

Synthese von Hydrazonen in der Theophyllinreihe. IX

Synthesen tuberculostatisch wirkender Verbindungen¹⁾

VON JOSEF KLOSA und HANS SEEL

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese neuer Hydrazone von 7-Ketonyltheophyllinen, die sich tuberculostatisch dem Isonikotinsäurehydrazid als überlegen wirksam erwiesen haben, beschrieben.

Die Darstellung von 7-Ketonyltheophyllinen wird vereinfacht.

Bekanntlich ist die komplikationslose Abheilung der Tbc-Meningitis immer noch ein akutes Problem. Die synthetischen Tuberculostatika, wie Isonikotinsäurehydrazid oder p-Aminosalicylsäure haben therapeutisch keine Bedeutung zur Behandlung der Tbc-Meningitis erreichen können. Sie sind hier unwirksam, nur Streptomycin zeigt eine Wirkung. Mit der Streptomycin-Behandlung konnte die sonst zu 90% tödlich verlaufende Erkrankung so in Schranken gehalten werden, daß die Todesfälle stark reduziert werden konnten. Als gefürchtete Nebenwirkung der Streptomycinzuführung ist aber mit einer Schädigung der Gehörnerven, und damit Gehörverlust, zu rechnen. Diese kurzen Ausführungen zeigen, wie wichtig und notwendig es ist, nach weiteren neuen, tuberculostatisch wirkenden Substanzen zu suchen. In diesem Sinne haben wir Hydrazone der Theophyllinreihe aufgebaut. Unabhängig von diesen Forschungen²⁾ erhielten wir durch eine Auslegeschrift³⁾ vom 17. September 1959 Kenntnis, daß einige der von uns synthetisierten und geprüften Körper ebenso aufgebaut worden sind. Nach DAS 1065419 werden 7-Acetonyltheophyllin sowie einige 7-Acetonylxanthine, die in der Stellung 1 und 3 entweder Methyl- oder Äthylgruppen tragen, mit Isonikotinsäurehydrazid umgesetzt.

Die Synthese unserer Hydrazone ging von 7-Ketonyltheophyllinen aus, welche auch in der 8-Stellung substituiert sind. Wir kondensierten

¹⁾ 8. Mitt., Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., **289**, 196 (1956).

²⁾ Seit März 1959 wurden die Arbeiten in Verbindung mit der Firma L. Merckle, Blaubeuren, durchgeführt.

³⁾ DAS 1065419.

nicht allein Isonikotinsäurehydrazid, sondern auch Cyanessigsäurehydrazid und Salicylsäurehydrazid mit Theophyllin-7-acetaldehyd (I) und 7-Ketonyltheophyllinen (II—VIII). Als 7-Ketonyltheophylline wurden verwendet:

7-Acetyltheophyllin (II), 7-(β -Propiophenon)-theophyllin (III), 7-Phenacyltheophyllin (IV), 8-Chlor-7-acetyltheophyllin (V), 8-Brom-7-acetyltheophyllin (VI), 7-(p-Nitrophenacyl)-theophyllin (VII) und 8-Chlor-7-(p-nitrophenacyl)-theophyllin (VIII).

VIII ist unseres Wissens in der Literatur nicht beschrieben.

Wir stellten VIII durch Kochen von p-Nitro- ω -brom-acetophenon mit den Alkalisalzen des Theophyllins in Alkohol dar.

Die Darstellung der Hydrazone und der Verlauf der Umsetzung von Isonikotinsäurehydrazid (A), Cyanessigsäurehydrazid (B) und Salicylsäurehydrazid (C) mit I verlief glatt. Die Hydrazone von A und B mit I färbten sich an der Luft zuerst gelb, dann blau, während das Hydrazon von I mit C auch nach zweijährigem Aufbewahren farblos blieb.

Ebenso verlief die Umsetzung von II und III mit den Hydraziden glatt. Das Isonikotinsäurehydrazon mit III wurde jedoch beim Versuch der Umkristallisation aus 60—80proz. Alkohol wieder in III und Isonikotinsäurehydrazid gespalten. IV ergab nur mit B und C die erwarteten Hydrazone, dagegen konnten aus A selbst nach 14stündigem Kochen nur die Ausgangsmaterialien wieder erhalten werden; ebenso schwierig verliefen die Kondensationen mit VIII, bei welchen nur das Hydrazon mit A erhalten wurde. V und VI ergaben glatt die gewünschten Hydrazone. Es ist bemerkenswert, daß sich die Hydrazone aus VI durch eine gute Wasserlöslichkeit, aber schwere Löslichkeit in Alkohol (beim bereits verdünnten Alkohol) auszeichnen.

Die tuberculostatischen Prüfungen ergaben, daß sich die Hydrazone von Isonikotinsäure- und Cyanessigsäurehydrazid durch eine zwei- bis dreifach stärkere tuberculostatische Wirkung auszeichnen als A und B. Die Toxizität ist erheblich geringer, bisweilen um drei- bis zehnmal weniger giftig. Die vorliegenden Verbindungen versprechen eine gute therapeutische Brauchbarkeit. Die Hydrazone von C erwiesen sich tuberculostatisch unwirksam, zeigten aber gegenüber dem Salicylsäurehydrazid und Salicylsäureamid eine erheblich geringere Toxizität.

Beschreibung der Versuche

Theophyllin-7-acetaldehyd (I)

Die Darstellung erfolgte durch Oxydation von 7-(2,3-Dihydroxypropyl)-theophyllin mit Perjodsäure nach F. TOFFOLD, F. DE MARTIIS u. M. DOLOS⁴⁾, Smp.: 128/130 °C.

⁴⁾ F. TOFFOLD, F. DE MARTIIS u. M. DOLOS, *Farmaco* (Pavia), Ediz. sci. **11**, 516 (1956).

Ausbeute etwa 60%. In braunen Flaschen aufbewahrt, hielt sich der Aldehyd drei Jahre verwendungsfähig, am Licht zersetzte er sich.

7-Acetyltheophyllin (II)

II ist zuerst von M. POLONOVSKI, M. PESSON u. R. ZELNICK⁵⁾ beschrieben worden. Wir stellten II nach einer einfachen Arbeitsweise wie folgt dar:

200 g Theophyllin wurden in einem Fünf-Liter-Rundkolben, der mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer versehen war, in drei Liter Wasser mit 95 g Natriumbicarbonat unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nachdem alles gelöst war, wurden noch 20 g Kaliumbromid zugefügt, die Temperatur wurde auf 70 bis 80 °C herabgesetzt, und nun wurden innerhalb zwei Stunden unter Rühren 95 g Chloraceton in 200 ml 92proz. Alkohol eintropfen gelassen. Nach Zugabe von Chloraceton wurde noch zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wurden 200 ml im Vakuum abgedampft. Es wurde heiß filtriert und das Filtrat auf ein Volumen von 300 bis 400 ml im Vakuum (oder auch in der Schale auf dem Wasserbade) eingeeengt. Es wurde nun kristallisieren gelassen. II kristallisierte in braun gefärbten derben Kristallen aus, die nach Umkristallisation aus Alkohol (Entfärbungskohle) farblos erhalten wurden.

Ausbeute etwa 70%. Smp.: 160/162 °C.

ω -[Theophyllyl-(7)]-propiophenon (III) [7-(β -Propiophenonyl)-theophyllin]

III ist in seinen physikalischen Eigenschaften in einer Arbeit von M. POLONOVSKI, M. PESSON und R. ZELNICK⁶⁾ erwähnt. Wir stellten es aus β -Chlorpropiophenon und Kaliumtheophyllinat nach folgender Arbeitsweise in 80proz. Ausbeute dar:

60 g Theophyllinkalium wurden in 300 ml 95proz. Äthanol unter Rühren zum Sieden erhitzt. Daraufhin wurden 55 g β -Chlorpropiophenon (geringer Überschuß) in 100 ml 96proz. Alkohol innerhalb von 60 bis 90 Minuten zugetropft. Es wurde nach Zugabe von β -Chlorpropiophenon noch weitere vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wurde der Kristallbrei heiß filtriert. Es schieden sich aus dem Filtrat farblose Kristalle aus, die abgesaugt, zuerst mit viel Wasser, dann wenig Alkohol gewaschen wurden. Roh-Smp.: 178/180 °C, aus Alkohol umkristallisiert, Smp.: 187/189 °C.

Aus der alkoholischen Mutterlauge lassen sich noch weitere Mengen erhalten. Gesamtausbeute: 80%.

Phenylhydrazon: Durch Kochen von I in Alkohol mit Phenylhydrazin, farblose Kristalle, Smp.: 196 °C.

7-Phenacyltheophyllin (IV)

IV stellten wir nach MANNICH und KROLL⁷⁾ aus Kaliumtheophyllinat und ω -Bromacetophenon mit 70proz. Ausbeuten dar. Smp.: 190/192 °C, lange, farblose Nadeln.

⁵⁾ M. POLONOVSKI, M. PESSON u. R. ZELNICK, C. R. Séances Acad. Sci. France, **236**, 2519 (1953).

⁶⁾ M. POLONOVSKI, M. PESSON u. R. ZELNICK, C. R. Séances Acad. Sci. France, **240**, 2079 (1955).

⁷⁾ C. MANNICH u. S. KROLL, Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **31**, 291 (1921).

8-Chlor-7-acetyltheophyllin (V)

V stellten wir in einfacher Weise wie folgt dar:

50 g 8-Chlortheophyllin wurden in 400 ml Wasser und 400 ml Äthanol zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde eine Lösung von 40 g Natriumbicarbonat in 80 ml Wasser zugesetzt. Bei Siedetemperatur wurden innerhalb zwei Stunden 25 g Chloraceton in 100 ml Alkohol innerhalb von einer Stunde zugetropft. Daraufhin wurde noch fünf Stunden unter Rückfluß und Rühren gekocht. V schied sich schon während der Kochzeit fast vollständig aus. Es entstand ein dicker Kristallbrei von derben Kristallen. Es wurde erkalten gelassen, abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und daraufhin mit etwas Alkohol. Aus Alkohol umkristallisiert. Smp.: 184/186 °C. Ausbeute etwa 85%.

8-Brom-7-acetyltheophyllin (VI)

VI erhielten wir nach einer analogen Arbeitsweise wie V aus 50 g 8-Bromtheophyllin, 33 g Natriumbicarbonat und 25 g Chloraceton. Ausbeute 85/88%, Smp.: 204/206 °C. V und VI sind von R. ZELNICK, M. PESSON und M. POLONOVSKI⁸⁾ nach einer etwas umständlicheren Arbeitsweise in Ausbeuten zu 70% erhalten worden.

7-(p-Nitrophenacyl)-theophyllin (VII)

VII ist von R. ZELNICK und Mitarb.⁸⁾ zwar erwähnt, aber es sind keine näheren Darstellungsvorschriften gegeben. Wir stellten VII wie folgt dar:

110 g Kaliumtheophyllinat wurden in 700 ml 96proz. Alkohol unter Rühren zum Sieden erhitzt. Zu der Suspension werden nun 120 g p-Nitro- ω -brom-acetophenon in 400 ml Alkohol zugetropft. Es trat nach Zugabe von p-Nitro- ω -brom-acetophenon eine intensive, weinrote Farbe auf. Nach sechs Stunden langem Kochen wurde über Nacht stehen gelassen, wobei sich ein kristalliner Niederschlag absetzte, der von einer dunklen harzigen Masse durchsetzt war. Die weinrote Lösung wurde dekantiert und mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, wobei sich ein Öl abschied, welches nach 24 Stunden langem Stehen in farblosen Kristallen erstarrte. Aus Alkohol umkristallisiert, Smp.: 186/188 °C. Den von F. ZELNICK und Mitarb.⁸⁾ angegebenen Smp. von 193 °C konnten wir trotz mehrfacher Umkristallisationen nicht erhalten. Das Roh-Produkt fiel stets bei einem Smp. von 170/173 °C aus.

Ausbeuten betragen nur 50%. Höhere Ausbeuten konnten wir trotz verschiedener Variierung der Arbeitsmethoden nicht erhalten, da sich stets große Mengen eines tief-schwarzen Harzes bildeten.

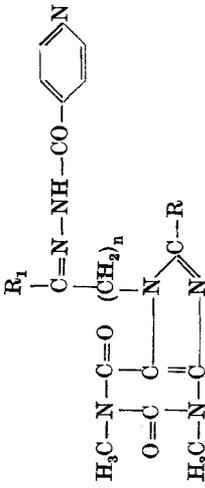
Phenylhydrazon: Durch 30 Minuten langes Erhitzen von VII mit Phenylhydrazin in Alkohol. Nach 24 Stunden ziegelrote Kristalle aus Alkohol umkristallisiert. Smp.: 230/232 °C.

8-Chlor-7-(p-nitrophenacyl)-theophyllin (VIII)

12 g 8-Chlortheophyllin-Natriumsalz wurden mit 6 g p-Nitro- ω -brom-acetophenon in 150 ml Alkohol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Suspension wurde im Verlauf des Kochens durch Abscheidung von Kristallen immer stärker, Farbe gelb. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und der gelbe Kristallbrei mit Wasser und Alkohol gewaschen. Roh-Smp.: 195/197 °C.

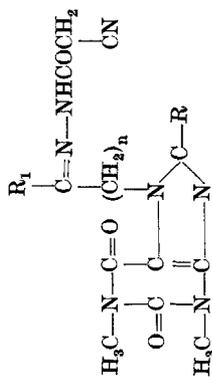
⁸⁾ R. ZELNICK, M. PESSON u. M. POLONOWSKI, Bull. Soc. chim. France 1956, 891.

Tabelle 1
Hydrazone des Isonikotinsäurehydrazids



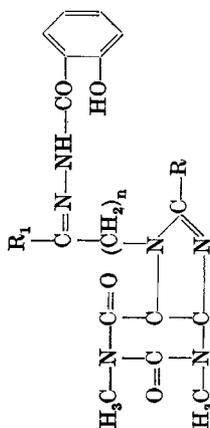
Nr.	7-Ketonyl- theophyllin	R	R ₁	n	Hydrazon- Summenformel	Mol.- Gew.	Analyse		Smp.
							N in % ber.	gef.	
IX	I	H	H	1	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₇	341	28,73	28,75	188/190 °C
X	II	H	-CH ₃	1	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₇	355	27,88	27,92	244/246 °C
XI	III	H	-C ₆ H ₅	2	C ₂₂ H ₂₀ O ₃ N ₇	430	22,79	22,77	234/236 °C
XII	V	Cl	-CH ₃	1	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₇ Cl	389,5	25,12	25,15	202/204 °C
XIII	VI	Br	-CH ₃	1	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₇ Br	434	22,68	22,74	250 °C
XIV	VII	H	-C ₆ H ₄ NO ₂	1	C ₂₁ H ₁₈ O ₅ N ₈	452	24,79	24,58	254/256 °C
XV	VIII	Cl	-C ₆ H ₄ NO ₂	1	C ₂₁ H ₁₇ O ₅ N ₈ Cl	486	23,04	22,97	273 °C
XVI	8-Piperidino-7-ace- tonyltheophyllin		-CH ₃	1	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₈	438	27,16	27,08	146/148 °C
XVII	8-Morpholino-7-ace- tonyltheophyllin		-CH ₃	1	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ N ₇	440	25,45	25,32	133/135 °C
XVIII	8-n-Dibutyl-amino- 7-acetyltheo- phyllin		-CH ₃	1	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ N ₈	482	23,19	23,06	210/217 °C

Tabelle 2
Hydrazone des Cyanessigsäurehydrazids



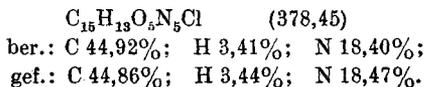
Nr.	7-Ketonyl- theophyllin	R	R ₁	n	Hydrazon- Summenformel	Mol.- Gew.	Analyse N in %		Smp.
							gef.	ber.	
XIX	I	H	H	1	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₇	303	32,34	32,40	235/237 °C
XX	II	H	-CH ₃	1	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₇	317	30,91	31,02	233/235 °C
XXI	III	H	-C ₆ H ₅	2	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₇	398	24,91	24,97	167/169 °C
XXII	IV	H	-C ₆ H ₅	1	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₇	379	25,85	25,96	242/244 °C
XXIII	V	Cl	-CH ₃	1	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₇ Cl	353	27,84	27,87	212/214 °C
XXIV	VI	Br	-CH ₃	1	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₇ Br	397	24,74	24,88	198/200 °C
XXV	VII	H	-C ₆ H ₄ NO ₂	1	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₉	424	26,41	26,72	175/177 °C

Tabelle 3
Hydrazone des Salicylsäurehydrazids



Nr.	7-Ketonyl- theophyllin	R	R ₁	n	Hydrazon- Summenformel	Mol.- Gew.	Analyse N in %		Smp.
							ber.	gef.	
XXVI	I	H	H	1	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ N ₆	356	23,59	23,71	226/228 °C
XXVII	II	H	-CH ₃	1	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₆	370	22,70	22,73	238/240 °C
XXVIII	III	H	-C ₆ H ₅	2	C ₂₃ H ₂₂ O ₄ N ₆	446	18,83	18,94	158/160 °C
XXIX	IV	H	-C ₆ H ₅	1	C ₂₂ H ₂₀ O ₄ N ₆	434	19,36	19,38	156/158 °C
XXX	V	Cl	-CH ₃	1	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₆ Cl	405	20,74	20,85	224/226 °C
XXXI	VI	Br	-CH ₃	1	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₆ Br	449	18,71	18,59	223/225 °C
XXXII	VII	H	-C ₆ H ₄ NO ₂	1	C ₂₂ H ₁₉ O ₆ N ₇	477	20,54	20,83	168 °C wird bei 180 °C wieder fest und schmilzt bei 265 °C

Aus viel heißem Alkohol umkristallisiert, Smp.: 218/222 °C. Die Kristalle sind sehr schwer löslich in Alkohol, sie kristallisieren zuerst farblos aus, werden aber an der Luft ziegelrot.



Hydrazone des Isonikotinsäure-, des Cyanessigsäure- und Salizylsäure-
 hydrazids

Je 0,1 Mol der Hydrazide von A, B, und C wurden mit 0,1 Mol der 7-Ketonyl-theophylline (II bis VIII) bzw. Theophyllin-7-acetaldehyds in 96proz. Alkohol 3 bis 6 Stunden gekocht. Es trat gewöhnlich Auflösung ein, oder die neuen Hydrazone kristallisierten bereits während des Kochens aus. Die Ausbeuten betragen 60 bis 85%. In den vorstehenden Tab. (1 bis 3) sind diese dargestellten Hydrazone und ihre Smp. angegeben.

Die Hydrazone ließen sich aus 60- bis 90proz. Alkohol umkristallisieren.

XIV erwies sich als sehr leicht löslich in Wasser. XIII ist gut löslich in Wasser, die üblichen Hydrazone erwiesen sich als sehr schwer löslich in Wasser. Sie wurden zweckmäßig aus 60- bis 80proz. wäßrigem Äthanol umkristallisiert.

XI wurde allerdings bei längerem Erhitzen in wäßrigen, alkoholischen Lösungsmitteln zu III gespalten.

Berlin-Zehlendorf, Wissenschaftliches Privatlaboratorium.

Bei der Redaktion eingegangen am 17. November 1959.