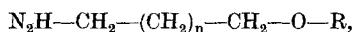


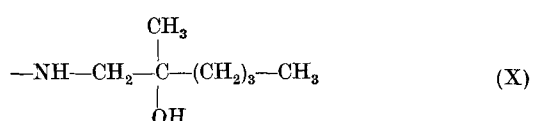
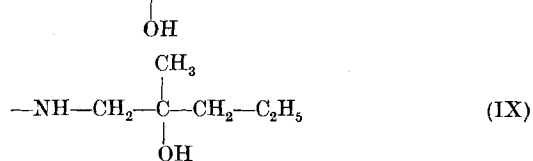
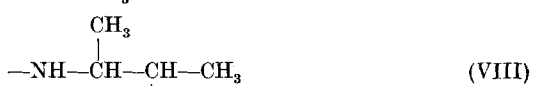
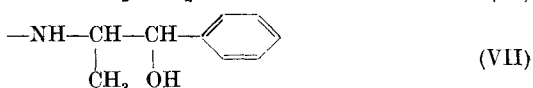
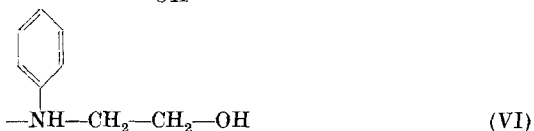
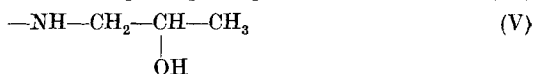
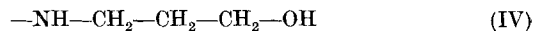
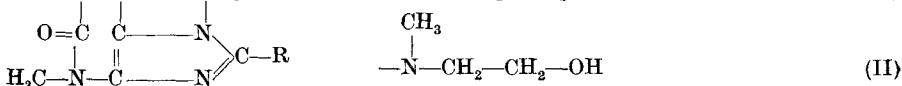
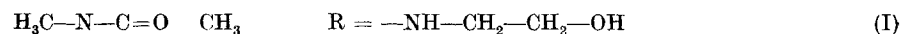
hitzen keine Umsetzung ab; wurde diese Temperatur aber überschritten, so sank die Ausbeute empfindlich und als Hauptprodukt bildete sich 8-Hydroxykaffein.

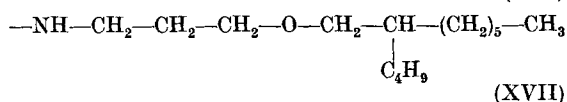
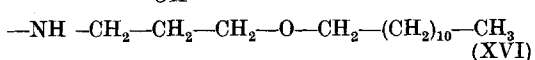
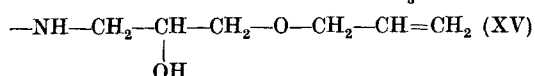
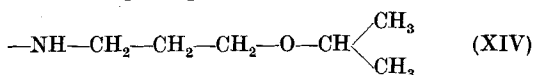
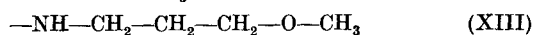
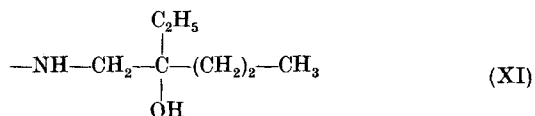
In bestimmten Lösungsmitteln, wie Xylol, Toluol oder n-Propanol, konnte eine Umsetzung durch mehrstündiges Kochen erreicht werden. Die Ausbeuten waren jedoch gering. In Methanol, Äthanol oder Isopropanol oder Benzol konnte keine Umsetzung erreicht werden. Auch verätherte Alkanolamine, in welchen die Hydroxygruppe veräthert war, und zwar folgendem Typ:



$n = 1$ oder 2 , $R = -CH_3$ usw., setzten sich mit 8-Chlor- oder 8-Bromkaffein zu den entsprechenden Derivaten (XIII—XVIII) um.

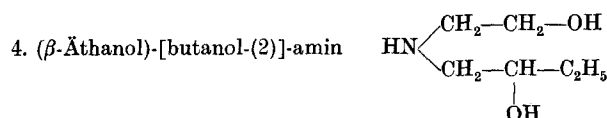
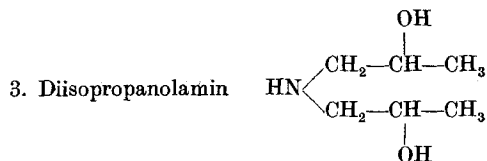
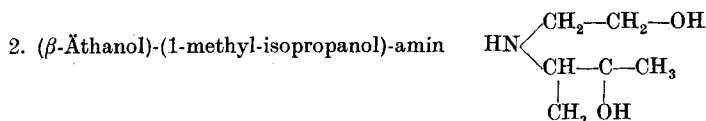
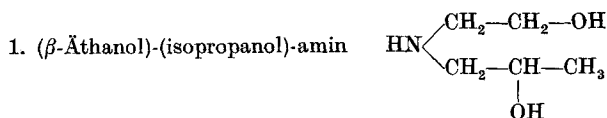
Es werden die einzelnen dargestellten Verbindungen formelmäßig angegeben:

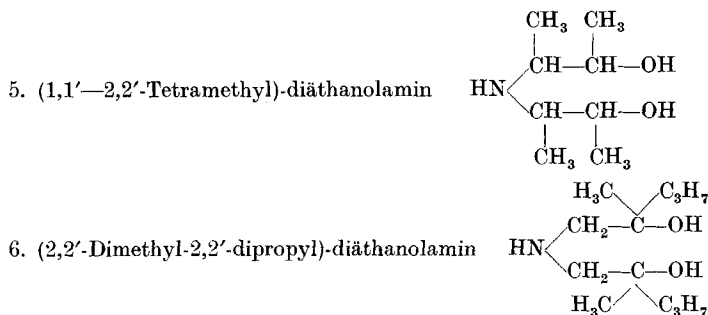




Die Verbindungen XV bis XVII schäumen beim Schütteln in Wasser. Sie zeigen eine gute Waschkraft.

Keine Umsetzung von 8-Chlor- oder 7-Bromkaffein konnte mit Dialkanolaminen, wie β -Diäthanolamin, erzielt werden. Eine jede Gegenwart von 2-Hydroxy-Gruppen in den Alkanolaminen führte stets zur Bildung von 8-Hydroxy-Kaffein. Sobald jedoch in den Dialkanolaminen die eine Hydroxygruppe veräthert war, wie z. B. bei XV, spielt sich die Umsetzung im erwarteten Sinne ab. Folgende Basen wurden für die Umsetzung herangezogen:





Wir variierten die Temperaturen der Umsetzung zwischen 80 bis 150°, erhielten aber unter 80° keine Umsetzung, zwischen 130 und 150° bildete sich jedoch stets nahezu quantitativ 8-Hydroxy-Kaffein. Auch Kochen von 8-Chlor-Kaffein in Alkoholen (wie Isopropanol) oder Toluol mit den Dialkanolaminen ergab stets 8-Hydroxy-Kaffein. Das läßt vermuten, daß sich 8-Halogen-Kaffein mit Dialkanolaminen zu den 8-(β -Dialkanol-amino)-Kaffein-derivaten wohl umsetzt; diese werden aber nicht beständig sein, sondern sich in 8-Hydroxy-Kaffein spalten. Bekanntlich kann man 8-Hydroxy-Kaffein durch längeres Kochen von 8-Chlor- oder Brom-Kaffein mit Alkalien erhalten, eine direkte Hydrolyse von 8-Chlor-Kaffein mit β -Dialkanolaminen erscheint unwahrscheinlich.

Die Umsetzungsprodukte mit Dialkanolaminen hätten erwartungsgemäß wichtige Ausgangsstoffe für die Synthese carcinomstatischer Stoffe ergeben können.

Die dargestellten Kaffein-(8)-alkanolamine lassen sich mit verdünnter Salzsäure längere Zeit erhitzen, ohne daß Zersetzung eintritt. Durch Erwärmen mit Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid wird die Hydroxylgruppe derselben acyliert.

Die pharmakologische Prüfung der Kaffein-(8)-alkanolamine hat ergeben, daß diese zum Teil 3—5mal weniger giftig sind als Kaffein. Einige derselben, wie I und II, haben eine stärkere zentralstimulierende Wirkung als Kaffein. Durch Verlängerung der Seitenkette, wie z. B. bei IV und V, wird die zentralstimulierende Wirkung erheblich vermindert, dieselbe ist in Tierversuchen nur noch angedeutet, jedoch wird die Herzwirkung gegenüber Kaffein verstärkt. Die Verbindungen XII bis XV besitzen kein besonderes pharmakodynamisches Interesse, zeichnen sich jedoch durch starke Schaumkraft aus. Mit IV und V sind bereits klinisch interessante Ergebnisse erzielt worden⁸⁾.

⁸⁾ E. SZIRMAI, Ztsch. ges. inn. Med. u. Grenzgeb. **14**, 733 (1959) Af. T. Dalsgaard-Nielsen, Ugeskrift for Laeger (Dänemark) (Medical Weeekly) **123**, 446 (1961).

Beschreibung der Versuche**8-(β -Hydroxyäthyl)-amino-kaffein (I)**

22 g 8-Chlor-Kaffein werden mit 13 g β -Aminoäthanol eine Stunde auf 130—140° unter Rückfluß erhitzt. Das Chlor-Kaffein geht in Lösung, wobei sich während des Auflösens für kurze Zeit eine rotviolette Farbe bildet, die in eine gelbbraune übergeht. Nach einstündigem Erhitzen wird die leicht bewegliche Schmelze mit 50—70 ml 96proz. Alkohol erneut aufgekocht, heiß filtriert und kristallisieren gelassen; farblose Kristalle, Roh-Schmp. 236—238°, aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, farblose Nadeln, Schmp. 239—241°; Ausbeute etwa 19 g. In heißem Wasser zu 1% löslich, p_H der wäßrigen Lösung 7,0.

$C_{10}H_{15}O_3N_5$ (253,3) ber.: C 47,43; H 5,93; N 27,74;
gef.: C 47,35; H 6,01; N 27,82.

Acetyl-I:

5 g I werden mit 7 ml Acetanhydrid zwei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Abkühlen wird mit 20 ml Wasser verdünnt. Es entsteht eine klare Lösung. Man filtriert und versetzt mit 25proz. Ammoniaklösung bis zum deutlichen Ammoniakgeruch. Nach kurzer Zeit fallen schöne, farblose Nadeln aus, Schmp. 145—147°. Aus Alkohol und Wasser Schmp. 148—150° Ausbeute etwa 5,6 g.

$C_{12}H_{17}O_4N_5$ (295,5) ber.: N 23,73;
gef.: N 23,84.

Propionyl-I:

Aus I und Propionsäureanhydrid analog wie Acetyl-I.

Farblose, derbe Kristalle, Schmp. 114—116° aus Methanol und Wasser.

$C_{13}H_{19}O_4N_5$ (309,5) ber.: N 22,65;
gef.: N 22,73.

8-(β -Hydroxyäthyl)-methylamino-kaffein (II)

22 g 8-Chlor-Kaffein werden mit 15 ml β -Methylaminoäthanol auf dem Wasserbade erhitzt. Die Masse schmilzt und die Temperatur steigt auf 130—140°. Man läßt auf dieser Temperatur noch 15—20 Minuten abkühlen, wobei die Schmelze innerhalb kurzer Zeit erstarrt. Man nimmt mit 80 ml Isopropanol auf, filtriert heiß und läßt das Filtrat erkalten. Farblose Kristalle, Schmp. 156—158°; aus Isopropanol umkristallisiert, Schmp. 158—160°, Ausbeute 23 g. In Wasser zu 8% löslich, p_H der Lösung 6,9.

$C_{11}H_{17}O_3N_5$ (267,3) ber.: C 46,40; H 6,32; N 26,22;
gef.: C 46,29; H 6,29; N 26,35.

Acetyl-II:

Aus II und Acetanhydrid auf dem Wasserbade, farblose Kristalle, Schmp. 224—226°

$C_{13}H_{19}O_4N_5$ (309,4) ber.: N 22,65;
gef.: N 22,69.

8-(β -Hydroxyäthyl)-äthylamino-kaffein (III)

22 g 8-Chlor-Kaffein werden mit 19 g β -Äthylaminoäthanol angeheizt. Es wird langsam erhitzt. Bei 100° bildet sich eine harte Masse, die zwischen 130—150° langsam in eine Schmelze übergeht. Man läßt eine Stunde bei dieser Temperatur, wobei das Reaktionsgut braun wird; man läßt erkalten, die ölige Reaktionsmasse läßt man vier Tage

stehen, nimmt sodann mit Isopropanol auf, entfärbt mit Tierkohle und dampft das Filtrat im Vakuum ein, so daß ein wasserhelles Öl resultiert. Dieses wird in Toluol aufgenommen und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bilden sich farblose Kristalle, die bei 88—90° sintern. Ausbeute 14 g. Sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, in Äther unlöslich, pH der wäßrigen Lösung 7,1.

$C_{12}H_{19}O_3N_5$ (281,5) ber.: C 51,24; H 6,76; N 24,91;
gef.: C 51,31; H 6,74; N 25,15.

8-(β -Hydroxypropyl)-amino-kaffein (IV)

44 g Chlor-Kaffein werden mit 40 g 3-Aminopropanol-(1) unter Rückfluß auf 140 bis 150° erhitzt. Es ist darauf zu achten, daß die Temperatur nicht über 180° steigt. Sobald die Umsetzung beendet ist, die sich zwischen 140 und 160° abspielt, beginnt die Temperatur plötzlich zu steigen, so daß es auch zweckmäßig erscheint, einen größeren Überschuß von 3-Aminopropanol-(1) zu verwenden, wodurch das plötzliche Ansteigen der Temperatur vermieden werden kann. Nach 1—2stündigem Erhitzen wird das klare, viscose Reaktionsgut, welches bisweilen schon beim Abkühlen kristallisiert, mit 100 ml 96proz. Alkohol aufgeköcht, heiß filtriert und kristallisieren gelassen. Rohausbeute: etwa 43 g. Die weiße, etwas klebrige und gelbgefärbte Kristallmasse (Schmp. 218—220°) wurde aus 200 ml heißem Wasser umkristallisiert; farblose, seidig-glänzende, lange Kristallnadeln; Schmp. 224—226°. Ausbeute etwa 40 g, zu 2% in Wasser mit pH 7,0 löslich.

Nach gleichen Gewichtsverhältnissen erhält man das Produkt auch durch 28stündiges Kochen in Xylol.

$C_{11}H_{17}O_3N_5$ (267,4) ber.: C 46,40; H 6,32; N 26,22;
gef.: C 46,22; H 6,30; N 26,41.

Acetyl-IV:

Durch Erwärmen von 5 g IV mit 7 ml Acetanhydrid eine Stunde auf dem Wasserbade, erkalten lassen und Verdünnen mit Wasser: farblose Kristalle, Schmp. 174—176°.

$C_{13}H_{19}O_4N_5$ (309,6) ber.: N 22,65;
gef.: N 22,41.

Propionyl-IV:

Durch Erwärmen von 3 g IV mit 5 ml Propionsäureanhydrid zwei Stunden auf dem Wasserbade; nach Erkalten bilden sich Kristalle, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 172—174°, Ausbeute 3,2 g.

$C_{14}H_{21}O_4N_5$ (323,7) ber.: N 21,67;
gef.: N 21,76.

8-(β -Hydroxypropyl)-amino-kaffein (V)

22 g β -Chlor-Kaffein und 20 g 3-Amino-propanol-(2) werden wie unter IV umgesetzt. Nach Aufarbeitung 17 g Ausbeute; Schmp. 221—222° aus wenig Alkohol, in Alkohol und Wasser (pH 7,1) gut löslich, unlöslich in Äther und Petroläther.

$C_{11}H_{17}O_3N_5$ (267,4) ber.: C 46,40; H 6,32; N 26,22;
gef.: C 46,28; H 6,29; N 26,31.

Acetyl-V:

Aus V und Acetanhydrid: Schmp. 248—250°.

Propionyl-V:

Aus V und Propionsäureanhydrid: Schmp. 180°.

8-(β -Hydroxyäthyl)-phenylamino-kaffein (VI)

22 g Chlor-Kaffein werden mit 26 g β -N-Phenylaminoäthanol in 100 ml n-Butanol oder n-Propanol bei Gegenwart von 0,5 g KBr 15–20 Stunden unter Rückfluß gekocht; sodann wird der Alkohol im Vakuum verdampft und der Rückstand mit heißem Wasser aufgenommen. Nach 3stündigem Stehen werden die Kristalle abgesaugt und aus Äthanol und Toluol umkristallisiert. Schmp. 177–178°. Die wäßrigen Lösungen und die Kristalle färben sich beim Liegen an der Luft rosa. pH der wäßrigen Lösung 7,2. Ausbeute 17 g.

$C_{16}H_{19}O_3N_5$ (329,7) ber.: N 21,27;
gef.: N 21,34.

8-(β -Phenyl- β -hydroxyisopropyl)-amino-kaffein (VII)

13 g 8-Brom-Kaffein und 15 g d,l-Norephedrin als freie Base werden im Rundkolben unter Rückfluß auf 170° Innentemperatur erhitzt. Es tritt eine dickflüssige Schmelze ein; nach zweistündigem Erhitzen wird die Schmelze mit Wasser angefeuchtet, wobei das bromwasserstoffsäure Norephedrin in Lösung geht, während sich das neue Produkt in Ölform abscheidet. Das Öl wird mit 30 ml 96proz. Äthanol aufgenommen. Nach einigen Stunden bilden sich schöne, farblose, quaderförmige Kristalle. Schmp. 208–210°; nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol oder Lösen in Toluol und Zusatz von Petroläther, Schmp. 210–212°, in 2 n-Salzsäure löslich, wird durch Zusatz von Alkalien wieder gefällt, in Wasser zu 3% löslich, pH der wäßrigen Lösung 7,0. Ausbeute 14 g.

$C_{17}H_{21}O_3N_5$ (343,7) ber.: C 59,47; H 6,12; N 20,41;
gef.: C 59,29; H 6,07; N 20,54.

Acetyl-VII:

Durch Erhitzen von VII mit Essigsäureanhydrid: Schmp. 90–92°.

$C_{19}H_{23}O_4N_5$ (385,8) ber.: N 18,18;
gef.: N 18,32.

8-(α -Methyl- β -oxypropyl)-amino-kaffein (VIII)

11 g Chlor-Kaffein werden mit 10 ml 3-Amino-butanol-(2) zwei Stunden auf 140–160° unter Rückfluß erhitzt. Nach fünf Minuten geht 8-Chlor-Kaffein in Lösung; das Reaktionsgut wird nach weiterem Erhitzen (15 Minuten) dunkler. Nach zwei Stunden resultiert eine dunkle Reaktionsmasse, die mit 96proz. Alkohol ausgekocht wird und aus der sich nach mehreren Tagen Kristalle abscheiden, die aus wenig Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert werden. Schmp. 216–218°. Ausbeute etwa 8 g.

$C_{12}H_{19}O_3N_5$ (281,6) ber.: N 24,91;
gef.: N 25,13.

Acetyl-VIII:

Aus VIII und Acetanhydrid auf dem Wasserbade. Nach Erkalten farblose Nadeln, Schmp. 206–208°.

$C_{14}H_{21}O_4N_5$ (323,7) ber.: N 21,67;
gef.: N 21,56.

8-(β -Methyl- β -hydroxyamyl)-amino-kaffein (IX)

6,5 g 8-Chlor-Kaffein und 8 ml 1-Amino-2-methyl-pentanol-(2) werden 10 bis 15 Minuten auf 120–130° erhitzt. Es tritt eine violette Färbung des Reaktionsgutes ein und es bildet sich eine homogene Lösung. Die Temperatur wird auf 160–170° gesteigert und bei dieser

Temperatur noch 30 Minuten belassen. Das gelbbraune Reaktionsgut erstarrt beim Abkühlen zu Kristallen, die mit 30 ml 96proz. Äthanol ausgekocht werden, wobei sich ein dicker, farbloser Kristallbrei bildet. Schmp. 200—204°; aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 221—223°, in Alkohol zu 0,1% mit pH 7 Wasser ziemlich schwer löslich. Ausbeute etwa 5 g.

$C_{14}H_{23}O_3N_5$ (309,4) ber.: N 22,65;
gef.: N 22,71.

8-(β -Methyl- β -hydroxyhexyl)-amino-kaffein (X)

Analog wie IX aus 8-Chlor-Kaffein und 1-Amino-2-methyl-hexanol-(2). Schmp. 215—217°, Ausbeute 70%.

$C_{15}H_{25}O_3N_5$ (323,5) ber.: N 21,67;
gef.: N 21,74.

8-(β -Äthyl- β -hydroxyamyl)-amino-kaffein (XI)

Analog wie IX aus 8-Chlor-Koffein und 1-Amino-2-äthyl-pentanol-(2). Schmp. 198—200°, Ausbeute 65%.

$C_{12}H_{15}O_3N_5$ (323,6) ber.: N 21,67;
gef.: N 21,59.

8-(α,β -Dimethyl- β -hydroxyäthyl)-amino-kaffein (XII)

22 g 8-Chlor-Kaffein werden mit 20 ml 1,2-Dimethyläthanolamin-[= 1,2-Dimethyl-1-amino-äthanol-(2)] auf 140° erhitzt. Es geht alles in Lösung, daraufhin wird langsam innerhalb von 15 Minuten auf 160—170° erhitzt. Man läßt weitere 15 Minuten auf dieser Temperatur und läßt die Schmelze abkühlen (wird jedoch die Temperatur rasch von 140 auf 160° gesteigert, so setzt eine zu lebhaftete Umsetzung ein, die Temperatur steigt über 200° und der Kolbeninhalt erstarrt. Die Hauptmenge stellt 8-Hydroxy-Kaffein dar). Nach Abkühlen bildet die Schmelze eine ölige Masse, die nun mit 50 ml Äthanol aufgeköcht wird. Nach Erkalten bilden sich kugelige Kristalle, die abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen werden.

In Alkoholen gut löslich, schwer löslich in Benzol und Toluol, in Wasser zu 8% löslich, unlöslich in Äther. Schmp. 173—175°; Ausbeute 15 g.

$C_{12}H_{19}O_3N_5$ (281,4) ber.: N 24,91;
gef.: N 25,05.

Acetylderivat:

Durch Erwärmen von 2 g XII mit 4 ml Acetanhydrid eine Stunde auf dem Wasserbade, Verdünnen mit Äther und einige Tage stehen lassen: farblose Kristalle, Schmp. 96—98°.

$C_{14}H_{21}O_4N_5$ (323,5) ber.: N 21,67;
gef.: N 21,82.

8-(γ -Methoxypropyl)-amino-kaffein (XIII)

33 g 8-Chlor-Kaffein und 36 ml 3-Methoxy-propylamin-(1) werden auf 120° erhitzt. 8-Chlor-Kaffein geht langsam innerhalb 15 Minuten mit schwach rosavioletter Farbe in Lösung. Die Farbe wird gelbbraun. Nach 20 Minuten beginnt die Temperatur auf 140° zu steigen. Es wird noch weiter 20 Minuten auf 140° gehalten und das gelbe Reaktionsprodukt abgekühlt, das bei 100° zu einer weißen Kristallmasse erstarrt, die aus 120 ml

96proz. Äthanol umkristallisiert wird; farblose Nadeln vom Schmp. 178—180°, in Wasser sehr gut löslich (zu 40%), pH = 7,1. Ausbeute 31 g.

Durch Zusatz von 40proz. Kalilauge in die wäßrige Lösung läßt sich die neue Base zuerst als Öl fällen, das alsbald erstarrt. Schmp. 178—180° (aus Alkohol).

$C_{12}H_{19}O_3N_5$ (281,3) ber.: C 51,21; H 6,76; N 24,91;

gef.: C 51,09; H 6,74; N 25,02.

α -(γ -Isopropoxypropyl)-amino-kaffein (XIV)

Aus 11 g 8-Chlor-Kaffein und 12 ml 3-Isopropoxypropylamin-(1) analog wie XIII. Farblose in Wasser zu 20% lösliche Nadeln, Schmp. 180—182°.

$C_{14}H_{23}O_3N_5$ (309,4) ber.: N 22,65;

gef.: N 22,51.

8-(γ -Allyloxy- β -hydroxypropyl)-amino-kaffein (XV)

11 g 8-Chlor-Kaffein werden mit 12 ml 3-Allyloxy-2-hydroxy-propylamin-(1) langsam auf 130—140° erhitzt. Es geht alles in Lösung, die Lösung färbt sich zuerst rotviolett und wird später dunkler. Nach 60 Minuten langem Erhitzen wird mit 30 ml Alkohol aufgenommen. Nach mehreren Tagen bilden sich gelbbraun gefärbte, Kristalle vom Roh-Schmp. 125—135°, aus wenig Wasser lange, seidige, farblose Nadeln vom Schmp. 159 bis 160°. Ausbeute etwa 9 g; in Wasser zu 5—8% löslich, pH der wäßrigen Lösung 7,0.

Die Umsetzung erfolgt auch durch 40 Stunden langes Kochen der Komponenten in n-Propanol oder Toluol.

$C_{14}H_{21}O_4N_5$ (323,4) ber.: N 21,67;

gef.: N 21,75.

8-(γ -Lauryloxypropyl)-amino-kaffein (XVI)

11 g Chlor-Kaffein und 30 g 3-Lauryloxypropylamin-(1) werden zuerst 15 Minuten auf 120—140° erhitzt, daraufhin steigt die Temperatur rasch auf 170°, wobei alles in Lösung geht.

Nach 30 Minuten weiterem Erhitzen läßt man abkühlen. Die Schmelze erstarrt zum farblosen Kristallbrei, dieser wird aus 150 ml 96proz. Äthanol umkristallisiert. Fettartige, glänzende, farblose Kristalle, die bei 100° sintern und bei 123—128° schmelzen; in Wasser kaum löslich. Ausbeute: etwa 12 g; die wäßrig-alkoholischen Lösungen schäumen sehr stark.

$C_{23}H_{41}O_3N_5$ (435,4) ber.: N 16,09;

gef.: N 16,21.

γ [γ -(2'-Butyloctyl)-oxypropyl]-amino-kaffein (XVII)

Analog wie XVI aus 8-Chlor-Kaffein und 3-(α -Butyl-octyl)-oxypropyl-amin-1: nadelartige, farblose Kristalle, die sich bei 130° verändern und zwischen 160 und 170° schmelzen. In Wasser nur wenig löslich, die verdünnten Lösungen schäumen stark.

$C_{23}H_{41}O_3N_5$ (435,3) ber.: N 16,09;

gef.: N 16,26.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 10. November 1961.