

Synthese und chemisches Verhalten von basischen β -Dialkyl-aminoäthyläthern des 8-Hydroxycoffeins

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von β -Dialkylaminoäthyläthern des 8-Hydroxycoffeins beschrieben. Die Äther erfahren beim Erhitzen eine Umlagerung zu den entsprechenden Harnsäuren und werden durch verdünnte Säuren in 8-Hydroxycoffein gespalten.

Die Mehrzahl der Antihistamine entfaltet als Nebenwirkung einen ermüdenden Effekt, so daß für deren breitere Anwendung eine Beschränkung obliegt. Das Ziel der synthetischen Arbeiten ist nun, Antihistamine aufzubauen, welche frei von der sedativen Nebenwirkung sind. In „Omeril“ konnte durch die Arbeiten von U. HÖRLEIN¹⁾ dieses Ziel erreicht werden. Es war nun interessant, Derivate des Coffeins aufzubauen, in welchen eine für die Antihistaminwirkung verantwortliche Molekülgruppierung dominiert. Zu diesem Zwecke wurde versucht, 8- β -Dialkylaminoäthoxycoffeine aufzubauen. An sich sind 8-Äther des Coffeins schon von E. FISCHER²⁾ und später von R. C. HUSTON und W. F. ALLEN³⁾ synthetisiert worden. Die Methode ist einfach; es werden 8-Halogencoffeine mit Alkoholen bei Gegenwart von Alkalihydroxyden oder Alkalialkoholaten gekocht. Die Übertragung dieser einfachen Arbeitsweise auf β -Dialkylaminoäthanol bereitere allerdings zuerst große Schwierigkeiten, zumal sich hier eine Anzahl von hochschmelzenden Nebenprodukten bildete. Darüber hinaus zeigten sich die 8- β -Dialkylaminoäthoxycoffeine in Wasser sehr leicht löslich (auch in schwachen Mineralsäuren und Alkalien), so daß deren Isolierung Schwierigkeiten bereitete. Am besten erwies es sich, die Umsetzung in Toluol unter milden Bedingungen durchzuführen. Aus 8-Halogencoffein und dem Natriumsalz des β -Dimethylaminoäthanol wurde das 8- β -Di-

¹⁾ U. HÖRLEIN, Chem. Ber. **87**, 466 (1954).

²⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 1785 (1884).

³⁾ W. F. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1356 (1934); vgl. DAS 1 008 300 u. A. P. 2688618.

methylaminoäthoxycoffein (I) erhalten, mit β -Diäthylaminoäthanol das 8- β -Diäthylamino-äthoxycoffein (II), mit β -Piperidinoäthanol das 8- β -Piperidinoäthoxycoffein (VI).

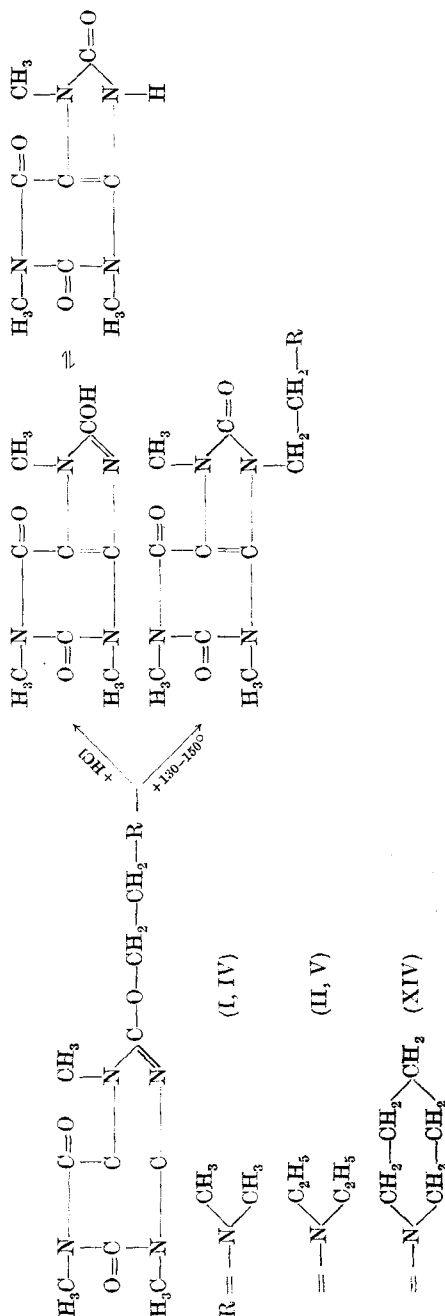
Die neuen Basen wurden durch kurzes Erhitzen mit 10proz. Salzsäure auf dem Wasserbade in 8-Hydroxycoffein (III) gespalten. Durch Erhitzen auf 130–180° C trat eine Umlagerung in Harnsäuren (IV und V) ein. Diese Umlagerung vollzieht sich bei basischen 8-Äthern des Coffeins viel leichter, als bei den 8-Alkyl-äthern. So sind nach H. BILTZ und Mitarb.⁴⁾ Temperaturen von 200–300° C und längeres Erhitzen oder Erhitzen in geschlossenen Rohren⁵⁾ für eine entsprechende (innermolekulare) Umlagerung notwendig.

I und II konnten mit Alkylhalogeniden in die entsprechenden quaternären Basen überführt werden. Sämtliche Verbindungen ergaben die Murexidreaktion.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Darstellung von 8-Dialkylaminoäthoxycoffeinen nur unter relativ milden Bedingungen aus 8-Halogencoffeinen möglich ist. Energische Reaktionsbedingungen, wie mehrstündiges Kochen, führen zu zahlreichen Nebenprodukten, da die 8- β -Dialkylaminoäthoxycoffeine einerseits

⁴⁾ H. BILTZ u. R. STRUFE, [Liebigs Ann. Chem. **413**, 199 (1916/17); H. BILTZ u. F. BERGIUS, Liebigs Ann. Chem. **414**, 54 (1917).

⁵⁾ R. C. HUSTON u. W. F. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1358 (1934).



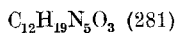
bei erhöhten Temperaturen leicht in Harnsäuren umgelagert, andererseits in 8-Hydroxycoffein umgewandelt werden.

Beschreibung der Versuche

8- β -Dimethylaminoäthoxycoffein (I)

In 25 cm³ β -Dimethylaminoäthanol wurden 0,5 g Natrium zur Auflösung gebracht. Diese Lösung wurde mit 25 cm³ Toluol verdünnt und nun wurden unter Schütteln portionsweise 6 g 8-Bromcoffein (bei Verwendung von 8-Chlorcoffein trat nach jeder Zugabe eine rote, intensive Farbtönung auf, die bald wieder verschwand) eingetragen. Die Farbe wurde rötlichbraun. 8-Bromcoffein ging zum großen Teil in Lösung, auf dem Boden setzte sich ein Niederschlag ab. Nun wurde 40–50 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt, wobei sich Natriumbromid ausschied. Nach Beendigung der Kochzeit wurde vom Niederschlag abgesaugt. Der neue basische Äther (I) schied sich beim Erkalten in farblosen langen Nadeln ab. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde mit dem doppelten Volumen Petroläther versetzt (50 cm³). Nach 6stündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurde abgesaugt; Roh.-Schmp.: 110–114° C, durch Lösen in heißem Toluol und Füllen mit Petroläther, Schmp.: 123–125° C, Ausbeute 4,5 g.

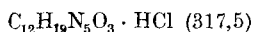
Löslich in Wasser und Alkohol, Toluol und Benzol, unlöslich in Petroläther.



Ber. C 51,28%; H 6,75%; N 24,90%.

Gef. C 51,15%; H 6,71%; N 24,56%.

Hydrochlorid: Durch Lösen in wenig Alkohol, Zusatz von alkoholischer Salzsäure und Verdünnen mit Äther, farblose Nadeln; Schmp.: 185° C.



Ber. N 22,04%.

Gef. N 22,21%.

Aufspaltung zu 8-Hydroxycoffein (III): 0,5 g I wurden in 10 cm³ 10proz. Salzsäure gelöst. Die Lösung wurde auf dem Wasserbade im offenen Kolben erwärmt. Bereits nach 5 Minuten Erhitzen kristallisiert der Kolbeninhalt schlagartig mit schönen langen Nadeln durch. Schmp.: 344–346° C.



Ber. N 26,66%.

Gef. N 26,75%.

Methojodid (VI): 0,5 g I wurden in 4 cm³ abs. Äthanol gelöst und 0,6 Methyljodid (Überschuß) zugesetzt. Nach zwei Stunden begann sich das Methojodid in farblosen Kügelchen abzuscheiden; Schmp.: 231–233° C (unter Zersetzung und Violettfärbung).

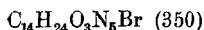
Sehr gut löslich in Wasser; es läßt sich aus wasserhaltigen Alkoholen (90–96proz.) umkristallisieren, kristallisiert aber dann mit einem Mol Wasser und niedrigerem Schmp. von 223–225° C.



Ber. C 36,87%; N 5,20%.

Gef. C 36,78%; N 5,36%.

Äthobromid (VII): Analog wie bei VI aus I und Äthylbromid, kristallisierte erst nach 48stündigem Stehen in langen verfilzten Nadeln. Schmp.: 225–227° C unter Blasenbildung und Rotbraunfärbung.



Ber. N 17,94%.

Gef. N 17,85%.

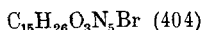
Äthojodid (VIII): Analog wie bei VI aus I und Äthyljodid, jedoch wurde hier noch 20 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt; als nach vier Tagen keine Kristallisation einsetzte, wurde mit Äther verdünnt. Schöne farblose, kugelige Kristalle; Schmp.: 240–242° C.



Ber. N 16,01%.

Gef. N 16,34%.

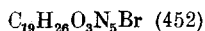
n-Propobromid (IX): Analog wie bei VI aus I und n-Propylbromid und 30 Minuten langes Erwärmen, nach einigen Tagen schön verfilzte farblose Nadeln. Schmp.: 215–217° C unter Zersetzung.



Ber. N 17,32%.

Gef. N 17,15%.

Benzylbromid (X): Analog wie bei VI aus I und Benzylbromid. Nach einigen Tagen kristallisierte IX in verfilzten farblosen Nadeln, Schmp.: 183–185° C, die Kristalle waren hygroskopisch, zogen an der Luft Wasser an, verflüssigten sich und wurden wieder fest; Schmp.: 165–168° C.



Ber. N 15,48%.

Gef. N 15,29%.

8- β -Diäthylaminoäthoxycoffein (II)

Ansatz und Arbeitsweise wie bei I. Nach Beendigung der Kochzeit wurde von den anorganischen Salzen abgesaugt, das Filtrat mit dem doppelten Volumen Petroläther versetzt und mehrere Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Es schieden sich lange verfilzte Nadeln aus, die abgesaugt und auf Ton getrocknet wurden; aus Toluol und Petroläther; Schmp.: 97–99° C.

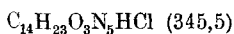
Ausbeute: aus 6 g Bromcoffein, 1,5 g II, nach Eindunsten der Mutterlauge konnte eine weitere Menge erhalten werden, so daß die Gesamtausbeute 2,5 g betrug.



Ber. N 22,65%.

Gef. N 22,47%.

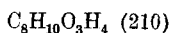
Hydrochlorid: Durch Lösen von II in wenig abs. Alkohol, Zusatz von alkoholischer Salzsäure und Verdünnen mit Äther, schöne farblose, balkenartige Kristalle; Schmp.: 200–203° C, wird bei 220° C wieder fest und schmilzt über 330° C unter Zersetzung.



Ber. N 20,25%.

Gef. N 21,18%.

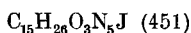
Die Hydrochloride von I wie von II wurden nach Erhitzen über ihren Schmp. wieder fest und schmolzen über 330° C unter Zersetzung. Es handelt sich um eine termische Spaltung der Hydrochloride zu 8-Oxycoffein. Beim schnellen Erhitzen wurde der Schmp. oft nicht wahrgenommen: 0,5 g des Hydrochlorids von I oder II wurden 10 Minuten auf 200° C erhitzt. Es trat eine Schmelze ein, die wieder fest wurde. Nach Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser farblose Nadeln; Schmp.: 344–346° C.



Ber. N 26,66%.

Gef. N 22,54%.

Methojodid (XI): Analog wie VI aus II und Methojodid in abs. Äthanol, nach einigen Stunden begann Kristallisation. Schmp.: 218–220° C; aus wäßrigem Alkohol, Schmp.: 220° C.



Ber. C 39,91%; H 5,76%; N 15,52%.

Gef. C 38,45%; H 6,02%; N 14,85%.

Benzylbromid (XII): Analog wie VI aus II und Benzylbromid. Nach einigen Tagen schöne verfilzte Nadeln. Schmp.: 200–202° C, wurden bei 204° C schlagartig fest und schmolzen bei 260–270° C (Umlagerung in Harnsäurederivat).



Ber. N 14,58%.

Gef. N 14,67%.

1,3,7-Trimethyl-9-(β -dimethylaminoäthyl)-harnsäure (IV)

1 g I wurden in einem offenen Rundkolben langsam auf 150° C erhitzt und 15 Minuten bei einer Temperatur von 150–160° C gelassen. Bei 120° C begann I zu schmelzen. Die Schmelze wurde bei weiterem Erhitzen fest. Nach Beendigung des Erhitzens wurde mit wenig 96proz. heißen Alkohol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierte IV in schönen farblosen, derben Kristallen aus. Schmp.: 256–258° C unter Rotbraunfärbung. IV ist etwas schwerer in 96proz. Alkohol löslich als I, so daß eine gute Trennung von unumgesetzten I möglich ist. Die Umlagerung ist jedoch vollständig. Nur beim längeren Erhitzen über 230° C bildete sich als Hauptumsetzungsprodukt 8-Hydroxycoffein, welches in Alkohol sehr schwer löslich ist und sich gut abtrennen ließ.

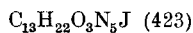


Ber. C 41,23%; N 6,76%; N 24,91%.

Gef. C 41,18%; H 6,54%; N 24,85%.

Hydrochlorid: Durch Lösen von IV in wenig Alkohol und Zusatz von ätherischer Salzsäure. Zunächst fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der beim längeren Stehen derbe Kristalle gab, etwas hygroskopisch. Schmp.: 242–244° C unter Aufschäumen und Braunfärbung.

Methojodid (XIII): Aus IV und Methyljodid analog wie V in abs. Äthanol. Die Kristallbildung setzte rasch ein. Schmp.: 295–297° C.



Ber. C 36,87%; H 5,20%.

Gef. C 37,18%; H 5,31%.

1,3,7-Trimethyl-9-(β -diäthylaminoäthyl)-harnsäure (V)

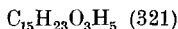
Aus II nach analoger Arbeitsweise und Erhitzen wie bei IV. Es resultierte eine mit Öl durchsetzte Kristallmasse, aus Alkohol, Schmp.: 260° C, wurde aber ab 240–245° C braun.



Ber. N 22,65.

Gef. N 22,45.

8- β -Piperidinoäthoxycoffein (XIV): 0,25 g Natrium wurden in 10 cm³ β -Piperidino-äthanol zur Auflösung gebracht. Die Lösung wurde mit 10 cm³ Toluol verdünnt und 2 g 8-Chlorcoffein wurden portionsweise unter Schütteln eingetragen. Es trat eine schwache Erwärmung auf. Nun wurde noch 30 Minuten auf dem Dampbade unter Rückfluß erhitzt. Es wurde von den anorganischen Salzen heiß abgenutscht, mit etwas Toluol nachgewaschen und das Filtrat mit 30 cm³ Petroläther versetzt. Sofort begannen sich kleine farblose Nadeln abzuscheiden. Schmp.: 118–120° C, aus heißem Toluol und Petroläther, Schmp.: 120–122° C, Ausbeute: etwa 1,8 g, sehr leicht löslich in Alkohol und Wasser. Hydrochlorid etwas hygroskopisch.



Ber. C 56,07%; H 7,16%; N 21,90%.

Gef. C 56,12%; H 7,08%; N 21,94%.

Methojodid (XV): Durch Auflösen von XIV in abs. Alkohol und Zusatz von Methylojodid (25% Überschuß wie berechnet). Das Methojodid schied sich in schönen farblosen Nadeln ab. Schmp.: 213–215° C unter Zersetzung, sehr leicht löslich in Wasser.



Ber. N 14,90%.

Gef. N 15,12%.

Versuche, I, II, IV und V in stabile und in Wasser schwer lösliche Penicillinsalze überzuführen, verliefen negativ. Die Verbindungen ergaben keine kristallisierenden Penicillinsalze.

Es ist jedoch interessant, daß I, II und XIV gut beständige Hydrochloride geben. Haftet jedoch die basische Gruppe direkt an der 8-Stellung des Xanthinringes, wie z. B. in 8-Piperidinocoffein und 8-Anilinocoffein, so sind die Hydrochloride einerseits schwierig darzustellen, andererseits hydrolysieren sie in Wasser, so daß substituierte 8-Aminocoffeine ausfallen. Es scheint, daß der basische Charakter der Verbindungen um so stärker zum Ausdruck kommt, je mehr die basischen Gruppen durch Methylengruppen getrennt von dem Xanthinring entfernt stehen.

Berlin-Zehlendorf, Wiss. Labor. der Asal.

Bei der Redaktion eingegangen am 22. Juli 1957.