

Journal für praktische Chemie

4. REIHE, BAND 18

OKTOBER 1962

HEFT 3-4, S. 117-236

Synthese von Kaffein-8-äthern

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese neuer 8-Äther des Kaffeins durch Umsatz von 8-Chlor-Kaffein mit sekundären und primären Alkoholen bei Gegenwart von Alkali beschrieben.

Eine Anzahl von 8-Alkyl- und 8-Arylättern des Kaffeins sind zuerst von E. FISCHER¹⁾ beschrieben worden. Später haben R. C. HUSTON und W. F. ALLEN²⁾ weitere 8-Alkyl- und 8-Arylätter des Kaffeins aufgebaut. Das Interesse an diesen Äthern ist größer geworden, als es B. KIHLMAN³⁾ gelang, nachzuweisen, daß 8-Äthoxy-Kaffein im Zellgeschehen eine mitotische Wirkung entfaltet, die auch von anderen Seiten bestätigt worden ist⁴⁾, und neuerdings haben C. T. BAHNER u. Mitarb.⁵⁾ beschrieben, daß 8-(2-Methoxyäthoxy)-Kaffein auf das Wachstum bestimmter Tumore einen hemmenden Einfluß ausübt.

Die allgemeine Synthese zum Aufbau von 8-Alkyl- bzw. Arylättern des Kaffeins geht von 8-Halogen-Kaffeinen und den entsprechenden Alkalialkoholaten aus. Auch wir setzten 8-Chlor-Kaffein mit den Alkalialkoholaten von Phenylmethylcarbinol (I), Phenyläthylcarbinol (II), Pyridin-2-methylcarbinol(III) und Pyridin-4-methyl-carbinol(IV) sowie mit Tetrahydro-furyl-2-methylcarbinol(V) um und erhielten glatt die erwarteten Kaffein-8-äther (I—V). Mit Benzhydrol ist es uns nicht gelungen, eine Verätherung zu erreichen. Dagegen setzten sich Alkylglycole, wie 2-Äthoxy-äthanol, 2-(n)-Propoxy-äthanol und 2-(n)-Butoxy-äthanol glatt um (VI—VIII).

¹⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 1785 (1884).

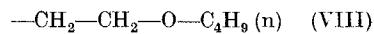
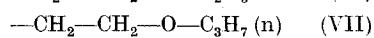
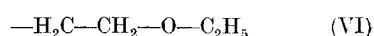
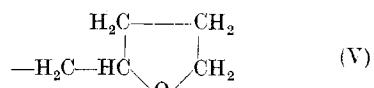
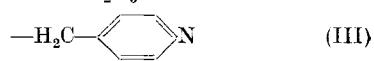
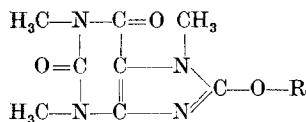
²⁾ R. C. HUSTON u. W. F. ALLEN, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1356, 1858 (1934).

³⁾ B. KIHLMAN, Exptl. Cell Research **1**, 135 (1950); B. KIHLMAN u. J. READ, Hereditas **42**, 487 (1956).

⁴⁾ M. FRACCERO u. P. O. NYMAN, Acta Soc. Med. Upsaliensis **64**, 322 (1959).

⁵⁾ C. F. BAHNER, J. A. DE PAOLO u. H. JONES, J. Amer. chem. Soc. **23**, 1816 (1958).

Die nachfolgenden Formeln geben eine Übersicht der dargestellten Äther:



Die pharmakologische Prüfung ergab, daß sämtliche Substanzen I–VIII giftiger sind als Kaffein. Die DL_{50} beträgt etwa 100 bis 200 mg/kg subcutan pro Maus. Die bekannten Kaffeinwirkungen, wie Herz- oder zentralstimulierende Wirkung, sind in den Verbindungen nicht einmal angedeutet. Auch gegenüber Blutdruck, Kreislauf und Blutbild haben die Verbindungen keinen Einfluß. Dagegen zeigten die Substanzen VI–VIII in Verdünnungen von 1–2000–1 : 10000 eine cytostatische Wirkung auf Krebszellen. Im Vergleichstest mit 8-Äthoxy-Kaffein oder 8-(2-Methoxy-äthoxy)-Kaffein waren die Substanzen etwa 10mal stärker wirksam. Wegen der immerhin geringen Giftigkeit gegenüber bekannten Krebsmitteln dürften die Körper VI–VII ein Interesse finden.

Beschreibung der Versuche

8-[1-Phenyl-äthoxy-(1)]-Kaffein (I)

In 80 cem Phenylmethylcarbinol werden 5 g Natrium unter Erwärmung auf dem Wasserbade gelöst. Daraufhin läßt man auf 60° abkühlen und trägt 40 g gepulvertes 8-Chlor-Kaffein unter Rühren portionsweise ein. Es tritt Erwärmung ein und die Temperatur steigt auf 100°. 8-Chlor-Kaffein geht in Lösung. Man erhitzt nun 30 Min. auf 150°, wobei sich ein dicker Kristallbrei bildet (Kochsalzabscheidung). Man überläßt das Reaktionsgut bei gewöhnlicher Temperatur über Nacht sich selbst. Daraufhin wird der Kristallbrei mit 50–100 cm³ Äther verrieben, dieser wird abdekantiert und der Kristallbrei mit 150 cm³ Wasser versetzt, der vom Kochsalz befreite Kristallbrei wird durch Lösen in

Methanol und Zusatz von Wasser gereinigt; farblose Kristalle. Schmp. 130—132°. Ausbeute 56 g.

$C_{16}H_{18}O_3N_4$ (314,4)	ber. C 61,06 H 5,77 N 17,81
	gef. C 61,14 H 5,70 N 17,92

8-[1-Phenyl-propoxy-(1)]-Kaffein (II)

20 cm³ 1-Phenyl-propanol-(1) werden in 50 cm³ Toluol gelöst. Hierzu werden 1,3 g Natriumdraht gepreßt und dieses durch Erwärmen auf dem Wasserbade in Lösung gebracht. In diese Lösung werden bei gewöhnlicher Temperatur 11 g gepulvertes 8-Chlor-Kaffein unter Rühren eingetragen. Es wird zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt, heiß filtriert. Das Filtrat wird nach Erkalten mit 100 cm³ Petroläther versetzt. Nach einiger Zeit kristallisieren farblose Nadeln aus, welche aus Alkohol—Wasser umkristallisiert bei 168—170° schmelzen, jedoch bereits bei 140° sintern.

$C_{17}H_{20}O_3N_4$ (328,4)	ber. N 17,05 gef. N 17,13
------------------------------	---------------------------

Bemerkung: Versuche, II ohne Verwendung von Toluol als Verdünnungsmittel zu erhalten, ergaben 8-Hydroxy-Kaffein.

8-(Pyridin-4-methoxy)-Kaffein (III)

20 cm³ Pyridin-4-methylcarbinol werden in 100 cm³ Toluol gelöst. In dieser Lösung werden 1,3 g Natrium zur Auflösung gebracht. Es entsteht eine dunkle Suspension. In diese werden 11 g 8-Chlor-Kaffein eingetragen und 2—3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgut färbt sich dunkel und es scheidet sich Kochsalz ab. Man filtriert heiß und versetzt das Filtrat mit 100 cm³ Petroläther, wobei sich ein Öl abscheidet, welches nach einigen Stunden erstarrt, aus Alkohol und Wasser in schönen, strohgelben Nadeln vom Schmp. 153—155°, nochmals aus heißem Wasser umkristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 166—168° erhalten wird. Ausbeute 6 g.

$C_{14}H_{15}O_3N_5$ (301,3)	ber. N 23,23 gef. N 23,28
------------------------------	---------------------------

8-(Pyridin-3-methoxy)-Kaffein (IV)

Aus Pyridin-3-methylcarbinol und 8-Chlor-Kaffein analog wie I. Schmp. 154—156° farblose Kristalle, die jedoch schon bei 136° zu sintern beginnen.

$C_{14}H_{15}O_3N_5$ (301,3)	ber. N 23,23 gef. N 23,15
------------------------------	---------------------------

8-(Tetrahydrofuryl-2-methoxy)-Kaffein (V)

In 20 cm³ Tetrahydrofuryl-2-methanol werden 1,2 g Natrium eingetragen. Durch schwaches Erwärmen (40—50°) auf dem Wasserbade löst sich Natrium auf. Man läßt auf Zimmertemperatur erkalten und trägt 11 g gepulvertes 8-Chlor-Kaffein unter Rühren portionsweise ein, wobei es sich nur teilweise auflöst. Man erhitzt unter Rückfluß auf dem Wasserbade 30 Min., unter Kochsalzbildung und Auftreten einer braunen Farbe verschwindet das eingetragene 8-Chlor-Kaffein. Nach weiteren 30 Min. erfolgt Kristallisation. Man überläßt das Reaktionsgut einige Stunden sich selbst, versetzt dieses dann mit etwa 100 cm³ Wasser, wobei sich ein Öl abscheidet. Diesem Wasser-Öl-Gemisch werden noch 50 cm³ Äther zugesetzt und einige Stunden stehen gelassen. Es fallen farblose Kristalle aus. Aus Alkohol und Wasser umkristallisiert vom Schmp. 134—136°. Ausbeute 10 g.

$C_{13}H_{18}O_4N_4$ (294,3)	ber. C 53,01 H 6,11 N 19,02
	gef. C 52,95 H 6,07 N 19,14

8-(2-Äthoxy-äthoxy)-Kaffein (VI)

In 30 cm³ Äthoxyglycol (= 2-Äthoxy-äthanol) werden 1,3 g Natrium in Lösung gebracht. In diese Lösung werden 11 g 8-Chlor-Kaffein eingetragen und daraufhin wird das Gemisch 1½ Stunde auf 130—150° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird erkalten gelassen und mit 200 cm³ Wasser versetzt. Es scheiden sich farblose Nadeln aus vom Schmp. 120—122° (aus Alkohol). Ausbeute 8 g.

C ₁₂ H ₁₈ O ₄ N ₄	(306,3)	ber. C 47,01 H 5,87 N 18,28
		gef. C 47,08 H 5,90 N 18,31

8-[2-(n)-Propoxy-äthoxy]-Kaffein (VII)

Aus n-Propylglycol(-2-Propoxy-äthanol) und 8-Chlor-Kaffein analog wie VI. Schmp. 98—100° (aus Alkohol und Wasser). Ausbeute 60%.

C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₄	(320,3)	ber. N 17,50 gef. N 17,44
---	---------	---------------------------

8-[2-(n)-Butoxy-äthoxy]-Kaffein (VIII)

In 35 cm³ n-Butylglycol (-2-n-Butoxy-äthanol) werden 1,3 g Natrium in Lösung gebracht. Daraufhin werden 11 g 8-Chlor-Kaffein eingetragen, und das Ganze drei Stunden auf 130—140° erhitzt. Nach Erkalten werden 300 cm³ Wasser zugesetzt, wobei sich ein Öl abscheidet. Man läßt drei Tage bei 0° stehen. Das Öl erstarrt kristallin und kann durch Lösen in Methanol und Zusatz von Wasser bis zur schwachen Trübung umkristallisiert werden; farblose, derbe Kristalle vom Schmp. 82—84°. Ausbeute 7 g.

C ₁₄ H ₂₂ O ₄ N ₄	(334,4)	ber. N 16,74 gef. N 16,62
---	---------	---------------------------

Berlin-Zehlendorf, Privat Laboratorium.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. Dezember 1961.