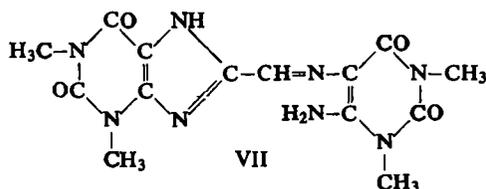


Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen über die von uns synthetisierten Xanthin-aldehyde-(8) zeigt der von R. HULL²⁾ isolierte 6-Diäthylamino-2-methyl-purin-aldehyd-(8) keine Reaktion mit Tollens-Reagenz und Fehlingscher Lösung, ebenso keine Cannizzaro-Reaktion und wird auch nicht zur Carbonsäure oxydiert. Die Kondensationen von Xanthin-aldehyden-(8) mit Semicarbazid, Thiosemicarbazid, mit Hydrazinen, Isonicotinsäurehydrazid, Hydroxylamin und 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil führen zu den in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen, die zum größten Teil schwer löslich sind und keinen Schmelzpunkt zeigen.

Tab. 1. Kondensationsprodukte aus Xanthin-aldehyden-(8) und NH₂-Derivaten

-aldehyd-(8)	-partner	Reaktions- -produkt
Theophyllin-	Semicarbazid	Theophyllin-aldehyd-(8)-semicarbazon
Theophyllin-	Thiosemicarbazid	Theophyllin-aldehyd-(8)- thiosemicarbazon
Theophyllin-	Phenylhydrazin	Theophyllin-aldehyd-(8)-phenyl- hydrazon
Theophyllin-	2.4-Dinitrophenyl- hydrazin	Theophyllin-aldehyd-(8)-[2.4-dinitro- phenylhydrazon]
Theophyllin-	Isonicotinsäure- hydrazid	Theophyllin-aldehyd-(8)-isonicotin- säurehydrazon
Theophyllin-	Hydroxylamin	Theophyllin-aldoxim-(8)
Theophyllin-	1.3-Dimethyl-4.5- diamino-uracil	1.3-Dimethyl-4-amino-5-[theophylli- nyl-(8)-methylenamino]-uracil (VII)
Theobromin-	Thiosemicarbazid	Theobromin-aldehyd-(8)-thiosemi- carbazon
Theobromin-	Hydroxylamin	Theobromin-aldoxim-(8)
3-Methyl-xanthin-	Thiosemicarbazid	3-Methyl-xanthin-aldehyd-(8)-thio- semicarbazon

Für das gelbe Reaktionsprodukt aus I und 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil nehmen wir in Analogie zu den Umsetzungen von aromatischen *o*-Diaminen mit Aldehyden³⁾ die Struktur eines 1.3-Dimethyl-4-amino-5-[theophyllinyl-(8)-methylenamino]-uracils (VII) an.

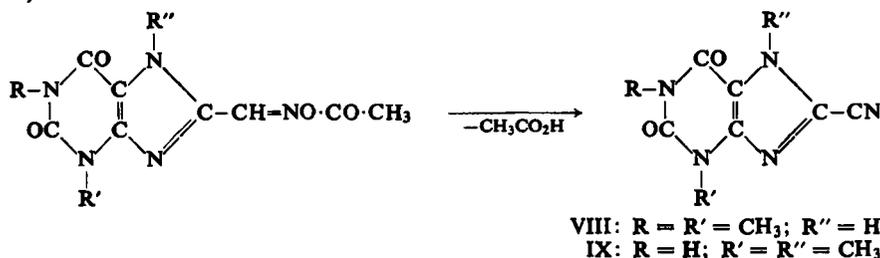


Aus den acetylierten Theophyllin- bzw. Theobromin-aldoximen-(8) haben wir nach dem von R. HULL²⁾ angewandten Verfahren durch thermische Zersetzung bei 200 bis

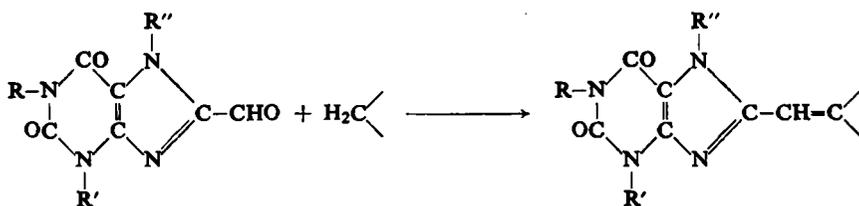
²⁾ J. chem. Soc. [London] 1958, 4069.

³⁾ D. JERCHEL, H. FISCHER und M. KRACHT, Liebigs Ann. Chem. 575, 162 [1952]; D. JERCHEL, M. KRACHT und K. KRUCKER, Liebigs Ann. Chem. 590, 232 [1954].

220° unter Abspaltung von Essigsäure 8-Cyan-theophyllin (VIII) bzw. -theobromin (IX) erhalten.



Umsetzungen der Xanthin-aldehyde-(8) mit Verbindungen, die aktive Methylengruppen tragen, führen zu den in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen.



Tab. 2. Kondensationsprodukte aus Xanthin-aldehyden-(8) und Verbindungen mit aktiven Methylengruppen

-aldehyd-(8)	-partner	Reaktions-	-produkt
Theophyllin-	Malonsäure		Theophyllin-acrylsäure-(8)
Theophyllin-	Malonsäure-diäthylester		8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin
Theophyllin-	Dibenzoylmethan		8-[2.2-Dibenzoyl-vinyl]-theophyllin
Theophyllin-	Acetylaceton		8-[2.2-Diacetyl-vinyl]-theophyllin
Theophyllin-	Benzoylessigsäure-äthylester		8-[2-Benzoyl-2-carbäthoxy-vinyl]-theophyllin
Theophyllin-	Benzoylaceton		8-[2-Acetyl-2-benzoyl-vinyl]-theophyllin
Theophyllin-	1.3-Dimethyl-barbitursäure		1.3-Dimethyl-5-[theophyllinyl-(8)-methylen]-barbitursäure
Theophyllin-	3-Methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)		3-Methyl-1-phenyl-4-[theophyllinyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5)
Theophyllin-	1.3-Diphenyl-pyrazolon-(5)		1.3-Diphenyl-4-[theophyllinyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5)
Theophyllin-	Rhodanin		[Theophyllinyl-(8)-methylen]-rhodanin
Theobromin-	1.3-Dimethyl-barbitursäure		1.3-Dimethyl-5-[theobrominyl-(8)-methylen]-barbitursäure
Theobromin-	3-Methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)		3-Methyl-1-phenyl-4-[theobrominyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5)

Die Kondensation mit aliphatischen Methyleneverbindungen wird vorteilhaft in Pyridin bei 100–120° mit Piperidin als Katalysator vorgenommen, die mit heterocyclischen Verbindungen in siedendem Pyridin ohne Piperidin.

Aliphatische und aromatische Aldehyde und Ketone reagieren mit Triphenylphosphinmethylen unter Austausch des Carbonylsauerstoffs gegen den Methylene

Derartige chelatartige Endiolformen wurden von F. CRAMER und W. KRUM⁵⁾ und von B. EISTERT und Mitarbb.⁶⁾ bei α -Pyridoin nachgewiesen und von W. LÜTTKE und H. MARSEN⁷⁾ sowie von H. R. HENSEL⁸⁾ IR-spektroskopisch untersucht. Demnach fehlt im IR-Spektrum des α -Pyridoins die CO-Bande, die OH-Bande tritt als breite, auf innermolekulare H-Brücken hinweisende Bande bei 2750/cm mit einer Halbwertsbreite von 750/cm auf. Bei Benzoïn und Furoïn, die bestimmt als α -Hydroxyketone vorliegen, tritt die CO-Bande bei ca. 1680/cm und die OH-Bande ziemlich scharf bei 3400/cm auf. Auch für die aus Benzimidazol-aldehyd-(2) und dessen 6.6'-Dichlor-Derivat erhaltenen, gleichfalls tief gelben Benzimidazoline wurden in Analogie zu α -Pyridoin die Endiolformen vorgeschlagen⁹⁾.

Die IR-Spektren der Purinoine XI–XIII zeigen ebenfalls keine scharfen OH-Banden. Bei XI tritt im Bereich von 2800/cm eine sehr breite, wenig intensive Bande auf, ebenso bei XII und XIII, wo sie aber von den assoziierten NH-Schwingungen überlagert wird. Das Fehlen der CO-Bande kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da im gleichen Bereich (1680–1700/cm) die Amidgruppen des Pyrimidinringes absorbieren. Außerdem ähneln die IR-Spektren denen des Coffeins, Theobromins und Theophyllins sowie den oben beschriebenen Derivaten stark, so daß an der Endiolstruktur wohl keine Zweifel bestehen dürften.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Charakterisierung der Xanthin-Derivate dienten z. Tl. UV-Spektren, aufgenommen mit einem Cary-Spektralphotometer, Modell 14, außerdem die Papierchromatogramme in den Systemen *n*-Butanol/5*n* Essigsäure (2:1) (als B/Ac bezeichnet) und *n*-Propanol/1-proz. wäbr. Ammoniaklösung (als P/NH₃ bezeichnet) nach der absteigenden Methode mit Papier 2043 bGI der Fa. Schleicher & Schüll.

Die Chromatogramme wurden unter UV-Lampen der Wellenlängen 365 m μ und 254 m μ ausgewertet. Die *R_F*-Werte sind auf Pikrinsäure als Vergleichssubstanz bezogen, deren *R_F*-Werte im Mittel 0.55 (B/Ac) und 0.83 (P/NH₃) betragen.

Fast alle Verbindungen besitzen keinen exakten Schmp., sie beginnen meist mehrere Grade unter dem angegebenen Schmp. zu sintern. Als Schmp. wird die Temperatur angegeben, bei der eine völlig klare Schmelze vorliegt.

Theophyllin-carbonsäure-(8) (II)

a) Zu 10.4 g *8-Hydroxymethyl-theophyllin*¹⁾ in 25 ccm Wasser und 35 ccm 2*n* NaOH gibt man in der Kälte unter ständigem Rühren in ca. 5 Portionen eine Lösung von 10.5 g Kaliumpermanganat in 180 ccm Wasser so zu, daß die Temperatur 40° nicht übersteigt, rührt danach bei Raumtemperatur 2–3 Stdn. (bis zum Verschwinden der Permanganatfärbung), saugt von Mangandioxyd ab, wäscht mit 100 ccm heißem Wasser nach, schüttelt das Filtrat mit Aktivkohle, saugt ab und säuert mit konz. Salzsäure in der Hitze bis pH 1 an. Nach Aufbewahren über Nacht im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Eiswasser, dann mit Aceton gewaschen und im Vak.-Exsikkator getrocknet. Ausb. 9.7 g (87% d. Th.), lockere Nadeln, Schmp. 273°, zur Analyse wird rasch aus wenig Wasser umkristallisiert.

C₈H₈N₄O₄ (224.2) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 Gef. C 43.19 H 3.57 N 25.10

⁵⁾ Chem. Ber. 86, 1586 [1953].

⁶⁾ B. EISTERT und W. SCHADE, Chem. Ber. 91, 1404 [1958]; B. EISTERT und H. MUNDER, Chem. Ber. 88, 215 [1955].

⁷⁾ Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. 57, 680 [1953].

⁸⁾ Angew. Chem. 65, 491 [1953].

⁹⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 947610 [1956]; C. A. 53, 3245 [1959].

Bei der Schmp.-Bestimmung unter dem Kofler-Mikroskop wandeln sich die Nadelchen der Carbonsäure ab ca. 210° in Theophyllin um, das bei 273° schmilzt (papierchromatographisch identifiziert).

b) Aus 2 g *Theophyllin-aldehyd-(8)* (I) in 20 ccm Wasser und 6 ccm 2*n* NaOH mit 1.03 g Kaliumpermanganat in 20 ccm Wasser, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 1.21 g (56% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 273°.

Methylester III: 2 g *II* werden mit 200 ccm *Methanol* und 35 ccm methanol. HCl (20–25-proz.) unter Rühren und Rückfluß 8 Stdn. erhitzt. Am anderen Morgen wird der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol säurefrei gewaschen. Ausb. 1.41 g (66% d. Th.) farblose, verfilzte Nadelchen, Schmp. 253° (unter Gasentwicklung). Nach Einengen der Mutterlauge erhält man noch 0.12 g (5% d. Th.) einer etwas weniger reinen Verbindung. Zur Analyse wird aus viel Methanol umkristallisiert, Schmp. 258° (unter Gasentwicklung).

$C_9H_{10}N_4O_4$ (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.02 H 4.39 N 23.44

Hydrazid IV: 10.2 g *III* werden mit 40 ccm ca. 95-proz. *Hydrazinhydrat* 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, überschüss. Hydrazinhydrat i. Vak. zum großen Teil abdestilliert, der Rückstand mit 200 ccm Wasser und Aktivkohle aufgeköcht, abgesaugt, in der Siedehitze mit Eisessig auf pH 6–7 angesäuert und nach Belassen im Kühlschrank abgesaugt, mit Eiswasser, dann mit Methanol gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Rohausb. 9.3 g (85% d. Th.); aus der 320fachen Menge Wasser in Gegenwart von Aktivkohle und Trocknen bei 80° i. Vak. leicht gelb gefärbte rhombische Kriställchen als Monohydrat, beim Erhitzen langsame Zersetzung.

$C_8H_{10}N_6O_3 \cdot H_2O$ (256.2) Ber. C 37.50 H 4.72 N 32.80 Gef. C 38.28 H 4.56 N 32.92

Säurechlorid V: 4 g *II* werden mit 40 ccm frisch über Schwefel dest. *Thionylchlorid* übergossen, mit 5 Tropfen Pyridin versetzt, 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das überschüss. Thionylchlorid abdestilliert, zum Schluß i. Vak., und der bräunliche pulverige Rückstand i. Vak.-Exsikkator über Blaugel getrocknet. Rohausb. 3.9 g (90% d. Th.).

Amid VI: 0.8 g rohes *V* wird mit 15 ccm konz. *Ammoniak* verrührt, die weißliche Suspension wird nach 30 Min. langem Stehenlassen mit 25 ccm Wasser und Aktivkohle aufgeköcht, abgesaugt und das Filtrat in der Hitze mit Eisessig auf pH 4–5 angesäuert. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wird abgesaugt und der Niederschlag mit Wasser, dann mit Aceton gewaschen. Ausb. 0.47 g (57% d. Th.), gelbstichige Kriställchen, etwas löslich in heißem Dimethylformamid, bis 360° kein Schmp. Zur Analyse wird aus verd. *Ammoniak*/Eisessig in Gegenwart von Aktivkohle umkristallisiert.

$C_8H_9N_5O_3$ (223.2) Ber. C 43.05 H 4.06 N 31.38 Gef. C 43.13 H 4.22 N 31.38

Derivate des Theophyllin-aldehyds-(8) (I)

Semicarbazon: Man läßt ein Gemisch von 1 g *Theophyllin-aldehyd-(8)*-[*p*-dimethylamino-phenylnitron]¹¹ in 65 ccm verd. Salzsäure (1:1) und 0.4 g *Semicarbazid-hydrochlorid* in 50 ccm verd. Salzsäure (1:1) 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, zentrifugiert den feinen Niederschlag ab, wäscht mit verd. Salzsäure (1:1), dann mit Wasser und fällt aus verd. *Ammoniak*/verd. Salzsäure um. Ausb. 0.52 g (63% d. Th.), Pulver, über 275° Zers. Zur Analyse wird zweimal aus Eisessig umkristallisiert.

$C_9H_{11}N_7O_3 \cdot H_2O$ (283.2) Ber. C 38.16 H 4.63 N 34.62 Gef. C 37.84 H 4.69 N 34.84

Thiosemicarbazon: a) 6.25 g *I* werden in 100 ccm Dimethylformamid bei 130° gelöst, unter Rühren gibt man eine Lösung von 2.8 g *Thiosemicarbazid* in heißem Wasser zu, dann 3 Tropfen konz. Salzsäure, wobei sich rasch ein gelber Niederschlag bildet, rührt noch 1 Stde. bei 130°, saugt ab, wäscht den Niederschlag mit Wasser und trocknet bei 100°. Rohausb. 7.6 g (85% d. Th.), nach Lösen in 500 ccm Wasser und 50 ccm *Ammoniak* in der Hitze, Behandeln

mit A-Kohle und Ausfällen mit Salzsäure Reinausb. 6.8 g (77% d. Th.) leicht gelbstichiges, mikrokristallines Pulver, Schmp. 305° (Zers.).

$C_9H_{11}N_7O_2S \cdot H_2O$ (299.3) Ber. C 36.12 H 4.38 N 32.77 S 10.71
Gef. C 36.09 H 4.34 N 32.95 S 10.44

b) Man löst 3.0 g *Theophyllin-aldehyd-(8)-[p-dimethylamino-phenylnitron]*¹⁾ in 195 ccm verd. Salzsäure (1:1), gibt eine Lösung von 1 g *Thiosemicarbazid* in 150 ccm verd. Salzsäure (1:1) zu, läßt 3–4 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit verd. Salzsäure (1:1), dann mit Wasser und fällt, wie unter a) beschrieben, um. Ausb. 2.1 g (80% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 305°.

Kristallwasser entweicht bei 3 tåg. Trocknen (160°) über P_2O_5 i. Ölpumpenvak. Gef. 5.4%, ber. 6.0%.

Phenylhydrazon: 4.0 g *I* werden in 20 ccm 40-proz. Natriumhydrogensulfatlösung unter Schütteln gelöst und mit 20 ccm Wasser verdünnt. Gibt man 2 ccm *Phenylhydrazin* und 10 ccm Eisessig zu, so ist das Reaktionsgemisch nach 15 Min. langem Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad erstarrt, wird nach Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen, mit Methanol verrührt, abgesaugt und mehrmals mit Methanol gewaschen. Ausb. 5.1 g (89% d. Th.), gelbes Pulver. Nach Umkristallisieren aus β -Methoxy-Äthanol Ausb. 2.6 g (45% d. Th.), Zers. über 285°. Zur Analyse wird aus Butanol nochmals umkristallisiert, mikroskopische, verwachsene Blättchen.

$C_{14}H_{14}N_6O_2$ (298.3) Ber. C 56.37 H 4.73 N 28.18 Gef. C 56.68 H 4.72 N 27.78

2,4-Dinitrophenylhydrazon: 0.23 g *Theophyllin-aldehyd-(8)-[p-dimethylamino-phenylnitron]*¹⁾ werden in 15 ccm verd. Salzsäure (1:1) gelöst, mit einer heißen Lösung von 150 mg *2,4-Dinitrophenylhydrazin* in 10 ccm verd. Salzsäure (1:1) versetzt, die sofort entstandene orangegelbe Fällung wird abgesaugt, zweimal mit verd. Salzsäure (1:1) gewaschen und zweimal mit Äthanol (zur Entfernung von überschüss. *2,4-Dinitrophenylhydrazin*) ausgekocht. Ausb. 0.21 g (81% d. Th.), gelbes Pulver. Zur Analyse wird aus Äthanol aus der Hülse umkristallisiert, kein Schmp.

$C_{14}H_{12}N_8O_6$ (388.3) Ber. C 43.30 H 3.12 N 28.86 Gef. C 43.42 H 3.51 N 29.02

Theophyllin-aldehyd-(8)-isonicotinsäurehydrazon: Zu der Lösung von 0.5 g *I* in 35 ccm siedendem Dioxan gibt man eine heiße Lösung von 0.33 g *Isonicotinsäurehydrazid* in Dioxan und fällt das Hydrazon durch Eintauchen eines mit HCl benetzten Glasstabes aus. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß läßt man über Nacht stehen, saugt ab, wäscht den gelben Niederschlag mit Dioxan, suspendiert ihn in 50 ccm Wasser, gibt 2n NaOH bis zur vollständigen Lösung zu, kocht kurz auf in Gegenwart von Aktivkohle, saugt ab, läßt zu dem Filtrat 50 ccm heiße wäbr. Essigsäure (10:1) unter kräftigem Rühren langsam Zutropfen, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und Methanol und trocknet im Exsikkator. Ausb. 0.59 g (71% d. Th.), gelbe Nadelchen. Zur Analyse wird nochmals aus 2n NaOH mit verd. Essigsäure (10:1) umgefällt, kein Schmp.

$C_{14}H_{13}N_7O_3 \cdot H_2O$ (345.3) Ber. C 48.69 H 4.38 N 28.40 Gef. C 48.95 H 4.51 N 28.59

Theophyllin-aldoxim-(8): Zu 1.0 g *I* in siedendem Dioxan gibt man eine Lösung von 0.34 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 0.26 g wasserfreies Natriumcarbonat in 10 ccm Wasser, erhitzt 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad, läßt über Nacht stehen, saugt das gelbliche Pulver ab und wäscht mit Wasser. Ausb. 0.55 g, durch Einengen der Mutterlauge weitere 0.42 g (insgesamt 91% d. Th.). Zur Analyse wird aus Dimethylformamid umkristallisiert, beim Erhitzen Zers.

$C_8H_9N_5O_3$ (223.2) Ber. C 43.05 H 4.06 N 31.38 Gef. C 42.78 H 4.16 N 30.75

1.3-Dimethyl-4-amino-5-[theophyllinyl-(8)-methylenamino]-uracil (VII): Zu der Lösung von 6 g *I* in 80 ccm warmem Dimethylformamid gibt man eine Lösung von 5 g *1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil* in 20 ccm warmem Dimethylformamid, erwärmt auf dem Ölbad 20 Min. auf 120–130°, gibt nach Abkühlen 50 ccm Wasser zu, läßt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und Methanol und trocknet bei 120°. Ausb. 10.1 g (88% d. Th.), feine gelbe Kristalle. Zur Analyse wird aus viel Eisessig umkristallisiert, leuchtend gelbe Nadelchen, kein Schmp.

$C_{14}H_{16}N_8O_4 \cdot 2 H_2O$ (396.4) Ber. C 42.42 H 5.09 N 28.27 Gef. C 43.21 H 4.78 N 28.14
Durch 2täg. Trocknen bei 150° über P_2O_5 i. Ölpumpenvak. entweicht Kristallwasser. Gef. 8.9% (ber. 9.1%).

Theobromin-aldehyd-(8)-thiosemicarbazon: Zu 100 mg *Theobromin-aldehyd-(8)* in 10 ccm heißem Eisessig gibt man 100 mg *Thiosemicarbazid* in 10 ccm Wasser, läßt über Nacht stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser, dann mit Methanol. Ausb. 130 mg (91% d. Th.), cremefarbenes Pulver, unter dem Mikroskop spindelförmige Kristalle, kein Schmp.

$C_9H_{11}N_7O_2S \cdot H_2O$ (299.3) Ber. C 36.12 H 4.38 N 32.76 S 10.71
Gef. C 36.50 H 4.05 N 32.12 S 10.59

Theobromin-aldoxim-(8): Analog *Theophyllin-aldoxim-(8)* aus 0.5 g *Aldehyd* in 35 ccm heißem Dioxan und 0.17 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* und 0.13 g Natriumcarbonat. Ausb. 0.46 g (87% d. Th.). Zur Analyse wird aus viel Dimethylformamid umkristallisiert, kein Schmp.

$C_8H_9N_5O_3$ (223.2) Ber. C 43.05 H 4.06 N 31.38 Gef. C 42.78 H 4.16 N 30.75

3-Methyl-xanthin-aldehyd-(8)-thiosemicarbazon: Analog *Theobromin-aldehyd-(8)-thiosemicarbazon* aus *3-Methyl-xanthin-aldehyd-(8)* und *Thiosemicarbazid*, nach Umfällen aus 2n NaOH/Eisessig winzige Stäbchen (unter dem Mikroskop), beim Erhitzen allmähliche Zers. Die Verbindung ist chromatographisch nicht rein.

$C_8H_9N_7O_2S \cdot H_2O$ (285.3) Ber. C 33.66 H 3.89 N 34.37 Gef. C 34.67 H 4.09 N 35.02

8-Cyan-theophyllin (VIII): 0.68 g *Theophyllin-aldoxim-(8)* werden in 75 ccm Eisessig und 7 ccm *Acetanhydrid* 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 12stdg. Stehenlassen wird das farblose körnige Pulver abgesaugt und mit Wasser, dann mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.58 g (72% d. Th.) *Theophyllin-aldehyd-(8)-[O-acetyl-aldoxim]*; zur Analyse wird aus Eisessig umkristallisiert, winzige mikroskopische Stäbchen, Schmp. 287° nach Sintern bei ca. 200° unter Essigsäureabspaltung.

$C_{10}H_{11}N_5O_4$ (265.2) Ber. C 45.28 H 4.18 N 26.41 Gef. C 45.54 H 4.42 N 26.01

0.81 g der vorstehenden Verbindung werden unter gelegentlichem Umrühren auf dem Ölbad auf 205–210° erhitzt, wobei Essigsäure entweicht, nach 20 Min. gibt man zu dem erkalteten Produkt etwas Äther, saugt ab und wäscht mit Äther. Rohausb. 0.61 g (97% d. Th.), nach Umkristallisieren aus 40 ccm Äthanol Reinausb. 0.45 g (72% d. Th.), körnige Substanz, Schmp. 300° (Zers.). Zur Analyse wird noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

$C_8H_7N_5O_2$ (205.2) Ber. C 46.83 H 3.44 N 34.12 Gef. C 46.76 H 3.45 N 33.42

8-Cyan-theobromin (IX): 0.9 g *Theobromin-aldoxim-(8)* werden mit 70 ccm Eisessig und 7 ccm *Acetanhydrid* 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, 20 ccm Lösungsmittel werden i. Vak. abdestilliert. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt und mit Eisessig, dann mit Aceton gewaschen. Ausb. 0.91 g (84% d. Th.) *Theobromin-aldehyd-(8)-[O-acetyl-aldoxim]*, winzige Nadelchen, Schmp. 279°, nach Sintern bei ca. 210° unter Essigsäureabspaltung.

Durch thermische Zersetzung von 0.9 g der vorstehenden Verbindung analog VIII, Ausb. 0.62 g (75% d. Th.), Reinigung durch Sublimieren i. Vak. bei 270–280°, Reinausb. 0.59 g

(71% d. Th.), mikrokristallines Pulver, Schmp. 287–288° unter Sublimieren. Zur Analyse wird nochmals sublimiert.

$C_8H_7N_5O_2$ (205.2) Ber. C 46.83 H 3.44 N 34.12 Gef. C 46.97 H 3.64 N 33.95

Theophyllin-acrylsäure-(8): 1 g *I* und 0.53 g *Malonsäure* werden in 30 ccm absol. Pyridin bis zur vollständigen Lösung auf dem Wasserbad erhitzt, dann gibt man 4 Tropfen Piperidin zu (Braunfärbung), erhitzt 4–5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß, engt die braunschwarze Lösung i. Vak. bis zur Trockne ein, löst den Rückstand in 20 ccm Wasser und 2 ccm 2*n* NaOH unter Erwärmen in Gegenwart von Aktivkohle, saugt ab, läßt das heiße Filtrat in 5 ccm konz. Salzsäure in 20 ccm heißem Wasser eintropfen, läßt erkalten, saugt ab und wäscht mit Wasser, dann mit Methanol. Rohausb. 0.62 g (52% d. Th.), dunkelbraunes Kristallpulver. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig/Aktivkohle und Umfällen aus Natronlauge/HCl/Aktivkohle 0.2 g (17% d. Th.), unter dem Mikroskop dünne, gekreuzte Nadeln, Zers. über 320°.

$C_{10}H_{10}N_4O_4$ (250.2) Ber. C 48.00 H 4.02 N 22.39 Gef. C 47.83 H 3.98 N 21.90

8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin: 1 g *I* und 0.77 g *Malonsäure-diäthylester* werden in 25 ccm absol. Pyridin auf dem siedenden Wasserbad gelöst und nach Zugeben von 2 Tropfen Piperidin 3 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt; das Pyridin wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 10 ccm Äthanol angerieben und mit einigen Tropfen Eisessig versetzt, nach Stehenlassen im Kühlschrank abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Rohausb. 1 g (59% d. Th.), bräunlich gefärbt, Schmp. 205–212° (Zers.); aus der ca. 70fachen Menge Äthanol mit A-Kohle stark verfilzte Nadelchen, Schmp. 216° (Zers.), Ausb. 0.85 g = 85% d. Th. Zur Analyse wird noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{15}H_{18}N_4O_6$ (350.3) Ber. C 51.42 H 5.18 N 15.99 Gef. C 51.37 H 5.41 N 16.30

8-[2.2-Dibenzoyl-vinyl]-theophyllin: Wie vorstehend beschrieben, aus 1 g *I*, 1.1 g *Dibenzoyl-methan* in 25 ccm absol. Pyridin und 2 Tropfen Piperidin nach 3stdg. Erhitzen bei 100°. Nach Abdestillieren des Pyridins wird der Rückstand mit 10 ccm Äthanol angerieben und mit 2 ccm Eisessig versetzt, nach Stehenlassen im Kühlschrank wird das gelbe Pulver abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Rohausb. 0.74 g (37% d. Th.), aus der ca. 240fachen Menge Äthanol intensiv gelbe Nadeln, Reinausb. 0.58 g (29% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus Äthanol umkristallisiert, kein Schmp.

$C_{23}H_{18}N_4O_4$ (414.4) Ber. C 66.66 H 4.38 N 13.52 Gef. C 66.59 H 4.35 N 13.51

8-[2.2-Diacetyl-vinyl]-theophyllin: Analog 8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin aus 1.0 g *I* und 0.48 g *Acetylaceton* in 25 ccm absol. Pyridin und 2 Tropfen Piperidin nach 3stdg. Erhitzen auf 100°. Rohausb. 0.29 g (21% d. Th.), cremefarbenes Pulver, aus der ca. 200fachen Menge Äthanol gelbstichige verfilzte Nadelchen, kein Schmp., Reinausb. 0.14 g (10% d. Th.). Zur Analyse wird noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{13}H_{14}N_4O_4$ (290.3) Ber. C 53.79 H 4.86 N 19.30 Gef. C 53.80 H 5.07 N 19.10

8-[2-Benzoyl-2-carbäthoxy-vinyl]-theophyllin: Analog 8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin aus 1.0 g *I*, 0.93 g *Benzoylessigsäure-äthylester* in 25 ccm absol. Pyridin und 2 Tropfen Piperidin. Rohausb. 0.91 g (50% d. Th.), Schmp. 225–235° (Zers.), aus der 30fachen Menge Äthanol feine verfilzte Nadelchen, Schmp. 238° (Zers.), Reinausb. 0.79 g (43% d. Th.).

$C_{19}H_{18}N_4O_5$ (382.4) Ber. C 59.68 H 4.75 N 14.65 Gef. C 60.09 H 4.95 N 15.16

8-[2-Acetyl-2-benzoyl-vinyl]-theophyllin: Analog 8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin aus 1 g *I*, 0.78 g *Benzoylaceton* in 25 ccm absol. Pyridin und 2 Tropfen Piperidin. Rohausb. 0.66 g (39% d. Th.), nach Umkristallisieren aus der 260fachen Menge Äthanol Reinausb.

0.41 g (24% d. Th.), gelbe Nadeln, ab 258° Sintern und Zers., chromatographisch nicht rein. Zur Analyse wird zweimal aus Äthanol mit Aluminiumoxyd umkristallisiert.

$C_{18}H_{16}N_4O_4$ (352.3) Ber. C 61.36 H 4.58 N 15.90 Gef. C 60.99 H 4.70 N 15.67

1.3-Dimethyl-5-[theophyllinyl-(8)-methylen]-barbitursäure: 1 g *I* und 0.75 g *1.3-Dimethylbarbitursäure* werden in 25 ccm absol. Pyridin 5 Min. unter Rückfluß erhitzt (Orangefärbung bereits in der Kälte), nach mehrstündigem Stehenlassen werden die orangefarbenen Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 1.07 g (64% d. Th.), orangefarbene, unter dem Mikroskop rechteckige Prismen. Zur Analyse wird aus Eisessig umkristallisiert, kein Schmp.

$C_{14}H_{14}N_6O_5$ (346.3) Ber. C 48.55 H 4.08 N 24.27 Gef. C 48.15 H 4.35 N 24.34

3-Methyl-1-phenyl-4-[theophyllinyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5): 1 g *I* wird mit 0.837 g *3-Methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)* in 25 ccm absol. Pyridin 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach Belassen im Kühlschrank über Nacht wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen, Ausb. 1.16 g (66% d. Th.), tiefrote, längliche Blättchen, kein Schmp.

$C_{18}H_{16}N_6O_3$ (364.4) Ber. C 59.33 H 4.43 N 23.07 Gef. C 59.31 H 4.43 N 22.93

1.3-Diphenyl-4-[theophyllinyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5): Aus 1 g *I* und 1.13 g *1.3-Diphenyl-pyrazolon-(5)* in 20 ccm absol. Pyridin nach 30 Min. langem Kochen unter Rückfluß, Stehenlassen, Absaugen und Waschen mit Pyridin, dann mit viel Methanol und Trocknen bei 120°. Ausb. 1.85 g (90% d. Th.), braunrotes Kristallpulver, unter dem Mikroskop rote Stäbchen, kein Schmp.

$C_{23}H_{18}N_6O_3$ (426.4) Ber. C 64.78 H 4.25 N 19.71 Gef. C 64.42 H 3.88 N 19.57

[Theophyllinyl-(8)-methylen]-rhodanin: Aus 1.0 g *I* und 0.64 g *Rhodanin* analog *3-Methyl-1-phenyl-4-[theophyllinyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5)*. Ausb. 1.16 g (75% d. Th.), gelbe, verfilzte Kristalle. Zur Analyse wird aus Dimethylformamid umkristallisiert, kein Schmp.

$C_{11}H_9N_5O_3S_2$ (323.3) Ber. C 40.86 H 2.81 N 21.66 S 19.83
Gef. C 40.71 H 2.99 N 21.89 S 19.76

1.3-Dimethyl-5-[theobrominyl-(8)-methylen]-barbitursäure: Analog *1.3-Dimethyl-5-[theophyllinyl-(8)-methylen]-barbitursäure* aus 1 g *Theobromin-aldehyd-(8)* und 0.75 g *1.3-Dimethylbarbitursäure* in 25 ccm absol. Pyridin durch 45 Min. langes Erhitzen unter Rückfluß. Die leicht cremefarbenen Kristalle (Pyridin-Addukt) werden abgesaugt und zum Entfernen von Pyridin 24 Stdn. im Trockenschrank auf 150° erhitzt. Ausb. 1.61 g (97% d. Th.), gelbe Kristalle. Zur Analyse wird aus Eisessig umkristallisiert (große Verluste), kein Schmp.

$C_{14}H_{14}N_6O_5$ (346.3) Ber. C 48.55 H 4.08 N 24.27 Gef. C 48.99 H 3.76 N 24.23

3-Methyl-1-phenyl-4-[theobrominyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5): Analog *3-Methyl-1-phenyl-4-[theophyllinyl-(8)-methylen]-pyrazolon-(5)* aus 1 g *Theobromin-aldehyd-(8)* und 0.83 g *3-Methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)*, Ausb. 1.72 g (98% d. Th.) mikroskopische, rostrote Kristalle. Zur Analyse wird aus viel siedendem Dimethylformamid umkristallisiert, kein Schmp.

$C_{18}H_{16}N_6O_3$ (364.4) Ber. C 59.33 H 4.43 Gef. C 58.85 H 4.45

Theophyllin-acrylsäure-(8)-äthylester (X): 0.4 g *I* werden in 30 ccm siedendem absol. Dioxan gelöst, nach Zugabe von 2.1 g *Triphenylphosphin-carbäthoxymethylen*¹⁰ 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, auf $\frac{1}{3}$ eingengt, über Nacht stehengelassen, abgesaugt und mit Dioxan gewaschen. Ausb. 0.16 g (30% d. Th.), Schmp. 255–256° nach vorherigem Sintern; aus Äthanol Schmp. 257° nach vorherigem Sintern.

$C_{12}H_{14}N_4O_4$ (276.3) Ber. N 20.14 Gef. N 20.09

¹⁰ O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, *Helv. chim. Acta* 40, 1242 [1957].

Coffeinoin (1.2-Dihydroxy-1.2-di-coffeinyl-(8)-äthylen) (XI): Zu der Lösung von 0.9 g *Coffein-aldehyd-(8)* in 30 ccm Äthanol gibt man unter Rühren 90 mg *Kaliumcyanid*, in 1 ccm Wasser gelöst, wobei die Masse sofort erstarrt. Man gibt 30 ccm Äthanol zu, erhitzt 15 Min. unter Rühren und Rückfluß, saugt heiß ab und wäscht mit Wasser, dann mit Methanol, kocht mit Methanol aus und wäscht zweimal mit Äthanol nach. Ausb. 0.68 g (76% d. Th.), zitronengelbe, mikroskopische Nadelchen, ab 285° Zers.

$C_{18}H_{20}N_8O_6$ (444.4) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.65 H 4.62 N 25.79

Theobrominoin (1.2-Dihydroxy-1.2-di-theobrominyl-(8)-äthylen) (XII): Eine Lösung von 1 g *Theobromin-aldehyd-(8)* in 50 ccm Dimethylformamid erhitzt man auf dem siedenden Wasserbad, gibt unter kräftigem Rühren eine Lösung von 100 mg *Kaliumcyanid* in 1 ccm Wasser zu, rührt noch 15 Min. bei 100°, zentrifugiert den gelben Niederschlag ab, wäscht in der Zentrifuge dreimal mit Dimethylformamid, kocht mit Wasser einige Min. aus, wäscht auf der Zentrifuge mit warmem Wasser, verd. Essigsäure, dreimal mit heißem Wasser und anschließend mit Aceton. Nach Trocknen i. Vak.-Exsikkator wird das Produkt pulverisiert und über P_2O_5 bei 60° i. Vak. getrocknet. Ausb. 0.71 g (71% d. Th.), eigelbe, mikrokristalline Verbindung, beim Erhitzen allmähliche Zersetzung.

$C_{16}H_{16}N_8O_6$ (416.3) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.44 H 3.82 N 26.60

Tab. 3. UV-Spektren der Xanthin-Abkömmlinge

Substanz	Lösungsmittel	λ_{max} (m μ)	log ϵ
II	n_{10} NaOH	~222 (249) 295	4.29 (3.61) 4.22
III	Äthanol	222 (240) 303	4.31 (3.53) 4.17
IV	n_{10} NaOH	220 (252) 301	4.27 (3.72) 4.23
VI	n_{10} NaOH	218 (250) 303	4.29 (3.62) 4.23
Theophyllin-aldehyd-(8)-thiosemicarbazon	n_{10} NaOH	~215 270 356	4.37 3.92 4.57
Theophyllin-aldehyd-(8)-semicarbazon	n_{10} NaOH	<220 249 330	— 3.95 4.43
Theophyllin-aldoxim-(8)	n_{10} NaOH	238 315	— 4.09 4.36
Theobromin-aldehyd-(8)-thiosemicarbazon	n_{10} NaOH	<220 (249) 373	— 4.07 4.43
Theobromin-aldoxim-(8)	n_{10} NaOH	(238) 313	— (4.03) 4.10
VIII	n_{10} NaOH	220 (242) 295	4.38 (3.62) 4.27
IX	n_{10} NaOH	219 (240) 303	4.48 (3.72) 4.11
Theophyllin-acrylsäure-(8)	n_{10} NaOH	214 (231) 330	4.18 (4.13) 4.40
Theophyllin-acrylsäure-(8)-äthylester	Methanol	(220) 242 (272) 340 (4.11) 4.22 (3.85) 4.33	
8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin	Methanol	<210 (230) (254) 274 356 — (3.90) (3.86) 3.99 4.05	
8-[2.2-Dibenzoyl-vinyl]-theophyllin	Äthanol	255*) 373	4.3—4.4 4.26
8-[2.2-Diacetyl-vinyl]-theophyllin	Äthanol	(255) 277 352	(3.96) 4.05 4.15
8-[2-Acetyl-2-benzoyl-vinyl]-theophyllin	Äthanol	250 367	4.27 4.29
8-[2-Carbäthoxy-2-benzoyl-vinyl]-theophyllin	Äthanol	210 247 (272) 355	— 4.30 (4.03) 4.21

*) Feinstruktur.

Theophyllinoin (1.2-Dihydroxy-1.2-di-theophyllinyl-(8)-äthylen) (XIII): Zu 1 g I in 15 ccm Wasser und 2.5 ccm 2n NaOH werden 100 mg *Kaliumcyanid* in 1 ccm Wasser gegeben, das

Gemisch auf dem siedenden Wasserbad nahezu bis zur Trockne eingedampft, mit 50 ccm Wasser verdünnt, ca. 3 Spatelspitzen Ammoniumchlorid zugegeben, die Suspension so lange gekocht, bis pH 6 erreicht ist, abgesaugt und mit viel heißem Wasser, dem zum Schluß einige Tropfen Essigsäure zugesetzt werden, gewaschen, in Äthanol aufgeschlämmt, einige Min. zum Sieden erhitzt, abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 0.73 g (73% d. Th.), orangefelbes Pulver, unter dem Mikroskop winzige Stäbchen, unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln, kein Schmp.

$C_{16}H_{16}N_8O_6$ (416.3) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.79 H 3.96 N 26.69

Tab. 4. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben der Xanthin-Abkömmlinge

Substanz	(B/Ac)	Fluoreszenz		(P/NH ₃)	Fluoreszenz	
		365 m μ	254 m μ		365 m μ	254 m μ
II	0.21	—	schwach blau	0.26	—	schwach blau
III	0.62	—	leuchtend blau	0.53	—	leuchtend blau
VI				0.26		schwach blau
Theophyllin-aldehyd-(8)-thio-semicarbazon	0.26		dunkelblau			
Theophyllin-aldehyd-(8)-semicarbazon	0.26		leuchtend blau	0.19		leuchtend blau
Theophyllin-aldehyd-(8)-phenylhydrazon	0.81		grüngelb	0.67		grüngelb
Theophyllin-aldoxim-(8)				0.57		schwach blau
Theophyllin-aldehyd-(8)-isonicotinsäurehydrazon	0.32		graublau			
VII	0.08		grünblau	0.06		grünblau
Theobromin-aldehyd-(8)-thio-semicarbazon	0.15		dunkelblau	0.14		dunkelblau
Theobromin-aldoxim-(8)	0.37		schwach blau	0.42		schwach blau
VIII	0.68	—	schwach blau	0.74	—	schwach blau
IX	0.59	—	schwach blau	0.59	—	schwach blau
Theophyllin-acrylsäure-(8)	0.65		leuchtend blau	0.21		leuchtend blau
8-[2.2-Dicarbäthoxy-vinyl]-theophyllin	0.86		leuchtend blau	0.83		leuchtend blau
8-[2.2-Dibenzoyl-vinyl]-theophyllin	0.98	gelbgrün	grün	0.86	gelbgrün	grün
8-[2.2-Diacetyl-vinyl]-theophyllin	0.85		grünblau	0.70		grünblau
8-[2-Benzoyl-2-carbäthoxy-vinyl]-theophyllin	0.93		blau—grünblau	0.86		blau—grünblau
8-[2-Acetyl-2-benzoyl-vinyl]-theophyllin	0.94	gelbgrün	grün	0.79	gelbgrün	grün