

### 366. Heinrich Biltz: Über den Theobromursäure-Abbau des Theobromins (Unter Mitwirkung von M. Heyn, H. Mundt †, P. Damm).

(Eingegangen am 20. Oktober 1934.)

Im Jahre 1897 beschrieben E. Fischer und F. Frank<sup>1)</sup> einen sehr sonderbaren, auch jetzt noch völlig vereinzelt dastehenden Abbau eines Purin-Stoffes, nämlich des Theobromins. Bei längerer Einwirkung von Chlor auf ein siedendes Gemisch von Theobromin und Chloroform entsteht eine gelbe Lösung, aus der sich reichlich ein prachtvoll krystallisierender, chlor-reicher Stoff abscheidet; er erwies sich als so zersetzlich, daß aus den wechselnden Werten der Analysen keine Formel abgeleitet werden konnte. Mit kaltem Wasser setzte er sich zu Theobromursäure,  $C_7H_8O_5N_4$ , um.

Theobromursäure wird durch kochendes Wasser so gut wie eindeutig in Methyl-parabansäure und Methyl-harnstoff gespalten:  $C_7H_8O_5N_4 + H_2O = C_4H_4O_3N_2 + C_2H_6ON_2 + CO_2$ . Einwirkung von konz. Salzsäure lieferte in mäßiger Ausbeute Carbonyl-bis-methylharnstoff:  $C_7H_8N_5O_4 + 2H_2O = C_5H_{10}O_3N_4 + CO_2 + H.COOH$ .

Reduktion mit Jodwasserstoff führte zu Hydro-theobromursäure-,anhydrid“,  $C_7H_8O_4N_4$ . Dieses nahm beim Lösen in Lauge und Fällen mit Mineralsäure 1 Mol. Wasser auf, wobei Hydro-theobromursäure,  $C_7H_{10}O_5N_4$ , gebildet wurde. Diese schließlich wurde durch Bariumhydroxyd zur recht beständigen Theursäure gespalten:  $C_7H_{10}O_5N_4 + H_2O = C_5H_7O_4N_3 + CH_3.NH_2 + CO_2$ .

Nur für die Theobromursäure hatten Fischer und Frank eine Konstitutionsformel, und auch diese nur mit Vorbehalt, aufgestellt.

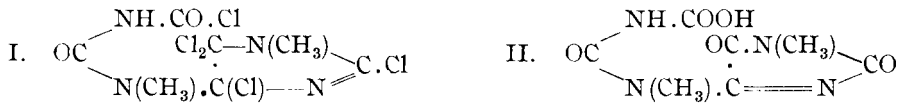
Unsere späteren Untersuchungen, bei denen die Einwirkung von Halogenen auf Purin-Abkömmlinge in Gegenwart verschiedener Lösungsmittel ausführlich untersucht wurde, weckten die Hoffnung, daß nunmehr ein tieferer Einblick in die genannten Umsetzungen möglich würde. 1914 begann, nach Vorversuchen von Hrn. Dr. M. Heyn, Hr. H. Mundt eine Experimental-Untersuchung über den Theobromursäure-Abbau, die im Juli abgebrochen wurde und nicht wieder aufgenommen werden konnte, weil Hr. Mundt im Kriege fiel. Spätere Versuche (1926) rühren von Hrn. Dr. P. Damm her. Alle diese Untersuchungen förderten eine Reihe neuer Tatsachen, führten aber nicht zur Klärung. Erst eine neuere Bearbeitung des gesamten Materials ließ, unter Berücksichtigung der inzwischen auf anderen Gebieten der Purin-Chemie gesammelten Erfahrungen, tiefer blicken. Die Anfangs-Glieder der Umsetzungs-Reihe sind nunmehr wohl sichergestellt, und für Hydro-theobromursäure, ihr „Anhydrid“ und für Theursäure wurden Formeln entwickelt, die allen Beobachtungen weitgehend entsprechen und einen sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit besitzen.

Klarheit hat sich bringen lassen in das chlor-reiche Produkt, von dem die Untersuchung ihren Ausgang nahm. Die Schwierigkeit, zuverlässige Analysen-Werte zu erhalten, beruht, wie zuerst Hr. Dr. Heyn erkannte, darauf, daß Krystall-Chloroform vorhanden ist, und daß dieses leicht abspaltet. Unter Berücksichtigung dessen erkannte Hr. Mundt, daß die Formel  $C_7H_7O_2N_4Cl_5 + CHCl_3$  ist. Es liegt ein Pentachlorid vor. Die

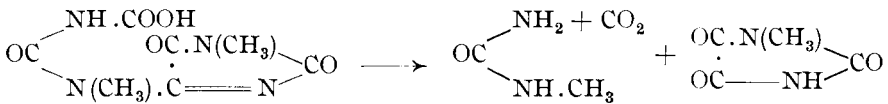
<sup>1)</sup> E. Fischer, F. Frank, B. 30, 2604 [1897].

Umsetzung mit kaltem Wasser zu Theobromursäure erfolgt nach der Gleichung  $C_7H_7O_2N_4Cl_5 + 3H_2O = C_7H_8O_5N_4 + 5HCl$ .

Über den Eintritt von Chlor in Theobromin wäre zu sagen, daß sicher 1 Cl an 8 tritt, wie das bekanntlich beim Chlorieren von Theobromin in Chloroform bei Zimmer-Temperatur leicht erfolgt<sup>2)</sup>. Zwei weitere Chlor werden sich an die Doppelbindung 4.5 und gleichzeitig damit<sup>3)</sup> noch zwei weitere Chlor an die Bindung 5.6 lagern, die damit aufspringt. An Stickstoff kann kein Chlor gebunden sein; denn dann müßte bei Einwirkung von Alkohol Reduktion erfolgen<sup>4)</sup>, was nicht der Fall ist. Daraus ergibt sich Formel I für das Pentachlorid. Und weiterhin für Theobromur-



säure die Formel II, die schon von Fischer und Frank in Betracht gezogen war. Auffallend ist dabei die Ringöffnung an der Bindung 5,6, die sonst nicht beobachtet wurde. Formel II erklärt die große Unbeständigkeit von Theobromursäure, so daß sie schon durch warmes Wasser zur Abgabe von CO<sub>2</sub> veranlaßt wird, was bei einer substituierten Allophansäure verständlich ist. Aber die Ester sind beständig, wie es die Allophansäure-ester sind. Leicht einzusehen ist der Übergang in Methyl-parabansäure und Methyl-harnstoff:



und die im folgenden beschriebene Oxydation zu Methyl-parabansäure.

Außer den sechs als Methylene vorhandenen und dem Carboxyl-Wasserstoff ist nur noch 1 Wasserstoff vorhanden, der, wie unsere Versuche belegten, acid ist. Er läßt sich im Methylester durch Silber ersetzen und das Silbersalz mit Jodmethyl umsetzen zu einem Methyl-theobromursäure-methylester. Bei obiger Formulierung handelt es sich um das NH neben dem Carboxyl. Theobromursäure wäre als 3,6-Dimethyl-1,5-dehydroallantoin-8-carbonsäure zu bezeichnen.

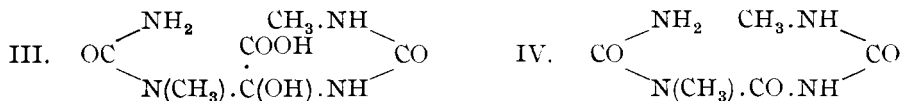
Zu der angegebenen Formulierung von Theobromursäure leitet schließlich ihre Umsetzung zu *N,N'*-Carbonyl-bis-methylharnstoff (IV), die allerdings nicht quantitativ verläuft. Wesentlich ist, daß dabei zwei Kohlenstoffe austreten. Dafür kommen nur die Kohlenstoffe 4, 5, 6 der Harnsäure-Zählung in Betracht, da die 4 Stickstoffe und deshalb auch die zwei zwischen ihnen stehenden CO erhalten bleiben. Einen näheren Einblick ermöglichte ein von uns beobachtetes Nebenprodukt, das aus Theobromursäure und Ammoniak neben Carbonyl-bis-methylharnstoff auftrat. Es hat die Formel C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> und ist das Ammoniumsalz einer Säure C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>,

<sup>2)</sup> H. Biltz, E. Topp, B. 44, 1526 [1911].

<sup>3)</sup> „gleichzeitig damit“, weil Anlagerungen an die Doppelbindung 4,5 der Xanthine unter Erhaltung des Xanthin-Typus nicht stattfinden. Möglich wäre, daß die Aufspaltung 5,6 vorangeht.

<sup>4)</sup> H. Biltz, O. Behrens, B. 43, 1985 [1910].

die aus Theobromursäure nach folgender Gleichung entstanden ist:  $C_7H_8O_5N_4 + 2H_2O = C_6H_{12}O_5N_4 + CO_2$ . Wenn dabei das an N stehende Carboxyl der Theobromursäure ausgetreten, der 5-Ring hydrolytisch aufgespalten und Wasser an die Doppelbindung angelagert ist, käme der neuen Säure die Formel III einer Bis-[methyl-ureido]-glykolsäure zu. Sie wäre als ein Zwischenprodukt zum Carbonyl-bis-methylharnstoff (IV) anzusehen.



Zu seiner Bildung braucht aus ihr nur das Carboxyl als Ameisensäure auszutreten, was durch das benachbarte Hydroxyl ermöglicht wird. Dem Carbonyl-bis-methylharnstoff käme dann die unsymmetrische Formel eines  $\omega, ms'$ -Dimethyl- $N, N'$ -carbonyl-diharnstoffs zu.

Für Carbonyl-bis-methylharnstoff hatten Fischer und Frank die symmetrische Formel eines  $\omega, \omega'$ -Dimethyl- $N, N'$ -carbonyl-diharnstoffs angenommen, weil der Stoff synthetisch aus Phosgen und Methyl-harnstoff erhalten werden kann. Sie hatten aber auch festgestellt, daß mit salpetriger Säure eine Mono-nitroso-Verbindung entsteht, was für das Vorhandensein nur eines  $-\text{NH} \cdot \text{CH}_3$  spricht<sup>5)</sup>, also für die von uns bevorzugte unsymmetrische Formel.

Als Grund für die symmetrische  $\omega, \omega'$ -Formel des Carbonyl-bis-methylharnstoffs führten Fischer und Frank ferner die Spaltung seiner Nitroso-Verbindung mit warmem Wasser an, wobei neben Methyl-cyanursäure ein Methyl-biuret vom Schmp. 165–166° entsteht, das eine Nitroso-Verbindung vom Zers.-Pkt. 135° liefert und danach das Methyl-endständig haben muß.  $\omega$ -Methyl-biuret und seine Nitroso-Verbindung sind inzwischen von Jeltsch dargestellt worden; sie zeigten den Schmp. 167–168° und den Zers.-Pkt. 139–140°, also praktisch gleiche Werte. Trotzdem haben wir Bedenken, aus dem Entstehen von  $\omega$ -Methyl-biuret einen Schluß auf die Stellung der Methylene im Carbonyl-bis-methylharnstoff zu ziehen, da die Umsetzung mit heißem Wasser kompliziert verläuft und nur eine Ausbeute von 10% an Methyl-biuret liefert.

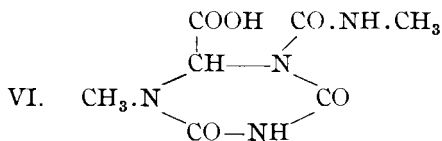
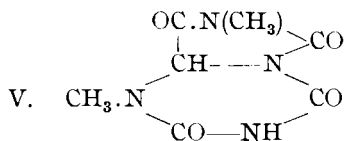
Hydro-theobromursäure und ihr „Anhydrid“: Der recht glatte und scheinbar einfach verlaufende Übergang von Theobromursäure,  $C_7H_8O_5N_4$ , in Hydro-theobromursäure-, „anhydrid“,  $C_7H_8O_4N_4$ , setzte der Erklärung die allergrößten Schwierigkeiten entgegen. Zahlreiche Umsetzungsmöglichkeiten wurden erwogen, wobei auch der Übergang in das bisherige Endprodukt der Reihe, die Theursäure,  $C_3H_7O_4N_3$ , mit berücksichtigt wurde. So wurden Abbauege in Betracht gezogen, die für Theursäure zur Formel eines 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamids führten; dieser Stoff ist aber bekannt<sup>6)</sup> und von Theursäure verschieden. Auch die Formel einer 1-Methylhydroxonsäure scheidet aus. Andererseits erschien es möglich, daß Hydro-theobromursäure-, „anhydrid“, Schmp. 264°, mit 1.7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin, Schmp. 264°, identisch sei, und ferner Methyl-hydrotheobromursäure-, „anhydrid“, Schmp. 183–184°, mit 1.3.7-Trimethyl-*spiro*-di-

<sup>5)</sup> vergl. z. B. H. Biltz, A. Jeltsch, B. 56, 1914 [1923].

<sup>6)</sup> H. Biltz, E. Topp, B. 44, 1531 [1911].

hydantoin, Schmp. 183°. Das ist aber nicht der Fall. Abgesehen davon, daß Hydro-theobromursäure-, „anhydrid“ unter lebhafter Zersetzung schmilzt, 1,7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin aber ohne Zersetzung, sind, wie ein Vergleich zeigte, beide Stoffe völlig verschieden: in Krystallform; der Misch-Schmp. liegt um über 30° tiefer. Vor allem läßt sich aber der *spiro*-Stoff durch Aufnehmen in Lauge und Fällen mit Säure nicht in ein um H<sub>2</sub>O-reicheres Produkt, das der Hydro-theobromursäure entsprechen würde, überführen. Von der Besprechung weiterer vergeblicher Versuche zur Aufklärung von Hydro-theobromursäure sei abgesehen.

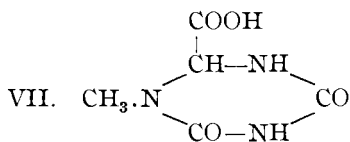
Für die Aufstellung einer Formel für Hydro-theobromursäure-, „anhydrid“ ist von der Tatsache auszugehen, daß Hydro-theobromursäure nicht mehr die Labilität der Theobromursäure zeigt, also sicher nicht das an N stehende Carboxyl mehr enthält. Wohl hätte bei der Reduktion das CO in Stellung 4 des Methyl-hydantoin-Ringes zu CH.OH reduziert und das Hydroxyl mit dem endständigen Carboxyl verestert sein können; aber bei Aufspaltung zur freien Hydro-theobromursäure wäre das Carboxyl am N zurückgebildet; und das ist, wie gesagt, ausgeschlossen. Die für Reduktionsmittel angreifbare Stelle im System der Theobromursäure ist die Doppelbildung C:N. Es ergibt sich der Schluß, daß die Reduktion an dieser Stelle mit der Umsetzung des Carboxyls verknüpft sein wird. Der an den Stickstoff nach 1 tretende Wasserstoff spaltet mit dem Hydroxyl des an 8 stehenden Carboxyls ab. Und das führt für Hydro-theobromursäure-, „anhydrid“ zur Formel V



und für Hydro-theobromursäure zur Formel VI. Das Carboxyl der Hydro-theobromursäure ist also durchaus verschieden von dem der Theobromursäure. Hydro-theobromursäure-, „anhydrid“ enthält zwar 1 Mol. H<sub>2</sub>O weniger als Hydro-theobromursäure, ist aber kein wahres Säure-anhydrid; Ester können aus ihm nicht in gleicher Weise wie aus Hydro-theobromursäure gewonnen werden. Dagegen wird die angenommene Ring-Öffnung eines Hydantoin-Ringes zu einer Hydantoinensäure den Tatsachen gerecht.

Die vorgetragene Formulierung von Hydro-theobromursäure führt nun auch zwanglos zu einer Erklärung ihres Überganges in Theursäure. Daß dabei neben CO<sub>2</sub> auch Methylamin austritt, bereitete den früheren Erklärungs-Versuchen große Schwierigkeiten. Jetzt ist diese Umsetzung klar. Es spaltet einfach der Methyl-carbaminyll-Rest unter dem Einfluß von Basen ab. Ganz entsprechend war es vor einigen Jahren gelungen, einen Carbaminyll-Rest aus 1-Carbaminyll-3-methyl-hydantoin mit Bariumhydroxyd als CO<sub>2</sub> und NH<sub>3</sub> abzulösen<sup>7)</sup>. Hier erfolgt Analoges. Es bleibt das Formelgebilde VII für Theursäure übrig. Sie wäre demnach eine *N*-Methyl-desoxy-cyanur-carbonsäure.

<sup>7)</sup> H. Biltz, D. Heidrich, A. 457, 197 [1927].



Soweit sich übersehen läßt, werden die neuen Formulierungen den Tatsachen in befriedigender Weise gerecht. Ich hoffe, daß im wesentlichen das Richtige getroffen ist. Sie zu beweisen, wäre die Aufgabe einer weiteren Experimental-Untersuchung, zu der ich nicht mehr komme. Für eine solche bieten die neuen Formeln reichlich Anregung, und unsere experimentellen Erfahrungen eine Erleichterung. Nachzugehen wäre auch den Beziehungen zur Chemie des Allantoins und der Cyanursäure. Gerade aus diesen Gründen scheint die Veröffentlichung der hier geförderten neuen Tatsachen, ihre Zusammenfassung mit den früher gefundenen und eine Mitteilung der neuen Formeln nützlich.

### Beschreibung der Versuche.

Das Pentachlorid aus Theobromin: *N*-Methyl-*N*-[1-methyl-2.4.5.5-tetrachlor- $\Delta^2$ -imidazoliny1-(4)]-harnstoff-*N'*-carbonsäurechlorid (I).

In ein unter Rückfluß siedendes Gemisch von 50 g gepulvertem Theobromin und 1250 g getrocknetem, alkohol-freiem<sup>8)</sup> Chloroform wird in lebhaftem Strome getrocknetes Chlor geleitet. Wenn nach 1–1½ Stdn. die Hauptmenge Theobromin gelöst ist und die zunächst lebhaft Chlorwasserstoff-Entwicklung nachläßt, wird der Chlor-Strom verlangsamt. Sobald nach etwa 1–2 weiteren Stunden kein Chlorwasserstoff mehr frei wird und fast alles in Lösung gegangen ist, wird die gelbe Lösung schnell durch ein Filter gesogen und unter Chlorcalcium-Verschluß in Eis einen Tag aufbewahrt. Dann wird die Krystallmasse abgesogen, mit Chloroform gewaschen und im Vakuum-Exsiccator über H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ausbeute 85–100 g. Schön ausgebildete, derbe Tafeln von rhombischem Umriß. Von 125° ab schwache Gelbfärbung, Zers.-Pkt. 135° (k. Th.) unter lebhaftem Aufschäumen. Während frische, noch feuchte Präparate sich mit Luft-Feuchtigkeit unter starker Chlorwasserstoff-Abspaltung umsetzen, sind die getrockneten Präparate an der Luft ziemlich haltbar. Etwas löslich in Äther. Aus wäßriger Kaliumjodid-Lösung macht der Stoff Jod frei, nicht aber, nachdem er mit Wasser zu Theobromursäure umgesetzt ist.

Der Stoff enthält Krystall-Chloroform, was nach Umsetzen einer Probe mit Wasser deutlich zu riechen ist, und zwar 1 Mol. CHCl<sub>3</sub>, wie folgende Analysen (Mundt) belegen:

1) Krystallchloroform-haltiges Präparat: 0.2050 g Sbst.: 0.1558 g CO<sub>2</sub>, 0.0380 g H<sub>2</sub>O, 0.1173 g Cl. — 0.1291 g Sbst.: 14.4 ccm N (18°, 748 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>5</sub>, CHCl<sub>3</sub>. Ber. C 20.2, H 1.7, N 11.8, Cl 59.6.  
Gef. „ 20.7, „ 2.1, „ 12.7, „ 57.2.

Das Präparat hatte ein wenig Chloroform verloren.

<sup>8)</sup> Bei Verwendung alkohol-haltigen Chloroforms bildet sich bei Zimmer-Temperatur 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-äthylhalbäther, H. Biltz, P. Damm, A. 404, 42, 44 [1914], und daneben 1-Methyl-4-methylimino-5-äthoxyl-carbaminsäure-äthylester-Hydrochlorid, ebendort S. 66. Auch bei Siedehitze entstehen nach späterer Feststellung von P. Damm die gleichen Stoffe.

2) Bestimmung des nicht als Chloroform vorhandenen Chlors: Dafür war ein frisches Präparat schnell mit Chloroform und dann mit etwas wasser-freiem Äther gewaschen worden. Der Äther wurde im Vakuum-Exsiccator binnen 5 Min. entfernt. Die gewogene Probe wurde mit viel eiskaltem Wasser umgesetzt, und die Lösung mit  $\text{HNO}_3$  und Silbernitrat gefällt.

1.4630 g Sbst.: 2.1992 g AgCl. — 1.0418 g Sbst.: 1.5712 g AgCl.  
 $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_5, \text{CHCl}_3$ . Ber. für  $\text{Cl}_5$  37.3. Gef. Cl 37.2, 37.3.

3) Analyse des von Krystall-Chloroform befreiten Stoffes: Ein frisches Präparat blieb unter öfterem Umschütteln 8 Tage mit wasser-freiem Äther stehen, wobei ein Teil in Lösung ging. Nach weiterem Waschen mit Äther wurde im Vakuum-Exsiccator getrocknet.

1.1714 g Sbst.: 2.3305 g AgCl. — 1.4509 g Sbst.: 2.8470 g AgCl. — 3.6164 g Sbst.: 7.0964 g AgCl.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_5$ . Ber. Cl 49.7 Gef. Cl 49.3, 48.5, 48.5.

Theobromursäure (*N*-Methyl-*N*-[1-methyl-2.5-dioxo- $\Delta^3$ -imidazoliny]-(4)]-harnstoff-*N'*-carbonsäure, 3.6-Dimethyl-1.5-dehydroallantoin-8-carbonsäure) (II).

Das Pentachlorid wird portionsweise in die 2–5-fache Menge Wasser, das mit Eis gekühlt wird, unter Umrühren eingetragen. Eine neue Portion wird je nach Beendigung der lebhaften Umsetzung zugegeben. Die Temperatur darf höchstens auf 30–40° steigen. Andererseits darf nicht so stark gekühlt werden, daß die Reaktion unterbleibt. Nach einigen Stunden wird abgesogen. Ausbeute aus 100 g Theobromin 80–100 g Theobromursäure (P. Damm). Solche Präparate sind recht rein; Schmp. 150–170°. Umkrystallisiert wurde nach E. Fischers Angabe aus der 80-fachen Menge Wasser von 30°. Dünne, gestreckte, rechteckige Täfelchen. Schmp. 180–181° (k. Th.) unter Aufschäumen. Minder reine Präparate schmolzen tiefer, öfter wesentlich tiefer.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$ . Ber. C 36.8, H 3.5, N 24.6. Gef. C 36.9, H 3.7, N 24.4.

Auch aus warmem Alkohol oder Eisessig läßt sich Theobromursäure bequem umkrystallisieren; in Aceton löst sie sich etwas weniger, kaum in Äther, nicht in Benzol. Konz. Schwefelsäure löst sie bei Zimmer-Temperatur und läßt sie nach vorsichtigem Verdünnen mit Wasser auf das Doppelte bis Dreifache unverändert wieder auskrystallisieren.

Theobromursäure ist recht labil. Schon mit warmem Wasser spaltet sie  $\text{CO}_2$  ab. Dabei zerfällt sie, wie schon E. Fischer feststellte, in *N, N'*-Carbonyl-bis-methylharnstoff und in Parabansäure-Methylharnstoff. Diese beiden Stoffe findet man oft als Nebenprodukte bei Umsetzungen. Beim Erwärmen mit verd. Salzsäure spaltet Theobromursäure etwa 1 Mol.  $\text{CO}_2$  ab, gef. 0.75–0.85 Mol.

Oxydation zu Methyl-parabansäure: Eine Lösung von 2 g Theobromursäure in wenig konz. Schwefelsäure wurde mit einer Lösung von 5 g Kaliumpyrochromat in 12 ccm Wasser versetzt. Unter stürmischer  $\text{CO}_2$ -Entwicklung erfolgte Oxydation, die auf dem Wasserbade zu Ende geführt wurde. Durch öfteres Ausäthern wurde Methyl-parabansäure vom Schmp. 152–153° (k. Th.) erhalten. Wurde die Lösung von Theobromursäure in konz. Schwefelsäure mit festem Kaliumpyrochromat oxydiert, so wurde aus der mit Wasser verd. Lösung durch Ausäthern ein Stoff vom Schmp. 275° (k. Th.) ohne Zers. erhalten.

Ammoniumsalz der Theobromursäure: In ein Gemisch von 3.5 g Theobromursäure und Alkohol wurde Ammoniak geleitet. Schon ehe alle Theobromursäure gelöst war, schied sich reichlich ein amorpher Niederschlag des Ammoniumsalzes ab. Ausbeute 2.2 g. Schmp. 125° (k. Th.) unt. Zers.

0.1650 g Sbst.: 0.2069 g CO<sub>2</sub>, 0.0724 g H<sub>2</sub>O. — 0.1370 g Sbst.: 34.8 ccm N (24°, 751 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 34.3, H 4.5, N 28.6.

Gef. „ 34.2, „ 4.9, „ 28.7.

Daß die Theobromursäure bei der Überführung in das Ammoniumsalz nicht verändert wird, zeigte sich darin, daß das Ammoniumsalz mit Äthylalkohol beim Sättigen mit Chlorwasserstoff in Theobromursäure-äthylester überging. Das von Ammoniumchlorid abgesogene Filtrat wurde bei Unterdruck eingedampft, der Rückstand mit Essigester ausgezogen, und der Rückstand der Essigester-Lösung aus Alkohol krystallisiert. Schmp. 210° (k. Th.) ohne Zers.

Natriumsalz der Theobromursäure: Aus einer kalt bereiteten Lösung von Theobromursäure in der eben erforderlichen Menge 2-n. Natronlauge kommen nach einiger Zeit derbe, 4-seitige Prismen mit Doma, häufig mit weiteren Flächen. Schmp. 105–106° unter energischer Zers. Beim Ansäuern einer kalt bereiteten Lösung scheidet sich Theobromursäure besonders rein ab. Schmp. 180–181° (k. Th.).

Wird Theobromursäure in dem Mehrfachen der zur Lösung nötigen Mengen Natronlauge gelöst, die Lösung schwach erwärmt und nach einiger Zeit und Abkühlen angesäuert, so krystallisiert in guter Ausbeute N-Methylcyanursäure als 6-seitige Täfelchen oder als 4-seitige Prismen mit parallelen, dachförmigen Endigungen. Schmp. 295–296° (k. Th.) ohne Zers. Destillierbar. Sie ist über Carbonyl-bis-methylharnstoff entstanden.

Methyl- und Äthylester der Theobromursäure wurden nach E. Fischers Angaben aus dem Pentachlorid oder aus Theobromursäure bereitet. Sie sind wesentlich haltbarer als die Theobromursäure selbst. Kochendes Wasser verändert nicht. Der Methyl-ester wurde aus Wasser krystallisiert; Schmp. 202° (k. Th.). Der Äthylester krystallisierte aus Äthylalkohol; Schmp. 210° (k. Th.).

#### N-Methyl-theobromursäure-methylester

(3.6.8-Trimethyl-1.5-dehydro-allantoin-8-carbonsäure).

Silbersalz des Theobromursäure-methylesters (Heyn): Eine Lösung von 10 g Theobromursäure-methylester in 300 ccm siedendem Wasser wurde mit einer heißen konz. Lösung von 20 g Silbernitrat versetzt und sofort mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht. Beim Abkühlen unter Fernhalten hellen Tageslichtes krystallisierte das Silbersalz aus, das durch Auskochen mit Methylalkohol von etwas Ausgangsmaterial befreit wurde. Ausbeute 12 g. 4-seitige Prismen.

0.2277 g Sbst.: 0.0750 g Ag. — 0.2373 g Sbst.: 0.0778 g Ag.

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>Ag. Ber. Ag 30.9. Gef. Ag 32.9, 32.8.

Methyl-theobromursäure-methylester (Heyn): 11.5 g Silbersalz wurden mit Methyljodid und etwas Silberoxyd im Rohr 2 Std. auf Wasserbad-Temperatur erhitzt. Nach Entfernung des überschüssigen Methyljodids wurde mit Chloroform ausgezogen. Aus dem Filtrate schieden

sich auf Zusatz von Äther 7 g Methylierungsprodukt ab. Zers.-Pkt. 175—177<sup>0</sup> (k. Th.).

0.1961 g Sbst.: 0.3037 g CO<sub>2</sub>, 0.0808 g H<sub>2</sub>O. — 0.1153 g Sbst.: 22.1 ccm N (17<sup>0</sup>, 744.5 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 42.2, H 4.7, N 21.9.  
Gef. „ 42.2, „ 4.6, „ 21.8.

Reduktion mit Jodwasserstoff lieferte ein bei 184—185<sup>0</sup> ohne Zers. schmelzendes Produkt, wahrscheinlich 3-Methyl-hydantoin; leider wurde nicht auf Dimethyl-harnstoff geprüft.

Oxydation: Es gelang nicht, den Stoff zu Methyl-parabansäure zu oxydieren. Eine Lösung von 1 g, 2 g Kaliumpyrochromat und 2 ccm konz. Schwefelsäure in 5 ccm Wasser wurde kurze Zeit gekocht. Es krystallisierte 0.7 g Oxydationsprodukt. Aus Alkohol Blättchen von rhombischem Umrisse. Schmp. 205<sup>0</sup> (k. Th.) unter geringer Zers. Die wäßrige Lösung reagierte sauer. Auch in Äther löslich.

0.1332 g Sbst.: 0.1991 g CO<sub>2</sub>, 0.0528 g H<sub>2</sub>O. — 0.1260 g Sbst.: 26.2 ccm N (25<sup>0</sup>, 752 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 39.7, H 4.1, N 23.1.  
Gef. „ 40.5, „ 4.4, „ 23.5.

Möglicherweise ist das an N stehende Methyl wegoxydiert, so daß Theobromursäure-methylester vorliegt.

Spaltung zu N, N'-Carbonyl-bis-methylharnstoff (IV): E. Fischer und Frank erwähnten, daß Theobromursäure durch konz. Salzsäure zu Carbonyl-bis-methylharnstoff abgebaut wird, und beschrieben die gleiche Umsetzung bei ihrem Methylester. Die Ausbeute betrug 5 %. Von Hrn. Mundt liegt die Beschreibung einiger diesbezüglicher Versuche mit Theobromursäure selbst vor. Verwendet wurde verd. oder konz. HCl; abgeraucht wurde schnell oder langsam auf dem Wasserbade. In allen Fällen entstand ein Stoffgemisch, das meist unveränderte Theobromursäure enthielt. Umkrystallisieren aus Alkohol gab öfters Stoffgemische, die bei etwa 165<sup>0</sup> schmolzen, und aus denen durch Umkrystallisieren aus Wasser reiner Carbonyl-bis-methylharnstoff erhalten wurde; Schmp. 200—201<sup>0</sup> (k. Th.) ohne Zers. Die Ausbeute schwankte und stieg bis 33 % der angewendeten Menge.

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 34.5, H 5.8, N 32.2.  
Gef. „ 34.4, „ 6.2, „ 31.9.

Beim Umkrystallisieren aus salzsäure-haltigem Wasser kamen Verwachsungen: Blättchen mit dachförmigem Ende, die an einer Seite säge-artig eingekerbt waren, u. dgl. Aus ammoniak-haltigem Wasser kamen dünne Blättchen von rechteckigem Umriß. Eine Krystallform konnte in die andere übergeführt werden.

Die Ausbeute an Carbonyl-bis-methylharnstoff war am besten, wenn 5 g Theobromursäure mit 80 ccm konz. Salzsäure auf lebhaft siedendem Wasserbade abgeraucht werden; zweckmäßig wird das mit dem Rückstande wiederholt. Dann wird aus Wasser bis zur völligen Reinigung krystallisiert. Ein Umkrystallisieren aus Alkohol kann eingeschoben werden. Ausbeute etwa 1.7 g. Beim Umkrystallisieren wurde regelmäßig als Nebenprodukt Methyl-parabansäure-Methyl-harnstoff vom Schmp. 127—128<sup>0</sup> erhalten, der nach E. Fischers Feststellung in vortrefflicher Ausbeute aus Theobromursäure und heißem Wasser entsteht.



Carbonyl-bis-methylharnstoff verlor bei 10 Min. langem Erhitzen mit der 10-fachen Menge 20-proz. Natronlauge Methylamin, das als platinchlorwasserstoffsäures Salz nachgewiesen wurde. Beim Ansäuern schied sich *N*-Methyl-cyanursäure ab. Aus 0.4 g: 0.15 g, öfter auch mehr. Schmp. 290° (k. Th.).

*N, N'*-Carbonyl-bis-methylharnstoff bildet sich auch bei Umsetzung von Theobromursäure mit heißer Ammoniak-Lösung. So krystallisierte aus der gelben Lösung von 3 g Theobromursäure in 8 ccm 10-proz. Ammoniak-Lösung beim Abkühlen 0.6 g; Schmp. 202°. Gelegentlich war die Ausbeute noch größer.

0.1285 g Sbst.: 0.1648 g CO<sub>2</sub>, 0.0726 g H<sub>2</sub>O. — 0.1432 g Sbst.: 0.1798 g CO<sub>2</sub>, 0.0766 g H<sub>2</sub>O. — 0.1285 g Sbst.: 36.0 ccm N (16°, 758 mm). — 0.1331 g Sbst.: 37.6 ccm N (21°, 757 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 34.5, H 5.8, N 32.2.  
Gef. „ 35.0, 34.2, „ 6.3, 6.0, „ 32.9, 32.6.

In den Mutterlaugen fand sich regelmäßig ein Stoff C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>, der nunmehr beschrieben sei.

#### Das Nebenprodukt C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>:

Ammoniumsalz der Bis-methylureido-glykolsäure (III).

Aus einer Lösung von 5 g Theobromursäure in 10–15 ccm warmer 10-proz. Ammoniak-Lösung krystallisierte beim Abkühlen der gebildete Carbonyl-bis-methylharnstoff. Aus dem Filtrate kamen nach dem Einengen 1.9–2.9 g Rohprodukt, das durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Wasser und besonders aus Alkohol gereinigt wurde. Sehr dünne Blättchen, meist von rhombischem Umriß. Schmp. 196–197° (k. Th.). Leicht löslich in Methylalkohol, Eisessig; weniger in Äthylalkohol (etwa in der 20-fachen Menge); kaum in Aceton.

0.1119 g Sbst.: 0.1240 g CO<sub>2</sub>, 0.0615 g H<sub>2</sub>O. — 0.1390 g Sbst.: 0.1527 g CO<sub>2</sub>, 0.0812 g H<sub>2</sub>O. — 0.1661 g Sbst.: 0.1855 g CO<sub>2</sub>, 0.0985 g H<sub>2</sub>O. — 0.1135 g Sbst.: 30.4 ccm N (23°, 749 mm). — 0.1118 g Sbst.: 29.6 ccm N (23°, 757 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>. Ber. C 30.4, H 6.4, N 29.5.  
Gef. „ 30.2, 30.0, 30.5, „ 6.1, 6.5, 6.6, „ 30.3, 30.3.

Es liegt ein Ammoniumsalz vor. Beim Befeuchten mit Natronlauge wird Ammoniak frei. Wird dabei so viel Natronlauge verwendet, daß sich alles löst, so krystallisiert langsam ein Natriumsalz aus. Es wurde nicht näher untersucht.

#### Hydro-theobromursäure (VI) und ihr „Anhydrid“ (V).

Bei der Reduktion von Theobromursäure in größerem Maßstabe kommt man mit weniger Jodwasserstoff aus, als E. Fischer und Frank angaben. Wir verwendeten auf 80 g Theobromursäure 200 g, oder auch 100 g rauchende Jodwasserstoff-Lösung, und erwärmten unter gelegentlicher Zugabe von wenig Phosphoniumjodid auf dem Wasserbade, bis kein Jod mehr frei wurde. Bei Verwendung von 100 g Jodwasserstoffsäure krystallisierte Hydro-theobromursäure-„anhydrid“ zum Teil schon beim Abkühlen als derbe, 6-seitige Täfelchen aus. Das Filtrat oder die Reaktionslösung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade auf etwa  $\frac{1}{4}$  eingekocht und mit Wasser auf das 4-fache verdünnt, worauf Krystallisation

erfolgte. Ausbeute 60–65 g. Beim Umkrystallisieren aus der etwa 60-fachen Menge siedenden Wassers kamen prachtvolle, lange Nadeln. Schmp. 264<sup>0</sup> (k. Th.) unt. Zers. und Bräunung.

Hydro-theobromursäure wurde nach E. Fischer und Franks Vorschrift durch Lösen des „Anhydrids“ in Natronlauge und Fällen mit Mineralsäure hergestellt. Wenn auf Isolierung des Hydro-theobromursäure-„anhydrids“ verzichtet wird, reduziert man 80 g Theobromursäure mit 100 g rauchender Jodwasserstoffsäure, übersättigt unbeschadet unterschiedener Krystalle mit starker Natronlauge und säuert nach Abkühlen mit Salzsäure an. Ausbeute 50–60 g. Umkrystallisieren aus Wasser gab das Monohydrat  $C_7H_{10}O_5N_4 + H_2O$ . Farblose, verfilzte Nadelchen.

Hydro-theobromursäure und ihr „Anhydrid“ sind durch bemerkenswerte Beständigkeit ausgezeichnet.

Oxydation: 1 g Hydro-theobromursäure-„anhydrid“ wurde mit 1.4 g Kaliumpyrochromat, 1 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm Wasser 1 1/2 Stdn. in schwachem Sieden erhalten. Durch Ausäthern der abgekühlten Lösung wurde 0.35 g Methyl-parabansäure gewonnen; ber. 0.6 g.

Interessant ist, daß die freie Hydro-theobromursäure bei gleicher Behandlung zum Teil unverändert bleibt. Beim Abkühlen krystallisierten 0.3 g wieder aus. Durch Ausäthern des Filtrats wurden nur 0.15 g Methyl-parabansäure gefaßt.

Es wäre zu schließen, daß das „Anhydrid“ den Ring der Methyl-parabansäure enthält, die Hydro-theobromursäure aber nicht, und daß aus ihr Methyl-parabansäure nur insoweit gebildet wird, als sie in das „Anhydrid“ übergeht, im Einklange mit unserer Formulierung.

Veresterung: Zum gleichen Schluß führen die Erfahrungen beim Verestern. Fischer und Frank haben gezeigt, daß die freie Hydro-theobromursäure sich durch Äthylalkohol und Chlorwasserstoff glatt in den Ester überführen läßt. Wie wir fanden, verändert sich das „Anhydrid“ bei gleicher Behandlung nicht. Ein normales Säure-anhydrid liegt also nicht vor; das Carboxyl der Säure ist bei der „Anhydrid“-Bildung zum Zusammenschluß des Methyl-parabansäure-Ringes verbraucht worden.

Mit Methylalkohol gelang es nicht, in gleicher Weise den Methylester darzustellen, weder wenn wenig Chlorwasserstoff zugegen war, noch als damit gesättigt wurde. Hydro-theobromursäure ging nicht in Lösung und wurde durch Absaugen so gut wie quantitativ wiedergewonnen. Ihre Löslichkeit in Methylalkohol ist noch wesentlich geringer als in Äthylalkohol.

Eine Silberverbindung des Hydro-theobromursäure-„anhydrids“ bildet sich beim Schütteln seiner wäßrigen Lösung mit Silberoxyd. Sie krystallisiert aus dem Filtrate prächtig. Es ist anzunehmen, daß ein ursprünglich an N stehender Wasserstoff durch Silber ersetzt ist.

#### Methylierung von Hydro-theobromursäure.

Eine Lösung von 2 g Hydro-theobromursäure oder ihrem „Anhydrid“ in überschüssiger Natronlauge wurde mit 2 ccm Dimethylsulfat 5 Min. geschüttelt. Beim Ansäuern schied sich das Methylierungsprodukt ab. Es wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert. Blättchen von rhombischem Umriß. Ausbeute 2 g. Schmp. 115<sup>0</sup> (k. Th.) ohne Zers. Es liegt ein Hydrat vor.

0.1698 g Subst. verloren im Trockenschranke bei langsam von 70—115° gesteigerter Temperatur, ohne zu schmelzen, 0.0125 g.

$C_8H_{12}O_5N_4 + H_2O$ . Ber.  $H_2O$  7.4 g. Gef.  $H_2O$  6.9 g.

Die Analyse des wasser-freien Stoffes ergab:

0.1569 g Subst.: 0.2261 g  $CO_2$ , 0.0703 g  $H_2O$ . — 0.1094 g Subst.: 22.8 ccm N (22°, 742 mm).

$C_8H_{12}O_5N_4$ . Ber. C 39.3, H 5.0, N 23.0.

Gef. „ 39.3, „ 5.0, „ 23.0.

Das Monohydrat löste sich schon bei Zimmer-Temperatur sehr leicht in Äthylalkohol; leicht in Eisessig, Aceton; nicht in Äther. Das Anhydrid ließ sich aus Alkohol oder Essigester zu unregelmäßigen Blättchen umkrystallisieren. In Benzol oder Chloroform löste es sich kaum. Es schmolz bei 183—184° (k. Th.) ohne Zers.

Wir haben den Stoff ursprünglich als eine Methyl-hydrotheobromursäure aufgefaßt, zumal er sich bei seiner Darstellung erst nach Ansäuern abschied. Die Lauge-Löslichkeit kann aber auch auf einem NH zwischen 2 CO beruhen. Deshalb sei der Stoff jetzt als Hydro-theobromursäure-methylester aufgefaßt. Dafür spricht einmal, daß die Einführung eines weiteren Methyls durch Methylalkohol und Chlorwasserstoff nicht gelang; und vor allem, weil der Stoff durch 3-stdg. Kochen mit 20-proz. Salzsäure nicht in ein Anhydrid überzuführen war. Die Bildung eines Methylesters ist um so eher anzunehmen, als sich der Äthylester mit chlorwasserstoff-haltigem Äthylalkohol sehr leicht bildet, und die Bildung des Methylesters auf dem gleichen Wege nur an der Schwerlöslichkeit von Hydro-theobromursäure in Methylalkohol scheitert. Die Frage wird sich leicht durch eine Methoxyl-Bestimmung lösen lassen.

#### Theursäure (VII).

Die Umsetzung von Hydro-theobromursäure mit Bariumhydroxyd, die E. Fischer und Frank anwendeten, verlangt besondere Sorgfalt, weil Theursäure durch Bariumhydroxyd weiter angegriffen wird. Auch mit Natriumhydroxyd oder Ammoniak hatten wir keinen besseren Erfolg. Schließlich fand Dr. Damm, daß sich Natriumcarbonat bewährt. Mit ihm kann Theursäure jetzt auch in größerem Maßstabe bequem bereitet werden, was ihre spätere Untersuchung sehr erleichtern wird.

Eine Lösung von 40 g Hydro-theobromursäure in der erforderlichen Menge 2-n. Natriumcarbonat-Lösung wird auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, wobei Methylamin deutlich zu riechen ist. Beim Ansäuern des Rückstandes mit halbkonz. Salzsäure bleiben 25—30 g Theursäure als derbe, glänzende Krystalle. Umkrystallisiert wird aus Wasser. Der Beschreibung von E. Fischer und Frank ist folgendes hinzuzufügen: Theursäure ist ein recht beständiger Stoff. Er wird durch Abrauchen mit konz. Salpetersäure auf dem Wasserbade nicht verändert. Ebenso wenig durch Erhitzen mit rauchender Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade. Mit Ammoniak-Lösung gibt Theursäure unter Erwärmung in lebhafter Umsetzung ein Ammoniumsalz, aus dem Theursäure durch Mineralsäuren wieder frei gemacht werden kann. Durch chlorwasserstoff-haltigen Alkohol läßt sie sich verestern.

Chem. Institut d. Universität zu Breslau.