

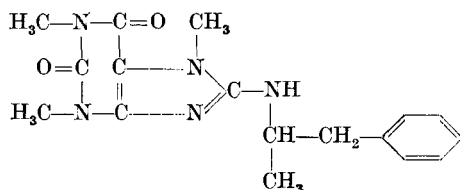
Synthese der optisch aktiven Isomeren von 8-[β -Phenylisopropylamino]-kaffein

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

8-Halogen-kaffeine, wie 8-Chlor- oder 8-Bromkaffein, setzen sich mit D—L- β -Phenylisopropylamin sowie seinen optisch aktiven Isomeren in die entsprechend optisch aktiven 8-[β -Phenylisopropylamino]-kaffeine um.

In 8-Stellung basisch substituierte Kaffeinderivate sind wiederholt beschrieben worden¹⁻⁴). Keine dieser bisher beschriebenen Verbindungen hatte bisher eine gegenüber dem Kaffein überlegene pharmakodynamische Wirksamkeit gezeigt. Im Rahmen unserer Arbeiten über Kaffeinderivate haben wir 8-[β -Phenylisopropylamino]-Kaffein (I) der nachfolgenden Formel⁵) synthetisiert:



Diese Verbindung zeigte sich im Tierversuche 3- bis 5mal weniger giftig als Kaffein und ist auch zentralstimulierend stärker wirksam als Kaffein⁶).

Die Synthese von I verläuft am besten durch Erwärmen von 8-Chlor- oder 8-Brom-Kaffein mit Phenylisopropylamin auf höhere Temperaturen. Bei Verwendung von 8-Brom-Kaffein darf die Temperatur 150° nicht übersteigen, bei Verwendung von 8-Chlor-Kaffein findet die

¹) E. FISCHER, Liebig Ann. Chem. **215**, 553 (1887).

²) L. CRAMER, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 3089 (1854).

³) A. EINHOEN u. E. BAUMEISTER, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 1138 (1898).

⁴) F. F. BLICKE u. H. C. GODT jr., J. Amer. chem. Soc. **76**, 2835 (1954).

⁵) DBP 1085531.

⁶) H. ERBSTÖSSER, Dissertation Jena 1959; Vergleichende pharmakologische Untersuchungen einiger Purinsubstitutionsderivate unter besonderer Berücksichtigung der zentralerregenden und Kreislaufwirkung.

Umsetzung zwischen 150 und 170° statt. Bei Temperaturen über 170 bis 190° tritt Zersetzung ein und man erhält als Zersetzungsprodukt 8-Hydroxy-Kaffein.

Versuche, 8-Amino-Kaffein mit Phenylaceton unter reduktiven Bedingungen mit Edelmetallkatalysatoren und Wasserstoff zu I zu kondensieren, verliefen negativ. Es wurde stets 8-Amino-Kaffein unverändert zurückerhalten.

Die Umsetzung von 8-Chlor- bzw. 8-Brom-Kaffein mit rac. Phenylisopropylamin ergibt rac. I, mit D- β -Phenylisopropylamin D-I, und mit L- β -Phenylisopropylamin L-I.

Beschreibung der Versuche

D,L-8-[β -Phenylisopropylamino]-kaffein (I)

44 g 8-Chlor-kaffein werden mit 44 ml D,L- β -Phenylisopropylamin durchtränkt, durchgerührt und innerhalb 15 bis 20 Minuten langsam unter Rühren auf 140° erhitzt. Das 8-Chlor-kaffein färbt sich anfangs schwach violett und geht langsam in Lösung. Die Temperatur beginnt nun auf 170° zu steigen. Man erhitzt weiterhin 20 bis 30 Minuten auf 160 bis 170°, wobei das Reaktionsgut dickflüssig wird (Farbe gelb). Nach Abkühlen des Reaktionsgutes auf 160 bis 150° hält man diese Temperatur noch 30 bis 40 Minuten bei. Hierauf läßt man zwei Stunden abkühlen, wobei eine dickflüssige, gelbe Reaktionsmasse resultiert. Diese wird mit 70 ml 96proz. Äthanol aufgeköcht und heiß filtriert. Man läßt fünf Stunden stehen und entfernt einen gegebenenfalls entstandenen Niederschlag durch Filtration. Daraufhin verdünnt man mit 20 ml Wasser, wobei eine schwache Trübung eintritt, die wieder verschwindet. Nach 6 bis 12 Stunden ist I in Form farbloser Nadeln auskristallisiert. Man setzt nochmals 10 bis 30 ml Wasser zu und läßt weiter kristallisieren. Daraufhin saugt man die Kristalle ab. Ausbeute 35 g. Durch Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser erhält man weitere Mengen, so daß die Ausbeute etwa 43 g beträgt. Schmp. 172 bis 174°⁷⁾.

I ist löslich in Benzol und Alkohol, unlöslich in Wasser und Äther, in Mineralsäure und Carbonsäurelösungen ist es unter Salzbildung löslich.



ber.: C 62,36; H 6,46; N 21,40;

gef.: C 62,41; H 6,50; N 21,55.

D-8-[β -Phenylisopropylamino]-kaffein (D-I)

44 g 8-Chlor-kaffein (oder die äquivalente Menge 8-Brom-Kaffein) werden mit 44 ml D- β -Phenylisopropylamin analog Beispiel 1 erhitzt. Es resultiert eine dickflüssige, gelbe Reaktionsmasse, die mit 50 ml 96proz. Alkohol aufgenommen wird. Es wird heiß filtriert, sodann werden 15 bis 20 ml Wasser zugesetzt. Das D-8-[β -Phenylisopropylamino]-kaffein kristallisiert innerhalb von drei Stunden vollkommen aus. Ausbeute etwa 46 g. Schmp. 103 bis 105° (wird bei 120° wieder fest und schmilzt dann bei 167—169°). (α)_D²⁰ +

⁷⁾ A. LESPAGNOL u. H. GAUMETON, Bull. Soc. chim. France **1961**, 255, haben diese Verbindung unabhängig von uns später synthetisiert⁸⁾ und geben einen Schmp. von 183° an.

108 (3% in Äthanol). Man kann das Rohprodukt aus Benzol oder zweckmäßiger, wie folgt, aus Alkohol und Wasser umkristallisieren:

40 g des Rohproduktes werden in 50 ml 96proz. Alkohol gelöst. Dazu gibt man 10 ml Wasser und läßt 24 Stunden stehen. Das Reinprodukt kristallisiert in Form farbloser Kugeln aus, die zwischen 100 und 104° schmelzen, bei 120° wieder fest werden und schließlich bei 178 bis 180° endgültig schmelzen. Die Ausbeute beträgt nach der Umkristallisation 35 g.

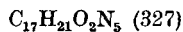


ber.: C 62,36; H 6,46; N 21,40;

gef.: C 62,21; H 6,39; N 21,52.

L-8-[β -Phenylisopropylamino]-kaffein (L-I):

Aus 8-Chlor-kaffein und L- β -Phenylisopropylamin analog wie I. Schmp. 85—87°.
(α)_D²⁰ — 87,5 (2% in Äthanol).



ber.: N 21,40; gef.: N 21,48.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 3. Oktober 1961.