

Über Synthesen in der Theophyllinreihe. XIII

Synthese von Theophyllin- und Coffein-mercapto-essig- und -propionsäuren

Von J. KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese neuer Theophyllin- und Coffein-mercapto-essig- und -propionsäuren sowie einiger Ester derselben beschrieben.

Schwefelhaltige Theophyllin- und Coffeinderivate sind bisher nur einige wenige beschrieben worden. So beschrieben CACALL und MASIRONI¹⁾ Derivate der 8-Mercapto-theophylline, die zur Synthese der 2,3-Thiazolidino-7,8-theophylline führten. 6-Thio-theophylline sind von WOOLDRIGDE und SLACK²⁾ sowie KALMUS und BERGMANN³⁾ beschrieben worden und 7-(β -Alkyl-(Aryl)-mercapto-äthyl)-theophyllin synthetisierte ECKSTEIN und Mitarb.⁴⁾ Schließlich erhielten MERZ und STÄHLE⁵⁾ ein kompliziertes 3,4-Dithia-1,6-diaza-cyclononantheophyllin-derivat.

Wir bemühten uns, Xanthinmercaptoalkylcarbonsäuren zu erhalten und setzten diesbezüglich 7-(β -Chloräthyl)-theophyllin (A), 7-Acetonyl-8-chlor-theophyllin (B) und 8-Chlorcoffein-(C) mit Thioglykolsäure, α - und β -Mercaptopropionsäure in Gegenwart von Natrium- und Kalilauge im warmen Wasser um, und erhielten in etwa 80proz. Ausbeuten die entsprechenden

1) F. CACALE u. R. MASIRONI, Ann. Chimica **46**, 806 (1956).

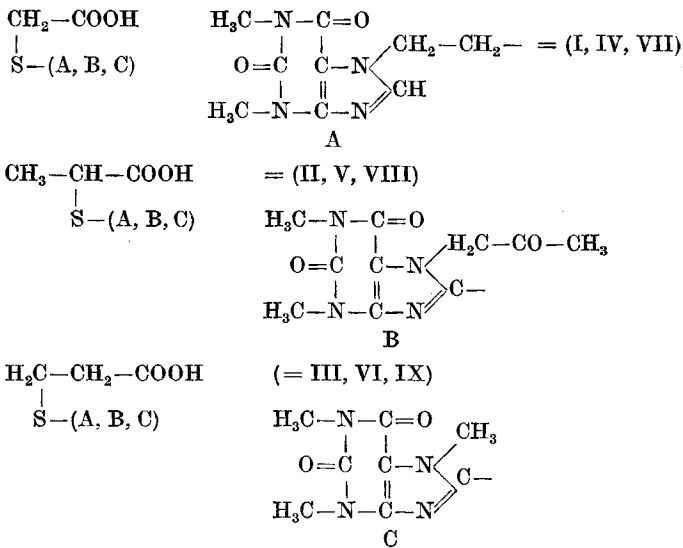
2) V. R. H. WOOLDRIGDE u. R. STOCK, J. chem. Soc. (London) **1962**, 1863.

3) A. KALMUS u. E. BERGMANN, J. chem. Soc. (London) **1960**, 3679.

4) M. ECKSTEIN, M. GORCZYCA, A. KOCWA u. A. JEJE, Dissertat. pharmac. (Warschau) **10**, 239/1958, Ref. C **1961**, 2973. M. ECKSTEIN u. J. SULKO, Dissertat. pharmac. (Warschau) **13**, 97 (1961).

5) V. H. MERZ u. K. STÄHLE, Archiv Pharmaz. Ber. dtsh. pharm. Ges. **293**, 801 (1960).

Xanthinmercapto-alkylcarbonsäuren:



Die erhaltenen neuen Säuren (I—IX) ergeben unter ganz normalen Bedingungen Reaktionen der —COOH-Gruppen.

Durch Kochen von [Theophyllyl-(7)-äthyl]-mercapto-essigsäure (I) und [Coffein-(8)]-mercaptoessigsäure (VI) mit Alkoholen bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure konnten die entsprechenden Ester (X—XXV) erhalten werden. Mit 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) ergab I bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid in guten Ausbeuten das entsprechende Amid (XXVI). Schließlich setzten sich IV—VI mit Phenylhydrazin, Isonikotinsäure- und Cyanessigsäurehydrazid zu den entsprechenden gut kristallisierenden Hydrazonen um.

I—IX wurden pharmakologisch geprüft. Sie zeigten sich ungiftig, aber auch praktisch wirkungslos. Nur eine einzigste der Verbindungen β -[Coffein-(8)]-mercaptopropionsäure (IX) zeigte bei gleicher Dosis im Tierversuch eine 3—5mal stärkere diuretische Wirkung. Die Isonikotinsäure- und Cyanessigsäurehydrazone von IV—VI sind tuberkulostatisch wirksam, wobei ihre bessere Wasserlöslichkeit hervorgehoben zu werden verdient.

I—IX sind aber gute Lösungsvermittler für in Wasser unlösliche Basen. Sie ergeben in Wasser gut lösliche Salze.

Beschreibung der Versuche

[Theophyllyl-(7)-äthyl]-mercaptoessigsäure (I)

14,2 g 7-(β -Chloräthyl)-theophyllin wurden in 50 ml Wasser suspendiert, 7 ml 80proz. Thioglykolsäure wurden zugefügt und 4 g Natriumhydroxyd in 20 ml Wasser gelöst por-

tionsweise bis pH 8—9 unter Rühren zugetropft Verbrauch etwa 10 ml der wäßrigen Natronlauge. Nun wurde auf dem Wasserbade unter Rühren auf 60—70 °C erhitzt, wobei das Zutropfen der Natronlauge so geregelt wurde, daß pH des Reaktionsgutes bei 7—8 lag. Dauer der Umsetzung etwa 1 Stunde. Es trat eine klare Lösung ein. Nach Erkalten wurde mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, filtriert und das klare Filtrat mit 2n-Salzsäure auf pH 3—4 angesäuert. I fiel in farblosen Nadeln aus. Ausbeute 16 g, aus heißem Wasser unkristallisiert farblose Nadeln. Fp.: 168/170 °C.

Löslich in Methanol und Äthanol, gut löslich in heißem Wasser, unlöslich in Benzol-kohlenwasserstoffen.

$C_{11}H_{14}N_4O_4S$ (298,2) ber.: C 44,29; H 4,69; N 18,79;
gef.: C 44,31; H 4,70; N 18,84.

Natriumsalz: 5 g I wurden in 20 ml Methanol und 3 ml Wasser suspendiert. Es wurden 2 ml einer 50proz. wäßrigen Natronlauge zugefügt, so daß alles gelöst wurde, es wurde filtriert und das Filtrat mit Isopropanol versetzt. Nach kurzer Zeit fielen farblose Kristalle aus. Ausbeute 4 g.

$C_{11}H_{13}N_4O_4SNa$ (320,2) ber.: Na 6,33;
gef.: Na 6,25.

β -[7-Theophyllin-äthyl]-mercapto-propionsäure (II)

Analog wie I aus A und β -Mercaptopropionsäure. Nach Beendigung der Umsetzung und Fällen mit Salzsäure fiel zuerst ein Öl aus, welches nach Reiben kristallisiert. Ausbeute 85%. Fp.: 78—80 °C.

$C_{12}H_{16}N_4O_4S$ (312,3) ber.: C 46,15; H 5,12; N 17,94;
gef.: C 46,18; H 5,22; N 18,00.

α -(7-Theophyllin-äthyl)-mercapto-propionsäure (III)

Analog I aus A und α -Mercaptopropionsäure. Ausbeute 78%. Fp.: 114/116 °C.

$C_{12}H_{16}N_4O_4S$ (312,3) ber.: C 46,15; H 5,12; N 17,94;
gef.: C 46,13; H 5,09; N 17,91.

[7-Acetyl-theophyllin-(8)]-mercapto-essigsäure (IV)

27 g 7-Acetyl-8-chlor-theophyllin wurden in 80 ml Wasser suspendiert, 15 ml einer 80proz. Thioglykolsäurelösung wurden zugefügt und alsdann 8 g Natronlauge in 40 ml Wasser gelöst so lange zugetropft, bis pH auf 8—9 war. Die Farbe des Reaktionsgutes wurde durch den Alkalizusatz schwach violett. Nun wurde auf dem Wasserbade unter Rühren auf 60—70 °C erwärmt, wobei die violette Farbe durch Erreichen neutraler pH-Werte wieder verschwand. Wenn dies der Fall war, wurde Natronlauge zugefügt, wobei erneut eine violette Farbe auftrat. Es wurde nun die Natronlaugezufügung mit dem Verschwinden und Auftreten der violetten Farbe reguliert. Dauer 10 bis 15 Minuten. Es trat vollständige Lösung ein. Nach Erkalten wurde mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, filtriert und angesäuert. IV fiel zuerst als Öl aus, das nach kurzer Zeit in farblosen Kristallen erstarrte, in heißem Wasser löslich, kristallisiert nach Erkalten aus. Fp.: 186/188 °C.

$C_{12}H_{14}N_4O_5S$ (326,2) ber.: C 44,10; H 4,29; N 17,17;
gef.: C 44,07; H 4,25; N 17,05.

Natrium — IV: Analog wie bei I, sehr leicht löslich in Wasser.

$C_{12}H_{13}N_4O_5SNa$ (348,3) ber.: Na 6,60;
gef.: Na 6,73.

Phenylhydrazon — IV: Aus IV und Phenylhydrazin durch 30 Minuten Kochen in Methanol und Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln, Fp. 173—175°C.

$C_{18}H_{20}N_6O_4S$ (416,4) ber.: N 20,19;
gef.: N 20,24.

Isonikotinsäurehydrazon — IV: Durch 15 Minuten langes Kochen von IV und Isonikotinsäurehydrazid in Methanol: farblose Nadeln, Fp.: 234/240°C, in Wasser zu 10% löslich.

$C_{18}H_{19}N_7O_5S$ (445,5) ber.: N 22,62;
gef.: N 22,13.

Cyanessigsäurehydrazon — IV: Durch 15 Minuten langes Kochen von IV und Cyanessigsäurehydrazid in Methanol, Verdünnen mit Wasser. Nach 2 Tage langem Stehen farblose lange Nadeln. Fp.: 138/140°C.

$C_{15}H_{17}N_7O_5S$ (411,4) ber.: N 23,34;
gef.: N 23,81.

α -[7-Acetyltheophyllin-(8)]-mercapto-propionsäure (V)

Aus B und α -Mercaptopropionsäure analog IV, farblose Kristalle aus Methanol und Wasser. Fp.: 156/158°C. Ausbeute 75%, farblose Nadeln aus Methanol.

$C_{13}H_{16}N_4O_5S$ (340,3) ber.: C 45,88; H 4,70; N 16,47;
gef.: C 45,64; N 4,68; N 16,32.

Phenylhydrazon — V: Durch 10 Minuten langes Kochen von V mit Phenylhydrazin in Methanol und Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln zu Kugeln angeordnet. Fp.: 210/212°C.

$C_{19}H_{22}N_6O_4S$ (430,5) ber.: N 19,53;
gef.: N 19,61.

Isonikotinsäurehydrazon — V: Durch 15 Minuten langes Kochen von V mit Isonikotinsäurehydrazid in Methanol, farblose Nadeln nach Umkristallisieren aus Methanol, Fp.: 188/190°C, ist zu 10% in kaltem Wasser löslich.

$C_{19}H_{21}N_7O_5S$ (459,5) ber.: N 21,30;
gef.: N 21,33.

Cyanessigsäurehydrazon — V: Aus Cyanessigsäurehydrazid und V durch 15 Minuten langes Kochen in Methanol farblose Nadeln aus Methanol. Fp.: 204/206°C.

$C_{16}H_{19}N_7O_5S$ (425,5) ber.: N 23,03;
gef.: N 23,14.

β -[7-Acetyltheophyllin-(8)]-mercapto-propionsäure (VI)

Aus B und β -Mercaptopropionsäure analog I. Farblose Nadeln in Wasser. Fp.: 176/178°C, farblose Nadeln aus Methanol, in heißem Wasser löslich.

$C_{13}H_{16}N_4O_5S$ (340,3) ber.: C 45,88; N 4,70; N 16,47;
gef.: C 45,79; H 4,71; N 16,35.

Phenylhydrazon — VI: Durch molares Verrühren von VI mit Phenylhydrazin in der Kälte, Verdünnen mit Methanol und 10 Minuten langes Erhitzen zum Sieden, fällt schon beim Kochen aus; aus Methanol umkristallisiert farblose Nadeln. Fp.: 206/208 °C.

$C_{19}H_{22}N_6O_4S$ (430,6) ber.: N 19,53;
gef.: N 19,57.

Isonikotinsäurehydrazon — VI: Durch 20 Minuten langes Kochen von VI mit Isonikotinsäurehydrazid in Methanol farblose Nadeln. Fp.: 216/218 °C.

$C_{19}H_{21}N_7O_5S$ (459,5) ber.: N 21,30;
gef.: N 21,37.

Cyanessigsäurehydrazon — VI: Durch 15 Minuten langes Kochen von VI mit Cyanessigsäurehydrazid im Mol-Verhältnis in Methanol. Umkristallisieren aus Methanol, farblose Nadeln. Fp.: 186/188 °C.

$C_{16}H_{19}N_4O_5S$ (425,5) ber.: N 23,03;
gef.: N 23,11.

[Coffein-(8)]-mercapto-essigsäure (VII)

22 g 8-Chlorcoffein wurden in 70 ml Wasser suspendiert. 15 ml 80proz. Thioglykolsäure wurden zugefügt und mit 8 g Natriumhydroxyd in 40 ml Wasser portionsweise bis pH 8—9 versetzt. Nun wurde zum Sieden erhitzt, wobei pH auf 6—7 fiel, durch tropfenweisen Zusatz der Natronlauge wurde pH auf 8—9 gebracht. Nach etwa 2 Stunden langem Sieden und fortlaufendem Einstellen auf pH 7—8,5 trat vollständige Lösung ein, es wurde erkalten gelassen und mit 2n-Salzsäure auf pH 2—3 angesäuert. VII fiel als farbloses Kristallmehl aus, sehr schwer löslich in Methanol und heißem Wasser. Fp.: 230/232 °C. Ausbeute 25 g.

$C_{10}H_{12}N_4O_4S$ (284,2) ber.: C 42,25; H 4,22; N 19,71;
gef.: C 42,31; H 4,28; N 19,84.

Natriumsalz: 15 g VII wurden in etwa 20 ml Wasser suspendiert, sodann wurden bis zur Lösung 4 ml einer 50proz. Natronlauge zugesetzt und mit Methanol und Isopropanol verdünnt.

Nach einigen Stunden langem Stehen kristallisiert das Natriumsalz in farblosen derben Kristallen aus, sehr leicht löslich in Wasser.

$C_{10}H_{11}N_4O_4SNa$ (306,2) ber.: Na 7,51;
gef.: Na 7,58.

α -[Coffein-(8)]-mercapto-propionsäure (VIII)

12 g 8-Chlorcoffein wurden in 70 ml Wasser suspendiert, 6 ml α -Mercaptopropionsäure wurden zugefügt und nun mit 4 g Natriumhydroxyd in 20 ml Wasser pH auf 8—9 gestellt. Es wurde zum Sieden erhitzt und die restliche Menge der aus 4 g Natriumhydroxyd bereiteten Natronlauge tropfenweise in das erhitzte Reaktionsgut zugegeben, so daß pH stets auf 8—9 gehalten wurde. Es ging alles in Lösung. Dauer der Umsetzung eine Stunde. Es wurde erkalten gelassen, von den Trübstoffen filtriert und das Filtrat mit 2n-Salzsäure auf pH 2—3 angesäuert, es fiel zuerst ein farbloses Öl aus, welches durch Reiben mit einem Glasstabe erstarrte. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert; farblose Nadeln. Ausbeute 13 g. Fp.: 158/160 °C.

$C_{11}H_{11}N_4O_4S$ (298,3) ber.: C 44,29; H 4,69; N 18,79;
gef.: C 44,25; H 4,71; N 18,85.

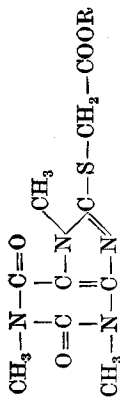


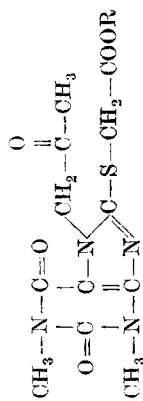
Tabelle I. [Coffein-(8)]-mercapto-essigsäurealkylester

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N		Fp. °C	Bemerkungen
				ber.	gef.		
XI.	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	312,3	17,94	18,05	138--140	farblose Nadeln
XII.	-C ₃ H ₇ (n)	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	326,3	17,17	17,30	134--136	farblose Nadeln
XIV.	-C ₄ H ₉ (n)	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	390,4	16,47	16,46	118--120	winzige farblose Nadeln
XV.	-C ₄ H ₉ (iso)	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	340,4	16,47	16,52	128--130	farblose Nadeln
XVI.	-C ₅ H ₁₁ (n)	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	354,4	15,76	15,71	114--116	farblose Drüsen
XVII.	-C ₅ H ₁₁ (iso)	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	354,4	15,76	15,79	102--104	farbloses Pulver
XVIII.	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	368,4	15,21	15,34	104--106	lange seidige farblose Nadeln
XIX.	-CH ₂ -CH ₂ ·Cl	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	346,9	16,14	16,26	94--96	farblose Nadeln
XX.	-CH ₂ -CH ₂ -O·CH ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	342,3	16,37	16,43	98--100	lange farblose Nadeln
XXI.	-CH ₂ -CH ₂ -O·C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	356,4	15,72	15,81	108--110	farblose Nadeln

Tabelle 2

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % N ber. gef.	Fp. °C	Bemerkungen
XXII.	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	344,3	16,27 15,64	128-130 136-138	farblose Nadeln farblose Würfel
XXIII.	-C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	358,3	15,05 14,76	132-134 112-114	farblose Nadeln farblose Nadeln
XXVI.	-C ₃ H ₇ (n)	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	372,4			
XXV.	-C ₄ H ₉ (n)	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	386,4			

[7-Acetyl-theophyllin-(8)]-mercapto-essigsäurealkylester



β -[Coffein-(8)]-mercapto-propionsäure (IX)

Aus 12 g 8-Chlorcoffein und 6 ml β -Mercaptopropionsäure analog VIII. Nach Beendigung der Umsetzung wurde langsam mit 2n-Salzsäure auf pH 2–3 angesäuert. Es schieden sich farblose zu Kugeln angeordnete Nadeln aus, die aus Methanol umkristallisiert worden sind. Fp.: 158/160°C. Ausbeute 14 g.

$C_{11}H_{14}N_4O_4S$ (298,3) ber.: C 44,29; H 4,69; N 18,79;
 gef.: C 44,27; H 4,71; N 18,85.

I–IX bilden mit Basen, wie Ephedrin, Norephedrin u. a. gut kristallisierende Salze, die in Wasser löslich sind.

[Coffein-(8)]-mercapto-essigsäure-methylester (X)

5 g VII wurden in 25 ml absolutem Methanol und 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten und Verdünnen mit Wasser fiel der Ester in farblosen Nadeln aus, der aus Methanol umkristallisiert wurde. Fp.: 128/130°C. Ausbeute 4 g.

$C_{11}H_{14}N_4O_4S$ (298,3) ber.: C 44,29; H 4,69; N 18,79;
 gef.: C 44,35; H 4,70; N 18,81.

Aus VII und anderen Alkoholen wurden die in Tab. 1 angeführten neuen Ester XI bis XXI erhalten.

Analog aus IV und einigen Alkoholen wurden die Ester XXII–XXV der Tab. 2 erhalten.

4-(Theophyllin-7-äthyl-mercaptoacetylamino)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (XXVI)

15 g I wurden in eine Lösung von 10 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (= 4-Aminoantipyrin) in 100 ml Toluol eingetragen. Es wurde alles unter Rühren auf 60–80°C erhitzt, sodann wurden 10 ml Phosphoroxychlorid zugegeben. Die Suspension verschwand, es schied sich eine braune ölige Masse ab, wobei eine starke Chlorwasserstoffbildung einsetzte. Es wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, erkalten gelassen, Toluol dekantiert und die zurückbleibende Masse mit Wasser aufgenommen. Die erhaltene braunrote Lösung wurde filtriert und mit festem Natriumcarbonat neutralisiert. Es schied sich ein Öl aus, welches nach kurzer Zeit in gelben Kristallen erstarrte, die mit Methanol ausgekocht wurden; sehr schwer löslich in Methanol, Äthanol und Wasser. Aus viel heißem Methanol läßt es sich umkristallisieren. Fp.: 224/226°C, Ausbeute 17 g.

$C_{22}H_{25}N_7O_4S$ (483,5) ber.: C 54,65; H 5,17; N 20,28;
 gef.: C 54,71; H 5,15; N 20,34.

Berlin 37 (Zehlendorf), Jänickestr. 13, Privatforschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 24. Juni 1967.