

Zur Aminolyse von Epoxypropyltheobrominen¹

Von

K. H. Kleine und R. Haller

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 21. Mai 1969)

Die Struktur der bei Umsetzung von 1-Epoxypropyl-8-bromtheobromin (I) mit sekundären Aminen isolierten Verbindungen wird durch eine unabhängige Synthese bewiesen, und zwar durch Spaltung des Epoxidringes von I mit Chlorwasserstoff und Umsetzung des gebildeten Alkohols IV mit Aminen. IV konnte zum entsprechenden Keton oxydiert und damit seine Struktur gesichert werden. Das bei Reaktion von 1-Epoxypropyltheobromin mit 8-Bromtheophyllin als Amin-Komponente erhaltene Nebenprodukt wurde als 2-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-1-propanol identifiziert. Die Struktur der isolierten Verbindungen wird kernresonanzspektroskopisch untersucht.

Aminolysis of Epoxypropyl-theobromines

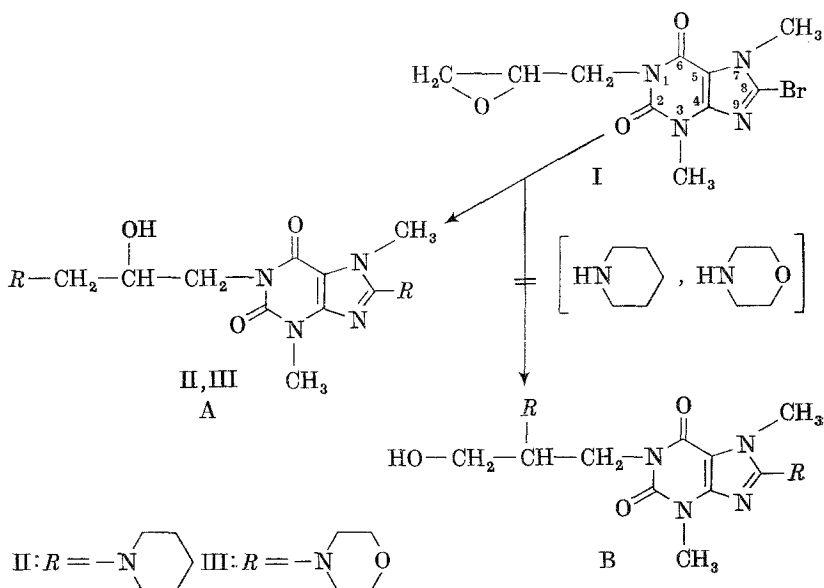
The structure of the compounds which have been isolated in the reaction of 1-epoxypropyl-8-bromo-theobromine (I) with secondary amines is proved by an independent synthesis: the epoxide ring of I was cleaved by hydrogen chloride and the alcohol IV converted to amino alcohols. The structure of IV could be confirmed by oxidation. The compound X, isolated as by-product in the reaction of 1-epoxypropyltheobromine with 8-bromo-theophylline as amino component was identified as 2-[8-bromo-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-1-propanol. The structure of the isolated compounds has been studied by ¹H-NMR-spectra.

Werden Epoxide, bei denen die beiden Kohlenstoffatome unterschiedlich substituiert sind, mit Aminen umgesetzt, so erfolgt im allgemeinen²

¹ Vgl. K. H. Kleine, Dissertat. Univ. Freiburg i. Br., 1969.

² F. Möller, in: „Methoden d. Organischen Chemie“ (Houben—Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 267 ff., 314, Stuttgart 1957.

die Anlagerung in der Weise, daß bei dem entstandenen Aminoalkohol die Hydroxylgruppe an das wasserstoffärmere Kohlenstoffatom, die Aminogruppe an das wasserstoffreichere C-Atom eingeführt wird. Bei einigen Reaktionsansätzen^{3, 4} konnte außer dem nach dieser Regel gebildeten Aminoalkohol als Nebenprodukt auch die entsprechende isomere Verbindung mit vertauschter Stellung von Amino- und Hydroxylgruppe isoliert werden. Insbesondere *Möhrle* und *Feil*⁵ beschreiben bei der Umsetzung von Styroloxid mit verschiedenen sekundären Aminen die Isolierung jeweils zweier isomerer Aminoalkohole.



Bei der Reaktion des aus 8-Brom-theobromin und Epichlorhydrin dargestellten⁶ 1-[2,3-Epoxypropyl-(1)]-8-brom-theobromins (I) mit verschiedenen Aminen ist somit die Möglichkeit der Bildung jeweils zweier isomerer Alkohole unter Einführung von zwei stickstoffhaltigen Substituenten in das Molekül (in die Seitenkette und an C-8) gegeben (Struktur A und B). Bei den Versuchen mit Morpholin und Piperidin wurde unter den gewählten Bedingungen (Umsetzung mit hohem Aminüberschuß in siedendem Äthanol) jeweils nur ein einheitliches Reaktionsprodukt (II,

³ A. J. Castro, D. K. Brain, H. D. Fisher und R. K. Fuller, J. Org. Chem. **19**, 1444 (1954).

⁴ M. G. Ettlinger, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4792 (1950).

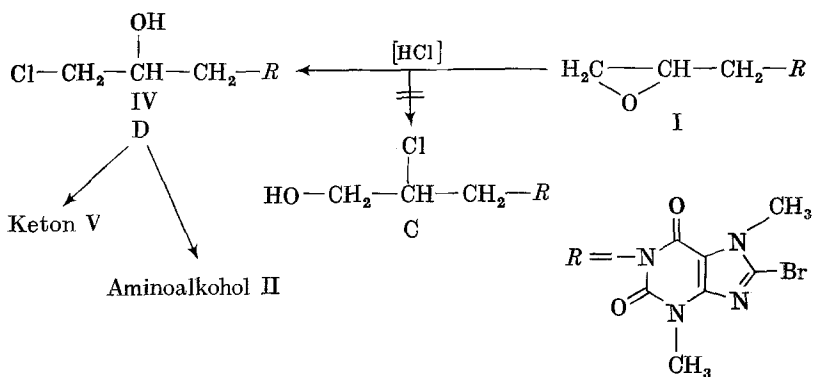
⁵ H. Möhrle und R. Feil, Arch. Pharmaz. **301**, 904 (1968).

⁶ G. Gräfe, Arch. Pharmaz. **300**, 874 (1967).

III) in hoher Ausbeute isoliert. Ein zweites Isomeres konnte auch im *DC* nicht beobachtet werden.

Zur Strukturaufklärung dieser Aminolyseprodukte (II, III) wurde folgender Weg beschritten: Die Epoxypropylverbindung I wurde in Dioxan unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure versetzt. Auch bei dieser Umsetzung kann der Epoxidring unter Bildung zweier strukturisomerer Alkohole (Struktur C und D) aufgespalten werden⁷. Es wurde jedoch lediglich *ein* Reaktionsprodukt (IV) isoliert. Daß es sich bei IV um einen sekundären Alkohol der Struktur D handeln muß, ließ sich in eindeutiger Weise dadurch zeigen, daß IV mit Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid zu dem Keton V oxydiert werden konnte. Die Ketonstruktur dieses Oxydationsproduktes V ließ sich, wie im folgenden beschrieben wird (s. Tab. 1, Abb. 1), durch kernresonanzspektroskopische Untersuchungen nachweisen. Damit läßt sich eine Struktur C für den bei der Umsetzung von I mit Chlorwasserstoff erhaltenen Alkohol ausschließen.

Der sekundäre Alkohol IV (Struktur D) wurde mit Piperidin zur Umsetzung gebracht. Die dabei erhaltene Verbindung erwies sich als identisch mit dem durch Aminolyse aus der Epoxypropylverbindung I und Piperidin dargestellten Aminoalkohol II (nach IR-Spektrum, *DC*, Mischschmelzpunkt), für welchen somit die Struktur A gesichert ist.

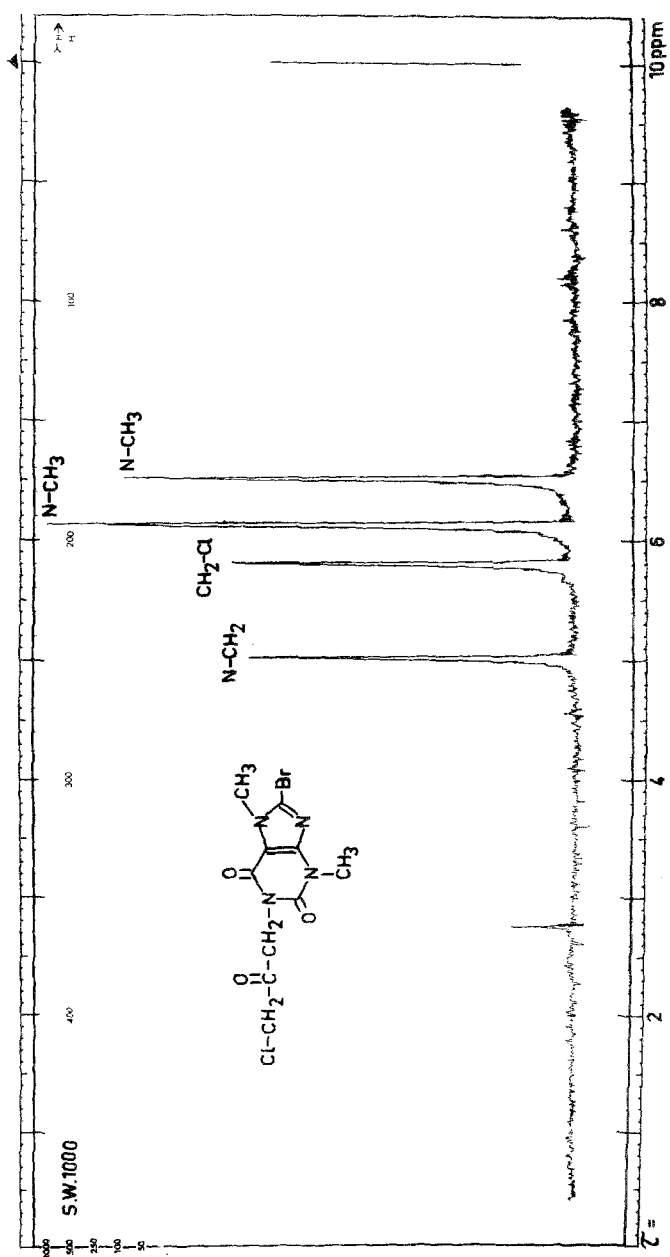


Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}^*$ (s. Abb. 1) des Oxydationsproduktes V werden Signale zweier N-Methylgruppen und zweier isolierter Methylengruppen beobachtet. Die Zuordnung der Signale der beiden N-Methylgruppen (s. Tab. 1) an N-3 und N-7 war auf Grund früherer Untersuchungen⁸ verschiedener Theophyllin- und Theobromin-Derivate möglich. Zur

* Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100, Meßfrequenz: 100 MHz.

⁷ A. Michael und V. L. Leighton, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 2789 (1906).

⁸ K. H. Kleine, G. Gräfe und R. Haller, Arch. Pharmaz. **302**, 16 (1969).

Abb. 1. 1H-NMR-Spektrum von V (in CDCl₃)

Unterscheidung der Signale der Methylengruppen konnte das Spektrum des 1-[3-Brom-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theobromin* (VI) herangezogen werden. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von V und VI (s. Tab. 1) unterscheiden sich nur in der Lage des Resonanzsignals einer Methylengruppe, und zwar tritt im Spektrum der chloresubstituierten Verbindung V (s. Abb. 1) das betreffende Signal bei tieferem Feld auf als im Spektrum der bromsubstituierten Verbindung VI. Wie bei verschiedenen Halogenäthanen⁹ und auch den 7-[3-Halogen-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theophyllinen⁸ liegt diese Verschiebung auch bei V/VI im Bereich von 0,2 ppm (s. Tab. 1). Bei V (s. Abb. 1) kann somit das Signal bei $\tau = 5,76$ der CH_2Cl -Gruppe, das Signal bei $\tau = 4,98$ der an den Ringstickstoff (N-1) gebundenen Methylengruppe zugeordnet werden (s. Tab. 1). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von V spricht somit eindeutig für das Vorliegen einer 3-Chlor-2-oxopropyl-Seitenkette.

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von V und VI in τ (ppm)

Nr.	N—CH ₂ (N-1)	CH ₂ -Halogen	N—CH ₃ (N-3)	N—CH ₃ (N-7)
V	4,98	5,76	6,47	6,08
VI (vergl. ⁸)	4,96	5,96	6,46	6,07

Lösungsmittel: CDCl_3 ; + 25°; Tetramethylsilan als innerer Standard.

Wurde bei der Umsetzung des Epoxids 1-[2,3-Epoxypropyl-(1)]-theobromin¹⁰ (VII) als Aminkomponente 8-Brom-theophyllin (VIII) eingesetzt (in n-Butanol in Gegenwart von Diisopropylaminoäthanol), so konnte ein Gemisch zweier isomerer Verbindungen isoliert werden⁸. Die als Hauptprodukt isolierte Verbindung war als der sekundäre Alkohol 1-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanol-(2) (IX) eindeutig identifiziert worden, und zwar durch Oxydation dieser Verbindung zum Keton, dessen Struktur sich an Hand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermitteln ließ⁸.

Die Ergebnisse der kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen der als Nebenprodukt isolierten Verbindung X sprechen dafür, daß es sich bei dieser Verbindung X um einen primären Alkohol handelt: Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren** des Alkohols X und des Acetylierungsprodukts XI (s. Abb. 2) unterscheiden sich in der Lage des Resonanzsignals einer

* Die Verbindung VI wurde nach⁶ dargestellt.

** Varian-Kernresonanzspektrometer A-60; Meßfrequenz: 60 MHz.

⁹ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnet. Resonanz in der Org. Chemie, S. 106; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

¹⁰ H. Fukuda, Yakugaku Zasshi **83**, 925 (1963); Chem. Abstr. **60**, 4140 (1964).

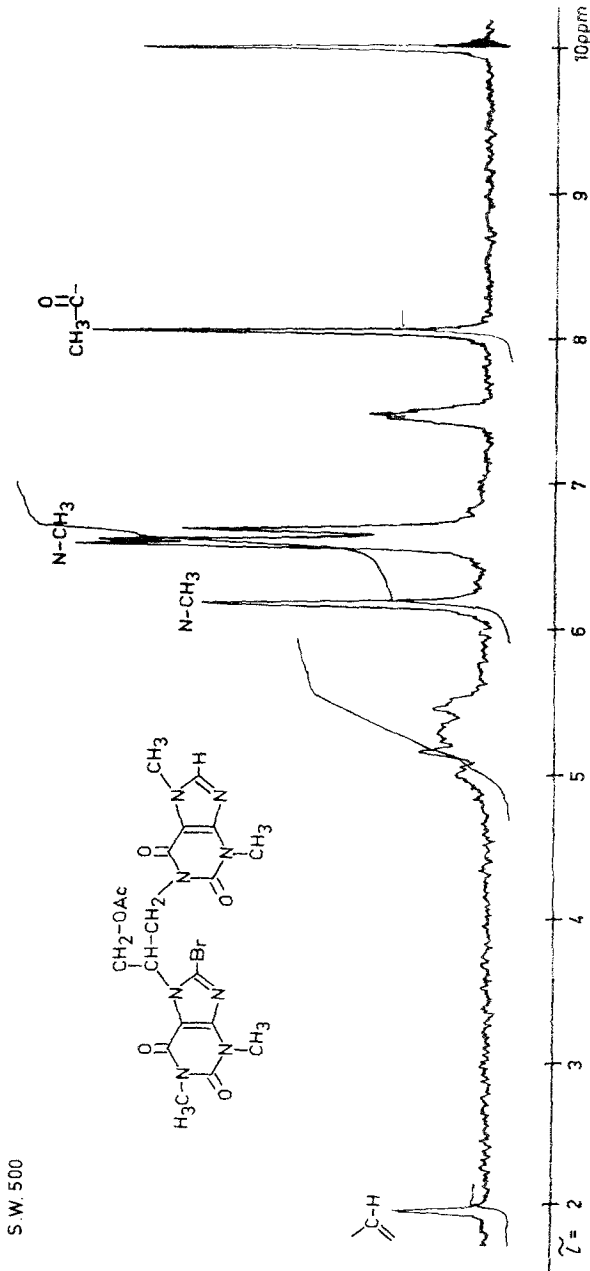
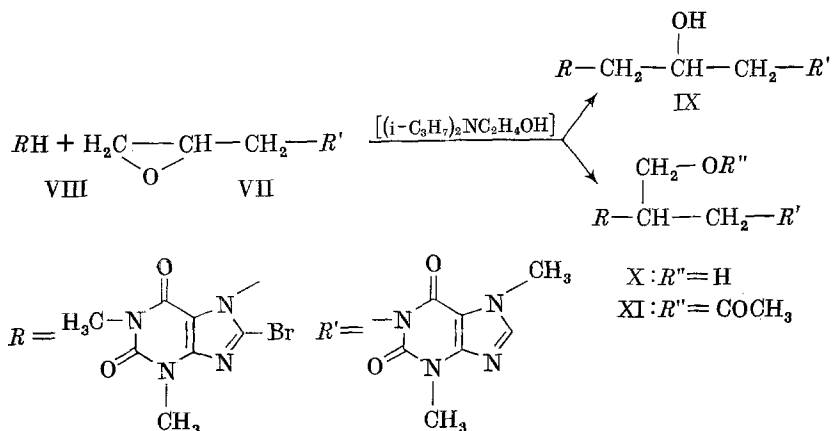


Abb. 2. 1H -NMR-Spektrum von XI (in $DMSO-d_6$)

Methylengruppe; im Spektrum des Acetylderivats XI wird gegenüber dem Spektrum des Alkohols X eine paramagnetische Verschiebung von $\sim 0,5$ ppm für das Signal einer Methylengruppe beobachtet. Diese nach Acetylierung festgestellte Verschiebung des Signals von zwei Protonen nach tieferem Feld ist nur bei Vorliegen eines primären Alkohols zu erwarten*. Dementsprechend wurde bei Acetylderivaten von sekundären Alkoholen eine entsprechende paramagnetische Verschiebung des Signals nur eines Protons beobachtet¹.



Frühere vergleichende Untersuchungen⁸ haben gezeigt, daß das Signal einer N-Methylgruppe an N-7 stets bei tieferem Feld auftritt als das einer N-Methylgruppe an N-1, und daß in bezug darauf das Signal der N-Methylgruppe an N-3 eine Mittelstellung einnimmt. Nach diesen Gesichtspunkten erfolgte die in Tab. 2 getroffene Zuordnung.

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren von X und XI in τ (ppm)

Nr.	X	XI
N—CH ₂ (N-1)	$\sim 5,0$	$\sim 5,3$
CH ₂ —O	$\sim 5,8$	$\sim 5,3$
COCH ₃		8,04
N—CH ₃ (N-3)	6,58/6,62	6,57/6,61
N—CH ₃ (N-1)	6,69	6,68
N—CH ₃ (N-7)	6,18	6,17
C—H (C-8)	2,00	1,93

Lösungsmittel: DMSO-*d*₆; + 25°; Tetramethylsilan als innerer Standard.

* Das Signal des einzelnen Protons der CH-Gruppe an N-7 erscheint, wie aus den Signalintensitäten hervorgeht, bei X und XI bei $\tau \sim 5,3$ und ist durch Signale von Methylenprotonen verdeckt.

Herrn Dr. *H. Schmid*, Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft, Freiburg i. Br., und Herrn Dr. *E. Druckrey*, Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br., danken wir für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren und für wertvolle Diskussion.

Dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

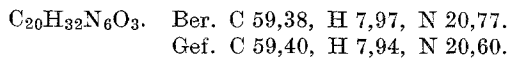
Experimenteller Teil

1-[3-N-Piperidino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-N-piperidino-theobromin (II)

a) 3,15 g (10 mMol) I⁶ und 13 g Piperidin wurden in 100 ml Äthanol 12 Stdn. zum Sieden erhitzt, die braune Lösung nach Erkalten auf 20 ml eingengt und der dabei entstandene Niederschlag abgesaugt. Dieser wurde aus HCl/NH₃ umgefällt und anschließend aus Dimethylformamid/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 2,6 g (65% d. Th.), Schmp. 121—122° (*Kofler*-Mikroheitzsch).

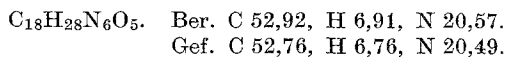
b) 1,3 g (4,1 mMol) IV, 6,0 g Piperidin und 15 ml absol. Äthanol wurden 10 Stdn. im geschlossenen Rohr auf 120° erhitzt. Die hellbraune, klare Lösung wurde im Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand unter Zugabe einiger Tropfen verd. HCl in 20 ml Wasser gelöst und nach Alkalisieren mit 10proz. NaOH mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids im Vak. wurde aus DMF/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 1,0 g (63% d. Th.).

Die nach a) und b) dargestellten Substanzen sind nach IR-Spektrum, DC und Mischschmelzpunkt identisch.



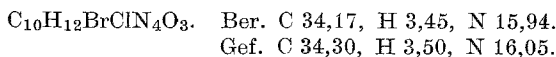
1-[3-N-Morpholino-2-hydroxypropyl-(1)]-8-N-morpholino-theobromin (III)

1,6 g (5 mMol) I und 6,5 g Morpholin wurden 24 Stdn. in 50 ml Äthanol zum Sieden erhitzt, heiß abfiltriert, der nach 4 Tagen (bei 4°) aus dieser Lösung abgeschiedene kristalline Niederschlag abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1,2 g (57% d. Th.), Schmp. 154—155°.



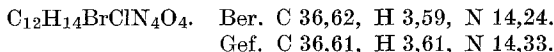
1-[3-Chlor-2-hydroxypropyl-(1)]-8-brom-theobromin (IV)

Eine Lösung von 3,1 g (10 mMol) I in 75 ml Dioxan wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 3 ml 38proz. HCl versetzt. Nach 4 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft, der trockene Rückstand in 30 ml sied. Äthanol/Wasser (1 : 1) aufgenommen, nach Abkühlen der kristalline Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 2,0 g (57% d. Th.), Schmp. 170—172°.

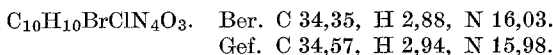


O-Acetylderivat von IV

1,75 g (5 mMol) IV wurden mit 0,6 g wasserfr. Natriumacetat in 40 ml Ac_2O 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der ölige Rückstand in 15 ml sied. Äthanol/Wasser (1 : 1) aufgenommen. Der nach Abkühlen abgesaugte Niederschlag wurde aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 1,7 g (87% d. Th.), Schmp. 166—168°.

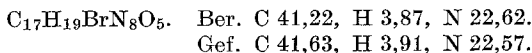
*1-[3-Chlor-2-oxopropyl-(1)]-8-brom-theobromin (V)*

0,6 g (1,9 mMol) IV wurden in 5 ml Dimethylsulfoxid unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde mit 4 ml Ac_2O versetzt und 18 Stdn. aufbewahrt. Die schwach gelbe Lösung wurde im Vak. eingedampft und der trockene Rückstand in heißem Äthanol/Wasser (1 : 1) aufgenommen. Nach Abkühlen wurde der kristalline Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 0,4 g (90% d. Th.), Schmp. 161—162°.

*2-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-propanol-(1)(X) (vgl.⁸⁾*

2,6 g (10 mMol) 8-Brom-theophyllin (VIII) und 2,35 g (10 mMol) 1-[2,3-Epoxypropyl-(1)]-theobromin (VII) wurden unter Rühren und in Gegenwart von 1 ml Diisopropylaminoäthanol (oder 1 ml N-Methyl-diäthanolamin) in 100 ml n-Butanol 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der Lösung schied sich bei Raumtemp. IX ab. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in 50 ml heißem Äthanol aufgenommen. Hieraus wurden 1,1 g eines Gemisches von IX und X isoliert. Durch Umkristallisation aus Dioxan/Wasser (4 : 1) war eine Trennung möglich: zunächst schied sich als Hauptprodukt IX ab (insgesamt 3,62 g = 73,5% d. Th.).

Aus dem eingedampften Filtrat wurden nach Aufnehmen in 10 ml Äthanol 0,21 g (4,25%) X erhalten. Schmp. 150—151°.

*2-[8-Brom-theophyllinyl-(7)]-3-[theobrominyl-(1)]-1-acetoxypropan (XI)*

0,5 g (1 mMol) X wurden mit 0,1 g wasserfr. Natriumacetat in 10 ml Ac_2O 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vak. wurde der ölige Rückstand in 10 ml sied. Methanol aufgenommen. Der kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol/Wasser (5 : 1) umkristallisiert. Ausb. 0,45 g (83% d. Th.), Schmp. 191—193°.

