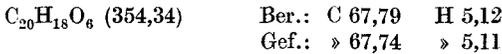


b) Das aus der öligen Form des XXXIV erhaltene XII ergab bei der analogen Behandlung ebenfalls ein öliges Jodmethylat (XXXVb), aus dem jedoch keine kristalline Fraktion abgetrennt werden konnte.

DL-Sesamin und DL-Asarinin

a) 1 g XXXVa wurden in 200 ml Wasser gelöst und mit aus 1 g Silbernitrat hergestelltem Silberoxyd einige Zeit heiß digeriert. Das Filtrat wurde i. V. zur Trockne gebracht und der Rückstand im Metallbad auf 160—170° erhitzt. Nach etwa 20 Minuten ließ die Trimethylaminentwicklung nach, das Abbauprodukt wurde abgekühlt und mit Äther warm digeriert. Der Ätherauszug hinterließ ein Öl, das beim Anreiben mit Äthanol kristallisierte, während der vom Äther nicht gelöste, wesentlich größere Anteil aus dunkelgefärbten, schmierigen Substanzen bestand, die bisher nicht näher untersucht wurden. Das kristallisierte Abbauprodukt wog 0,1 g, es wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert und als DL-Sesamin identifiziert. Weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 123° (*Kofler*), Permanganat-Soda wird erst nach längerem Stehen von der in Azeton gelösten Substanz entfärbt.



Beim *Hofmann*-Abbau mit 50%iger Kalilauge oder beim thermischen Abbau mit Cymol oder Thymol als Lösungsmittel entstanden keine abweichenden Resultate.

b) XXXVb verhielt sich beim analog durchgeführten *Hofmann*-Abbau fast völlig gleichartig. Wieder entstand eine kleine Menge ätherlöslicher Substanz neben größeren Quantitäten nicht in Äther löslicher Schmierien. Die ätherlösliche Fraktion wurde zwecks Reinigung in benzolischer Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei Auftrennung in drei Zonen erfolgte. Die erste, farblose, im U.V. blau fluoreszierende Zone wurde mit Benzol eluiert und kristallisierte zu einem sehr kleinen Anteil im Verlauf mehrerer Tage aus Benzol-Ligroin. Die zweite und die dritte Zone waren gelb gefärbt und konnten bisher nicht kristallisiert werden. Die wenigen erhaltenen Kristalle zeigen einen Schmelzpunkt von 133° (*Kofler*) und dasselbe U.V.-Spektrum wie DL-Sesamin. Es dürfte sich deshalb um DL-Asarinin handeln.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. med. h. c. F. v. Bruchhausen, Braunschweig, Pockelsstraße 4.

1547. Gustav Ehrhart

Basisch substituierte Purin-Derivate II*)

Aus den Pharmazeutisch Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst AG.

(Eingegangen am 30. Oktober 1956)

Das Gebiet der basischen Diphenylalkan-Derivate, über das wir erstmalig in „Liebigs Annalen“⁽¹⁾ berichtet haben, ist in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen und Patente geworden. Alle erdenklichen Abwandlungen des Grundskeletts dieser therapeutisch wertvollen Verbindungsklasse wurden vorgenommen; von uns wie auch in anderen Laboratorien sind verschiedenartige Heterocyclus an die Stelle der Phenylkerne am „zentralen“ Kohlenstoffatom eingeführt worden. Jedoch sind uns keine Arbeiten bekannt, in denen das *Purin*-Gerüst für einen Phenylring gesetzt worden wäre.

*) Herrn Prof. Dr. Winterfeld zum 65. Geburtstag in aufrichtiger Verbundenheit gewidmet.

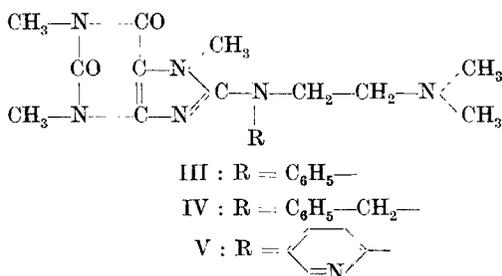
¹⁾ M. Bockmühl und G. Ehrhart, Liebigs Ann. Chem. 561, 52 (1948).

Die meist glatt verlaufende, erstmalig von uns¹⁾ beschriebene Abspaltung des Cyanrestes durch Kochen mit Natriumamid im indifferenten Lösungsmittel gelang hier jedoch nicht.

Wie näher aus dem Versuchsteil zu ersehen ist, haben wir diese Synthese mit verschiedenen Variationen der Substituenten durchgeführt und sind dabei zu pharmakologisch recht interessanten Verbindungen (IIa bis g) gelangt.

Die Umsetzung der Nitrile I mit Alkyl-Mg-halogeniden zu Ketonen ist uns bisher nicht gelungen. Bei schonenden Reaktionsbedingungen wurde das Nitril zurückerhalten, bei energischerer Einwirkung der Grignard-Verbindung traten andersartige Veränderungen des Moleküls ein, die noch nicht näher untersucht wurden (vgl. ³⁾).

In einer anderen Versuchsreihe haben wir Dimethylaminoäthylchlorid mit Purin-Derivaten umgesetzt, die in 8-Stellung eine Aminogruppe tragen. Die Reaktion gelang glatt bei Verwendung von überschüssigem Natriumamid. So wurden aus 8-Anilino-coffein, 8-Benzylamino-coffein sowie 8-[Pyridyl-(2)-amino]-coffein die Verbindungen III, IV und V erhalten.



Das bisher unbekannte 8-[Pyridyl-(2)-amino]-coffein wurde aus 8-Brom-coffein und 2-Aminopyridin dargestellt. (Näheres siehe Versuchsteil.)

Über die pharmakologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Herrn H. Ott bin ich für seine experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

8-[1-Phenyl-3-dimethylaminopropyl-(1)]-coffein (IIa)

In 50 g α -Phenyl- γ -dimethylamino-butyronitril, gelöst in 200 ccm Benzol, werden unter Rühren bei 30° 15 g Natriumamid eingetragen und die Mischung 1 Std. am Rückfluß gekocht. Hierauf trägt man 50 g fein gepulvertes 8-Chlor-coffein bei 30–40° ein und kocht anschließend 1 Std. am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser zersetzt, die benzolische Lösung abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die saure wäßrige Lösung wird mit festem Natriumcarbonat bis zur alkalischen Lösung versetzt, wobei die Base zunächst ölig ausfällt, jedoch bald erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther werden 67 g 8-[1-Phenyl-1-cyan-3-dimethyl-amino-propyl-(1)]-coffein (Ia) vom Schmp. 105–106° erhalten.

50 g dieser Base werden in 200 g 70%iger Schwefelsäure gelöst und 3 Std. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt und mit Natriumcarbonat alkalisch

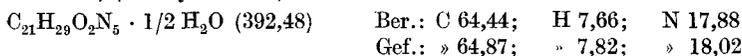
³⁾ H. Schultze, Ber. dtsh. Chem. Ges. 40, 1744 (1907).

gemacht. Die zunächst ölig abgeschiedene Base erstarrt nach kurzer Zeit. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan werden 45 g 8-[1-Phenyl-3-dimethylaminopropyl-(1)]-coffein (IIa) vom Schmp. 114—115° erhalten. Das Hydrochlorid schmilzt bei 222—224°.



8-[Phenyl-3-diäthylaminopropyl-(1)]-coffein (IIb)

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt in analoger Weise aus α -Phenyl- γ -diäthylamino-butyronitril. Schmp. des Nitrils (1b) 91—92° (aus Cyclohexan) Schmp. der Base (IIb) 136—137° (aus Cyclohexan).



8-[1-Phenyl-3-morpholinopropyl-(1)]-coffein (IIc)

Die Darstellung erfolgt in analoger Weise aus α -Phenyl- γ -morpholino-butyronitril. Falls die zunächst ölig anfallenden Basen nicht kristallisieren, werden sie aus der alkalisch-wässrigen Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erstarrt dann der Rückstand nach Verreiben mit wenig Äther. Schmelzpunkt des Nitrils (1c) 174—175° (aus Methanol), Schmelzpunkt der Base (IIc) 166—167° (aus Methanol).



8-[1-Phenyl-3-piperidinopropyl-(1)]-coffein (IId)

Die Darstellung erfolgt in analoger Weise aus α -Phenyl- γ -piperidino-butyronitril. Schmelzpunkt des Nitrils (1d) 149—150° (aus wässrigem Alkohol), Schmelzpunkt des Hydrochlorids der Base (IId): 206—207° (aus Aceton/Äther).



8-[1-m-Methoxyphenyl-3-dimethylaminopropyl-(1)]coffein (IIe)

Die Darstellung erfolgt aus m-Methoxyphenyl-dimethylamino-butyronitril (aus m-Methoxybenzylcyanid und Dimethylaminoäthylchlorid. Kp. 5 mm 160—162°) in analoger Weise. Schmelzpunkt des Nitrils (1e) 117° (aus Methanol/Wasser). Schmelzpunkt der Base (IIe): 211—212°, Hydrochlorid 251—252°.



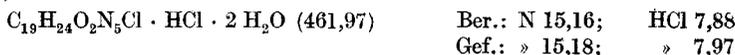
8-[1-m-Methoxyphenyl-3-morpholinopropyl-(1)]-coffein (IIf)

Die Darstellung erfolgt in analoger Weise aus m-Methoxyphenylmorpholino-butyronitril (Kp. 0,8 mm 185—188°). Schmelzpunkt des Nitrils (1f) 146—147° (aus Methanol/Wasser), Schmelzpunkt der Base (IIf) 212—213° (aus Butanol). Hydrochlorid 204—205° (aus Alkohol/Aceton).



8-[1-p-Chlorphenyl-3-dimethylaminopropyl-(1)]-coffein (IIg)

Die Darstellung erfolgt wie oben. Nitril (1g) Schmelzpunkt 99—100° (aus Benzol/Petroläther), Schmelzpunkt der Base (IIg) 130° (aus Butylacetat), Hydrochlorid (2 Kristallwasser) 105—110°.



8-(Dimethylaminoäthyl-phenylamino)-coffein (III)

28,5 g 8-Anilino-coffein werden mit 120 ccm Dimethylformamid und 10 g Natriumamid 45 Min. im Ölbad auf 140—150° erwärmt. Nach Abkühlen werden 13,6 g Dimethylaminoäthylchlorid in 20 ccm Dimethylformamid zugegeben. Nach 4stündigem Erhitzen

im Ölbad auf 140—150° wird das Reaktionsgemisch langsam in Eis gegeben. Es entsteht sofort ein fester Niederschlag. Nach Behandeln mit 2n-HCl hinterbleiben 15 g nicht umgesetztes 8-Anilino-coffein. Die saure Lösung wird mit Pottasche alkalisch gemacht. Das 8-(Dimethylaminoäthyl-phenylamino)-coffein scheidet sich sofort fest ab und schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 162°. Hydrochlorid Schmp. 254—256°.



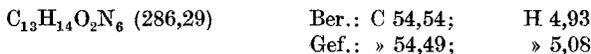
8-[Dimethylaminoäthyl-benzylamino]-coffein (IV)

22 g 8-Benzylamino-coffein werden mit 200 ccm Dimethylformamid, 150 ccm Benzol und 10 g Natriumamid $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Zufügen von 8 g Dimethylaminoäthylechlorid in 20 ccm Benzol bei Zimmertemperatur wird 2 Std. auf 130—140° erhitzt, über Nacht stehen gelassen und dann auf 500 g Eis gegossen. Nach Wasserzusatz wird die benzolische Lösung abgetrennt und die wäßrige Lösung mehrmals mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit 2n-Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrig-saure Lösung wird mit Pottasche alkalisch gemacht und das abgeschiedene Öl wieder in Benzol aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand beim Verreiben mit Petroläther fest. Schmp. 83° (aus Cyclohexan). Hydrochlorid Schmp. 114—116° (aus Methanol/Aceton).



8-(Dimethylaminoäthyl-pyridyl-(2)-amino)-coffein (V)

18,8 g 2-Aminopyridin, 3,9 g Natriumamid und 100 ccm Benzol werden 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Abkühlen werden 27,3 g 8-Bromcoffein eingetragen. Nach 2stündigem Kochen am Rückfluß wird das Gemisch mit Wasser und anschließend mit 2n-HCl versetzt. Nach Trennen der beiden Schichten wird die wäßrige Phase nach Filtration mit Tierkohle mit Pottasche alkalisch gemacht. Das leuchtend gelbe 8-(Pyridyl-(2)-amino)-coffein kann aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 234—235°.



Die Umsetzung von Dimethylaminoäthylechlorid mit der erhaltenen Base erfolgt wie bei 8-(Dimethylaminoäthyl-phenylamino)-coffein beschrieben. Die Base V schmilzt bei 209—211° (aus Alkohol), ihr Chlorhydrat bei 259°.



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

1548. Alfred Dornow und Otto Hahmann

Synthese von 2-Oxy-imidazo-(5',4':2,3)-pyridinen*)

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XII. Mitteilung**)

Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 18. September 1956)

Imidazo-(5',4' : 2,3)-pyridine können als Purinanaloga angesehen werden. Sie unterscheiden sich von diesen durch Ersatz des Pyrimidinanteiles durch einen Pyridinkern. Solche Imidazo-pyridine sind bisher kaum bekannt. Außer dem

*) Herrn Prof. Dr. Dr. med. h.c. *F. v. Bruchhausen* zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

**) XI. Mitteilung: *A. Dornow* und *S. Lüpfer*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 288, 311 (1955).