

Über Synthesen in der Theophyllinreihe. XII<sup>1)</sup>

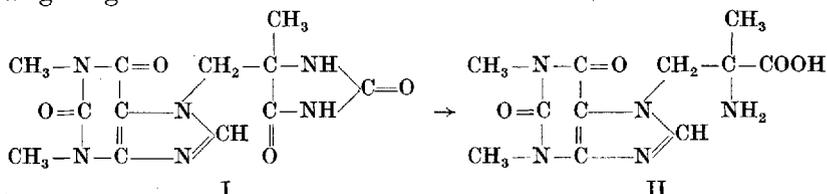
## Synthese von $\alpha$ -Methyl-[theophyllinyl-(7)]-alanin

Von J. KLOSA

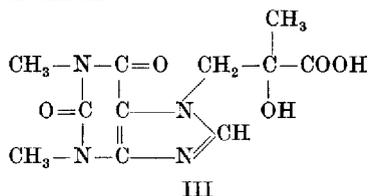
### Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von  $\alpha$ -Methyl-[theophyllinyl-(7)]-alanin von 7-Acetyltheophyllin aus über das 5-Methyl-5-[theophyllinyl-(7)]-methyl-hydantoin beschrieben.

Vor einiger Zeit sind von uns erstmals Aminosäuren der Theophyllinreihe beschrieben worden<sup>2)</sup>. STAHL<sup>3)</sup> beschrieb die Synthese des  $\alpha$ -[Theophyllinyl-(7)]- $\beta$ -alanin. Uns ist die Synthese des  $\alpha$ -Methyl-[theophyllinyl-(7)]-alanin (II) durch Umsatz des 7-Acetyltheophyllin mit Kalicyanid und Ammoniumcarbonat nach BUCHERER<sup>4)</sup> zum 5-Methyl-5-[theophyllin-(7)]-methyl-hydantoin (I) und Hydrolyse des letzteren mit Alkalihydroxid nach folgendem Bilde gelungen:



Die Aminogruppe in II ließ sich mittels Natriumnitrit in eine Hydroxylgruppe, nämlich zu  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -[theophyllinyl-(7)]-propionsäure (III) überführen.



<sup>1)</sup> XI. Mitteilung: J. prakt. Chem. **26**, 155 (1964).

<sup>2)</sup> J. KLOSA, J. prakt. Chem. **26**, 48 (1964).

<sup>3)</sup> P. H. STAHL, Arzneimittelforschung **16**, 677 (1966).

<sup>4)</sup> H. T. BUCHERER u. Mitarb., J. prakt. Chem. (2) **140**, 69, 129, 151, 291 (1934); **141**, 5 (1934).

Die Ausbeuten an II sind gemäß dieser Synthese in allen Stufen ausgezeichnet. Dagegen gelang uns nicht die Synthese von II nach der STRECKERSchen Synthese<sup>5)</sup>. Versuche, 7-Phenacyl-theophyllin, 7-p-Methoxyphenacyltheophyllin, 7-p-Nitrophenacyltheophyllin, 7-p-Methyl-phenacyltheophyllin, 7-(3',4'-Dimethoxyphenacyl)-theophyllin mit Kalicyamid und Ammoniumcarbonat in die entsprechenden Hydantoine überzuführen, waren erfolglos. Es wurden bei mannigfaltigen Variierungen der Versuchsbedingungen stets die unveränderten Ausgangsprodukte zurückerhalten. Mit 8-Chlor-7-acetyltheophyllin wurden schwer zu reinigende dunkel harzige Massen erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

II kann als ein Analogon des gegen Bluthochdruck in der Therapie verwendeten  $\alpha$ -Methyl-3,4-dihydroxyphenyl-alanin<sup>6)</sup> angesehen werden. II wurde pharmakologisch geprüft. Jedoch zeigte es keinen Einfluß auf den Blutdruck im Tierversuch. Die  $DL_{50}$  liegt intraperitoneal um 2 g/kg Maus und Ratten. Eine irgendwie geartete pharmokodynamische Eigenwirkung ließ sich weder bei I, II noch III erkennen, obwohl I als Hydantoin eine gewisse antikonvulsive Wirkung hätte erwarten lassen. I und II sind praktisch im Tierversuch ebenso ungiftig.

## Beschreibung der Versuche

### 5-Methyl-5-[theophyllinyl-(7)]-methyl-hydantoin (I)

In 80 ml Methanol und 60 ml Wasser wurden 24 g 7-Acetyltheophyllin, 13 g Kalicyanid und 40 g Ammoniumcarbonat suspendiert. Die Suspension wurde unter gelegentlichem Schütteln unter einem Steigrohr in einen 1-Liter-Kolben auf 50 bis 60°C erhitzt. Nach 1 bis 2 Stunden Erwärmen war alles gelöst. Nun wurde noch eine Stunde weiter erhitzt, über Nacht stehengelassen, mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat mit verdünnter Essigsäure auf pH 3–4 gebracht. Durch Reiben mit einem Glasstabe setzte Kristallisation ein, farblose Kristalle, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden.

Ausbeute 30 g. Fp.: 278–280°C, unlöslich in Wasser, löslich in Alkalien. Durch Säurezusatz läßt sich das Hydantoin fällen, sehr schwer löslich in heißen Alkoholen, aus denen es sich umkristallisieren läßt.

$C_{12}H_{14}O_4N_6$  (306,2)      ber.: C 47,03; H 4,57; N 27,45;  
gef.: C 47,08; H 4,62; N 27,57.

Bemerkung: Bei höheren Ansätzen über 100 g fällt II bereits während der Kochzeit aus. Zur Vervollständigung der Ausfällung wird nach Beendigung der Kochzeit auf pH 3–4 angesäuert.

<sup>5)</sup> A. STRECKER, Liebigs Ann. Chem. **75**, 30 (1850), vgl. N. ZELINSKY und G. STADNICKOFF, beide Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 2061 (1908).

<sup>6)</sup> USA-Patent 2868818.

**$\alpha$ -Methyl-[theophyllinyl-(7)]-alanin (II)**

15 g I wurden portionsweise in 70 ml 30proz. Natronlauge eingetragen. Unter gelegentlichem Rühren wurde das Ganze 12 Stunden sich selbst überlassen, sodann wurde vorsichtig, ohne daß Erwärmung eintrat, mit 2n-Salzsäure neutralisiert. Es trat starke Kohlendioxidentwicklung auf. II schied sich langsam in glänzenden farblosen Blättchen ab. Fp.: 138 bis 140°C.

Ausbeute 9,3 g. Umkristallisation aus heißem Wasser oder Wasser—Methanol-Gemischen. Fp.: 140—142°C.

$C_{11}H_{15}N_5O_4$  (281,3) ber.: C 46,76; H 5,73; N 24,91;  
gef.: C 46,74; H 5,28; N 25,03.

Natriumsalz: 5,5 g II wurden in 10 ml Methanol suspendiert. Dazu wurde ber. Menge einer 50proz. wäßrigen Neutronlauge bis zur Lösung zugefügt. Sodann wurden 15—20 ml Isopropanol bis zur Trübung zugefügt, und nach 3—5 Stunden langem Stehen kristallisiert das Natriumsalz aus. 4,5 g.

$C_{11}H_{14}N_5O_4Na$  (303,3) ber.: Na 7,59;  
gef.: Na 7,68.

 **$\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -oxy- $\beta$ -[theophyllinyl-(7)]-propionsäure (III)**

17,5 g II wurden in 30 ml Wasser suspendiert. Es wurden 10 ml konz. Salzsäure zugefügt und auf +5 bis 0°C abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 7 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser zugetropft. Die Suspension von II ging in Lösung. Gegen Beendigung der Zuführung der Natriumnitrit-Lösung fiel ein farbloses Kristallmehl aus. Es wurde noch eine Stunde stehengelassen, mit Wasser verdünnt und die Kristalle abgesaugt.

Ausbeute 17 g. Fp.: 166—168°C, aus heißem Methanol umkristallisiert, Fp.: 169 bis 171°C, sehr schwer löslich in heißem Wasser, besser in heißem Äthanol oder Methanol.

$C_{11}H_{14}N_4O_5$  (282,3) ber.: C 46,84; H 4,96; N 19,89;  
gef.: C 46,90; H 5,02; N 20,00.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestr. 13, Privatforschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 8. Juni 1967.