

Synthese in der Theophyllinreihe. VII

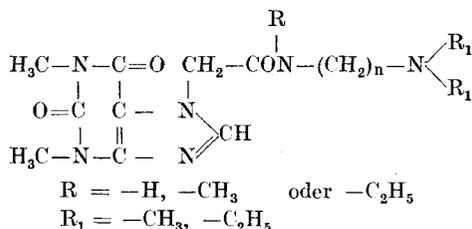
Synthese von Alkylendiamin-amiden der Theophyllin-7-essigsäure

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von Alkylendiamin-amiden der Theophyllin-7-essigsäure beschrieben.

In früheren Arbeiten haben wir die Synthese von Theophyllin-7-essigsäurealkylestern¹⁾, Theophyllin-7-essigsäureamiden¹⁾ und Theophyllin-7-essigsäurealkanolamiden²⁾, welche sich als sehr wenig toxisch erwiesen haben, beschrieben. Nun besitzen einige Alkylendiamide, wie p-Aminobenzoesäure- β -diäthylamino-äthylamid³⁾, sowie Isonikotinsäure- β -diäthylaminoäthylamid⁴⁾ auf das Herz eine sparteinartige Wirkung. Sie werden bei Herzarrythmie angewendet. Von den Überlegungen aus, daß den Xanthinen, wie Theophyllin, eine gute Herzwirkung eigen ist, bauten wir, in der Hoffnung, noch besser wirksame Cardiacia zu erhalten, einige Theophyllin-7-alkylaminoalkylamide der allgemeinen Formel auf



Zur Synthese gingen wir von zwei Wegen aus. Einmal wurden Theophyllin-7-essigsäurealkylester mit den Diaminen in niedermolekularen Alkoholen, wie Äthyl- oder Propylalkohol, einige Stunden gekocht. Ein

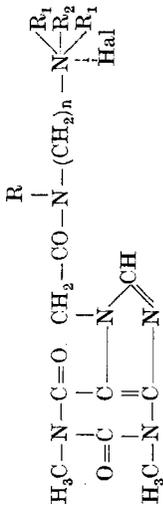
¹⁾ J. KLOSA, Arch. pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **288**, 118 (1955).

²⁾ J. prakt. Chem. **1958**, 187.

³⁾ J. M. KINSMAN, W. R. HANSEN u. R. L. MC. CLEUDEN, Amer. J. med. Sci. **222**, 365 (1951).

⁴⁾ HARRY L. YALE u. JACK BERNSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5101 (1956).

Theophyllin-7-essigsäure-alkylen-diamin-amide



| Nr. | Hal. | R | R ₁ | R ₂ | n | Formel | Mol.-Gew. | Analyse N% ber. | Analyse N% gef. | Smp.- Base | Smp. HCl | Quatern. Smp. Salz |
|-----|------|------------------|--------------------------------|------------------|---|--|-----------|--------------------|--------------------|---------------|-------------|-----------------------|
| 1 | — | H | —C ₂ H ₅ | — | 2 | C ₁₅ H ₂₄ O ₃ N ₆ | 336 | 25,00 | 25,12 | 146/148 | | |
| 2 | Br | H | —C ₂ H ₅ | —CH ₃ | 2 | C ₁₆ H ₂₇ O ₃ N ₆ Br | 429 | 19,55 | 19,64 | | | 234/236 |
| 3 | J | H | —C ₂ H ₅ | —CH ₃ | 2 | C ₁₆ H ₂₇ O ₃ N ₆ J | 478 | 17,55 | 17,42 | | | 214/216 |
| 4 | — | —CH ₃ | —C ₂ H ₅ | — | 2 | C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₆ | 350 | 24,00 | 24,21 | 156/158 | 203/5 | |
| 5 | — | H | —C ₂ H ₅ | — | 3 | C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₆ | 350 | 24,00 | 24,15 | 152/154 | 228/30 | |
| 6 | J | H | —C ₂ H ₅ | CH ₃ | 3 | C ₁₇ H ₂₉ O ₃ N ₆ J | 492 | 16,85 | 16,72 | | | 193/195 |
| 7 | Br | H | —C ₂ H ₅ | —CH ₃ | 3 | C ₁₇ H ₂₉ O ₃ N ₆ Br | 445 | 18,88 | 19,01 | | | 223/225 |
| 8 | — | H | —CH ₃ | — | 2 | C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₆ | 307 | 27,36 | 27,40 | 144/146 | 516/18 | |
| 9 | — | H | —CH ₃ | — | 3 | C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N ₆ | 321 | 26,17 | 26,05 | 151/153 | 208/10 | |
| 10 | — | H | Piperidin | — | 2 | C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N ₆ | 347 | 24,07 | 24,01 | 160/162 | | |
| 11 | — | H | Morpholin | — | 2 | C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N ₆ | 349 | 24,07 | 24,05 | 164/66 | | |

andermal setzten wir Theophyllin-7-essigsäurechlorid¹⁾ mit den entsprechenden Alkylendiaminen in Benzol oder Toluol um. Die Umsetzungen verliefen glatt. Die erhaltenen Theophyllin-7-essigsäure-alkylendiamin-amide ließen sich mit Alkylhalogeniden quaternisieren.

Die pharmakologische Prüfung ergab, daß die neu erhaltenen Theophyllin-7-alkylendiaminamide keine bemerkenswerte Herzwirkung besitzen, sondern es geht bei diesen Verbindungen, die nur wenig toxisch sind, selbst die bekannte Theophyllinwirkung vollkommen verloren. Dafür besitzen die neuen Verbindungen eine schwache antikonvulsive Wirkung, die aber für eine therapeutische Anwendung nicht ausreichend ist. Die Quaternisierung führt zu einer starken Steigerung der Toxizität, ohne daß eine nennenswerte therapeutische Wirkung zu erwarten wäre.

Beschreibung der Versuche

Theophyllin-7-essigsäurealkylenaminamide

a) 0,1 Mol Theophyllin-7-essigsäuremethylester werden mit 0,1 Mol der Alkylendiamine in abs. Äthanol 2–3 Stunden am Rückfluß gekocht. Der Alkohol wurde im Vakuum eingedampft, wobei die Amide gewöhnlich nach Erkalten sofort kristallin erstarren. Ausbeute 55–60%.

Die Amide sind in Wasser mit einem p_H 8–9 leicht löslich, fallen auf Zusatz von starken Alkalien zuerst als Öle aus, welche nach Stehen in der Kälte erstarren. Sie lassen sich durch Lösen in wenig Alkohol und Zusatz von Äther bis zur Trübung umkristallisieren.

Durch Lösen in Alkohol, Zusatz der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure und weiterem Zusatz von Äther kristallisieren sie als Hydrochloride aus.

b) 0,1 Mol Theophyllin-7-essigsäurechlorid wurde in wasserfreiem Benzol gelöst. In diese Lösung wurden unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 0,1 Mol der Alkylendiamine zugetropft.

Gewöhnlich schieden sich sofort die Hydrochloride der neuen Amide aus. Nach Beendigung der Zugabe der Alkylendiamine wurde noch eine Stunde gekocht und das Reaktionsgut fünf Stunden sich selbst überlassen. Die ausgefallenen Hydrochloride wurden entweder aus Alkohol und Äther umkristallisiert oder durch Lösen in Wasser und Zusatz von starken Alkalien in die freie Base überführt. Ausbeuten 65–68%.

Die quaternären Salze wurden durch Lösen der Basen in Alkohol und Zusatz von Alkylhalogeniden erhalten. Sie schieden sich gewöhnlich sofort aus. Ausbeuten 85 bis 90%.

Die vorstehende Tabelle gibt die dargestellten Verbindungen an.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 4. April 1960.