

Synthese und kernresonanzspektroskopische Untersuchung von Hexahydro-oxazolopurinen¹

Von

K. H. Kleine und R. Haller

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Juli 1969)

Bei der Umsetzung von 8-Chlor- und 8-Brom-theophyllin oder deren Kaliumsalzen mit 3-Chlor-1,2-epoxypropan oder 3-Brom-1,2-epoxypropan entstehen halogenmethyl-substituierte Hexahydro-oxazolopurine. Die Struktur der auf diese Weise synthetisierten Verbindungen sowie von Epoxypropyl-theobrominen und -theophyllin wird kernresonanzspektroskopisch untersucht.

Synthesis and NMR Studies on Hexahydro-oxazolopurines

The reaction of 8-chloro- and 8-bromo-theophylline or the potassium salts of these compounds with 3-chloro-1,2-epoxypropane or 3-bromo-1,2-epoxypropane affords halogenmethyl-substituted hexahydro-oxazolopurines. The structure of the compounds synthesized in this way and of epoxypropyltheobromines and -theophylline were studied by ¹H-NMR-spectroscopy.

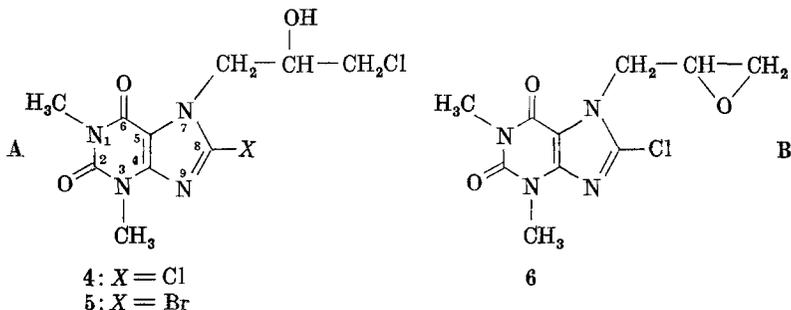
Bei der Umsetzung von in Stellung 8 chlor- oder bromsubstituierten Theophyllinen (**1**, **2**) mit 3-Chlor-1,2-epoxypropan (Epichlorhydrin; **3**) sind als Reaktionsprodukte bisher entweder an C-8 des Puringerüsts halogenierte sekundäre Alkohole der Struktur **A**, die 7-[3-Halogen-2-hydroxypropyl-(1)]-8-halogen-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurine (**4**, **5**)^{2, 3}, oder aber eine vom 8-Chlor-theophyllin (**1**) abgeleitete Ver-

¹ Aus der Dissertation K. H. Kleine, Freiburg i. Br. 1969.

² G. Serchi und G. Bichi, *Farmaco* [Pavia], *Ed. Sci.* **12**, 594 (1957); *Chem. Abstr.* **53**, 18 957 (1960).

³ M. Eckstein, *Dissertat. Pharmaceuticae* [Krakau] **14** (4), 431 (1962); *Chem. Abstr.* **60**, 8030 (1964).

bindung der Struktur B (6)⁴ mit einem Epoxidring in der Seitenkette beschrieben worden.



Dagegen zeigte die Umsetzung von 1 und 2 oder deren Kaliumsalzen (1a, 2a) mit siedendem 3-Chlor-1,2-epoxypropan (3) oder 3-Brom-1,2-epoxypropan (7) unter den gewählten Bedingungen einen Reaktionsverlauf, der mit keinem der bisher beschriebenen übereinstimmte. Verbindungen der Strukturen A oder B wurden nicht isoliert. Vielmehr erfolgte die Reaktion in der Weise, daß unter Spaltung des Epoxidringes ein Ringschluß (zwischen N-7 und C-8 des Puringerüsts) eintrat, und zwar unter Bildung eines Oxazolin-Derivates. Der fünfgliedrige Ring wurde demzufolge aus den zwei Kohlenstoffatomen des Epoxidringes sowie dem Stickstoffatom N-7 und dem Kohlenstoffatom C-8 des Puringerüsts gebildet.

Bei der Umsetzung von Epoxiden mit unterschiedlicher Substitution an den beiden Kohlenstoffatomen mit Aminen besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Bildung zweier isomerer Verbindungen⁵⁻⁸. Folglich ist auch bei dieser Reaktion die Entstehung zweier isomerer Hexahydrooxazolopurine der Strukturen C und D denkbar, die sich in der Stellung des Substituenten (an C-6 oder C-7) unterscheiden. Bei der Spaltung des Epoxidringes zwischen dem Sauerstoff und C-1 wird C-1 an den Ringstickstoff (N-7) gebunden und es entsteht ein Oxazolinderivat der Struktur C. Eine Verbindung der Struktur D würde bei Spaltung des Epoxidringes zwischen dem Sauerstoffatom und C-2 und Ringschluß über C-2 der Epoxypropylkette gebildet werden.

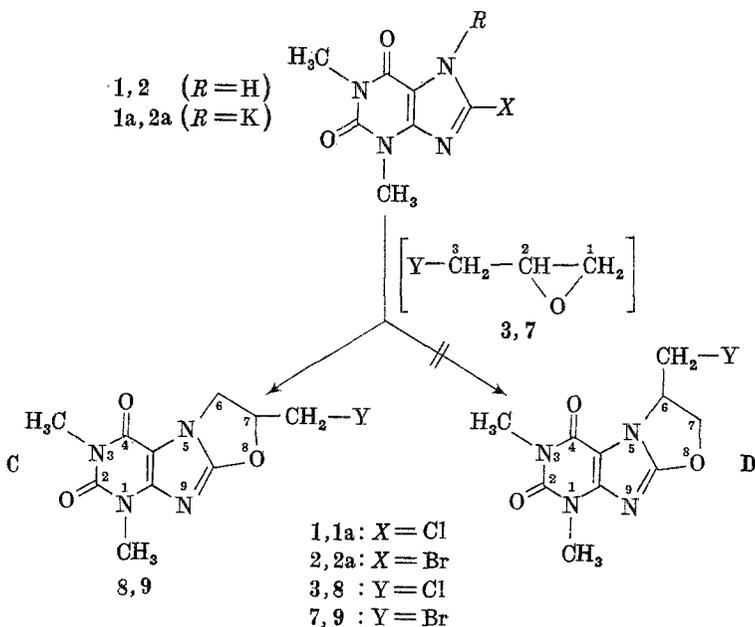
⁴ N. H. Leake und M. L. Fielden, U.S. Pat. 2 928 833 vom 5. März 1960; Chem. Abstr. **54**, 17 432f. (1961).

⁵ K. H. Kleine, G. Gräfe und R. Haller, Arch. Pharmaz. **302**, 16 (1969).

⁶ K. H. Kleine und R. Haller, Mh. Chem. **100**, 1692 (1969).

⁷ H. Möhrle und R. Feil, Arch. Pharmaz. **301**, 904 (1968).

⁸ W. Kliegel, Chem. Ber. **102**, 1776 (1969).



Bei allen zur Umsetzung von an C-8 halogenierten Theophyllinen (1, 2) oder deren Kaliumsalzen (1a, 2a) mit halogensubstituierten Alkylenoxiden (3, 7) durchgeführten Versuchen wurde jedoch nur ein Reaktionsprodukt isoliert, das als 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-halogenmethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-oxazolo[2,3-f]purin (8 bzw. 9; Strukturtyp C) identifiziert wurde (s. u.).

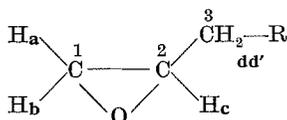
Die Verbindung 8 mit einem Chlormethyl-Substituenten an C-7 wurde durch mehrstündiges Kochen von 8-Chlor- sowie 8-Brom-theophyllin (1, 2) in 3-Chlor-1,2-epoxypropan (3) im Überschuß ohne Zusatz eines Lösungsmittels oder eines Katalysators dargestellt. Aus den Kaliumsalzen von 8-Chlor- bzw. 8-Brom-theophyllin (1a, 2a) und 3-Brom-1,2-epoxypropan (7) wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen das entsprechende Brommethyl-Derivat 9 erhalten.

Versuche, 8-Brom-theophyllin (2) mit anderen unsymmetrischen, jedoch nicht halogensubstituierten Epoxiden zur Reaktion zu bringen, führten nicht zum Erfolg. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen (mehrstdg. Erhitzen der Komponenten sowohl ohne als auch mit Dioxan als Lösungsmittel) reagierte 2 weder mit 1,2-Epoxybutan noch mit Epoxyäthylbenzol.

Daß es sich bei den isolierten Verbindungen 8 und 9 um solche der Struktur C handelt, ließ sich wie folgt zeigen: Schon auf Grund der Elementaranalyse — wie auch der 1H -NMR-Spektren (s. u.) — ist auszu-

schließen, daß **8** und **9** halogensubstituierte, sekundäre Alkohole (Struktur **A**) sind. Aber weder auf Grund der Summenformel noch der Spaltungsreaktionen mit Aminen⁹ ist die Struktur **B**: 7-[1,2-Epoxypropyl-(3)]-8-halogen-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurine, von der Struktur **C**: 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-halogenmethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-oxazolo[2,3-*f*]purine bzw. der isomeren Struktur **D**: 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-6-halogenmethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-oxazolo[2,3-*f*]purine, eindeutig zu unterscheiden. Eine solche Unterscheidung war hingegen durch kernresonanzspektroskopische Untersuchungen* möglich.

Dazu wurden Verbindungen mit gesicherter Epoxid-Struktur ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht, und zwar **10**, **11**, **12** (s. Tab. 1), die aus Theophyllin-Natrium, Theobromin-Kalium, 8-Bromtheobromin-Kalium und 3-Chlor-1,2-epoxypropan (**3**) nach^{10, 11} dargestellt wurden.



10, **11**, **12** (R: s. Tab. 1)

Diese Verbindungen **10**—**12** besitzen eine Epoxypropylseitenkette mit dem Epoxidring an C-1/C-2. C-3 dieser Propylseitenkette ist in **10** mit N-7, in **11** und **12** mit N-1 des Puringerüsts verknüpft. Die geminalen Ringprotonen an C-1 werden im folgenden als H_a und H_b bezeichnet (wobei H_a *trans*-Stellung zum Methin-proton H_c an C-2 aufweist), die geminalen Methylenprotonen an C-3 als H_d und $H_{d'}$ **.

In den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **10**—**12** sind jeweils zwei ABX-Systeme zu analysieren (vgl. Abb. 1, 2; Tab. 1). Für die Zuordnung der einzelnen Signale, wie sie in Tab. 1 erfolgte, wurden folgende Beobachtungen herangezogen: Das Signal eines Protons, das im Spektrum aller drei Verbindungen bei etwa demselben Feld auftritt, ist der Methingruppe zuzuordnen (H_c). In den Spektren der beiden Theobromin-Derivate **11** und **12** einerseits sowie dem Theophyllin-Derivat **10** andererseits ist ein deutlicher Unterschied in der chemischen Verschiebung für eine Methylen-Gruppe festzustellen. Dies spricht dafür, daß es sich hierbei um die direkt an den Ringstickstoff gebundene CH_2 -Gruppe ($H_d/H_{d'}$) handelt. Die

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

** Hierbei wird das Proton, dessen Signal jeweils bei tieferem Feld auftritt, als $H_{d'}$ bezeichnet (s. Tab. 1).

⁹ K. H. Kleine und R. Haller, Veröffentl. in Vorbereitung; vgl. Dissertation K. H. Kleine, Freiburg i. Br. 1969.

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

¹¹ G. Gräfe, Arch. Pharmaz. **300**, 874 (1967).

Signale von H_d/H_d' treten jeweils bei tieferem Feld auf als die Signale von H_a/H_b . Bei **10** (Abb. 1) wird das Signal der Methylengruppe H_d/H_d' , die hier mit dem Imidazolring (N-7) verknüpft ist, bei tieferem Feld beobachtet als bei **11** (s. Abb. 2) und **12** (s. Tab. 1) das Signal der hier an den Pyrimidinring (N-1) gebundenen CH_2 -Gruppe (H_d/H_d'). Entsprechende Ergebnisse sind für verschiedene alkylierte (N-7 bzw. N-1) Theo-

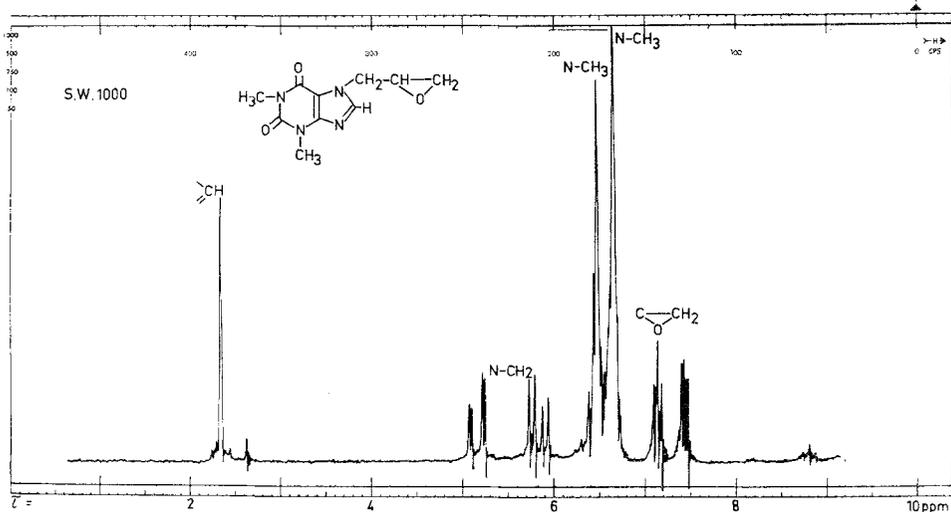


Abb. 1. 1H -NMR-Spektrum von **10** (in $CDCl_3$)

phyllin- bzw. Theobromin-Derivate beschrieben worden^{5, 6, 12}. Auf Grund dieser Untersuchungen^{5, 6, 12} war auch die Zuordnung der Signale der N-Methylprotonen in den Spektren von **10**—**12** möglich (s. Tab. 1). Die Resonanzsignale der Methylenprotonen (H_a/H_b) des Epoxidringes treten dagegen bei **10**—**12** in demselben Bereich auf; diese Werte stimmen mit den für das 3-Chlor-1,2-epoxypropan (**3**) selbst gefundenen^{9, 13} gut überein.

Bei kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen an Cyclopropanen^{14–16} und substituierten Epoxiden^{13, 17–19} wurde festgestellt, daß

¹² Th. G. Alexander und M. Maienthal, *J. Pharm. Sci.* **53**, 962 (1964).

¹³ C. A. Reilly und J. D. Swalen, *J. Chem. Phys.* **35**, 1522 (1961).

¹⁴ H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, S. 105; Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1965.

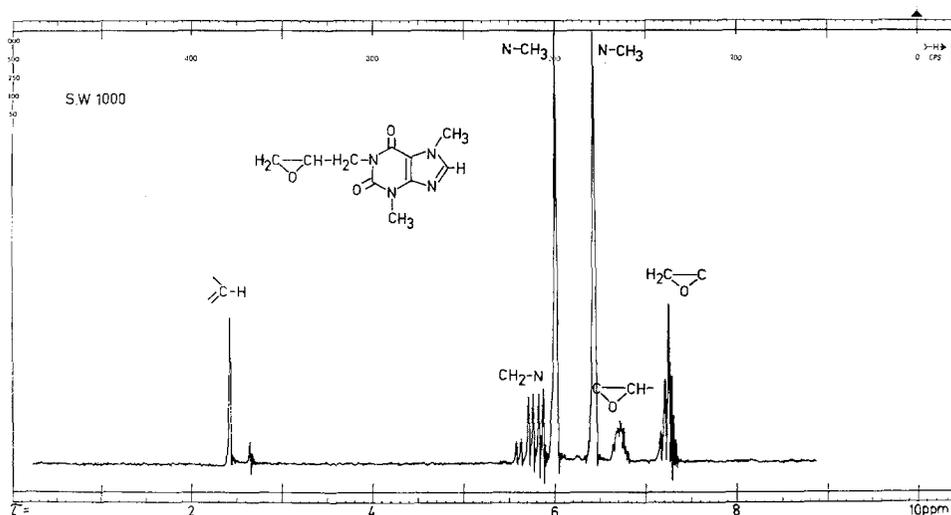
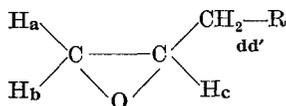
¹⁵ H. J. Rosenkranz und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1628 (1968).

¹⁶ D. H. Williams und J. Fleming, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, S. 111f.; Stuttgart: G. Thieme-Verlag, 1968.

¹⁷ H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, S. 205; Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1965.

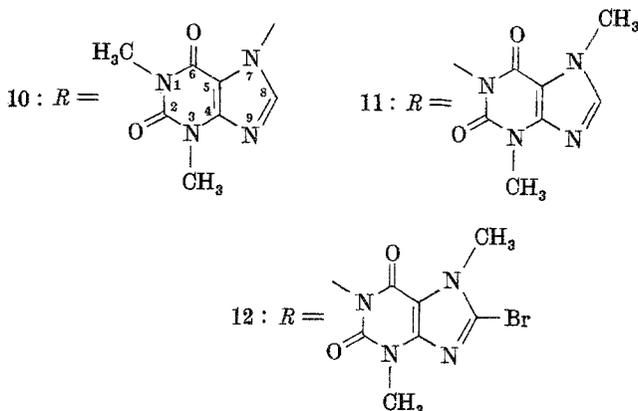
¹⁸ C. A. Reilly und J. D. Swalen, *J. Chem. Phys.* **32**, 1378 (1960).

¹⁹ F. Bohlmann und Ch. Zdero, *Chem. Ber.* **102**, 1691 (1969).

Abb. 2. ^1H -NMR-Spektrum von **11** (in CDCl_3)Tabelle 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den ^1H -NMR-Spektren von **10**–**12**

	10	11	12
$\text{N}-\text{CH}_3$ (N-3)	6,48	6,41	6,46
$\text{N}-\text{CH}_3$ (N-7)		5,99	6,05
$\text{N}-\text{CH}_3$ (N-1)	6,64		
$\text{>C}-\text{H}$ (C-8)	2,33	2,42	
H_a	7,44	7,3	7,3
H_b	7,1	7,2	7,2
H_c	6,7	6,71	6,74
H_d	5,82	5,92	5,93
$\text{H}_{d'}$	5,15	5,65	5,68
$J_{a,b}$	5	5,5	5
$J_{a,c}$	2,5		
$J_{b,c}$	4		
$J_{d,d'}$	14	14	14
$J_{d,c}$	6	5	5
$J_{d',c}$	3	5,5	5,5

bei allen diesen Verbindungen J_{trans} kleiner als J_{cis} ist. Dementsprechend wurde die in Tab. 1 angegebene Zuordnung der einzelnen Signale von H_a/H_b des Epoxidringes getroffen. Das Signal von H_a tritt in den Spektren von **10**—**12** bei höherem Feld auf als das Signal von H_b . Die Kopplungskonstanten, soweit sie den Spektren dieser Verbindungen näherungsweise zu entnehmen sind, entsprechen in ihrer Größenordnung den für Styroloxid¹⁶ bzw. 3-Chlor-1,2-epoxypropan (**3**)^{9, 13} gefundenen.



Chemische Verschiebungen in τ (ppm); TMS als innerer Standard; Kopplungskonstanten J in Hz; Lösungsmittel: $CDCl_3$; + 25°.

Die ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **8** und **9** (vgl. Abb. 3; Tab. 2) unterscheiden sich grundsätzlich von denjenigen der Epoxypropylverbindungen **10**—**12** (s. Abb. 1, 2; Tab. 1).

In den Spektren von **8** und **9** zeigt sich, daß der Austausch eines Brom- gegen einen Chlorsubstituenten zu einer paramagnetischen Verschiebung (Tab. 2) des Signals einer Methylengruppe führt, wie dies auf Grund der unterschiedlichen Elektronegativität der Halogensubstituenten allgemein festzustellen ist²⁰. Wie bei verschiedenen Halogenäthanan²¹ und 3-Halogen-2-oxopropyl-Derivaten von 8-Brom-theobromin und -theophyllin^{5, 6} liegt diese Verschiebung auch bei **8** und **9** (s. Tab. 2) in der Größenordnung von 0,2 ppm. Die Kopplungskonstante dieser Methylprotonen zum vicinalen Proton (an C-7) beträgt bei **8** und **9** 5 Hz.

Falls bei **8** und **9** anstelle einer Oxazolinstruktur eine Struktur **B** mit Epoxypropylseitenkette vorliegen würde, wie dies der Summenformel nach nicht auszuschließen ist, so wäre bei einem Wechsel des Halogensubstituenten kein Einfluß auf die Signale der Protonen der Seitenkette zu erwarten.

²⁰ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 106; Springer-Verlag, 1965.

²¹ H. Spiessicke und W. G. Schneider, J. Chem. Physics **35**, 722 (1961).

Diese Annahme hat sich z. B. in den Spektren von Verbindungen mit einer 3-Chlor-2-hydroxypropylseitenkette, die an C-8 verschiedene Halogen-substituenten aufweisen, bestätigt⁹.

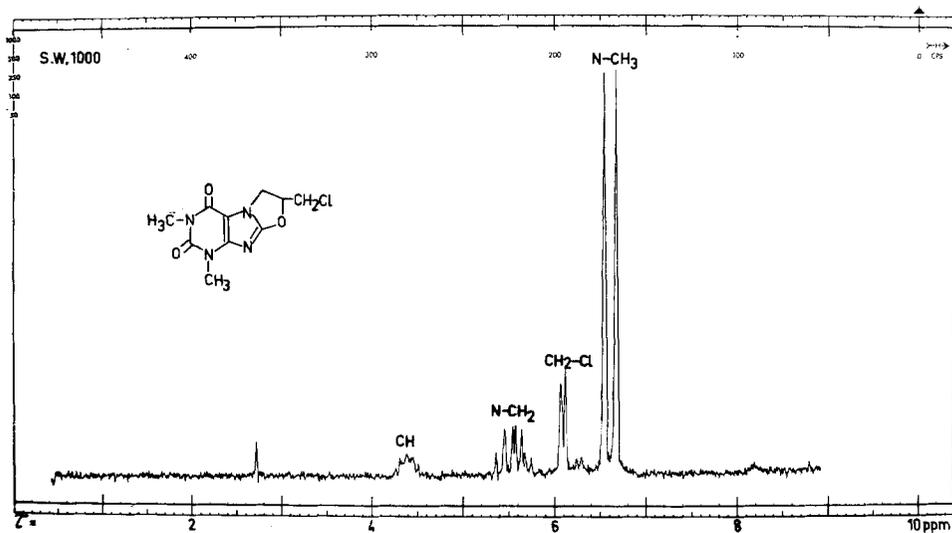


Abb. 3. ¹H-NMR-Spektrum von **8** (in CDCl₃)

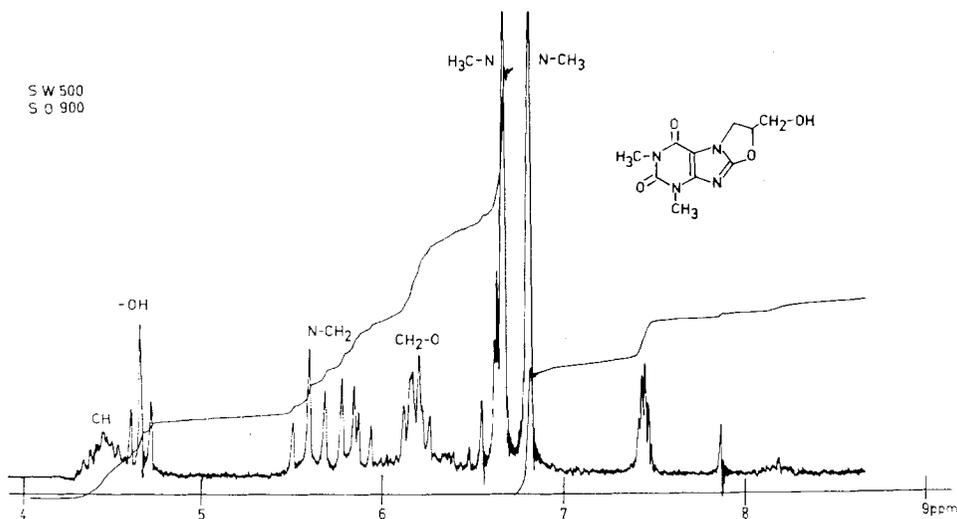


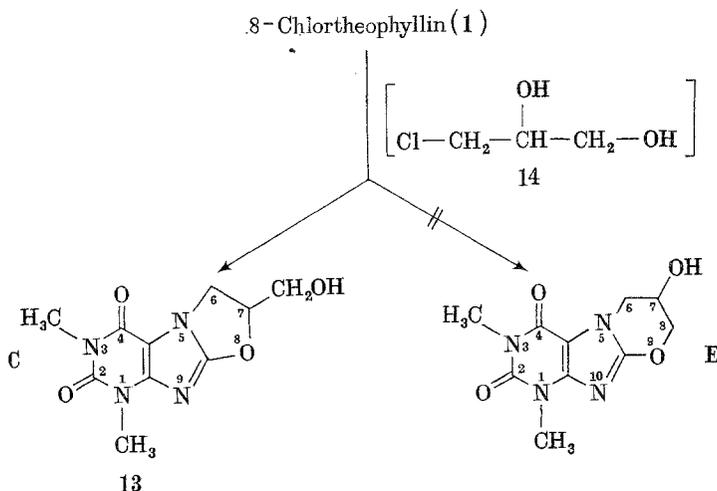
Abb. 4. ¹H-NMR-Spektrum von **13** (in DMSO-d₆)

Folgende Beobachtungen sprechen dafür, daß **8** und **9** die Oxazolinstruktur **C** und nicht die isomere Struktur **D** aufweisen: Das Signal eines

Protons ($\tau \sim 4,4$), das der Methingruppe an C-7 zuzuordnen ist, wird bei auffallend tiefem Feld beobachtet (Tab. 2). Eine Erklärung hierfür ergibt sich — unter Voraussetzung der Struktur C — aus der Stellung dieser Gruppierung im Oxazolinring; hier ist C-7 über Sauerstoff mit dem Imidazolring verbunden. Bei Vorliegen einer Struktur D sollte eine entsprechende Verschiebung für das Signal einer Methylengruppe beobachtet werden. Die chemische Verschiebung der Protonen der Methylengruppe an N-5 — wie sie bei C vorliegt — der Hexahydro-oxazolopurine 8 und 9 ist derjenigen vergleichbar, die für die entsprechenden Methylenprotonen in Hydroxypropyl-theophyllinen⁹ und auch Epoxypropyl-theophyllin (10) beobachtet wird.

Eine zweifelsfreie Bestätigung einer Struktur C für 8 und 9 konnte anhand der aminolytischen Spaltprodukte erreicht werden⁹.

Die Umsetzung von 8-Chlor-theophyllin (1) mit 1-Chlor-2,3-propandiol (14) in alkalischer Lösung wird von *de Martiis* et al.²² beschrieben. Unter diesen Bedingungen ist unter Ringschluß (zwischen der Seitenkette und C-8 des Puringerüsts) die Bildung zweier isomerer Verbindungen, und zwar eines Hexahydro-oxazolopurins (Struktur C) bzw. eines Hexahydro-oxazinpurins (Struktur E) möglich.



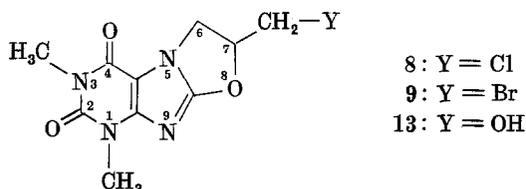
Die kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen des einzigen isolierten Reaktionsprodukts 13* führten zu folgendem Ergebnis: Das Auf-

* Die Darstellung erfolgte nach der von *de Martiis* et al.²² angegebenen Vorschrift.

²² *F. de Martiis, C. Botre und F. Toffoli, Pitture e Vernici [Milano] 41, 257 (1965); Chem. Zbl. 1966, 23—1018.*

treten des Signals eines Protons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 4) bei auffallend tiefem Feld spricht für die Oxazolinstruktur **C** (vgl. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **8** und **9**, Tab. 2). Die beobachtete Aufspaltung (Abb. 4) des Signals des Hydroxylprotons ($\tau = 4,67$) in ein Triplett ($J = 5,5$ Hz) ist nur bei Kopplung mit den Protonen einer benachbarten CH_2 -Gruppe möglich; es muß somit eine Hydroxymethyl-Gruppe als Seitenkette vorliegen; daraus folgt zwangsläufig eine Fünfring-(Oxazolin-)Struktur **C** für **13**.

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Hexahydro-oxazolopurine **8**, **9** und **13**



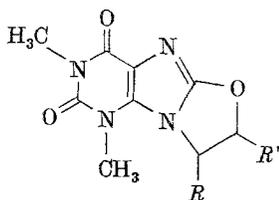
	8	9	13
N—CH ₃ (N-3)	6,67	6,68	6,83
N—CH ₃ (N-1)	6,54	6,54	6,68
CH ₂ (C-6)	5,45/5,66	5,45/5,70	5,61/5,87
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ —H	4,39	4,40	4,46
CH ₂ —Cl	6,09		
CH ₂ —Br		6,29	
CH ₂ —O—			6,20
O—H			4,67
$J_{6,6'}$	10	10	9
$J_{6,7}$	8	8	9
$J_{6',7}$	6,5	6,5	7

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), gegen *TMS* als inneren Standard. Kopplungskonstanten J in Hz. Lösungsmittel: **8** und **9** in CDCl_3 , **13** in Hexadeutero-dimethylsulfoxid.

Die Bildung eines Hexahydro-oxazolopurins der Struktur **D** ist bei der Umsetzung von **1** mit 1-Chlor-2,3-propandiol nicht möglich. Die weitgehende Übereinstimmung des Spektrums von **13** mit denjenigen von **8** und **9** ist folglich ein weiterer Hinweis auf eine Struktur **C** für diese beiden Verbindungen.

Falls bei der Ringschlußreaktion der 8-Halogen-theophylline (**1**, **2**) mit **3** bzw. **7** zum Hexahydro-oxazolopurin die Ringverknüpfung nicht

über N-7, sondern über N-9 des Puringerüsts erfolgen sollte, so würden als Reaktionsprodukte isomere Hexahydro-oxazolopurine der Strukturen **F** und **G** entstehen.



F: $R = \text{H}$, $R' = \text{CH}_2\text{Cl}$ bzw. CH_2Br
 G: $R = \text{CH}_2\text{Cl}$ bzw. CH_2Br , $R' = \text{H}$

Die oben beschriebenen ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen allein erlauben noch keine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen den Strukturen **C** und **F** (dasselbe würde auch für **D** und **G** gelten). Anhand der aminolytischen Spaltprodukte konnten jedoch solche isomeren Strukturen (**F**, **G**) ausgeschlossen werden⁹.

Herrn Dr. *H. Schmid* vom Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft, 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

2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-chlormethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-oxazolo[2,3-f]-purin (8)

a) 8,0 g (27 mMol) 8-Brom-theophyllin-Kalium (**2a**), 24 Std. bei 120° getrocknet, wurden 10 Std. in 80 ml frisch destill. 3-Chlor-1,2-epoxypropan (**3**) unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen auf etwa ein Drittel des Volumens im Vak. und Abkühlen auf Raumtemp. wird der weiße, kristalline Niederschlag abgesaugt, in 30 ml Wasser suspendiert, nach kurzem Rühren abfiltriert und aus Äthanol (Kohle) umkristallisiert. Ausb. 6,0 g (83% d. Th.), Schmp. 204 bis 205° (Kofler-Mikroheiztisch).

b) 2,0 g (7 mMol) 8-Brom-theophyllin (**2**) [getrocknet wie bei a)] wurden in 150 ml frisch destill. **3** 10 Std. unter Rückfluß erhitzt und die klare, hellgelbe Lösung im Vak. zur Trockne eingedampft. Der braun-gelbe Rückstand wurde in 50 ml heißem Äthanol gelöst; nach Abkühlen auf 4° wurde der kristalline Niederschlag abgesaugt. Ausb. 1,3 g (62% d. Th.).

c) Aus 3,0 g (14 mMol) 8-Chlor-theophyllin (**1**) und 150 ml **3**. Isolierung entsprechend b). Ausb. 2,5 g (66% d. Th.).

Die nach a), b) und c) erhaltenen Substanzen sind nach IR-Spektrum, DC und Mischschmp. identisch.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (270,7). Ber. C 44,38, H 4,09, N 20,71, Cl 13,10.
 Gef. C 44,38, H 4,19, N 20,69, Cl 12,83.

Mol.-Gew. Gef. 285 (in Campher, nach *Rast*)

*2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-7-brommethyl-1,2,3,4,6,7-hexahydrooxazolo[2,3-f]-
purin (9)*

a) 5,0 g (17 mMol) 8-Brom-theophyllin-Kalium (**2a**), 24 Stdn. bei 120° getrocknet, wurden 10 Stdn. in 50 ml 3-Brom-1,2-epoxypropan (**7**) am Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung im Vak. wurde der braune, ölige Rückstand in 30 ml sied. Äthanol aufgenommen, 20 ml Wasser zugegeben und auf 4° abgekühlt. Der kristalline Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2,2 g (42% d. Th.), Schmp. 194—195°.

b) 10,0 g (40 mMol) 8-Chlor-theophyllin-Kalium (**1a**) wurden 6 Stdn. in 135 ml **7** unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der braun-gelben Suspension wurde der ölige Rückstand in 120 ml sied. Äthanol/Wasser (2:1) aufgenommen. Aufarbeitung wie unter a). Ausb. 5,0 g (40% d. Th.).

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

$C_{10}H_{11}BrN_4O_3$. Ber. C 38,11, H 3,52, N 17,78.
Gef. C 38,24, H 3,55, N 17,86.