

1521. Gustav Ehrhart und Ingeborg Hennig Basisch substituierte Purin-Derivate I *)

Aus den Pharmazeutisch Wissenschaftlichen Laboratorien der *Farbwerke Hoechst AG.*

(Eingegangen am 4. April 1956)

Vor etwa 50 Jahren beschrieb *H. Schultze*¹⁾ die Reaktion von Coffein mit Phenylmagnesium-bromid, die an den Carbonylgruppen in 2- und 6-Stellung eingetreten sein muß, deren Reaktionsprodukt jedoch nicht näher identifiziert worden ist.

Auf der Suche nach einer Darstellungsmethode für das bisher unbekannte 8-Acetyl-coffein (I) haben wir die Einwirkung von Alkyl-Mg-halogeniden auf Coffein-8-carbonsäurenitril (= 8-Cyancoffein) näher studiert, nachdem weder die *Friedel-Crafts*-Reaktion mit Coffein noch die Selendioxyd-Oxydation von Äthyl-coffein zum Erfolg geführt hatten. Das Ziel unserer Synthesen waren Coffein-Derivate, die die Seitenkette des Adrenalins bzw. Ephedrins in 8-Stellung tragen (VIII und X).

Unter milden Reaktionsbedingungen gelingt es tatsächlich, mit etwa 70% Ausbeute 8-Acetyl- bzw. 8-Propionyl-coffein (I bzw. II) zu erhalten, also eine weitere Reaktion der *Grignard*-Verbindung mit den Carbonyl-Gruppen des Coffeinmoleküls auszuschließen.

Die Darstellung von Coffein-8-carbonsäurenitril (vgl. ²⁾), das nicht direkt aus Kaliumcyanid und 8-Halogen-coffein, sondern erst aus dem primär entstandenen Coffeincarbonsäureamid durch Wasserabspaltung erhalten wird, ließ sich durch Verwendung von Phosphoroxychlorid (an Stelle von Phosphorpentoxyd) wesentlich verbessern.

Die erhaltenen Ketone I und II werden in glatter Reaktion mittels Dioxandibromid zu den entsprechenden α -Bromketonen III und IV bromiert. Die Umsetzung von III und IV mit Aminen bereitet infolge der Labilität der entstandenen Aminoketone Schwierigkeiten, jedoch lassen sich die Bromketone mit Al-isopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* zu den entsprechenden α -Oxy- β -brom-alkyl-coffein-Derivaten V und VI hydrieren. Nun gelingt der Austausch des Brom durch Alkylamino-gruppen leicht, wobei die Verbindungen VII bis XI erhalten werden; VIII enthält die Seitenkette des Adrenalins, X diejenige des Ephedrins in 8-Stellung des Coffeinmoleküls. Bei den α -Oxy- β -alkylamino-propyl-coffein-Derivaten X und XI, den „Ephedrinanalogen“, isolierten wir zwei verschieden schmelzende, analysengleiche Verbindungen, bei denen es sich offensichtlich um threo- und erythro-Konfigura-

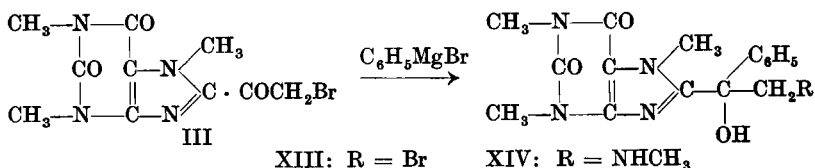
*) Herrn Prof. Dr. v. *Bruchhausen* zum 70. Geburtstag in aufrichtiger Verbundenheit gewidmet.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1744 (1907).

²⁾ *Beilstein*, Bd. 26, S. 574 (4. Auflage).

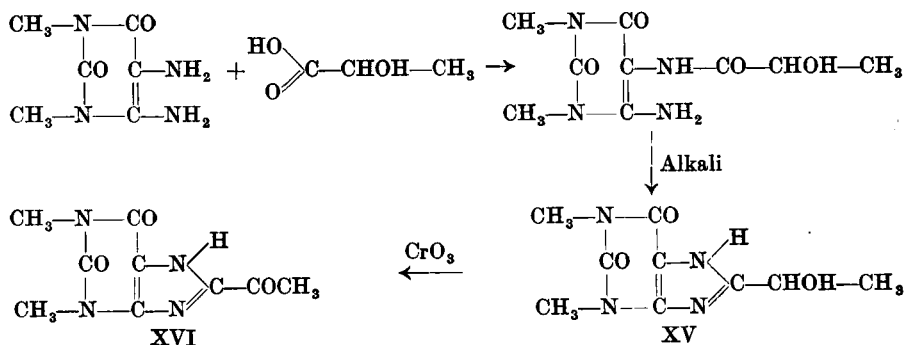
tion handelt; die nähere Untersuchung der sterischen Verhältnisse haben wir zunächst noch unterlassen.

Wenn man auf Bromacetyl-coffein (III) bei tiefen Temperaturen Phenyl-Mg-bromid einwirken läßt, erhält man den tertiären bromierten Alkohol XIII, der mit Methylamin zu XIV reagiert.



Es gelang uns nicht, die entsprechenden Reaktionen bei Theophyllin durchzuführen, da weder das Theophyllin-8-carbonsäurenitril noch das entsprechende Amid in analoger Weise herstellbar ist.

Wir haben deshalb 8-Acetyltheophyllin XVI auf dem im Formelschema ersichtlichen Wege aus Dimethyldiaminouracil und Milchsäure dargestellt (vgl. ³⁾).



Die Methylierung von 8-Acetyltheophyllin (XVI) mit Dimethylsulfat führte zu 8-Acetylcoffein (I), womit eindeutig gesichert werden konnte, daß die oben geschilderte Grignard-Reaktion mit Coffein-8-carbonsäurenitril tatsächlich in 8-Stellung erfolgt und die beiden Carbonylgruppen in 2- und 6-Stellung unverändert geblieben waren.

Über die pharmakologischen Eigenschaften der neuen Coffein- und Theophyllin-Derivate, die zum Teil recht interessant sind, soll an anderer Stelle berichtet werden.

Herrn I. Nubert danken wir für die Hilfe bei der experimentellen Durchführung.

Beschreibung der Versuche

8-Cyancoffein (vgl. ²⁾)

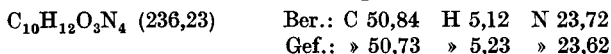
700 g Coffein-8-carbonsäureamid werden mit der vierfachen Menge Phosphoroxychlorid mehrere Stunden bis zur klaren Lösung am Rückfluß erhitzt. Nach einstündigem weiteren Sieden wird das überschüssige Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand auf

³⁾ *Frdl.* 9, 1014 (1911).

Eis gegossen. Es werden 481 g 8-Cyancoffein (75% d. Th.) als Rohprodukt erhalten, die aus Dimethylformamid umkristallisiert werden. F 151°.

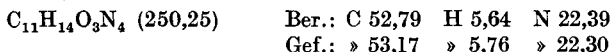
8-Acetylcoffein (I)

Zu einer *Grignard*-Lösung, hergestellt aus 15 g Magnesium, 180 g Methyljodid und 100 ccm Äther, werden 90 g Coffein-8-carbonsäurenitril, in 300 ccm absolutem Benzol in der Wärme gelöst, innerhalb 30 Minuten tropfenweise unter Rühren bei einer Innentemperatur von 15–20° gegeben. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch langsam auf Eis gegossen und nach beendeter Zersetzung der Magnesiumverbindung mit wäßriger Salzsäure (1 : 1) auf pH 5–6 gebracht. Nach Absaugen und Trocknen werden 63 g 8-Acetylcoffein erhalten (65% d. Th.), die aus Acetonitril umkristallisiert werden können. Schmelzpunkt 200°.



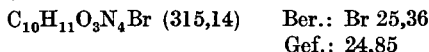
8-Propionylcoffein (II)

90 g Coffein-8-carbonsäurenitril, gelöst in 300 ccm Benzol, werden in der oben beschriebenen Weise mit einer *Grignard*-Lösung, hergestellt aus 15 g Magnesium, 134 g Äthylbromid und 75 ccm Äther, umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird mit 600 ccm Salzsäure (1 : 1) versetzt. Die entstandenen beiden Schichten werden getrennt, die Benzolschicht nach Trocknen im Vakuum eingeengt. Der feste Rückstand, weitgehend bestehend aus 8-(α -Imino-propyl)-coffein neben wenig 8-(α -Oxo-propyl)-coffein wird mit 500 ccm Salzsäure (1:1) 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen, Verdünnen und evtl. Abstumpfen der sauren Lösung kristallisieren 36 g 8-Propionylcoffein aus. F 142–143° (aus Acetonitril).



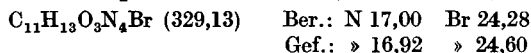
8-Bromacetyl-coffein (III)

215 g 8-Acetylcoffein werden in 850 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Hierzu wird auf einmal eine Lösung von 237 g Dioxan-dibromid⁴⁾ in 420 ccm Eisessig gegeben. Nach 12–15 Minuten Erwärmen auf dem Dampfbad geht die dunkelrote Lösung plötzlich in hellgelb über. Die helle klare Lösung wird noch warm unter starkem Rühren auf etwa 1 kg Eis gegossen. Es kristallisieren 205 g 8-Bromacetyl-coffein aus, F 173° (aus Acetonitril).



8-(α -Brompropionyl)-coffein (IV)

In der für III beschriebenen Weise werden aus 116 g 8-Propionyl-coffein in 200 ccm Eisessig und 116 g Dioxan-dibromid in 200 ccm Eisessig 119 g 8-(α -Brompropionyl)-coffein vom Schmelzpunkt 130° erhalten (aus Acetonitril).



8-(α -Oxyäthyl)-coffein (XII)

56 g 8-Acetylcoffein (I) werden mit 53 g Al-Isopropylat und 600 ccm abs. Isopropanol langsam über eine Kolonne destilliert, bis das Destillat eine negative Acetonprobe mit Dinitrophenylhydrazin liefert (Dauer etwa 8–10 Stunden). Nach weitgehendem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 200 ccm 2n-Salzsäure intensiv durchgerührt. Die saure Lösung (pH 4–5) wird abgesaugt. Es werden 23 g α -Oxyäthyl-

⁴⁾ C. A. 47, 8032 (1953); (Zhur. Obshechi Khim 22, 1594 (1952)).

coffein erhalten, aus der mit Kochsalz gesättigten Mutterlauge kristallisieren über Nacht noch 26 g aus. F 172° (aus Acetonitril).

$C_{10}H_{14}O_3N_4$ (238,24) Ber.: C 50,42 H 5,92 N 23,52
Gef.: » 50,77 » 6,07 » 23,49

8-(α -Oxy- β -bromäthyl)-coffein (V)

In der für XII beschriebenen Weise werden aus 70 g Bromacetyl-coffein, 45 g Al-Isopropylat und 600 ccm abs. Isopropanol 50 g α -Oxy- β -bromäthyl-coffein erhalten, der Rest (etwa 10—15 g) wird durch Ausschütteln mit Methylenchlorid gewonnen. F 185° (aus Acetonitril). Misch-F mit III: 155°.

$C_{10}H_{13}O_3N_4Br$ (317,14) Ber.: Br 25,2 N 17,69
Gef.: » 25,2 » 17,82

8-(α -Oxy- β -bromopropyl)-coffein (VI)

Die Herstellung erfolgt wie bei V. F 136—138° (aus Acetonitril). Misch-F mit IV: 100°.

$C_{11}H_{15}O_3N_4Br$ (331,13) Ber.: Br 24,18
Gef.: 24,50

8-[α -Oxy- β -(methyl-benzylamino)-äthyl]-coffein (VII)

40 g 8-(α -Oxy- β -bromäthyl)-coffein (V) werden mit 32 g Benzylmethylamin und 400 ccm Benzol 3—4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird abgesaugt und das Filtrat zur restlosen Entfernung des Benzylmethylamin-hydrobromids mehrfach mit Wasser durchgeschüttelt. Nach Trocknen der benzolischen Lösung und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand, etwa 42 g Sirup, mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure versetzt und mit Äther das Hydrochlorid des 8-[α -Oxy- β -(benzylmethylamino)-äthyl]-coffein zur Kristallisation gebracht. F 230°.

$C_{18}H_{23}O_3N_5 \cdot HCl$ (393,85) Ber.: N 17,85 HCl 9,30
Gef.: » 17,79 » 9,28

8-(α -Oxy- β -methylaminoäthyl)-coffein (VIII)

Zu 25 g 8-(α -Oxy- β -bromäthyl)-coffein (V) in 250 ccm Alkohol und 100 ccm Methylenchlorid werden 250 ccm wäßrige 30%ige Methylaminlösung gegeben, worauf sofort klare Lösung eintritt. Nach etwa $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen erstarrt das Gemisch zu einem steifen weißen Brei. Nach Absaugen werden 17,5 g VIII erhalten, F 215°. Nach Zugabe der berechneten Menge Salzsäure, Filtration mit Kohle und Einengen der wäßrigen Lösung wird das Hydrochlorid von VIII erhalten, F 225—226°.

Die gleiche Verbindung kann auch durch katalytische Hydrierung (Pd-Mohr) von 8-(α -Oxy- β -methylbenzyl-aminoäthyl)-coffein (VII) erhalten werden.

$C_{11}H_{17}O_3N_5 \cdot HCl$ (303,74) Ber.: N 23,05 HCl 12,00
Gef.: » 22,94 » 12,20

8-(α -Oxy- β -piperidinoäthyl)-coffein (IX)

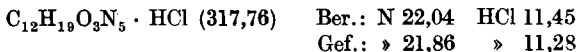
17 g 8-(α -Oxy- β -bromäthyl)-coffein (V), 170 ccm Benzol und 15 g Piperidin werden 2 Stunden am Rückfluß gekocht oder über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Benzols wird mit Wasser versetzt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und der Rückstand wie bei VII in das Hydrochlorid überführt, F 247—248°.

$C_{16}H_{23}O_3N_5 \cdot HCl$ (357,82) Ber.: N 19,58 HCl 10,19
Gef.: » 19,71 » 10,16

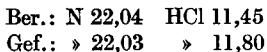
8-(α -Oxy- β -methylaminopropyl)-coffein (X)

25 g 8-(α -Oxy- β -bromopropyl)-coffein (VI), 250 ccm Alkohol, 100 ccm Methylenchlorid und 300 ccm 30%ige wäßrige Methylaminlösung werden über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, und die erhaltene hellgelbe, klare Lösung wird nach Versetzen

mit Wasser mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels werden 17,2 g eines Sirups erhalten, der wie bei VII in das Hydrochlorid überführt wird. F 225°.

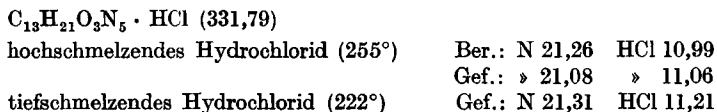


Wird das gleiche Reaktionsgemisch jedoch 2 Stunden auf dem Dampfbad am Rückfluß gekocht und die Aufarbeitung in gleicher Weise durchgeführt, so erhält man das hochschmelzende Hydrochlorid der gleichen Base vom F 272—273°.



8-(α -Oxy- β -dimethylaminopropyl)-coffein (XI)

25 g 8-(α -Oxy- β -brompropyl)-coffein (VI) werden mit 250 ccm Alkohol, 100 ccm Methylenchlorid und 100 ccm 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei X. Nach Zugabe der berechneten Menge 2n-Salzsäure zu dem Sirup, der aus einem Gemisch von threo- und erythro-Base besteht, werden zunächst 4,5 g hochschmelzendes Hydrochlorid (F 255—256°) erhalten. Aus der Mutterlauge werden etwa 10 g des leichter löslichen, tiefer schmelzenden Hydrochlorids (F 222—223°) erhalten.



8-(α -Oxy- α -phenyl- β -bromäthyl)-coffein (XIII)

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 11,4 g Magnesium, 80 ccm Äther und 75 g Brombenzol werden 50 g 8-(Bromacetyl)-coffein (III), in Benzol gelöst, unter Rühren bei 5—10° Innentemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eis gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die Benzolschicht wird abgetrennt, die wäßrige Schicht zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Benzol- und Methylenchloridlösungen nach Trocknen vom Lösungsmittel befreit. Der zurückbleibende helle Sirup kristallisiert nach Verreiben mit Aceton. F 203° (Alkohol).



8-(α -Oxy- α -phenyl- β -methyaminäthyl)-coffein (XIV)

18 g XIII werden mit 200 ccm Alkohol, 100 ccm Methylenchlorid und 200 ccm 30%iger, wäßriger Methylaminlösung 1 Stunde auf dem Dampfbad erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei X. Es werden 10 g des Hydrochlorids von XIV vom F 233° erhalten.



8-(α -Oxyäthyl)-theophyllin (XV) vgl. ³⁾

50 g 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil werden mit 30 g Milchsäure (90%ig) 3—4 Stunden auf 110—120° erhitzt. Nach anfänglicher Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch zunächst dünnflüssig und nach etwa 2 Stunden fest. Die erkaltete Schmelze läßt sich aus Wasser umkristallisieren. Das gereinigte 1,3-Dimethyl-5-lactylamino-4-aminouracil zeigt bis 150° eine Gasentwicklung, wird bei etwa 170° fest und schmilzt dann scharf bei 223° bis 225°.

25 g dieser Verbindung werden mit 50 ccm 30%iger KOH auf dem Dampfbad erhitzt. Nach etwa 10 Minuten entsteht eine klare, gelbe Lösung, nach 30 Minuten beginnt Kristallisation, die nach wenigen Minuten beendet ist. Der entstandene Kristallbrei wird in Wasser heiß gelöst, mit Salzsäure (1 : 1) bis etwa pH 4 angesäuert und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation im Vakuum eingengt. Nach mehrstündigem Stehen in Eis ist die Kristallisation vollständig. Es werden 16 g 8-(α -Oxyäthyl)-theophyllin vom F 204°

bis 205° erhalten (aus Acetonitril), Misch-F mit 1,3-Dimethyl-4,5-diaminouracil 160°, mit 1,3-Dimethyl-4-amino-5-lactylamino-uracil 190°.

$C_9H_{12}O_3N_4 \cdot 1,5 H_2O$ (251,22) Gef.: N 22,01 Ber.: 22,31

8-Acetyl-theophyllin (XVI)

30 g 8-(α -Oxyäthyl)-theophyllin (XV) werden in 600 ccm Eisessig auf dem Dampfbad gelöst und hierzu eine Lösung von 10 g CrO_3 in 50 ccm Eisessig und 30 ccm Wasser innerhalb von 45 Minuten getropft. Die rein grüne Lösung wird im Vakuum eingeeengt, der zum Brei erstarrte Rückstand mit Wasser verrieben und abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von Wasser F 288°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222,10) Ber.: C 48,65 H 4,54 N 25,22
Gef.: » 48,29 » 4,76 » 25,24

2 g 8-Acetyltheophyllin in 30 ccm 2n-NaOH werden mit 5 ccm Dimethylsulfat geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in H_2O suspendiert und mit 2n-HCl behandelt. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril wird 8-Acetyl-coffein vom F 199° erhalten, keine Depression mit der aus Coffein dargestellten Verbindung.

Anschrift: Prof. Dr. G. Ehrhart, Frankfurt/M.-Hoechst, Farbwerke Hoechst A.-G.

1522. Paul Tunmann und Günter Wolf

Über die Glykoside der Wurzeln von *Bryonia dioeca**)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. R. Dietzel

(Eingegangen am 5. April 1956)

Die in der Literatur¹⁾ vorhandenen, sich vielfach widersprechenden Angaben über Glykoside der Wurzeln von *Bryonia dioeca* gaben Anlaß zu einer erneuten Untersuchung der Droge.

Im Gegensatz zu anderen Autoren, die vorwiegend luftgetrocknete Droge verarbeiteten, wurden frische Wurzeln einem fermenthemmenden Prozeß unterworfen, da die von Girardet²⁾ nachgewiesenen Enzyme das Vorhandensein genuiner Glykoside in getrockneter Droge unwahrscheinlich machten. So wurde die zerkleinerte Wurzel mit Ammoniumsulfat und Schwefelwasserstoff stabilisiert und der Preßrückstand nach dem Trocknen zunächst im Perkulationsverfahren mit Petroläther entfettet. Die anschließende Extraktion mit 96%igem Äthanol ergab 3,4% eines ockerfarbenen, sehr bitteren Trockenextraktes, der fein gepulvert in der Soxleth-Apparatur von ätherlöslichen Stoffen befreit wurde. Der in absolutem Äthanol lösliche Anteil des Trockenextraktes wurde einer Bleifällung unterzogen, um die

*) Herrn Prof. Dr. Dr. med. h. c. Friedrich v. Bruchhausen zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Mankowski, Hist. Stud. a. d. Pharmakolog. Inst. d. Univ. Dorpat 1889, II, S. 143; Plange, Schmidt's Jbch. d. Med. 60, 158 (1848); Hahnemann, Chronische Krankheiten I, S. 220; Trautmann, Diss. Leipzig 1825; Orfila, Lehrb. d. Tox. 1854, S. 86; Karsten-Weber, Lehrb. d. Pharmakog. 1948, Verlag Gustav Fischer, Jena, 7. Aufl., S. 383; Vauquelin, Annales d. Chim. 7, 91 (1806); E. Merck, Jber. 35, 44 (1935); Walz, Neues Jahrb. d. Pharm. 9, 65 (1858), 16, 8 (1861); Masson, Journ. d. pharm. e. d. chim. 27, 300 (1893); Silber, Diss. Erlangen 1894; F. B. Power und Ch. W. Moore, J. chem. Soc. (London) 99, 937 (1911); I. Zellner und E. Taschner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 34 (1927); H. Kreitmair und W. Küsemer, Mercks Jahrb. 52, 56 (1938); A. Angeletti und D. Ponte, Gazz. chim. ital. 64, 569 (1934).

²⁾ N. F. Girardet, J. Pharmac. Chim. 7, 30 (1924).