

Das Rohprodukt hatte $[\alpha]_D^{15} = +168^{\circ}/d$, das aus 4 Tln. 2-n.HClO₄ zu 4- und 6-seitigen Prismen umgelöste $[\alpha]_D^{15} = +1.05^{\circ} \times 200/0.96 \times d = +218.7^{\circ}/d$ I), 217.3^o/d II.

Verlust 75^o u. 105^o, 15 mm: 6.3, 5.0, 7.0%.

C₁₅H₂₀O₂N₂, 2 HClO₄ (461). Ber. C 39.05, H 4.76 N 6.07.
Gef. „ 39.74, 38.50, „ 4.76, 4.64, „ 6.36.

Nach Bindung eines Moleküls Säure an Natron wurde das Mono-Salz nicht krystallisiert gewonnen, ebensowenig die freie Base, die alkalisch reagierte.

Das gleiche Di-Salz wurde auch nach trockener Destillation der Säure für sich oder mit Silberpulver erhalten und durch die starke +-Drehung identifiziert: Gef. + 210^o.

153. Heinrich Biltz und Lotte Loewe: Über die Oxydation von Theobromin, ein Beitrag zur Kenntnis der Kaffolide.

(Eingegangen am 4. Februar 1931.)

Im folgenden sei ein Teil einer ausgedehnten Untersuchung, der übrigens schon in der Dissertation von Frl. Dr. Loewe¹⁾ mitgeteilt ist, veröffentlicht. Den Anlaß dazu bietet eine Arbeit von Biilmann und Mygind²⁾, in der festgestellt wird, daß bei der Oxydation von Theobromin in salzsaurer Lösung mit Kaliumchlorat aus der Mutterlauge vom gebildeten 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol sich Iso-apokaffein abscheidet. Das hatten auch wir festgestellt. Die dänischen Kollegen haben diese Bestätigung unseres Fundes, von dessen Veröffentlichung sie selbstverständlich keine Kenntnis nehmen konnten, natürlich völlig unabhängig von unserer Arbeit erbracht. Wir lassen unsere Erfahrungen, die schon vor 3 Jahren niedergeschrieben wurden, folgen, da sie das Iso-apokaffein schärfer charakterisieren und zum Vergleiche andere Kaffolide heranziehen.

E. Fischer³⁾ zeigte, daß bei Oxydation von Theobromin mit Salzsäure und Kaliumchlorat Methyl-alloxan entsteht. Sein Schüler Clemm⁴⁾ beschrieb ein Nebenprodukt, das sich in etwa 10% Ausbeute zunächst aus der bei der Oxydation erhaltenen Lösung ausscheidet. Es wurde später als 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol⁵⁾ aufgeklärt. Auch wurde versucht, die Oxydation so zu leiten, daß seine Ausbeute sich steigert; allerdings nur mit geringem Erfolge. Dagegen gelang es, den Stoff in 50% Ausbeute und mehr bei Oxydation von Theobromin in hochprozentiger Essigsäure mit Chlor zu erhalten.

Im Laufe der Jahre war das bei Herstellung von Methyl-alloxan abfallende Rohprodukt von 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol wiederholt gesammelt und für gelegentliche Untersuchungen aufgespart worden. Dabei war es immer wieder aufgefallen, daß es in geringer Menge eine Beimengung enthielt, die nicht erkannt wurde, sich aber durch ein- oder mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser entfernen ließ. Sie unterscheidet sich von den derben, sechsseitigen Blättchen des Glykols durch ihre Krystallform: feine

¹⁾ L. Loewe, Breslau Universität, Dissertation, Dezember 1927.

²⁾ E. Biilmann, H. G. Mygind, Bull. Soc. chim. France [4] 47, 535 [1930].

³⁾ E. Fischer, A. 215, 304 [1882]; B. 30, 3090 [1897].

⁴⁾ H. Clemm, B. 31, 1450 [1898]. ⁵⁾ H. Biltz, E. Topp, B. 44, 1524 [1911].

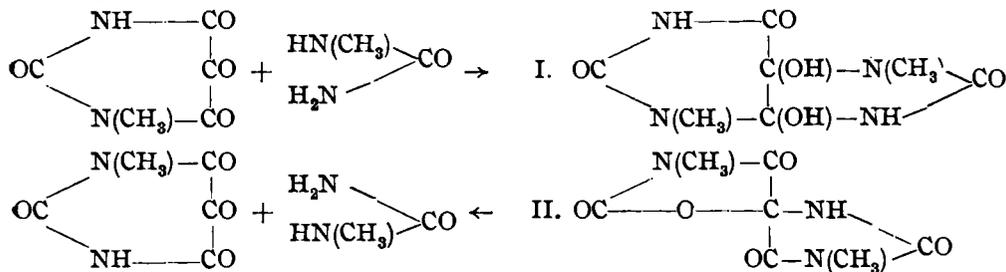
Nadeln oder Spindeln oder lanzettliche Blättchen; vielfach zu Sternen verwachsen.

Als wir in neuerer Zeit größere Mengen Theobromin zu oxydieren hatten, beschäftigten wir uns erneut mit diesem Nebenprodukte. Wesentlich war die Beobachtung, daß es sich fast rein recht reichlich ausscheidet, wenn man das Filtrat vom Dimethyl-harnsäureglykol einige Tage unter gelegentlichem Luft-Durchsaugen stehenläßt. Es schmolz bei 165° (k. Th.) unter lebhafter Zersetzung. Bei näherer Untersuchung wurde schließlich erkannt, daß 3,7-Dimethyl-kaffolid (Iso-apokaffein, II) vorliegt.

Die Erkennung des Stoffes als Iso-apokaffein wurde durch dreierlei erschwert: einmal durch die Verteilung der Methylene in ihm; der Gedanke, daß Iso-apokaffein aus einem in den Stellen 3,7 methylierten Xanthine in verhältnismäßig einfacher Umsetzung sich bildet, lag ferner. Des weiteren wird als Zers.-Pkt. des Iso-apokaffeins wiederholt 176–177° angegeben⁶⁾, also 11–12° höher als bei unserem Präparate. Und schließlich gelang es zunächst nicht, unseren Stoff durch kochendes Wasser unter Verlust eines CO₂ zu Iso-kaffursäure abzubauen; vielmehr schien es, daß er bei der Zersetzung zwei CO₂ abgibt.

Daß ein Dimethyl-kaffolid vorlag, zeigte die Analyse und die Überführung in Trimethyl-kaffolid (Allo-kaffein) durch Diazo-methan, wobei 1 Methyl aufgenommen wurde; Allo-kaffein wurde an seinen charakteristischen Eigenschaften und durch Überführung in Allo-kaffursäure sicher erkannt. Ferner ließ sich unser Nebenprodukt in Iso-kaffursäure überführen, wenn genau die frühere Vorschrift eingehalten wurde; wurde die wäßrige Lösung aber länger gekocht, so spaltet — anders als bei den übrigen Dimethyl-kaffoliden — ein zweites Mol CO₂ heraus. Schließlich ergab sich, daß der Zers.-Pkt. von Iso-apokaffein je nach dem Lösungsmittel wechselt, aus dem es umkristallisiert ist; aus Essigester erhält man Präparate von höherem, aus Alkohol oder Wasser solche von niedrigerem Zers.-Pkt. Vergleichspräparate von Iso-apokaffein ergaben schließlich völlige Gleichheit mit unseren Präparaten.

Nunmehr war die Bildung des Stoffes klar. Sie erfolgt genau ebenso wie bei der Oxydation von Kaffein⁷⁾. Die bei der Oxydation von Theobromin entstandenen Spaltstücke Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff treten in der salzsauren Lösung langsam wieder zusammen, wobei — wie in eingehender Untersuchung gezeigt worden ist⁸⁾ — einmal 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol (I) entsteht, und ferner bei Zusammentritt in umgekehrtem Sinne Iso-apokaffein (II):



⁶⁾ H. Biltz, B. 43, 1630 [1910]; A. 423, 291 [1925].

⁷⁾ H. Biltz, B. 43, 1628—1631 [1910], 46, 3407 [1913].

⁸⁾ H. Biltz, A. 423, 290 [1921].

Die drei Dimethyl-kaffolide: Apo-kaffein, Iso-apokaffein und 1.3-Dimethyl-kaffolid ließen sich durch kochendes Essigsäure-anhydrid acetylieren. Das Acetyl sitzt im Iso-apokaffein fester als in den Isomeren, wie das stets an Stellung 1 des Hydantoin-Systems der Fall ist.

Beschreibung der Versuche.

3.7-Dimethyl-harnsäureglykol aus Theobromin.

Bei der Oxydation des Theobromins in salzsaurer Lösung durch Kaliumchlorat kann — wie uns eine Reihe von Versuchen lehrte — die Ausbeute an 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol über die ursprünglich angegebenen 10% erhöht werden, wenn schnell oxydiert wird. Als günstigste Bedingungen fanden wir: ein Gemisch von 30 g Theobromin, 40 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser wird auf 50° erhitzt. Unter starkem Umschwenken werden 15 g feingepulvertes Kaliumchlorat in sehr kleinen Anteilen eingetragen. Dabei soll eine Temperatur von 50° bis höchstens 60° eingehalten werden. Daher ist es zweckmäßig, um die Versuchsdauer auf 20–30 Min. zu beschränken, im weiteren Verlaufe der Oxydation mit Wasser zu kühlen. Es lassen sich bequem 4 Versuche nebeneinander durchführen. Schließlich werden die vereinigten, gelben Lösungen mit Eiswasser gekühlt und mittels Durchsaugens von Luft (etwa 2 Stdn.) einigermaßen von freiem Chlor befreit. Spätestens am folgenden Tage werden etwa 10 g Rohglykol abgesogen und durch schnelles Umkrystallisieren aus der 11–12-fachen Menge heißen Wassers gereinigt; wenn nötig wird noch einmal umkrystallisiert.

Stieg die Temperatur bei der Oxydation bis auf 90°, so sank die Ausbeute auf 2.8 g Glykol. Vermehrung der Salzsäure-Menge auf 60 ccm verminderte sie auf etwa 8 g. Sie betrug 9 g, als in das Gemisch von Theobromin, Kaliumchlorat und Wasser unter geeigneter Kühlung die Salzsäure eintropfte; Dauer 20 Min.

Hieraus ergibt sich eine wesentliche Verbesserung der Ausbeute. Immerhin steht dies Verfahren in der Ausbeute dem früher empfohlenen nach, bei dem in Essigsäure mit Chlor oxydiert wird⁹⁾, allerdings nur Portionen von je 10 g Theobromin auf einmal zu verarbeiten sind.

Iso-apokaffein aus Theobromin.

Für die Gewinnung von Iso-apokaffein empfahl sich eine langsame Oxydation. Im übrigen wurden gleiche Mengenverhältnisse wie für 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol verwendet. Das Kaliumchlorat wurde innerhalb von 2 Stdn. eingetragen. Einhalten einer Temperatur von 50–60°, evtl. Kühlen und Luft-Durchsaugen wie beschrieben. Am nächsten Tage wurde das entstandene Glykol abgesogen. Nach einigen weiteren Tagen hatten sich 20 g recht reines Iso-apokaffein aus 4 Portionen = 120 g Theobromin abgesetzt, d. h. 14% der ber. Menge. Das Rohprodukt kann etwas 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol als Verunreinigung enthalten. Zu seiner Entfernung löst man in Essigester, wobei letzteres ungelöst bleibt, dampft die Lösung ein und krystallisiert aus Wasser oder Alkohol.

Der Schmp. unserer Präparate wurde regelmäßig bei 165–168° (k. Th.) unter Aufschäumen gefunden und veränderte sich bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser oder Alkohol nicht. Das weckte, wie gesagt, Zweifel,

⁹⁾ H. Biltz, E. Topp, B. 44, 1525 [1911].

ob wirklich Iso-apokaffein vorlag. Schließlich wurde festgestellt, daß die gleichen Präparate den höheren Zers.-Pkt. aufweisen, wenn man sie aus Essigester umkrystallisiert; erneutes Umkrystallisieren aus Wasser oder Alkohol führt wieder zu Präparaten, die den tieferen Schmelzpunkt aufweisen. Krystall-Einschlüsse von Alkohol oder Wasser sind nicht der Grund; denn der tiefere Zers.-Pkt. bleibt, wenn man die Präparate 3 Stdn. bei Unterdruck auf 80° erhitzt. Die Tatsache, daß man aus Essigester ein bei 175—177° sich zersetzendes Iso-apokaffein, aus Wasser oder Alkohol ein bei 165—168° sich zersetzendes Iso-apokaffein erhält, ist für die Erkennung des Stoffes von Wert. Das eben beschriebene Verfahren ist z. Z. der bequemste Weg zur Herstellung von Iso-apokaffein.

Iso-apokaffein wird durch längeres Erwärmen mit konz. Schwefelsäure nicht verändert; durch Verdünnen mit Wasser wird es unverändert zurückerhalten. Auch Abrauchen mit konz. Salzsäure verändert nicht.

Ber. C 39.4, H 3.3, N 19.8. Gef. C 39.4, H 4.0, N 20.0.

Methylierung mit Diazo-methan lieferte glatt und reichlich das wohlbekannte Allo-kaffein. Schmp. 205° (k. Th.) ohne Zers.

Ber. C 42.3, H 4.0, N 18.5. Gef. C 42.2, H 4.8, N 18.6.

Die Überführung in Iso-kaffursäure gelang nur bei genauer Einhaltung der früheren Vorschrift¹⁰⁾; zu vermeiden ist, daß das kochende Wasser länger oder stärker einwirkt, als angegeben wurde. Sonst geht die CO₂-Abgabe weiter.

Einwirkung kochenden Wassers auf die drei Dimethylkaffolide und auf Allo-kaffein.

Eine Einwage von etwa 1 g wurde mit 50 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht. Durch CO₂-freie Luft wurde das entweichende Kohlendioxyd fortgeleitet, durch etwas konz. Schwefelsäure entwässert und dann in einem Kali-Apparate aufgefangen. Durch geeignet angebrachte Hähne wurde es ermöglicht, den Versuch ohne Verlust zu unterbrechen und den Kali-Apparat zu wägen. Es ergab sich:

Iso-apokaffein: 0.9963 g gaben in 2 Stdn. 0.325 g, in 6 Stdn. 0.365 g CO₂; ber. für 2 CO₂: **0.412 g**. — 1.0002 g gaben in 4 Stdn. 0.325 g, in 8 Stdn. 0.369 g CO₂; ber. für 2 CO₂: **0.414 g** CO₂. — 0.9726 g gaben in 6 Stdn. 0.326 g CO₂; ber. für 2 CO₂: **0.402 g** CO₂.

1.7-Dimethyl-kaffolid (Apo-kaffein): 0.9950 g gaben in 5 Stdn. 0.208 g CO₂; ber. für 1 CO₂: **0.206 g** CO₂.

1.3-Dimethyl-kaffolid: 1.009 g gaben in 6 Stdn. 0.206 g CO₂; ber. für 1 CO₂: **0.208 g** CO₂.

1.3.7-Trimethyl-kaffolid (Allo-kaffein): 0.3997 g gaben in 2 Stdn. 0.081 g, in 4 Stdn. 0.082 g CO₂; ber. für 1 CO₂: **0.077 g** CO₂.

Hieraus ergibt sich für 1.7-Dimethyl-kaffolid, 1.3-Dimethyl-kaffolid und 1.3.7-Trimethyl-kaffolid eine Bestätigung der lisherigen Anschauung, daß sie nur das in 8 stehende CO verlieren und in 5-Oxy-hydantoylamide übergehen, auch wenn die Einwirkung kochenden Wassers verlängert wird. Eine Sonderstellung nimmt 3.7-Dimethyl-kaffolid insofern ein, als zunächst zwar auch 3.7-Dimethyl-5-oxy-hydantoylamid gebildet wird, dieses aber bei längerer Einwirkung kochenden Wassers weiter aufspaltet und

¹⁰⁾ H. Biltz, B. 46, 3408 [1913].

annähernd ein zweites Mol CO_2 abgibt. Daraus erklärt sich auch, daß die Ausbeute an Iso-kaffursäure regelmäßig nur unvollkommen ist.

Der Grund dafür, daß Iso-apokaffein ein zweites Mol CO_2 abgibt, ist zweifellos darin zu suchen, daß in ihm die Stellung 1 nicht methyliert ist. Wie in der folgenden Arbeit gezeigt werden soll, übt das auch bei anderen Umsetzungen einen Einfluß aus. War diese Anschauung richtig, so folgt, daß das in Stellung 2 stehende CO nächst dem in 8 austritt. Das ist in der Tat der Fall; denn in der zurückbleibenden Schmiere war reichlich Mesoxalsäure nachweisbar, in der die CO-Gruppen aus Stellung 4 und 6 des Iso-apokaffeins noch enthalten sind.

Nachweis von Mesoxalsäure: Eine Lösung von 3 g Iso-apokaffein in 300 ccm Wasser wurde unter gelegentlichem Ersatz des verdampften Wassers 6 Stdn. gekocht. Schließlich wurde sie auf 15 ccm eingengt und mit einer Lösung frisch bereiteter Phenyl-hydrazin-Hydrochlorids versetzt. Mesoxalsäure-Phenyl-hydrason schied sich in 0.6 g Ausbeute als gelbe, fein nadelförmige Krystalle ab. Schmp. 164° (k. Th.) unt. Zers.

Acetylierung der Dimethyl-kaffolide.

Zu Versuchen, über die in der folgenden Abhandlung berichtet wird, waren die Acetyl-produkte der Dimethyl-kaffolide erforderlich.

1-Acetyl-iso-apokaffein: Eine Lösung von 2 g Iso-apokaffein in 40 ccm Essigsäure-anhydrid wurde 1 Stde. gekocht, dann bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand aus Essigester, oder besser entwässertem Alkohol, umkrystallisiert. Ausbeute 2 g. Eine Verseifung findet dabei nicht statt. Umkrystallisieren aus Methylalkohol reinigt völlig. Prismen mit schräger oder domatischer Endigung. Schmp. 115° (k. Th.).

0.1238 g Sbst.: 0.1925 g CO_2 , 0.0543 g H_2O . — 0.1009 g Sbst.: 14.8 ccm N (19° , 756 mm, 23-proz. KOH).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_3$. Ber. C 42.3, H 3.5, N 16.5. Gef. C 42.4, H 4.9, N 16.7.

Sehr leicht löslich in den üblichen Lösungsmitteln, auch Äther; wenig in Petroläther.

Verseifung: Beim Umkrystallisieren aus Wasser beginnt eine Verseifung zu Iso-apokaffein, die sich durch Erhöhung des Schmelzpunktes kenntlich macht. Bei mehrmaligem Umkrystallisieren oder Eindampfen der Lösung auf dem Wasserbade geht die Verseifung zu Ende. Sie erfolgt sofort durch alkohol. Ammoniak-Lösung, wobei das Präparat sich unter Wärme-Abgabe löst; so wurde aus 0.5 g: 0.3 g Iso-apokaffein erhalten.

3-Acetyl-apokaffein wurde in gleicher Weise durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen von 40 ccm Essigsäure-anhydrid und 2 g Apo-kaffein erhalten. Umkrystallisieren aus Essigester gab 1.9 g Prismen mit schrägen, parallelen Endflächen. Auch aus Essigsäure-anhydrid kann umkrystallisiert werden, nicht aber aus Alkohol, weil dabei Verseifung beginnt. Schmp. 123° (k. Th.).

0.1026 g Sbst.: 15.25 ccm N (18° , 747 mm, 23-proz. KOH).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_6\text{N}_3$. Ber. N 16.5. Gef. N 16.8.

Leicht löslich in Eisessig, Wasser, Chloroform; etwas weniger in Äthylalkohol, Essigester, Benzol; noch weniger in Methylalkohol; kaum in Äther, Petroläther.

Verseifung erfolgte bei längerem Kochen der alkohol. Lösung. Das Acetyl sitzt weniger fest als in den zwei Isomeren, was verständlich ist, da es an der acidesten Stelle der Molekel steht.

7-Acetyl-1,3-dimethyl-kaffolid wurde ebenso hergestellt. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Essigester feine, schmale, schräg endigende Prismen. Schmp. 104° (k. Th.). Ausbeute 1,5 g aus 2 g.

0,1015 g Subst.: 14,75 ccm N (17°, 760 mm, 23-proz. KOH).
C₉H₉O₆N₃. Ber. N 16,5. Gef. N 16,8.

Leicht löslich in den üblichen Lösungsmitteln; kaum in Äther, Petrol-äther.

Verseifung wurde veranlaßt durch kochendes Wasser in 5 Min., nicht aber durch kochenden Alkohol.

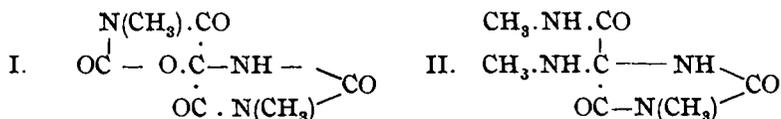
Breslau, Chem. Institut d. Universität.

154. Heinrich Biltz und Lotte Loewe: Umsetzungen von Iso-apokaffein.

(Eingegangen am 4. Februar 1931.)

Nachdem die in der voranstehenden Abhandlung beschriebene Bearbeitungsweise für Iso-apokaffein gefunden war, wurde eine Reihe Umsetzungen dieses Stoffes untersucht, worüber ebenfalls schon in der Breslauer Dissertation L. Loewe, 1927 berichtet ist. Zum Vergleich wurden die beiden anderen Dimethyl-kaffolide und das Trimethyl-kaffolid herangezogen. Es zeigte sich beim Iso-apokaffein eine bemerkenswerte Reaktionsfähigkeit an Stellung 5, die den genannten anderen Kaffoliden fehlt.

Iso-apokaffein (I) setzt sich schon bei Zimmer-Temperatur mit alkohol. Methylamin-Lösung lebhaft unter CO₂-Abgabe um. Es entsteht 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid (II). Mit Äthylamin wurde



die entsprechende 5-Äthylamino-Verbindung gewonnen. Interessant ist, daß weder 1,3,7-Trimethyl-kaffolid (Allo-kaffein), noch 1,7-Dimethyl-kaffolid (Apo-kaffein), noch 1,3-Dimethyl-kaffolid die gleichen Umsetzungen zeigten. Hieraus ist zu folgern, daß ein Methyl in Stellung 1 die Reaktionsfähigkeit des benachbarten Kohlenstoffs in 5 schwächt, so daß er zur Aufnahme von Stickstoff unter den Umsetzungs-Bedingungen nicht mehr befähigt ist. Mit Ammoniak glückte die gleiche Umsetzung zunächst nicht. Nachdem aber im Iso-apokaffein die Stellung 1 acetyliert war, erfolgte sie; nur wurde der in Stellung 7 stehende Methylamin-Rest teilweise durch NH₂ ersetzt, so daß ein Gemisch von 3-Methyl-5-amino-hydantoyl-amid und methylamid entstand, das sich leicht trennen ließ. Acetyl in 1 stärkt somit die Aufnahmefähigkeit des Kohlenstoffs in 5 für Stickstoff.

Es lockte, Versuche anzustellen, um vom 3-Methyl-5-methylamino-hydantoyl-methylamid durch Ringschluß zwischen den zwei NH·CH₃-Gruppen unter Zwischenschaltung eines CO zum unbekanntem, aber wiederholt gesuchten 1,3,7-Trimethyl-*spiro*-dihydantoin (III) zu gelangen. Der Stoff interessierte als Isomeres des seit länger bekannten 1,3,9-Trimethyl-*spiro*-dihydantoin (Hypo-kaffein) sehr. Wir versuchten, das Ziel mit Phosgen oder mit Chlor-kohlensäure-ester zu erreichen. Beide Male