

# Synthese von Kaffeiно-(8)-alkylen-diaminen

VON JOSEF KLOSA

## Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von Kaffeiно-(8)-alkylen-diaminen aus 8-Chlor- oder -Brom-Kaffeiно und Alkylen-diaminen sowie durch Umsetzung von 8-( $\beta$ -Chloralkyl)-alkylen-amino- bzw. amino-Kaffeiноen und primären oder sekundären Basen beschrieben.

---

Es sind bisher nur einige wenige Kaffeiно-(8)-alkylen-diamine beschrieben worden. So ist durch Umsatz von 8-Chlor-Kaffeiно mit Äthylen-diamin neben Kaffeiно-(8)-äthylen-diamin das N, N'-Kaffeiно-(8)-äthylen-diamin erhalten worden<sup>1)</sup>. Von R. R. ADAMS und F. C. WHITMOOR<sup>2)</sup> sind eine Anzahl Dialkylen-amino-alkylen-amino-purine synthetisiert worden und neuerdings werden von J. H. BURKHALTER u. D. R. DILL<sup>3)</sup> eine Reihe weiterer beschrieben.

Die genannten Autoren führten die Synthese durch Umsatz entsprechender Halogenpurine mit geeigneten Dialkylen-amino-alkylen-aminen durch.

Wir gingen zur Synthese von zwei Wegen aus:

1. Es wurde 8-Chlor-Kaffeiно mit Dialkylen-aminoalkylen-aminen bei bestimmten Temperaturen umgesetzt. An Stelle von 8-Chlor-Kaffeiно läßt sich auch 8-Brom-Kaffeiно verwenden, jedoch ist hier dann stets eine um etwa 19 bis 20° tiefere Temperatur als bei Verwendung von 8-Chlor-Kaffeiно zu wählen. Ein jedes von uns angewendetes Dialkylen-aminoalkylen-amin verlangt für die Umsetzung bestimmte Temperaturintervalle; oberhalb dieser kritischen Temperatur erhält man zahlreiche Zersetzungsprodukte, unter denen 8-Hydroxy-Kaffeiно vorherrscht; unterhalb dieser Temperatur findet keine Umsetzung statt. Die Umsetzung spielt sich bereits im Molverhältnis 1 : 1 ab; wobei die abgespaltene Halogenwasserstoffsäure sofort gebunden wird, so daß man die Hydrochloride bzw. Hydrobromide der Kaffeiно-(8)-alkylen-diamine erhält. Man kann jedoch von den Alkylen-diaminen auch einen 1–1½fachen Überschuß für die Umsetzung verwenden.

---

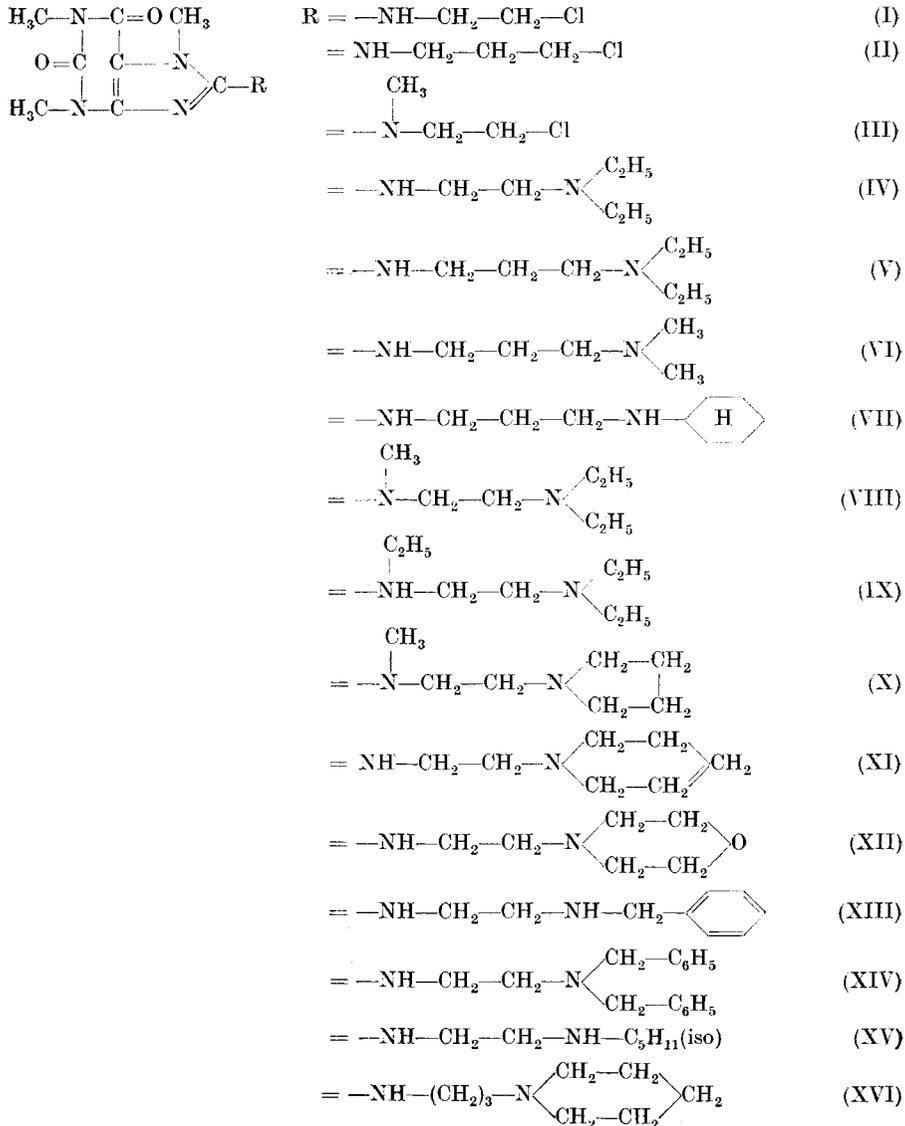
<sup>1)</sup> DRP 142896.

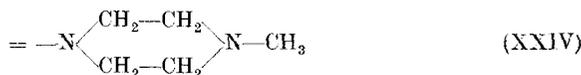
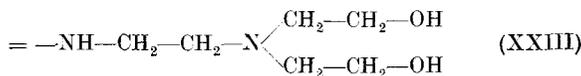
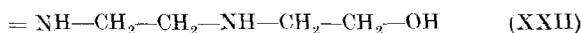
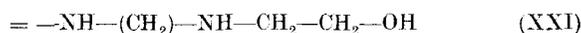
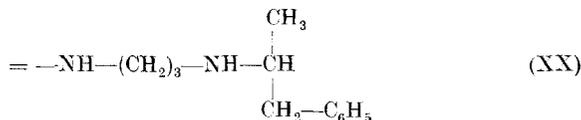
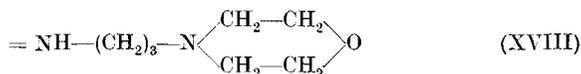
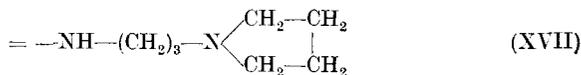
<sup>2)</sup> R. R. ADAMS u. F. C. WHITMOOR, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1271 (1944).

<sup>3)</sup> J. H. BURKHALTER u. D. R. DILL, J. Amer. pharmac. Soc. **48**, 190 (1959).

2. Der zweite Weg geht von 8-( $\beta$ -Chlor-äthyl- bzw. 8-Chlor-propyl)-alkylamino- bzw. -amino-Kaffeinen und primären oder sekundären Basen aus, welche entweder direkt ohne Lösungsmittel oder in alkoholischen Lösungen umgesetzt werden. Dieser zweite Weg gestattet, eine Vielzahl von neuen Derivaten aufzubauen, da einfache primäre oder sekundäre Basen leichter zugänglich sind als Alkyldiamine.

Die nachstehenden Formeln geben einen Überblick über die dargestellten Verbindungen:





I wurde durch Umsatz von 8-( $\beta$ -Hydroxy-äthyl)-amino-Kaffein, II durch Umsatz von 8-( $\gamma$ -Hydroxy-propyl)-amino-Kaffein und III durch Umsatz von 8-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-methylamino-Kaffein mit Thionylchlorid erhalten. Die Verbindung V soll<sup>2)</sup> durch längeres Erhitzen (20 Stunden) auf 200° bereits erhalten worden sein. Wir konnten jedoch bei Erhitzen auf 200° über 5 bis 7 Stunden nur Zersetzungsprodukte fassen, wobei Salze zwischen 8-Hydroxo-Kaffein und Alkylendiaminen gefaßt worden sind. Eines dieser Salze (XXV) zeigte einen Schmelzpunkt, welcher der Substanz V ähnlich ist, so daß man annehmen muß, daß unsere dargestellte Verbindung V vorher noch nicht beschrieben worden ist.

Die dargestellten Kaffeiino-8-alkylendiamine sind in Wasser sehr leicht löslich; pH der Lösung liegt allerdings zwischen 8–10, mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, bilden sie nur einbasische Salze, die praktisch in Wasser mit neutraler Reaktion sehr leicht löslich sind.

Nur VII und XII bilden ein Dihydrochlorid, die in Wasser mit saurer Reaktion löslich sind.

Die pharmakodynamische Prüfung hat ergeben, daß die neuen Körper bemerkenswerte herzkaktive Eigenschaften besitzen, so auch eine stärkere Diurese, wie sie gewöhnlich den Xanthenen zukommt.

## Beschreibung der Versuche

### 8-( $\beta$ -Chloräthyl)-amino-Kaffein (I)

In 10 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid werden portionsweise 10 g 8-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-amino-Kaffein<sup>4)</sup> unter Rühren eingetragen. Es tritt unter Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung Lösung ein. Nachdem alles eingetragen ist, wird noch 20 bis 30 Min. auf dem Wasserbade erhitzt, so daß alles zu einem Kristallbrei erstarrt. Hierauf wird die Masse mit Benzol verrührt und nochmals mit Benzol unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Absaugen des Benzols wird dieselbe getrocknet und aus heißem Methanol umkristallisiert. Schöne, farblose Nadeln; Schmp. 225–227°, Ausbeute etwa 11 g.

$C_{10}H_{14}O_2N_5Cl$ (271,8)	ber. C 44,27 H 5,14 N 25,73
	gef. C 44,31 H 5,12 N 25,63.

### 8-( $\gamma$ -Chlorpropyl)-amino-Kaffein (II)

50 g 8-( $\gamma$ -Hydroxy-propyl)-amino-Kaffein<sup>4)</sup> werden portionsweise unter Rühren in 100 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid eingetragen. Unter Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung und Erwärmung (es soll darauf geachtet werden, daß Temperatur nicht über 50° steigt) erfolgt die Chlorierung. Nachdem alles eingetragen ist, wird noch kurze Zeit auf dem Wasserbade erhitzt. Es erstarrt alles zu einem dicken Kristallbrei. Dieser wird mit Benzol ausgekocht, filtriert und aus Alkohol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 210 bis 212°, unlöslich in Wasser, schwerlöslich in Alkohol; Ausbeute etwa 55 g.

$C_{11}H_{16}O_2N_5Cl$ (285,9)	ber. C 46,15 H 5,59 N 24,12
	gef. C 46,01 H 5,59 N 24,35.

### 8-( $\beta$ -Chlor-äthyl)-methylamino-Kaffein (III)

40 g 8-( $\beta$ -Hydroxy-äthyl)-methylamino-Kaffein<sup>4)</sup> werden in 40 cm<sup>3</sup> Thionylchlorid portionsweise eingetragen. Unter starker Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung löst sich alles auf. Nach Beendigung der Eintragung wird noch ein bis zwei Stunden das Reaktionsgut sich selbst überlassen, dann vorsichtig in 500 cm<sup>3</sup> Eiswasser eingetragen. Es löst sich alles auf; durch Neutralisieren mit verdünntem Ammoniakwasser fällt III in schneeweißen Kristallen aus, die aus Alkohol umkristallisiert werden können.

$C_{11}H_{16}O_2N_5Cl$ (285,9)	ber. C 46,15 H 5,59 N 24,12
	gef. C 46,03 H 5,58 N 24,05.

### N,N-Diäthylamino-N'-[Kaffeino-(8)]-amino-äthylendiamin (IV)

22 g  $\beta$ -Chlor-Kaffein und 23 cm<sup>3</sup> N,N-Diäthyläthylendiamin werden miteinander verrieben. Daraufhin wird unter Rückfluß zuerst auf 140–145° erhitzt. Die Masse wird dünnflüssig und alles 8-Chlor-Kaffein geht in Lösung. Nach 20 Minuten weiterem Erhitzen steigt die Temperatur auf 150–170°. Nun wird darauf geachtet, daß die Temperatur nicht höher steigt, und noch 20 Min. weiter erhitzt. Es wird abkühlen gelassen und die nun fest gewordene Reaktionsmasse wird mit Alkohol ausgekocht, erkalten gelassen und abgesaugt. Die Kristalle werden in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Salzsäure versetzt, sodann mit dem doppelten Volumen Äther versetzt. Das salzsaure Salz kristallisiert aus; Schmp. 288–290°, sintert aber schon bei 250°.

Ausbeute etwa 80%.

<sup>4)</sup> J. KLOSA, J. prakt. Chem. (im Druck).

Sehr leicht löslich in Wasser, läßt sich aus wenig heißem Alkohol und Fällern mit Äther umlösen.

$C_{14}H_{24}O_2N_6 \cdot HCl$  (344,6) ber. C 48,83 H 7,27 N 24,42  
gef. C 48,95 H 7,19 N 24,60.

Freie Base: Durch Lösen des Hydrochlorids in Wasser, stark Alkalisieren mit Natronlauge, Ausschütteln der öligen Fällung mit Benzol, Trocknen des Benzols mit geglühtem Natriumsulfat, Abdampfen des Benzols und Umkristallisieren durch Lösen in Benzol und Fällern mit Petroläther, farblose Kristalle, Schmp. 186–188°.

Methobromid: Durch Lösen der freien Base in Alkohol und Zusatz von Methylbromid farblose Kristalle, Schmp. 230°.

$C_{15}H_{27}O_2N_6Br$  (403,4) ber. N 20,84 gef. N 20,98.

### N,N-Diäthyl-N'-[Kaffei-no-(8)]-propylendiamin (V)

44 g  $\beta$ -Chlor-Kaffein werden mit 42 cm<sup>3</sup> N,N-Diäthylpropylendiamin übergossen. Die Masse trinkt sich durch und bleibt weiß. Daraufhin wird langsam auf dem Öl- oder Sandbade unter Rühren auf 150° erhitzt. Es löst sich alles mit gelber Farbe auf. Nach einigen weiteren Minuten steigt die Temperatur plötzlich unter Aufschäumen auf 160 bis 170°. Die Heizquelle wird abgestellt und die Temperatur nicht mehr weiter erhöht. Das Reaktionsprodukt erstarrt nach einigen Minuten zu einer Kristallmasse. Die Aufarbeitung kann wie folgt durchgeführt werden:

a) Die Kristallmasse wird mit der zweifachen Menge 96proz. Äthanol aufgeköcht, heiß filtriert und das Filtrat wird mit zweifacher Menge Äther versetzt. Kristalle, die bis 160° sintern und bei 220° glatt schmelzen. Umlösen aus wenig heißem Alkohol und Zusatz von Äther. Sinterung ab 160°, bei 222–224° klare Schmelze.

b) Das Reaktionsgut wird in Wasser gelöst und mit Natronlauge stark alkalisch gemacht. Es scheidet sich ein Öl ab, welches mit Benzol ausgeschüttelt wird. Nach Trocknen und Verdampfen des Benzols erhält man eine Kristallmasse, die mit Petroläther verrieben wird; schöne, farblose Kristalle, die in Wasser sehr leicht löslich sind.

Umkristallisation: Lösen in heißem Benzol oder Toluol und Zusatz von Petroläther. Schmp. 158–160°.

Hydrochlorid: Lösen in Alkohol, Zusatz von Äther und daraufhin bis zur Trübung alkoholische Salzsäure. Es scheidet sich zuerst ein Öl ab, welches kristallin erstarrt. Sinterung ab 140–160°, wird bei 163° wieder fest und schmilzt bei 222–224°. Ausbeute 80%.

Von R. A. ADAMS und F. C. WHITMOOR<sup>2)</sup> wird für das Hydrochlorid ein Schmp. von 229–231° angegeben; die freie Base sowie weitere Derivate hiervon werden nicht beschrieben.

V läßt sich auch aus II und Diäthylamin analog XVI erhalten. Ausbeute 70%.

Das Hydrochlorid ist etwas hygroskopisch. Bei zweijährigem Aufbewahren in verschlossenen Flaschen werden die Kristalle stark feucht, beim Liegen an der Luft zersetzte sich das Hydrochlorid schon nach 20 Tagen.

$C_{15}H_{26}O_2N_6 \cdot HCl$  (358,6) ber. C 50,28 H 7,54 N 23,46  
gef. C 50,17 H 7,59 N 23,55.

Methobromid: Durch Lösen der freien Base in Alkohol und Zusatz von Methylbromid und Stehenlassen, farblose Blätter; Schmp. 226°.

$C_{16}H_{29}O_2N_6Br$  (417) ber. N 20,14 gef. N 20,22.

Methojodid: Aus der freien Base von V in Aceton und Methyljodid durch 30 Minuten langes Erwärmen auf dem Wasserbade, farblose Kristalle; Schmp. 244—246° (aus Methanol).

$C_{16}H_{29}O_2N_6 \cdot J$  (464) ber. N 18,10 gef. N 18,23.

### N,N-Dimethyl-N'-[Kaffeino-(8)]-propylendiamin (VI)

22 g  $\beta$ -Chlor-Kaffein und 22 cm<sup>3</sup> N,N-Dimethyl-propylendiamin werden im Ölbade langsam auf 150° erhitzt. Nun wird innerhalb 30 Minuten die Temperatur auf 160° bis 165° gesteigert. Daraufhin wird abkühlen gelassen. Die zähe, gelbe Masse erstarrt glasig, wird in Wasser gelöst und mit Natronlauge stark alkalisch gemacht, daraufhin mit Benzol durchgeschüttelt. Es bilden sich drei Schichten: eine wäßrig-alkoholische, eine Ölschicht und eine Benzolschicht. Die wäßrig-alkoholische Schicht wird im Scheidetrichter entfernt und die Öl- und Benzolschicht wird auf 5—8° abgekühlt und gerührt. Die Ölschicht erstarrt und wird von Benzol abgesaugt und getrocknet.

Aus Benzol und Petroläther farblose Kristalle von Schmp. 173—175°, sehr leicht löslich in Wasser.

Hydrochlorid: Lösen in wenig Alkohol, Zusatz von Äther und daraufhin Zusatz von alkoholischer Salzsäure bis zur Trübung. Es fällt zuerst ein öl- und gummiartiger Ausfall aus, der allmählich in schönen Kristallen erstarrt; Schmp. 268—270° (aus Alkohol und Äther) Ausbeute etwa 75—80%.

$C_{13}H_{22}O_2N_6 \cdot HCl$  (314,8) ber. C 49,52 H 7,30 N 26,66  
gef. C 49,41 H 7,38 N 26,83.

### N-Cyclohexyl-N'-[Kaffeino-(8)]-propylendiamin (VII)

22 g 8-Chlor-Kaffein und 20 cm<sup>3</sup> N-Cyclohexylpropylendiamin werden im Ölbade auf 150° erhitzt. Wird die Temperatur erreicht, dann setzt die Reaktion ein und die Temperatur steigt auf 180°, wobei sich alles löst. Es wird nun 20 Minuten auf 170—185° gehalten, wobei eine klare, gelbe Schmelze entsteht. Nun wird die Heizquelle abgestellt und wenn das Reaktionsgut auf 100° abgekühlt ist, wird es mit 200 ml 96proz. Alkohol versetzt und die Reaktionsmasse aufgeköcht. Es wird heiß filtriert und über Nacht kristallisieren gelassen. Nun wird abgesaugt und die etwas öltartigen und hygroskopischen Kristalle werden ohne Trocknen erneut in etwas heißem Alkohol gelöst; nach Erkalten schöne, farblose Blättchen vom Schmp. 240—242°. Das Monohydrochlorid ist leicht löslich in Wasser mit neutraler Reaktion: pH 7—7,2. Werden diese Kristalle in Wasser gelöst und alkalisch gemacht, so fällt die freie Base als Öl aus, welches in Benzol aufgenommen wird; die Benzollösung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und verdampft; Rückstand Kristalle, Roh-Schmp. 105—107°, die aus heißem Benzol unter Fällung mit Petroläther gereinigt werden, farblose Nadeln vom Schmp. 136—138°.

$C_{17}H_{28}O_2N_6$  (348,3) ber. N 24,14 gef. N 24,26.

Diese Base bilden neben einem Monohydrochlorid auch ein Dihydrochlorid. Das Dihydrochlorid wird erhalten durch Lösen der Base in wenig Alkohol, Zusatz der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure, wobei das Dihydrochlorid sofort in Blättchen kri-

stallisiert; Schmp. 240°; es ist in heißem Alkohol sehr schwer löslich, in Wasser spielend leicht löslich; pH 3—4.

Das Monohydrochlorid wird stets erhalten, wenn das Rohprodukt VII mit Alkohol ausgekocht wird; Roh-Schmp. 236—238°, aus Alkohol und Äther umkristallisiert Schmp. 240—242°; es ist in Alkohol leichter löslich als das Dihydrochlorid.

### N-Methyl-N-[Kaffeiно-(8)]-N'-N'-diäthyläthylendiamin (VIII)

Analog wie VII aus 8-Brom-Kaffein und N-Methyl-N',N'-diäthyl-äthylendiamin; freie Base Schmp. 145—147°.

$C_{15}H_{26}O_2N_6$  (322,3) ber. N 26,09 gef. N 26,23.

### N-Äthyl-N-[Kaffeiно-(8)]-N'-N'-diäthyläthylendiamin (IX)

Analog wie VII aus 8-Chlor-Kaffein und N-Äthyl-N',N'-diäthyl-äthylendiamin; Schmp. 138—140°, freie Base aus Benzol und Petroläther gereinigt.

$C_{16}H_{28}O_2N_6$  (336,4) ber. N 25,00 gef. N 25,16.

### N-Methyl-N-[Kaffeiно-(8)]-N'-pyrrolidino-äthylendiamin (X)

28 g III werden mit 10 cm<sup>3</sup> Pyrrolidin und 8 g wasserfreiem Kalicarbonat in 250 ml 96proz. Äthylalkohol 5—6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß und engt Alkohol durch Destillation auf die Hälfte ein. Aus dem Filtrat scheiden sich farblose Kristalle aus, die durch Lösen in heißem Benzol und Zusatz von Petroläther gereinigt werden können. Ausbeute: 22 g. Schmp. 70—72°.

$C_{15}H_{24}O_2N_6$  (320,3) ber. N 26,25 gef. N 26,32.

### N-Piperidino-N'-[Kaffeiно-(8)]-äthylendiamin (XI)

0,1 Mol I wurden mit 0,2 Mol Piperazin in 40 ml Äthanol 8 Stunden unter Rückfluß gekocht, sodann werden nach drei Stunden langem Stehen die Kristalle abgesaugt, in Wasser gelöst und mit Natronlauge stark alkalisch gemacht; es fällt ein Öl aus, das bald kristallin wird; es läßt sich umkristallisieren; Schmp. 198—200° (aus Alkohol).

Ausbeute 75%.

Hydrochlorid: Durch Lösen in Alkohol und Zusatz von alkoholischer Salzsäure und Fällern mit Äther schöne, farblose Kristalle. Dieses Hydrochlorid sintert bei 178—180° wird wieder fest, schmilzt bei 225—227°, wird wieder fest und schmilzt bei 268° unter Zersetzung.

$C_{15}H_{24}O_2N_6$  (320,3) ber. C 56,25 H 7,50 N 26,25  
gef. C 56,33 H 7,44 N 26,09.

### N-Morpholino-N'-[Kaffeiно-(8)]-äthylendiamin (XII)

Aus I und Morpholin analog XII. Freie Base: farblose Kristalle vom Schmp. 181 bis 183° (aus Alkohol).

Monohydrochlorid: Schmp. 220—222°.

Dihydrochlorid: Durch Zusatz eines Überschusses von alkoholischer Salzsäure in die Lösung der freien Base in Alkohol. Schmp. sintert bei 170°, wird wieder fest bei 180° und schmilzt bei 247—249° unter Zersetzung.

$C_{14}H_{22}O_3N_6$  (322,3) ber. N 26,09 gef. N 26,14.

**N-Benzyl-N'-[Kaffeino-(8)]-äthylendiamin (XIII)**

Aus I und Benzylamin analog XII.

Hydrochlorid: Schmp. 228—230°.

Freie Base ist ölig und kann nicht zur Kristallisation gebracht werden.

$C_{17}H_{22}O_2N_6 \cdot HCl$  (378,6) ber. N 22,22 gef. N 22,36.

**N-Dibenzyl-N'-[Kaffeino-(8)]-äthylendiamin (XIV)**

Aus I und Dibenzylamin analog XII. Ausbeute 80%.

Hydrochlorid: Schmp. 195—197° farblose Kristalle, aus Alkohol und Äther.

$C_{24}H_{28}O_2N_6 \cdot HCl$  (508) ber. N 16,53 gef. N 16,50.

**N-Isoamyl-N'-[Kaffeino-(8)]-äthylendiamin (XV)**

Aus I und Isoamylamin analog XII. Ausbeute 60%.

Hydrochlorid: 223—225° farblose Nadeln aus Alkohol und Äther.

$C_{15}H_{26}O_2N_6 \cdot HCl$  (358,7) ber. N 23,46 gef. N 23,29.

**N-Piperidino-N'-[(Kaffeino-(8))-propylendiamin (XVI)**

4 g II werden mit der berechneten Menge Piperidin (1,6 g) in 30 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol 4 Stunden gekocht. Es löst sich alles auf. Nach weiteren 4 Stunden fällt Piperidinohydrochlorid aus, welches abgesaugt wird. Die Mutterlauge wird bis auf 10 cm<sup>3</sup> eingedampft und mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, hierauf wird mit 33proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht, wobei sich ein Öl abscheidet, welches nach kurzem Stehen im Eisschrank zu Kristallen erstarrt; Roh-Schmp. 165—167°; aus heißem Benzol und Zusatz von Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 173—175°. Ausbeute etwa 75%.

$C_{16}H_{26}O_2N_6$  (334,3) ber. C 57,48 H 7,78 N 25,15  
gef. C 57,53 H 7,70 N 25,23.

**N-Pyrrolidino-N'-[Kaffeino-(8)]-propylendiamin (XVII)**

5,6 g II und 1,5 g (= etwa 2 cm<sup>3</sup>) Pyrrolidin werden in 25 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol bis 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es löst sich alles langsam unter gelber Farbe auf. Nach 2 Stunden langem Kochen ist klare Lösung eingetreten. Nach Beendigung der Kochzeit wird 24 Stunden stehen gelassen, wobei kugelige, farblose Kristalle ausfallen; Roh-Schmp. 138—140°. Diese werden abfiltriert, die Mutterlauge auf die Hälfte eingedampft und stark alkalisch gemacht. Es scheidet sich ein schwer bewegliches Öl ab, das bei Stehen in der Kälte erstarrt. Schmp. 173—175°, aus heißem Benzol und Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 184—186°. Ausbeute etwa 80%.

$C_{15}H_{24}O_2N_6$  (320,3) ber. N 26,25 gef. N 26,32.

**N-Morpholino-N'-[Kaffeino-(8)]-propylendiamin (XVIII)**

Aus I und Morpholin analog XVII. Ausbeute 65%.

Schmp. 165—167°, als freie Base, farblose Nadeln, aus Benzol und Petroläther.

$C_{15}H_{24}O_3N_6$  (336,3) ber. N 25,00 gef. N 25,20.

**N-Phenyl-N'-[Kaffeiно-(8)]-propylendiamin (XIX)**

28 g I, 10 cm<sup>3</sup> Anilin und 8 g wasserfreies Kalicarbonat werden in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol 5 bis 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Von dem anorganischen Salzgemisch wird nach Beendigung der Kochzeit heiß filtriert. Aus dem Filtrat scheiden sich nach 10 Stunden Stehen schöne, farblose Kristalle ab, die aus Alkohol umkristallisiert werden können. Schmp. 159–161°. Ausbeute etwa 80%.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> (341,4) ber. N 24,63 gef. N 24,55.

**N-[Kaffeiно-(8)]-N'[phenyl-isopropyl-(2)]-propylendiamin (XX)**

14 g II werden mit 13 cm<sup>3</sup> d,l-Phenylisopropylamin in 100 cm<sup>3</sup> 96proz. Alkohol gekocht. Es entsteht eine klare Lösung. Nach 5 Stunden langem Stehen wird von geringen Verunreinigungen heiß filtriert. Das Filtrat wird weitere 10 Stunden stehen gelassen, wobei schöne, farblose Kristalle ausfallen. Diese werden abgesaugt, mit wenig Wasser verrieben, wieder abgesaugt, getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp. 163–165°. Ausbeute etwa 13 g.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>6</sub> (384,5) ber. N 21,89 gef. N 22,01.

**N-[Kaffeiно-(8)]-N'-[1-hydroxyäthyl]-propylendiamin (XXI)**

11 g 8-Chlor-Kaffein werden mit 8 cm<sup>3</sup> N-Oxyäthyl-propandiamin auf 140–160° erhitzt. Es geht alles in Lösung und die Temperatur steigt auf 180°. Nach 30 Minuten Erhitzen wird das Reaktionsgut immer zähflüssiger. Nach weiteren 10 Minuten Erhitzen wird abkühlen gelassen, die Masse wird mit wenig Alkohol aufgenommen, mit doppeltem Volumen Wasser versetzt. Es entsteht eine klare Lösung, die stark alkalisch gemacht wird; milchiger Ausfall, der nicht in Benzol geht und nach Kühlen zu farblosen Kristallen erstarrt; Schmp. 175–177° (aus wenig Wasser). Ausbeute etwa 8 g.

Dieselbe Verbindung läßt sich mit schlechterer Ausbeute aus N-[Kaffeiно-(8)]-propylendiamin und Äthylenchlorhydrin durch Kochen in Alkohol bei Gegenwart der berechneten Menge Triäthylamin oder Kalicarbonat erhalten.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>6</sub> (296,3) ber. N 28,38 gef. N 28,51.

**N-[Kaffeiно-(8)]-N',N'-bis-(β-hydroxyäthyl)-äthylendiamin (XXIII)**

14 g I werden mit 11 cm<sup>3</sup> Diäthanolamin eine Stunde auf 160–170° erhitzt. Es entsteht eine wasserhelle Schmelze. Nach Beendigung der Erhitzung wurde mit 20 cm<sup>3</sup> 96proz. Alkohol aufgenommen. Nach kurzem Stehen farblose Kristalle; Schmp. 142 bis 144° klar; sehr leicht löslich in Wasser.

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub> (340,3) ber. N 24,70 gef. N 24,75.

**8-[1-Methylpiperazino-(4)]-Kaffein (XXIV)**

11 g 8-Chlor-Kaffein und 10 ml N-Methylpiperazin werden auf 150–170° 30 Minuten erhitzt. Es tritt eine braune Schmelze ein. Es wird erkalten gelassen. Die Schmelze wird mit 50 cm<sup>3</sup> Methanol aufgeköcht. Nach Erkalten wird der Kristallbrei filtriert.

Schmp. 250°, Ausbeute 12 g.

Diese Kristalle werden in 80 ml Wasser gelöst und mit Natronlauge stark alkalisch gemacht, es fällt ein Öl aus, welches nach 4 Stunden Stehen im Eisschrank kristallin erstarrt, Kristalle werden abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen; Roh-

Schmp. 136–138°; aus heißem Toluol und Zusatz von Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 148–150°.

$C_{13}H_{20}O_2N_6$  (292,3) ber. C 53,43 H 6,85 N 28,77  
gef. C 53,40 H 6,87 N 28,73.

Hydrochlorid: Durch Lösen der freien Base in Alkohol und Zusatz der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure sofort kristalliner Ausfall. Durch Zusatz von Äther wird die Kristallisation vervollständigt. Schmp. 344–346° (aus Alkohol).

$C_{13}H_{20}O_2N_6 \cdot HCl$  (328,0) ber. N 25,61 gef. N 25,74.

Methobromid: Durch Lösen der freien Base in Aceton und Zusatz von Methylbromid, fällt sofort aus. Schmp. 315–317° unter Zersetzung (aus Methanol).

$C_{14}H_{23}O_2N_6Br$  (387,4) ber. N 21,71 gef. N 21,64.

Methojodid: Durch Lösen der freien Base in Aceton und Zusatz von Methyljodid, kristallisiert sofort. Schmp. 314–316°.

$C_{14}H_{23}O_2N_6J$  (434,4) ber. N 19,12 gef. N 19,27.

### (8-Oxo-Kaffein)-N,N-diäthylpropylendiamin (XXV)

(Salz zwischen 8-hydroxy-Kaffein und N,N-Diäthylpropylendiamin)

11 g 8-Chlor-Kaffein und 20 cm<sup>3</sup> N,N-Diäthylpropylendiamin werden 7 Stunden in einem Autoklaven auf 200° erhitzt. Man läßt das Reaktionsgut 48 Stunden stehen und saugt die seidigen Kristalle scharf ab, es wird mit wenig Äther nachgewaschen. Die Kristalle werden auf Ton getrocknet und aus wenig Alkohol umkristallisiert. Schmp. ab 226° verkohlen unter Zersetzung bei 250°. Ausbeute 6 g. Aus der Mutterlauge lassen sich nach längerem Stehen noch weitere Mengen erhalten.

$C_{15}H_{27}O_3N_6$  (339,3) ber. N 24,76 gef. N 24,54.

Die Kristalle nehmen an der Luft Wasser an. Das Salz löst sich leicht in Wasser, durch Zusatz von Salzsäure fallen nach kurzer Zeit farblose Kristalle von 8-Hydroxy-Kaffein aus.

Berlin-Zehlendorf, Privat-Laboratorium.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. Dezember 1961.