Nitroso-dimethylanilin in alkalischer Lösung nach der Methode von F. KRÖHNKE<sup>9)</sup> die Nitrone IX–XII dargestellt. Nach mehreren vergeblichen Versuchen ist uns die Spaltung von IX zum Theobrominaldehyd-(8) (XIII) über das Hydrochlorid durch kurzes Aufkochen mit Wasser mit 67% Ausb. gelungen. Außerdem konnten wir durch Verreiben des Hydrochlorids von X mit Aceton Theophyllinaldehyd-(8) (XIV) mit geringer Ausbeute (24%) isolieren.



- IX, XIII: R = H, R' = R'' = CH<sub>3</sub>  
 X, XIV: R = R' = CH<sub>3</sub>, R'' = H  
 XI, XV: R = R'' = H, R' = CH<sub>3</sub>  
 XII, XVI: R = R' = R'' = CH<sub>3</sub>  
 XVII: R = R' = CH<sub>3</sub>, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCH<sub>2</sub>

IX, X  
(Hydrochlorid)

Übersicht über die aus 8-Hydroxymethyl-xanthinen erhaltenen Xanthinaldehyd-(8)

-aldehyd-(8)		Ausb. % d. Th.
Theobromin-	XIII	70
Theophyllin-	XIV	50
3-Methyl-xanthin-	XV	54
Coffein-	XVI	54
7-Phenacyl-theophyllin-	XVII	43

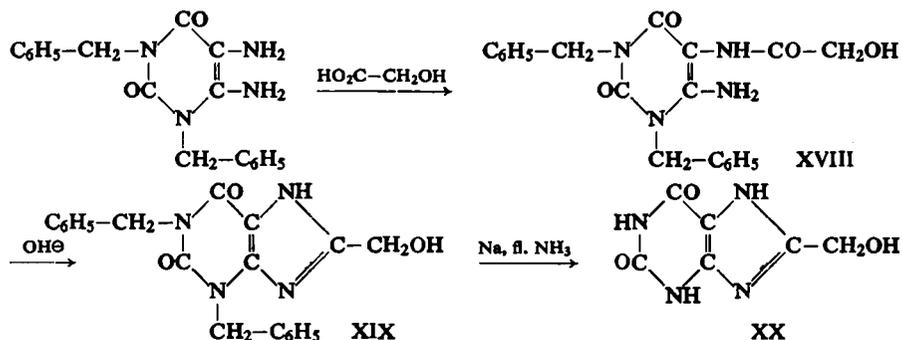
<sup>8)</sup> Amer. Pat. 2879271 [1959]; C. A. 54, 591 [1960]; Dtsch. Bundes-Pat. 1001272 [1957]; C. A. 54, 1569 [1960].

<sup>9)</sup> F. KRÖHNKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2583 [1938]; F. KRÖHNKE und E. Börner, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2006 [1936].

Eine einfache Darstellung der Xanthin-aldehyde-(8) XIII—XVII fanden wir in der Oxydation der 8-Hydroxymethyl-xanthine mit Natriumdichromat in Eisessig nach der Arbeitsweise von R. HULL<sup>4)</sup> (Tab.). Eine weitergehende Oxydation zur 8-Carbonsäure erfolgt unter diesen Reaktionsbedingungen nicht.

Die Oxydation von 8-Hydroxymethyl-theophyllin mit aktivem Braunstein<sup>10)</sup> ergab — wegen ungenügender Löslichkeit in indifferenten Lösungsmitteln — nur eine geringe Ausbeute an XIV (in Form des Thiosemicarbazons bzw. Dinitrophenylhydrazons nachgewiesen).

Die Darstellung des 8-Hydroxymethyl-xanthins aus 4,5-Diamino-uracil und Glykolsäure ist uns wegen der Unlöslichkeit des Uracils nicht gelungen. Wir haben daher das in organischen Lösungsmitteln leicht lösliche 1,3-Dibenzyl-4,5-diamino-uracil<sup>11)</sup> mit Glykolsäure bzw. Glykolsäure-diäthylester zum 1,3-Dibenzyl-4-amino-5-[hydroxyacetamino]-uracil (XVIII) umgesetzt, dieses in Gegenwart von Alkali in 1,3-Dibenzyl-8-hydroxymethyl-xanthin (XIX) übergeführt, daraus nach der Methode von V. DU VIGNEAUD und O. K. BEHRENS<sup>12)</sup> mit Natrium in flüssigem Ammoniak die Benzylgruppen wieder abgespalten und 8-Hydroxymethyl-xanthin (XX) in 85-proz. Ausb. erhalten. Sein UV-Spektrum ist identisch mit dem des 8-Methyl-xanthins. XX läßt sich infolge seiner Unlöslichkeit in Eisessig nicht zum Xanthin-aldehyd-(8) oxydieren.



Über die Debenzylierung von *N*-Benzyl-acyl-amiden nach der Methode von du Vigneaud berichten auch S. SUGASAWA und T. FUJII<sup>13)</sup>.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Charakterisierung der Xanthinderivate dienten z. T. UV-Spektren, aufgenommen mit einem Cary-Spektralphotometer, Modell 14; außerdem die Papierchromatogramme in den Systemen *n*-Butanol/5*n* Essigsäure (2:1) (als B/Ac bezeichnet) und *n*-Propanol/1-proz. wäflr. Ammoniaklösung (als P/NH<sub>3</sub> bezeichnet) nach der absteigenden Methode mit Papier 2043 bG1 der Fa. Schleicher & Schüll.

Die Chromatogramme wurden unter UV-Lampen der Wellenlängen 365 m $\mu$  und 254 m $\mu$  ausgewertet. Die *R<sub>F</sub>*-Werte sind auf Pikrinsäure als Vergleichssubstanz bezogen, deren *R<sub>F</sub>*-Werte im Mittel 0.55 (B/Ac) und 0.83 (P/NH<sub>3</sub>) betragen.

<sup>10)</sup> R. M. EVANS, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 13, 61 [1959].

<sup>11)</sup> V. PAPESCH und E. F. SCHROEDER, Amer. Pat. 2602795 [1952]; C. A. 47, 4920 [1953].

<sup>12)</sup> J. biol. Chemistry 117, 27 [1937].

<sup>13)</sup> Chem. und Pharm. Bull (Tokyo) 6, 587 [1958]; C. A. 54, 14242 [1960].

Viele Verbindungen besitzen keinen exakten Schmp., sie beginnen meist mehrere Grade unter dem angegebenen Schmp. zu sintern. Als Schmp. wird die Temperatur angegeben, bei der eine völlig klare Schmelze vorliegt. Eine Reihe weiterer Verbindungen schmelzen bis 350° nicht.

**3-Methyl-8-hydroxymethyl-xanthin:** 8.3 g *3-Methyl-4.5-diamino-uracil* und 8.5 g *Glykolsäure* (krist.) werden in der Reibschale innig verrieben und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Zu der erstarrten Schmelze gibt man 55 ccm Wasser, neutralisiert mit festem Natriumhydroxyd, gibt 55 ccm 2*n* NaOH zu, kocht die klare Lösung 2 1/2 Stdn. unter Rückfluß, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, säuert die heiße Lösung mit Schwefelsäure auf pH 4 an, saugt den nach Anreiben und Belassen im Kühlschrank ausgefallenen kristallinen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und Äthanol und trocknet bei 110°. Ausb. 5.8 g (50% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus der 15fachen Menge Wasser Zers. ab ca. 300° unter schwacher Gasentwicklung und Verkohlung.

$C_7H_8N_4O_3 \cdot H_2O$  (214.2) Ber. C 39.25 H 4.71 N 26.16  $H_2O$  8.42  
Gef. C 39.27 H 4.71 N 26.43  $H_2O$  8.49

**8-Hydroxymethyl-theobromin:** 1.3 g *3-Methyl-8-hydroxymethyl-xanthin* werden in 3.5 ccm 2*n* NaOH und 8 ccm Wasser gelöst und auf dem Wasserbad auf 40° erwärmt. Nach Zugabe von 0.88 ccm *Dimethylsulfat* in 5 ccm Methanol läßt man bei 40° bis zum konstanten pH von 7–7.5 2*n* NaOH zutropfen, saugt den Niederschlag nach Aufbewahren im Kühlschrank ab, wäscht mit wenig Wasser und Methanol und trocknet bei 110°. Ausb. 0.85 g (65% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 55facher Menge Wasser Schmp. 297°.

$C_8H_{10}N_4O_3$  (210.2) Ber. C 45.71 H 4.80 N 26.66 Gef. C 44.99 H 4.94 N 27.16

UV-Spektrum	$\lambda_{max}$ (m $\mu$ )	log $\epsilon_{max}$
in <i>n</i> /10 NaOH	< 220; [236]; 276	— ; [3.82]; 4.10
bei pH 7	< 220; [233]; 276	— ; [3.63]; 4.05
in <i>n</i> /10 HCl	< 220; [234]; 276	— ; [3.65]; 4.06
$R_T$ (B/Ac) 0.39 $R_T$ (P/NH <sub>3</sub> ) 0.59	bei 254 m $\mu$ Absorption	

**8-Hydroxymethyl-coffein:** 12 g *Coffein*, 12 g *Paraformaldehyd*, 18 ccm Eisessig und 6 ccm konz. Salzsäure werden in einem Bombenrohr 17 Stdn. auf 160–170° erhitzt. Die klare braune Reaktionslösung wird mit starker Natronlauge (ca. 15–20 g Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst) auf pH 6 gebracht, noch warm in einen Chloroform-Extraktor gegeben, vor dessen Überlauf eine Schicht feiner Glaswolle das Mitreißen auskristallisierter Substanz verhindert, und 10 Stdn. mit 250 ccm Chloroform extrahiert. Man engt den Auszug auf 100 ccm ein, läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, saugt den Niederschlag ab, wäscht dreimal mit Chloroform und trocknet bei 110°. Ausb. 5 g (36% d. Th.), Schmp. 223–224°, nach Umkristallisieren aus 40–50 Teilen Äthanol, Schmp. 225°, Lit.<sup>3)</sup> 224–226°.

**8-Chlormethyl-theobromin (I):** 0.7 g *8-Hydroxymethyl-theobromin*, 3.5 ccm frisch dest. *Thionylchlorid* und 2 Tropfen Pyridin werden 6 Stdn. unter Rückfluß (Calciumchloridrohr) gekocht, das überschüss. *Thionylchlorid* i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit wenig absol. Äthanol und dann mit absol. Äther gewaschen und bei 110° getrocknet, Ausb. 0.7 g (90% d. Th.), nach Umkristallisieren aus 15–20 Tln. absol. Dioxan verfilzte Kriställchen, Schmp. 263° (Lit.<sup>8)</sup>: 251–253°.

$C_8H_9ClN_4O_2$  (228.7) Ber. C 42.02 H 3.98 N 24.50 Gef. C 41.83 H 3.71 N 24.02

**8-Chlormethyl-theophyllin (II):** Zu 15.1 g *8-Hydroxymethyl-theophyllin*<sup>6)</sup> gibt man unter Wasserkühlung 45 ccm *Thionylchlorid* und 3–5 Tropfen Pyridin, läßt 30 Min. stehen, erhitzt

4 Stdn. unter Rückfluß (Calciumchloridrohr) auf dem siedenden Wasserbad, destilliert das überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab, kocht den Rückstand kurz mit 30 ccm absol. Äthanol auf, saugt ab und trocknet bei 110°. Ausb. 14.9 g (90% d. Th.), rötlich-gelbes Pulver, Schmp. 238—240°, nach Umkristallisieren aus absol. Dioxan und Waschen mit absol. Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 241° (Lit.<sup>8)</sup>: 249°).

$C_8H_9ClN_4O_2$  (228.7) Ber. C 42.04 H 3.98 Cl 15.50 N 24.50  
Gef. C 41.25 H 4.06 Cl 15.42 N 24.22

*3-Methyl-8-chlormethyl-xanthin (III)*: Analog I aus 1 g *3-Methyl-8-hydroxymethyl-xanthin*, 10 ccm *Thionylchlorid* und 2 Tropfen Pyridin. Ausb. 0.92 g (92% d. Th.), nach Umkristallisieren aus 100facher Menge absol. Dioxan und Einengen i. Vak. auf 1/10 des Volumens dünne Prismen, kein Schmp.

$C_7H_7ClN_4O_2$  (214.6) Ber. C 39.18 H 3.29 N 26.11 Gef. C 39.64 H 3.71 N 25.39

*8-Pyrrolidinylmethyl-theophyllin (V)*: Zu der siedenden Suspension von 3.43 g *II* in 150 ccm absol. Äthanol gibt man 2.5 g frisch dest. trockenes *Pyrrolidin*, kocht 15 Stdn. unter Rückfluß, engt die klare bräunlichgelbe Lösung auf ca. 10 ccm ein, läßt im Kühlschrank erkalten, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Äthanol und löst ihn sofort in 25 ccm siedendem Methanol. Nach Absaugen wird das Filtrat auf 3—5 ccm eingengt, nach Abkühlen werden die ausgefallenen feinen Nadelchen abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 1.9 g, Schmp. 203°. Aus der Mutterlauge und nach Umkristallisieren aus Benzol<sup>7</sup> noch 0.3 g, Schmp. 198°, Gesamtausb. 55% d. Th.; die nach Umkristallisieren aus der 50fachen Menge Benzol erhaltenen Nadelchen vom Schmp. 203° werden direkt zu VII umgesetzt. Analysiert wird *V* als *Silbersalz*: Man gibt die heiße Lösung von 0.2 g Silbernitrat in 0.5 ccm Wasser zur ebenfalls heißen Lösung von 0.26 g *V* in 1 ccm konz. Ammoniak: 0.35 g (95% d. Th.).

$AgC_{12}H_{16}N_5O_2$  (370.2) Ber. C 38.93 H 4.36 Gef. C 38.57 H 4.40

*3-Methyl-8-[N-Benzyl-anilinomethyl]-xanthin*: 0.21 g *III* und 0.37 g frisch dest. *N-Benzyl-anilin* werden, gut durchmischt, im Ölbad in einem schwachen, trockenen Stickstoffstrom 12 Stdn. auf 150° erhitzt (Steigrohr). Nach Erkalten wird das feste Reaktionsprodukt pulverisiert, dreimal mit je 3 ccm Wasser ausgekocht, heiß abgesaugt, der Rückstand mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.15 g (40% d. Th.), aus einem Gemisch von 25 ccm Dimethylformamid und 20 ccm Wasser rhombische Plättchen vom Schmp. 250°.

$C_{20}H_{19}N_5O_2$  (361.4) Ber. C 66.48 H 5.26 Gef. C 66.56 H 5.05

*8-[N-Benzyl-anilinomethyl]-theophyllin*: 0.23 g *II* werden in einer Lösung von 0.37 g frisch dest. *N-Benzyl-anilin* in 10 ccm absol. Äthanol suspendiert und 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen (Kühlschrank) wird abgesaugt, der Rückstand mit Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet, Ausb. 0.31 g (82% d. Th.), aus Äthanol unter Zusatz von wenig Dioxan rhombische Prismen, Schmp. 206°, Lit.<sup>8)</sup>: Schmp. 211°.

$C_{21}H_{21}N_5O_2$  (375.4) Ber. C 67.15 H 5.60 N 18.65 Gef. C 66.49 H 5.42 N 18.63

*8-[N-Benzyl-anilinomethyl]-coffein*: Aus 0.24 g *8-Chlormethyl-coffein (IV)* in 0.37 g *N-Benzyl-anilin* und 10 ccm absol. Äthanol wie vorstehend. Die Reaktionslösung wird auf dem Wasserbad auf ca. 3 ccm eingengt, abgekühlt und angerieben. Nach Stehenlassen im Kühlschrank wird abgesaugt, der Rückstand mit wenig kaltem Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.21 g (54% d. Th.), nach Umkristallisieren aus der 40fachen Menge Wasser/Dioxan Schmp. 156°.

$C_{22}H_{23}N_5O_2$  (389.4) Ber. C 67.85 H 5.91 N 18.00 Gef. C 67.61 H 5.65 N 17.58

*8-Äthoxymethyl-theophyllin (VII)*: Zu der Lösung von 0.53 g *V* in 10 ccm absol. Äthanol gibt man eine Lösung von 46 mg Natrium in 2.5 ccm absol. Äthanol, läßt unter Eiskühlung 0.36 g *p*-Chlor-benzylchlorid in 2 ccm absol. Äthanol zutropfen, 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, kocht 4 Stdn. unter Rückfluß, saugt heiß vom Natriumchlorid ab, engt das Filtrat ein, neutralisiert mit wenigen Tropfen Eisessig (pH 7), saugt das hierbei ausgefallene Reaktionsprodukt ab, wäscht mit Wasser und Äthanol und trocknet bei 110°. Ausb. 0.2 g (42% d. Th.). Aus 100 Teilen Wasser/Äthanol (3:2) und aus 200 Teilen Dioxan/Wasser (3:2) verfilzte Nadelchen. Kein Schmp.

$C_{10}H_{14}N_4O_3$  (238.2) Ber. C 50.42 H 5.92 N 23.52 Gef. C 49.22 H 5.63 N 23.91

*7-[p-Chlor-benzyl]-8-hydroxymethyl-theophyllin*: In die Lösung von 1.07 g Natriumhydroxyd in 15 ccm Wasser trägt man unter Rühren 5.6 g *8-Hydroxymethyl-theophyllin*<sup>6)</sup> ein, gibt 135 ccm 96-proz. Äthanol zu, läßt abkühlen und der farblosen Suspension 4.86 g *p*-Chlor-benzylchlorid in 25 ccm 96-proz. Äthanol unter Eiskühlung und starkem Rühren innerhalb von 10 Min. zutropfen, erwärmt langsam auf 20° und kocht unter ständigem Rühren ca. 13 Stdn. bis zur völligen Lösung unter Rückfluß. Man saugt heiß ab, engt das Filtrat auf 30–50 ccm ein, läßt erkalten, saugt den Niederschlag ab, wäscht einige Male mit Wasser, rührt 3 Min. gut mit 10 ccm konz. Ammoniaklösung durch (zur Lösung des Ausgangsproduktes), saugt ab, wäscht mit Wasser und Äthanol und trocknet bei 110°. Ausb. 4.8 g (55% d. Th.), aus 60–70 Teilen Äthanol verfilzte Nadelchen, Schmp. 217°.

$C_{15}H_{15}ClN_4O_3$  (334.7) Ber. N 16.75 Gef. N 16.79

*7-[p-Chlor-benzyl]-8-chlormethyl-theophyllin (VIII)*: 4.7 g der vorstehend beschriebenen Verbindung und 13 ccm frisch dest. Thionylchlorid werden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 5 ccm Methanol versetzt und wieder i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der farblose Rückstand wird mit 20 ccm Chloroform (über Phosphorpentoxyd getrocknet) aufgekocht, heiß abgesaugt und das Filtrat in einer flachen Schale eingedunstet. Ausb. 3.3 g (67% d. Th.), aus 30–40 Teilen absol. Äthanol verfilzte Nadelchen, Schmp. 170°.

$C_{15}H_{14}Cl_2N_4O_2$  (354.2) Ber. Cl 20.02 Gef. Cl 20.13

*7-[p-Chlor-benzyl]-8-pyrrolidinylmethyl-theophyllin (VI) (Hydrochlorid)*: 2.9 g *VIII* werden in 100 ccm absol. Äthanol suspendiert, mit 1.3 g reinem trockenem Pyrrolidin versetzt, 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht, auf 10 ccm eingeeengt, in den Kühlschränk gestellt, vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt, dieser mit Wasser und mehrere Male mit Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 2.57 g (81% d. Th.), Schmp. 149°.

*Hydrochlorid*: Zu 2.4 g *VI* in 5 ccm Wasser gibt man 2 ccm halbkonz. Salzsäure, schüttelt gut durch, versetzt das erstarrte Hydrochlorid mit 15 ccm Wasser, kocht kurz mit Tierkohle auf und saugt durch eine vorgewärmte Nutsche heiß in eine vorgewärmte Saugflasche ab. Nach langsamem Abkühlenlassen des Filtrats wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Äthanol gewaschen und bei Raumtemperatur i. Vak.-Exsikkator getrocknet. Ausb. 2.4 g (92% d. Th.), verfilzte, prismatische Nadelchen, Schmp. 227°.

$C_{19}H_{22}ClN_5O_2 \cdot HCl$  (424.3) Ber. N 16.52 Gef. N 16.30

*N-[Theophyllinyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid*: 1 g *II* werden unter Rühren in 15 ccm absol. Pyridin rasch gelöst, nach Stehenlassen bei Raumtemperatur und anschließend im Kühlschränk wird der Niederschlag abgesaugt, mit absol. Äther pyridinfrei gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 1.2 g (89% d. Th.), kein definierter Schmp. (Lit.<sup>8)</sup>: Schmp. 297°).

$C_{13}H_{14}N_5O_2Cl$  (307.7) Ber. Cl 11.52 Gef. C 11.75

*N*-[Theobrominyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid: Aus 0.7 g I und 14 ccm absol. Pyridin nach ca. 20 Min. langer Reaktion auf dem siedenden Wasserbad wie vorstehend. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur destilliert man das Pyridin i. Vak. bis auf ca. 1 ccm ab, gibt 5 ccm Äther zu, saugt nach Aufbewahren im Kühlschränk ab, wäscht mit Äther und trocknet bei 110°. Ausb. 0.89 g (94% d. Th.), farblose, kurze Prismen, Schmp. 288–290°. Zur Analyse wird die Verbindung in siedendem 70–80-proz. Äthanol gelöst und so viel reines Äthanol zugegeben, bis in der Hitze Trübung erfolgt, verfilzte Nadelchen.

$C_{13}H_{14}N_5O_2]Cl$  (307.7) Ber. Cl 11.52 Gef. Cl 11.88

*N*-[3-Methyl-xanthinyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid: Aus 0.6 g III und 9 ccm absol. Pyridin, wie bei der Darstellung von *N*-[Theophyllin-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid beschrieben. Ausb. 0.7 g (85% d. Th.). 0.6 g werden in einem siedenden Gemisch von 6 ccm Äthanol und 1.5 ccm Wasser gelöst, die heiße Lösung langsam zunächst mit 6 ccm Äthanol versetzt, angerieben, dann zur vollständigen Fällung mit 2 ccm Äthanol versetzt, nach kurzem Stehenlassen abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.45–0.5 g (55–60% d. Th.) farblose, zu Büscheln vereinigte Prismen, kein Schmp.

$C_{12}H_{12}N_5O_2]Cl$  (293.7) Ber. Cl 12.07 Gef. Cl 12.40

*N*-[Coffeinyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid: Aus 1 g 8-Chlormethyl-coffein<sup>3)</sup> und 20 ccm absol. Pyridin durch kurzes Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad. Der Niederschlag wird nach 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.41 g (31% d. Th.), aus Alkohol Nadelchen, Schmp. 248°.

$C_{14}H_{16}N_5O_2]Cl$  (321.7) Ber. Cl 11.02 Gef. Cl 10.71

Theobromin-aldehyd-(8)-[*p*-dimethylamino-phenylnitron] (IX): Der Lösung von 0.74 g *N*-[Theobrominyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid in 2 ccm Wasser und 11 ccm Äthanol setzt man nach Erhitzen 0.36 g *p*-Nitroso-dimethylanilin zu, danach 2.42 ccm *n* NaOH. Unter Farbumschlag von Tiefgrün nach Gelborange erstarrt die Lösung. Tags darauf wird abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.67 g (82% d. Th.), aus 500 Teilen Äthanol/Wasser (4:1) glänzende rostbraune Prismen, kein Schmp.

$C_{16}H_{18}N_6O_3$  (342.4) Ber. N 24.55 Gef. N 23.69

Theophyllin-aldehyd-(8)-[*p*-dimethylamino-phenylnitron] (X): Zu der Lösung von 0.62 g *N*-[Theophyllinyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid in 2 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol gibt man 0.3 g *p*-Nitroso-dimethylanilin, zu der entstandenen tiefgrünen Lösung 1 ccm 2*n* NaOH, läßt 36 Stdn. im Brutschränk bei 40° stehen, danach zur Abkühlung kurze Zeit im Kühlschränk, saugt die ausgefallenen gelben Kriställchen ab, wäscht mit Wasser und Äthanol und trocknet bei 110°. Ausb. 0.37 g (53% d. Th.). Aus 100 Teilen Dimethylformamid goldglänzendes Kristallpulver, Schmp. bei raschem Erhitzen 270° (unter starkem Aufschäumen).

$C_{16}H_{18}N_6O_3$  (342.4) Ber. N 24.55 Gef. N 24.38

3-Methyl-xanthin-aldehyd-(8)-[*p*-dimethylamino-phenylnitron] (XI): Aus 0.39 g *N*-[3-Methyl-xanthinyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid in 1 ccm Wasser und 2 ccm Äthanol durch Zugabe von 0.22 g *p*-Nitroso-dimethylanilin und 1.32 ccm *n* NaOH und 5 tägiges Stehenlassen bei Raumtemperatur, Absaugen des gelben Niederschlags, Waschen mit Wasser und Äthanol sowie Trocknen bei 110°, Ausb. 0.24 g (56% d. Th.). Aus 70 Teilen Dimethylformamid/Wasser (1:1) rötlichbraune, glitzernde Prismen, nicht analysenrein. Schmp. nach raschem Erhitzen bei 255–260° (Zers.).

Coffein-aldehyd-(8)-[*p*-dimethylamino-phenylnitron] (XII): Aus 0.76 g *N*-[Coffeinyl-(8)-methyl]-pyridiniumchlorid in 1 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol. Nach Zugabe von 0.39 g

*p*-Nitroso-dimethylanilin und 1.2 ccm 2 *n* NaOH erfolgt Farbumschlag von Smaragdgrün nach Orange gelb und Erstarren der Lösung. Nach Stehenlassen über Nacht, Waschen mit Wasser und zweimal mit Äthanol sowie Trocknen bei 110° Ausb. 0.1 g (72% d. Th.). Aus 40 Teilen siedendem Äthanol glänzende, gelbe Nadelchen, nach Trocknen i. Vak.-Schrank Schmp. bei langsamem Erhitzen 195° (Zers.).

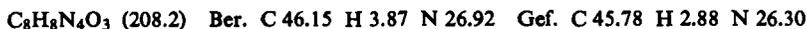


*Theobromin-aldehyd-(8) (XIII)*

a) 0.34 g IX werden unter Wasserkühlung mit 1 ccm konz. Salzsäure verrieben, das entstandene kristalline Hydrochlorid wird abgesaugt, zweimal mit wenig absol. Äthanol gewaschen, mit 4 ccm Wasser kurz aufgekocht, in Eiswasser abgekühlt, die ausgefallenen farblosen Kristalle abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausb. 0.14 g (68% d. Th.), Schmp. 286°, aus 40 Teilen Dioxan Nadelchen, Schmp. beim raschen Erhitzen 286°.

UV-Spektrum	$\lambda_{\text{max}}$ (m $\mu$ )	$\log \epsilon_{\text{max}}$
in <i>n</i> / <sub>10</sub> NaOH	~200; [222]; 279; 348	>4.3; [3.92]; 4.11; 2.82
bei pH 7	~200; [230]; 277; 331	>4.4; [3.91]; 3.97; 3.41
in <i>n</i> / <sub>10</sub> HCl	~200; [230]; 277; 331	>4.38; [3.92]; 3.96; 3.38

$R_F$  (B/Ac) 0.64 } schwach blaue Fluoreszenz  
 $R_F$  (P/NH<sub>3</sub>) 0.40 }



b) Der Lösung von 1 g 8-Hydroxymethyl-theobromin in 40 ccm Eisessig läßt man bei 80 bis 85° (Badtemp.) eine Lösung von 0.55 g Natriumdichromat-dihydrat in 25 ccm warmem Eisessig innerhalb 1 Stde. zutropfen, rührt dann noch 30 Min. bei gleicher Temp., destilliert den Eisessig i. Vak. zum größten Teil ab, versetzt den grünen breiigen Rückstand mit 10 ccm Wasser, saugt am andern Morgen ab und wäscht mit Wasser und Methanol. Ausb. 0.69 g (70% d. Th.), Schmp. 286–288° (Zers.), aus Dioxan Schmp. und Misch-Schmp. 288°.

*Theophyllin-aldehyd-(8) (XIV)*

a) 0.8 g X werden mit 2 ccm konz. Salzsäure im Eisbad verrieben, nach ca. 5 $\frac{1}{2}$  Min. erfolgt teilweise Kristallisation des Hydrochlorids; man verrührt mit 15 ccm Aceton im Eisbad, läßt 15 Min. bei 0° stehen, zentrifugiert den Niederschlag ab, wäscht ihn in der Zentrifuge dreimal mit Aceton und je einmal mit Wasser und Aceton und kristallisiert aus Dioxan um. Ausb. 0.11 g (23% d. Th.), kein Schmp., allmählich unscharfe Zersetzung.

b) 20 g 8-Hydroxymethyl-theophyllin werden in 400 ccm Eisessig auf dem siedenden Wasserbad gelöst, man läßt auf 80–85° (Badtemp.) abkühlen, gibt unter Rühren in kleinen Portionen 10 g feingepulvertes Natriumdichromat-dihydrat innerhalb von 15 Min. zu, rührt dann noch 30 Min. bei gleicher Temperatur weiter, läßt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht mit Eisessig, dann so lange mit Wasser, bis die Waschflüssigkeit farblos ist, sodann zweimal mit Methanol und trocknet i. Vak.-Exsikkator über Schwefelsäure/Kaliumhydroxyd. Ausb. 11.9 g (60% d. Th.), leicht bräunliche Substanz. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus der 60-fachen Menge Dioxan unter A-Kohle-Zusatz 9.8 g (50% d. Th.) gelbstichige Nadelchen, die nach weiterem Umkristallisieren aus Dioxan und A-Kohle farblos sind.  $R_F$ -Wert und Analyse sind identisch mit der nach a) dargestellten Verbindung.

UV-Spektrum	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\log \epsilon_{\max}$
in $n_{10}$ NaOH	<220; 241 ; [259]; 333	— 4.08 ; [3.60]; 4.34
bei pH 7	<200; 240 ; [259]; 335	— 4.05 ; [3.64]; 4.29
in $n_{10}$ HCl	207; [230]; 274 ; 325	4.39 ; [3.84]; 3.99 3.38

$R_F$  (B/Ac) Schwanzbildung } schwach blaue Fluoreszenz  
 $R_F$  (P/NH<sub>3</sub>) 0.55 }

$C_8H_8N_4O_3$  (208.3) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 46.26 H 3.91 N 26.95

*3-Methyl-xanthin-aldehyd-(8)* (XV): Aus 1.5 g *3-Methyl-8-hydroxymethyl-xanthin* in 100 ccm Eisessig und 0.73 g Natriumdichromat-dihydrat in 30 ccm Eisessig bei 80–85°, wie bei XIII beschrieben. Rohausb. 1.1 g (81% d. Th.), braunes Pulver; aus 70facher Menge Wasser unter A-Kohle-Zusatz gelbes Kristallpulver, chromatographisch nicht ganz rein. Zers. über 200°, Ausb. 0.73 g (54% d. Th.).

UV-Spektrum	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\log \epsilon_{\max}$
in $n_{10}$ NaOH	240 ; 278; 347	3.92 ; 3.68; 4.24
bei pH 7	240 ; 261; 331	3.90 ; 3.61; 4.15
in $n_{10}$ HCl	[230]; 273; 322	[3.79]; 3.99; 3.31

$R_F$  (B/Ac) 0.31 schwach blaue Fluoreszenz  
 $R_F$  (P/NH<sub>3</sub>) 0.37 bei 365 m $\mu$  blaue, bei 254 m $\mu$  schwach blaue Fluoreszenz

$C_7H_6N_4O_3$  (194.1) Ber. C 43.30 H 3.12 N 28.86 Gef. C 42.51 H 3.70 N 28.37

*Coffein-aldehyd-(8)* (XVI): Aus 2.24 g *8-Hydroxymethyl-coffein* in 50 ccm Eisessig und 1.05 g Natriumdichromat-dihydrat in 40 ccm Eisessig bei 80–85°, wie bei XIII beschrieben. Rohausb. 1.45 g (65% d. Th.), gelbstichige Nadelchen, Schmp. 157–161°, nach Umkristallisieren aus Äthylacetat Ausb. 1.2 g (54% d. Th.), Schmp. 165–169° (Lit.<sup>3)</sup>: 165–167°.

$R_F$  (B/Ac) 0.79 bei 254 m $\mu$  Absorption  
 $R_F$  (P/NH<sub>3</sub>) 0.86

*Coffein-aldehyd-(8)-anil*: Schmp. 225° (Lit.<sup>3)</sup>: 223.5–224°.

*7-Phenacyl-8-hydroxymethyl-theophyllin*: 4.1 g *8-Hydroxymethyl-theophyllin* werden in 10 ccm 2 n NaOH unter Erwärmen gelöst. Vom ausgefallenen Natriumsalz wird das Wasser i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Aceton angerieben, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 80° getrocknet. Das Natriumsalz wird in einer Lösung von 4.2 g  $\omega$ -Brom-acetophenon in 50 ccm absol. Dimethylformamid suspendiert, 4 Stdn. bei 120–140° gerührt, wobei nach wenigen Min. klare Lösung erfolgt. Das Dimethylformamid wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Rohausb. 6.0 g (93% d. Th.), Schmp. 247° nach vorherigem Sintern; aus 15 Teilen  $\beta$ -Methoxy-äthanol gelbe, derbe Kristalle, Schmp. 251° nach vorherigem Sintern; Reinausb. 4.8 g (74% d. Th.). Zur Analyse nochmals aus  $\beta$ -Methoxy-äthanol umkristallisiert.

$C_{16}H_{16}N_4O_4$  (328.3) Ber. C 58.53 H 4.91 N 17.07 Gef. C 58.11 H 5.04 N 16.55

*7-Phenacyl-theophyllin-aldehyd-(8)* (XVII): Aus 0.98 g *7-Phenacyl-8-hydroxymethyl-theophyllin* in 40 ccm Eisessig und 3.2 g Natriumdichromat-dihydrat, wie bei XIV unter b) beschrieben. Rohausb. 0.65 g (66% d. Th.), Schmp. 239° unter Sintern, aus der 40fachen Menge Butanol lockere, farblose Nadeln mit 1 Mol. Kristallbutanol, Schmp. 242°, Sintern ab 218°, Ausb. 0.51 g (43% d. Th.); zur Analyse nochmals aus Butanol umkristallisiert.

$C_{16}H_{14}N_4O_4 \cdot C_4H_9OH$  (400.4) Ber. C 59.99 H 6.04 N 13.99 Gef. C 59.64 H 5.92 N 14.00

Kristallbutanol wird durch 24stdg. Trocknen bei 120° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Ölpumpenvak. entfernt.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (326.3) Ber. C 58.89 H 4.32 Gef. C 58.31 H 4.27

*1.3-Dibenzyl-4-amino-5-[hydroxy-acetamino]-uracil (XVIII)*

a) 1.16 g *1.3-Dibenzyl-4.5-diamino-uracil*<sup>(11)</sup> werden mit 0.8 g kristalliner *Glykolsäure* im Mörser innig verrieben, auf dem Wasserbad 1 Stde. erhitzt, wobei sich zunächst eine tiefrote Schmelze bildet, die sich rasch wieder entfärbt und allmählich erstarrt. Aus 125 ccm Dioxan farblose Nadelchen, Schmp. 243°, Ausb. 1.28 g (67% d. Th.).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (380.4) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 62.90 H 5.13 N 14.96

b) 1.0 g *1.3-Dibenzyl-4.5-diamino-uracil*<sup>(11)</sup> werden in einem offenen Erlenmeyer-Kolben mit 2 ccm *Glykolsäure-äthylester* auf dem Ölbad auf 145–155° erhitzt, abgekühlt und 15 ccm Äther zugegeben. Nach Belassen im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 80° getrocknet. Rohausb. 0.84 g (70% d. Th.), Schmp. 216°. Das Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter verarbeitet werden.

*1.3-Dibenzyl-8-hydroxymethyl-xanthin (XIX)*: Das innige Gemisch von 16 g *1.3-Dibenzyl-4.5-diamino-uracil* und 10 g kristalliner *Glykolsäure* wird auf dem siedenden Wasserbad 1 Stde. erhitzt, nach Abkühlen die erstarrte Schmelze mit 200 ccm 50-proz. wäBr. Äthanol verrieben und mit festem Natriumhydroxyd gerade alkalisch gemacht. Nach weiterer Zugabe von 7 g Natriumhydroxyd wird 2½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt, von der geringen Trübung heiß abgesaugt, das Filtrat mit Eisessig angesäuert, nach Stehenlassen im Kühlschrank der Niederschlag abgesaugt und mehrfach mit 50-proz. Äthanol, dann mit Wasser gewaschen. Rohausb. 13.3 g (73% d. Th.), bräunliche Kristalle, Schmp. 196–202°, nach Umkristallisieren aus Essigester, dann aus Butanol und Aufarbeiten der Mutterlaugen Reinausb. 11.0 g (61% d. Th.), Schmp. 210°, zur Analyse nochmals aus Äthylacetat umkristallisiert.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (362.4) Ber. C 66.28 H 5.01 N 15.46 Gef. C 66.12 H 5.25 N 15.55

*8-Hydroxymethyl-xanthin (XX)*: 4.0 g *XIX* werden in einem Dreihalskolben mit Rührer und Trockenrohr, gefüllt mit Kaliumhydroxyd, in ca. 150 ccm trockenem, kondensiertem Ammoniak gelöst. Unter Rühren gibt man Natrium in kleinen Stückchen so lange zu, bis die Blaufärbung der Reaktionsmischung mindestens 15 Min. anhält (insgesamt nicht ganz 1.5 g Natrium); danach gibt man etwas festes Ammoniumchlorid zum Abfangen des überschüss. Natriums zu, läßt Ammoniak verdunsten, versetzt den Rückstand mit 50 ccm Wasser, kocht unter Rühren auf, filtriert heiß von der geringen Trübung ab und setzt dem Filtrat in der Siedehitze konz. Salzsäure bis pH 3–4 zu. Nach Stehenlassen in Eis wird das ausgefallene cremefarbene Pulver abgesaugt, mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen. Ausb. 1.7 g (85% d. Th.), nach Umfällen mit verd. Natronlauge/HCl in Gegenwart von A-Kohle Ausb. 1.5 g (75% d. Th.), gelbstichige, unter dem Mikroskop rautenförmige Kriställchen, unlöslich in Wasser, Eisessig und Dimethylformamid; beim Erhitzen erfolgt allmähliche Zersetzung. Zur Analyse wird nochmals aus verd. Natronlauge/HCl umgefällt.

UV-Spektrum	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	log $\epsilon_{\max}$
in n/10 NaOH	<220; [250]; 286	–; [3.73]; 4.05
$R_F$ (B/Ac) 0.15 } $R_F$ (P/NH <sub>3</sub> ) 0.17 }	bei 254 m $\mu$ Absorption	

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (182.1) Ber. C 39.57 H 3.32 N 30.77 Gef. C 39.98 H 3.39 N 30.74

Murexidreaktion positiv; mit ammoniakalischer Silbernitratlösung erfolgt gallertartige, farblose Fällung.