

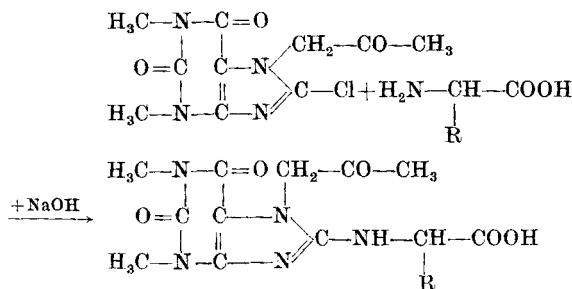
Über die Synthesen in der Theophyllinreihe. X¹⁾
Synthese von Xanthinaminosäuren

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

7-Acetyl-8-chlor- bzw. (Brom)-theophyllin setzt sich bei Gegenwart von Alkalien mit Aminosäuren zu 7-Acetyl-8-aminosäuren-theophyllinen um.

Während eine Anzahl von Purinaminosäuren, die sich durch cytostatische Eigenschaften auszeichnen, bereits beschrieben worden sind²⁾³⁾⁴⁾, finden wir noch keine Aminosäuren mit dem Xanthinring, also als Theophyllin-, Coffein- oder Theobromin-aminosäuren beschrieben. In einer früheren Arbeit⁵⁾ haben wir bereits mitgeteilt, daß das Halogen in der 8-Stellung des 7-Acetyltheophyllin leicht durch Aminogruppen austauschbar ist. Wir versuchten nun die Umsetzung zwischen 8-Chlor (bzw. Brom)-7-acetyltheophyllin und Aminosäuren bei Gegenwart von wäßrigen Alkalien. In überraschender Weise erhielten wir durch Kochen von 8-Chlor-7-acetyltheophyllin mit verschiedenen Aminosäuren die entsprechenden 8-Aminosäure-7-acetyltheophylline (I—XIX):



1) IX. Mitt.: J. prakt. Chem. 11, 82 (1960).
 2) H. LETTRÉ u. H. BALLWEG, Liebigs Ann. Chem. **633**, 171 (1960).
 3) H. LETTRÉ, H. BALLWEG, H. ENDO, A. SCHLEICH u. W. SIEBS, Biochem. Pharmacie **1**, 137 (1958).
 4) H. LETTRÉ u. Mitarb., Naturwiss. **44**, 634 (1957). Ebenda **45**, 364 (1958).
 5) J. KLOSA, J. prakt. Chem. **4**, 182 (1958).

Als Aminosäuren verwendeten wir L-Glycin, Sarkosin, L- α - und β -Alanin α -, γ - und β -Aminobuttersäure, L-Lysin, L-Asparaginsäure, L-Asparagin, L-Glutaminsäure, 2-Aminocaprinsäure, L-Leucin, α -Phenyl- α -amino-essigsäure, L(-)-Tyrosin, d,l-Methionin, L-Phenylalanin, L-Valin.

Mit 8-Bromcaffein oder 8-Bromtheophyllin ist uns auch unter Variierung der Versuchsmethoden keine Umsetzung gelungen. Die Acetylgruppe in der 7-Stellung des Theophyllins fördert also die Reaktionsfähigkeit funktioneller Gruppen in der 8-Stellung. Die neu gebildeten Xanthinaminosäuren (I—IX) bilden in Wasser ausgezeichnet lösliche Alkali-Salze, ebenso bilden diese mit zahlreichen Basen, wie z. B. Ephedrin, Aminoalkanolen, Äthylen-diaminderivaten schön kristallisierende Salze, die in Wasser gut löslich sind.

Die pharmakologische Prüfung der neuen Aminosäuren hat ergeben, daß diese praktisch ungiftig sind (DL_{50} über 3,00 g oral), daß ihnen aber auch keinerlei pharmakologische Eigenwirkungen zukommen. Obwohl 7-Acetyltheophyllin bemerkenswerte pharmakologische Wirkungen wie starke coronardilatierende Wirkung besitzt⁶⁾, die noch Theophyllin übertreffen soll und deren wasserlösliche Derivate ausgezeichnete pharmakodynamische Eigenschaften besitzen⁷⁾, ist die Eigenwirkung der Xanthine, Theophyllin, Coffein und Theobromin in den spielend leicht wasserlöslichen neuen 7-Acetyltheophyllin-8-amimosäuren vollkommen (I—XIX) verlorengegangen.

Dagegen ist bemerkenswert, daß die Toxizität des 7-acetyltheophyllin-8-glycinsäuren Ephedrin nicht allein gesteigert ist, sondern daß auch die blutdrucksteigernde Wirkung des Ephedrins einerseits um 30% gesteigert und erheblich verlängert worden ist. Daraus geht hervor, daß den neuen Aminosäuren sicherlich im Stoffwechsel eine Bedeutung zukommen kann.

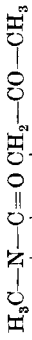
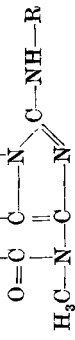
Beschreibung der Versuche

α -N-[7-Acetyltheophyllino-(8)]-amino-essigsäure (I). 27 g 7-Acetyl-8-chlortheophyllin wurden in 60 ml Wasser suspendiert. Daraufhin wurden 10 g Glycin (= α -Amino-essigsäure) eingerührt und mit 2n-Natronlauge pH auf 8—9 gestellt. Unter Rühren wurde das Gemisch zum Sieden erhitzt und durch tropfenweises Zufließen von 2n-Natronlauge pH so reguliert, daß die Werte zwischen 7,5—8,5 lagen. Im Laufe des Erhitzens ging die Suspension vollkommen in Lösung. Nach Beendigung der Zugabe der Natronlauge, als also der pH-Wert konstant bei 7—7,5 war, wurde noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Dauer der gesamten Kochzeit 2—3 Stunden; es wurde erkalten gelassen, filtriert und das klare Filtrat mit 4n-Salzsäure auf pH 1—2 gestellt. Die neue Aminosäure fiel als ein dicker farbloser Niederschlag aus, der sich allerdings schwer absaugen ließ (was jedoch bei anderen Aminosäuren in der Tab. 1 nicht der Fall ist). Es wurde scharf abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen und bei 60 bis 80 °C im Trockenschrank getrocknet. Roh-Ausbeute

⁶⁾ F. HOFFMANN-LA ROCHE, Österr. Pat. 186249 (1953).

⁷⁾ H. PRIEWE u. A. POLJAK, DBP. 1001991 (1957).

Tabelle I


 α -N-[7-Acetylthiophyllino-(8)]-aminosäuren:





Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew	Analyse in % gef. N ber. N	Schmp. °C	Ausbeute in %
II.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ β -Alanin	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$	323,2	21,64 21,59	270—272	85
III.	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH}$ α -Alanin	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$	323,2	21,64 21,51	233—235	70
IV.	 $\text{CH}-\text{COOH}$ α -Phenyl-amino-essigsäure	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$	385,3	18,18 18,27	145—147	60
V.	 $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ α -Phenylalanin	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$	399,5	17,54 17,73	230—232	70
VI.	 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ Tyrosin	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6$	415,3	16,86 16,91	258—260	60
VII.	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ α -Aminobuttersäure	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$	337,2	20,77 20,85	215—217	60
VIII.	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ β -Aminobuttersäure	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$	337,2	20,77 20,91	254—256	55

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % gef. N	ber. N	Schmp. °C	Ausbeute in %
IX.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \gamma\text{-Aminobuttersäure} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$	337,2	20,77	20,74	236—238	45
X.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH} \\ \\ \epsilon\text{-Aminocapronsäure} \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$	365,2	19,18	19,40	226—228	65
XI.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \quad / \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{COOH} \\ \\ \alpha\text{-Valin} \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$	252,2	19,88	20,05	204—206	40
XII.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{Isovalin} \end{array}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$	352,2	19,88	19,73	223—225	45
XIII.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH} \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \quad / \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH} \quad \text{CH}_2 \quad \text{COOH} \\ \\ \text{Leucin} \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$	365,2	19,18	19,31	126—128	60
XIV.	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{Asparaginsäure} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$	368,2	19,01	19,22	238—230	85 ukr. aus Methanol und Wasser
XV.	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \\ \text{Asparagin} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_6$	367,2	22,89	23,01	258—260	85 ukr. aus 85proz. Isopropanol

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % gef. N	ber. N	Schmp.: °C	Ausbeute in %
XVI.	HOOC-(CH ₂) ₂ -CH-COOH Glutaminsäure	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₇	382,3	18,31	18,19	102-104	80 ukr. aus Methanol und Wasser
XVII.	H ₂ N · OC-(CH ₂) ₂ -CH-COOH Glutamin	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₆	381,3	22,04	22,16	263-65	80 aus 90proz. Isopropanol
XVIII.	CH ₃ -S-(CH ₂) ₂ -CH-COOH DL-Methionin	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	376,3	18,62	18,55	194-196	75

32 g. Schmp. ab 260 °C Braunfärbung, bei 294–296 °C schlagartig unter Zersetzung geschmolzen.

$C_{12}H_{15}N_5O_5$ (309,1) ber.: C 46,60; H 4,85; N 22,60;
gef.: C 46,42; H 4,83; N 22,48.

Reinigung durch Lösen in verdünnter Natronlauge oder Ammoniak und Fällen mit Salzsäure. Natriumsalz: Durch Lösen der berechneten Mengen von I in der berechneten Menge 50proz. Natronlauge und Fällen mit Alkohol, schöne farblose Nadeln.

Schmp.: Über 330 °C und Zersetzung, sehr leicht löslich in Wasser. Ephedrin-Salz: 6,2 g I wurden mit 4 g L-Ephedrin bis zur Auflösung in Methanol unter Rückfluß gekocht. Nach Auflösen heiß filtriert und Filtrat erkalten lassen und Äther zugesetzt: farblose Kristalle, gut löslich in Wasser.

Schmp.: 218–220 °C, Ausbeute 9 g.

Unter Verwendung verschiedener Aminosäuren wurden die in Tab. 1 angegebenen α -N-[7-Acetyltheophyllino-(8)]-aminosäuren erhalten, sowie unter Verwendung von Sarkosin analog: α -N-Methyl- α -N[7-Acetyltheophyllino-(8)]-amino-essigsäure (XIX) in farblosen Nadeln vom Schmp.: 236–238 °C, sintert jedoch bei 204–206 °C, umkristallisiert aus heißem Wasser, Natriumsalz, sehr leicht löslich in Wasser.

$C_{13}H_{17}N_5O_5$ (323,2) ber.: C 48,28; H 5,26; N 21,64;
gef.: C 48,25; H 5,34; N 21,79.

Die in der Tabelle angegebenen Aminosäuren (II–XVIII) ließen sich auch gut aus heißen verdünnten Alkoholen umkristallisieren.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestr. 13, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 7. November 1963.