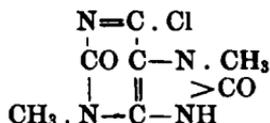


332. Emil Fischer: Synthese des Theobromins.

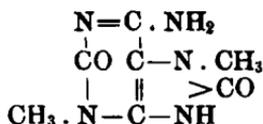
[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

(Eingegangen am 12. Juli.)

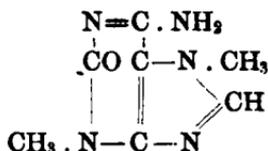
Nachdem die dem Theobromin entsprechende 3.7-Dimethylharnsäure synthetisch erhalten war¹⁾, gewann der Versuch, sie in das Theobromin zurück zu verwandeln und so dessen Synthese zu verwirklichen, ein erhöhtes Interesse. In der That ist es mir auf dem schon früher eingeschlagenen Wege gelungen, dieses Ziel zu erreichen. Bei der Behandlung der 3.7-Dimethylharnsäure mit einem Gemisch von Phosphoroxchlorid und Phosphorpentachlorid entsteht das bereits von mir beschriebene Dimethyldioxychlorpurin²⁾, welchem ich jetzt entsprechend der veränderten Formulierung des Theobromins folgende Structurformel gebe



Durch Erhitzen mit Ammoniak wird dieser Körper in die entsprechende Aminoverbindung



verwandelt. Bei abermaliger Behandlung mit Phosphoroxchlorid wird dann das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht, und es entsteht das 3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-8-chlorpurin, welches durch Reduction in das 3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-purin

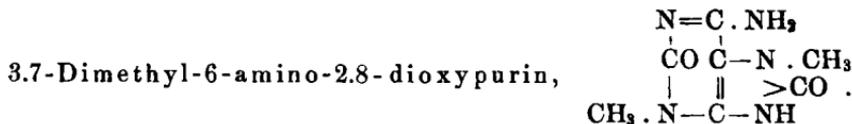


übergeht. Diese Base verliert endlich bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Aminogruppe und es entsteht das Theobromin.

Durch diese Versuche ist aber nicht allein die erste Synthese des Theobromins möglich geworden, sondern auch das entscheidende tatsächliche Material für die Feststellung seiner Structur gewonnen. Denn die eben erwähnten beiden Aminokörper geben bei der Oxy-

¹⁾ Diese Berichte 30, 564.²⁾ Diese Berichte 28, 2486.

ation mit Chlor kein Methylguanidin und unterscheiden sich dadurch scharf von isomeren Verbindungen, welche dem Paraxanthin entsprechen und welche, wie ich später zeigen werde, mit grösster Leichtigkeit unter denselben Bedingungen Guanidin, bezw. Methylguanidin liefern. Diese Beobachtung hat mich zuerst veranlasst, die frühere Annahme bezüglich der Stellung der beiden Methylgruppen im Theobromin aufzugeben und ich kann hier gleich hinzufügen, dass die neue Theobrominformel mit zahlreichen anderen Erfahrungen, welche ich seitdem bei der Synthese des Xanthins, Adenins und Guanins gesammelt habe, in bestem Einklang steht.



Man kann für den Versuch das rohe Dimethyldioxychlorpurin, welches aus der Lösung der 3.7-Dimethylharnsäure in Phosphorchlorid beim Erkalten ausgeschieden ist, direct nach dem Waschen mit Aether und Trocknen bei 100° verwenden.

7 Theile des Präparates werden mit 50 Theilen wässrigem Ammoniak, welches bei 0° gesättigt ist, im geschlossenen Gefäss 3 Stunden auf 130° im Luftbad erhitzt. Die in der Wärme klare Lösung scheidet beim Erkalten eine grosse Menge von Krystallen ab, welche wahrscheinlich das Ammoniak Salz des Aminokörpers sind. Ohne dasselbe zu isoliren, wird die ganze Masse zur Verjagung des freien Ammoniaks eingedampft. Beim Auslaugen des Rückstandes mit kaltem Wasser bleibt die neue Base als grau-grünlich gefärbte Masse zurück. Die Ausbeute beträgt ungefähr 70 pCt. des angewandten Chlorkörpers. Zur Reinigung wird dieselbe in heisser verdünnter Salzsäure gelöst, mit wenig Thierkohle gekocht und in der Wärme durch Natriumacetat gefällt. Sie scheidet sich dabei als krystallinisches, fast farbloses Pulver ab und in der Mutterlauge bleiben nur so geringe Mengen zurück, dass ihre Verarbeitung sich nicht lohnt.

Das so gewonnene Präparat enthält noch eine sehr kleine Menge von Chlor und für die Analyse musste es deshalb in der vierfachen Menge rauchender Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von etwas Jodphosphonium heiss gelöst werden. Dadurch werden die beigemengten Chlorkörper reducirt und in leichter lösliche Producte verwandelt¹⁾. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Jodwasserstoffs wurde end-

¹⁾ Dieses Verfahren habe ich öfters mit bestem Erfolge zur Reinigung von Purinkörpern, welchen kleine Mengen von Halogen- oder Nitro-Verbindungen anhafteten, benutzt. Durch dasselbe gelingt es z. B. am schnellsten, das Xanthin, welches aus Guanin durch salpetrige Säure dargestellt und ziemlich stark gelb ist, farblos zu gewinnen.

lich das Jodhydrat in heissem Wasser gelöst und durch Natriumacetat zerlegt. Nachdem endlich die Base von Neuem in verdünnter Salzsäure gelöst, mit essigsauerm Natrium abgeschieden, mit heissem Wasser gewaschen und bei 115° getrocknet war, gab sie folgende Zahlen.

Analyse: Ber. für $C_7H_9N_5O_2$.

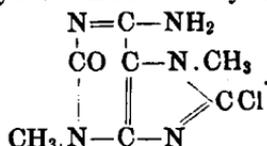
Procente: C 43.07, H 4.61, N 35.89.

Gef. » » 42.62, » 4.80, » 35.81.

Die Base zersetzt sich bei hoher Temperatur, ohne vorher zu schmelzen unter Abscheidung von Kohle. Sie ist selbst in heissem Wasser nahezu unlöslich, auch in siedendem Alkohol löst sie sich sehr wenig und fällt aus der stark concentrirten Flüssigkeit als farbloses, aber nicht deutlich krystallisirtes Pulver aus. Etwas leichter wird sie von heissem Eisessig aufgenommen. Ganz unlöslich ist sie in Chloroform. Mit Mineralsäuren bildet sie beständige Salze. Das Hydrochlorat scheidet sich aus der Lösung der Base in heisser verdünnter Salzsäure beim Erkalten als farbloses krystallinisches Pulver aus. Schöner und schwerer löslich ist das Aurochlorat. Dasselbe krystallisirt aus heisser verdünnter Salzsäure entweder in feinen gelben Nadeln, oder bei langsamer Abscheidung in ziemlich dicken rothen Tafeln.

Am schönsten ist das Sulfat. Es scheidet sich aus der concentrirten Lösung der Base in heisser verdünnter Schwefelsäure allmählich in prächtig ausgebildeten farblosen und durchsichtigen Krystallen ab. Es ist sehr viel leichter löslich, als das Hydrochlorat. Von warmer verdünnter Salpetersäure wird die Base unter starker Gasentwicklung rasch zerstört. In verdünnter Natronlauge löst sie sich sehr leicht. Ist die Flüssigkeit nicht zu verdünnt, so scheidet sich auf Zusatz von starker Natronlauge allmählich das Natriumsalz in der Kälte entweder in feinen, häufig sternförmig verwachsenen Nadelchen, oder in sehr biegsamen, äusserst feinen, fadenförmigen Gebilden ab. Auch in wässrigem Ammoniak löst sich das Dimethylaminodioxypurin besonders in der Wärme leicht auf, wird aber beim Wegkochen des Ammoniaks wieder gefällt.

3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-8-chlorpurin,



Für die Bereitung dieses Körpers ist das Dimethylaminodioxypurin verwendbar, nachdem das Rohproduct einmal in verdünnter Salzsäure gelöst und durch Natriumacetat gefällt ist, da die geringe Menge der dem Präparate anhaftenden Chlorverbindung die Operation nicht stört. Die bei 120° getrocknete und fein gepulverte Substanz wird mit der

10-fachen Menge Phosphoroxychlorid im Rohr 4 Stunden im Oelbad unter häufigem Umschütteln auf 170° erhitzt, wobei schliesslich eine klare braune Lösung entsteht. Beim Erkalten scheidet sich ein Theil der neuen Chlorbase als Hydrochlorat krystallinisch ab. Seine Menge beträgt ungefähr 20 pCt. der angewandten chlorfreien Base. Um den Rest derselben aus der Mutterlauge zu gewinnen, wird diese im Vacuum aus dem Wasserbade verdampft, bis das Phosphoroxychlorid verjagt ist, wobei eine zähe dunkle Masse zurückbleibt. Uebergiesst man sie mit kaltem Wasser, so erwärmt sie sich bald, weshalb es nützlich ist, mässig zu kühlen. Schliesslich entsteht eine dunkelbraune, stark saure Flüssigkeit. Wird dieselbe mit soviel starker Natronlauge versetzt, dass der grösste Theil der Säure abgestumpft ist, so scheidet sich das Hydrochlorat der neuen Base als gelbe krystallinische Masse ab. Man lässt erkalten, filtrirt und wäscht mit wenig kaltem Wasser. Die Mutterlauge wird soweit verdampft, dass das Kochsalz noch eben in Lösung bleibt und giebt dann beim Erkalten eine dritte, aber kleinere Krystallisation des Hydrochlorats. Das rohe, gelb gefärbte Salz löst man in ungefähr 20 Theilen heissem Wasser unter Zusatz von wenig Salzsäure, kocht mit etwas Thierkohle und versetzt das Filtrat mit einem Ueberschuss von Ammoniak. Alsbald beginnt die Krystallisation des Dimethylaminooxychlorpurins, welches nach dem völligen Erkalten filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Die gesammte Ausbeute betrug 70 pCt. des angewandten Dimethylaminodioxypurins. Um die schwach gelb gefärbte Base vollends zu reinigen, wird sie in ungefähr 90 Theilen kochendem Wasser gelöst und mit Thierkohle entfärbt. Aus dem Filtrat scheidet sie sich dann zum grössern Theil in schönen langen Nadeln ab.

Die krystallisirte Base enthält, wenn sie 12 Stunden bei Sommer-temperatur an der Luft gelegen hat, 3 Mol. Krystallwasser, welches vollständig bei 105° entweicht.

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_5OCl + 3H_2O$.

Procente: H_2O 20.19.

Gef. » » 20.03, 19.66.

Die trockne Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_5OCl$.

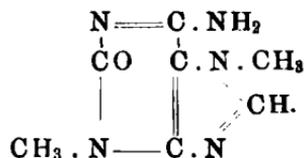
Procente: C 39.34, H 3.75, N 32.79, Cl 16.62.

Gef. » » 39.28, » 3.69, » 32.66, » 16.92.

Die trockne Base zersetzt sich beim Erhitzen, ohne zu schmelzen. Sie ist in kaltem Wasser ausserordentlich schwer löslich, ebensowenig wird sie von kalten Alkalien und Ammoniak aufgenommen. Aus heissem Wasser lässt sie sich, wie zuvor erwähnt, leicht umkrystallisiren. In siedendem Alkohol ist sie ebenfalls in merklicher Quantität löslich und krystallisirt daraus beim Erkalten in feinen verfilzten Nadeln. Von Chloroform wird sie sehr schwer gelöst.

Das Hydrochlorat ist in heissem Wasser recht leicht, in kaltem dagegen schwer löslich. Noch schwerer löst es sich in kalter überschüssiger Salzsäure. Es krystallisirt in feinen farblosen Nadeln. Das Nitrat ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich. Die Lösung reagirt sauer und scheidet in der Kälte das Salz zum allergrössten Theil in sehr feinen Nadeln oder in derberen Krystallaggregaten von wenig charakteristischer Form ab. Das Sulfat ist in warmem Wasser sehr leicht löslich und krystallisirt aus der stark concentrirten Lösung in der Kälte in sehr feinen Formen. Das Aurochlorat ist in kaltem Wasser recht schwer löslich und krystallisirt aus warmer, sehr verdünnter Salzsäure in rothgelben baumartigen Aggregaten.

3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurin,



Die Reduction der Chlorverbindung kann wie in ähnlichen Fällen mit Jodwasserstoff ausgeführt werden. Zu dem Zweck übergiesst man 5 Theile der fein gepulverten trocknen Substanz mit 20 Theilen Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1.96, wobei sich unter Erwärmen das Jodhydrat bildet, dann fügt man zerkleinertes Jodphosphonium in ausreichender Menge zu und erwärmt unter Bewegung der Masse auf dem Wasserbade. Die Reduction beginnt sofort, es entsteht aber dabei keine klare Lösung, sondern es verwandelt sich die Masse durch die Abscheidung des jodwasserstoffsäuren Dimethylaminoxypurins in einen dicken Krystallbrei, welcher durch das freiwerdende Jod stark dunkel gefärbt ist.

Nach einiger Zeit wird die Masse wieder etwas dünnflüssiger und wenn man die reducirende Wirkung des Jodphosphoniums durch Schütteln unterstützt, so verlieren nach $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde die Krystalle und die Flüssigkeit ihre braune Farbe und behalten nur eine Gelbfärbung mit einem Stich in's Grünliche. Da jetzt die Reaction beendet ist, so fügt man soviel Wasser zu, bis in der Wärme klare Lösung eintritt und verdampft dann auf dem Wasserbade. Bei genügender Concentration scheidet sich schon in der Wärme das jodwasserstoffsäure Dimethylaminoxypurin in schönen grossen Prismen oder Tafeln ab. Nachdem der überschüssige Jodwasserstoff ganz verdampft ist, löst man den Rückstand in nicht zu viel heissem Wasser und übersättigt mit starker Natronlauge. In der Kälte scheidet sich dann die freie Base langsam in kleinen, vielfach sternförmig verwachsenen, prismatischen Nadeln aus, welche nach mehrstündigem Stehen bei 0° filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen werden.

Die Ausbeute betrug 85 pCt. der Theorie, sodass die Reaction, wenn man die unvermeidlichen Verluste berücksichtigt, quantitativ genannt werden kann. Zur völligen Reinigung wird die Base in heisser wässriger Lösung mit Thierkohle entfärbt und durch Abkühlen wieder krystallisirt. Die lufttrockne Substanz enthält 3 Mol. Krystallwasser, welche bei 105° entweichen.

Analyse: Ber. für $C_7H_9N_5O + 3H_2O$.

Procente: H_2O 23.17.

Gef. » » 23.16.

Die getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_7H_9N_5O$.

Procente: C 46.92, H 5.03, N 39.10.

Gef. » » 46.61, » 5.07, » 38.91.

Das Dimethylaminooxypurin zeigt keinen deutlichen Schmelzpunkt. Im Capillarrohre erhitzt, bleibt es bis 340° fast unverändert, bei wenig höherer Temperatur färbt es sich langsam braun und backt zusammen, schmilzt aber selbst bei 380°, wenn man rasch erhitzt, noch nicht vollkommen.

Es löst sich in ungefähr 2 Theilen siedendem Wasser. In kaltem Wasser löst es sich sehr viel schwerer, denn aus einer 5-procentigen Lösung fällt es bei 0° noch zum grössten Theil aus. Die wässrige Lösung reagirt neutral.

In heissem Alkohol ist die Base verhältnissmässig recht schwer löslich und scheidet sich daraus beim Erkalten als krystallinisches Pulver aus. In Chloroform ist sie ebenfalls schwer löslich.

Sie bildet beständige, meist schön krystallisirende Salze. Das Hydrochlorat scheidet sich aus der concentrirten warmen Lösung in schwacher Salzsäure als farblose Nadeln ab, welche unter dem Mikroskop meist wie lange dünne Prismen erscheinen. Das Nitrat, welches ähnliche Löslichkeit wie das salzsaure Salz besitzt, fällt aus der Lösung in farblosen Krystallaggregaten, welche unter dem Mikroskop Eisblumen ähnlich aussehn. Das Sulfat ist in Wasser besonders leicht löslich und krystallisirt in feinen biegsamen Nadeln. Das Chloroplatinat ist in heissem Wasser leicht löslich und scheidet sich in der Kälte langsam in ziemlich grossen, rothgelben, meist prismenförmig, aber auch manchmal tafelförmig ausgebildeten Krystallen ab. Schwer löslich ist das Aurochlorat. Aus heisser verdünnter Salzsäure krystallisirt es beim Erkalten schnell in feinen gelben Nadeln. Mit Jodwismuth-Jodkalium giebt die Base sofort einen rothen, körnigen, in kaltem Wasser fast unlöslichen Niederschlag, welcher auch in heissem Wasser recht schwer löslich ist und daraus in kleinen rothen Kryställchen wieder ausfällt.

Verwandlung des 3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurins
in Theobromin.

1.5 g Dimethylaminooxypurin wurden in 10 ccm Wasser und 2.5 ccm verdünnter Schwefelsäure (von 25 pCt) gelöst, dann auf 80° erwärmt und unter stetem kräftigem Umschütteln 0.75 g festes Natriumnitrit in kleinen Portionen eingetragen. Dabei entweicht fortwährend Stickstoff neben rothen Dämpfen, und schon während der Operation scheidet sich das Theobromin als schwach röthlichgelbes Pulver aus. Seine Menge betrug 0.7 g. Als das Filtrat in der gleichen Weise nochmals mit 0.5 g Natriumnitrit behandelt war, wurden weitere 0.5 g Theobromin erhalten, so dass die Gesamtausbeute 1.1 g betrug. Das so erhaltene Theobromin wurde aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt.

Das Präparat gab dann nach dem Trocknen bei 105° folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_2$.

Procente: C 46.67, H 4.44.

Gef. » » 46.62, » 4.57.

Dasselbe löste sich wie Theobromin in ungefähr 150 Theilen siedendem Wasser und schied sich daraus als körniges, undeutlich krystallinisches Pulver wieder ab. Es gab ferner mit Salpetersäure und Silbernitrat die charakteristische, in schönen farblosen Nadeln krystallisirende Doppelverbindung. Schliesslich wurde es noch in Caffein verwandelt. Am leichtesten gelingt diese Reaction, wenn man das Theobromin in 1 Mol. Normal-Kalilauge löst, 1 Mol. Jodmethyl zufügt und dann im geschlossenen Rohr unter andauerndem Umschütteln $\frac{3}{4}$ Stunden auf 100° erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich der grösste Theil des Caffeins in Krystallen ab. Den Rest gewinnt man durch Verdampfen der Mutterlauge und Auslaugen des Rückstandes mit Chloroform oder Benzol. Die Ausbeute beträgt mehr als 80 pCt. des angewandten Theobromins. Dieses Verfahren ist noch bequemer, als dasjenige von Schmidt und Pressler, welche die Umsetzung von Theobrominkalium und Jodmethyl in wässrig-alkoholischer Lösung ausführten¹⁾. Das aus dem synthetischen Theobromin gewonnene Caffein zeigte den Schmelzpunkt und die übrigen Eigenschaften dieser Base.

Schliesslich sage ich Herrn Dr. P. Hunsalz für die werthvolle Hilfe, welche er mir bei dieser Arbeit geleistet hat, besten Dank.

¹⁾ Ann. d. Chem. 217, 294.