

Zum Schluß möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen den Herren Doktoren Roberval Cordeiro de Faria und Salgado Lima in der Abteilung für Sektionen des Öffentlichen Gesundheitsamtes für die bereitwillige Überweisung von Material, sowie dem geschätzten Kollegen Valdemiro Costa für seine wertvolle Unterstützung bei der Verarbeitung der Lungen.

### Schlußfolgerungen.

Obleich als vorläufige Notiz, die fernerer Bestätigung unterworfen ist, formuliere ich die Zusammenfassung wie folgt:

1. Die Tuberkulose erniedrigt den Kupfergehalt der Lunge.
2. Diese Erniedrigung scheint von der Ausdehnung der Lesion abhängig zu sein.

### Literatur.

- 1) Compt. rend. Soc. Biologie C 1, 22, 715 (1929).
- 2) Journ. biol. Chemistry 83, 21, 5 (1929).
- 3) Ztschr. analyt. Chem. T 78, 7 bis 8, 241 bis 244 (1929).
- 4) Journ. biol. Chemistry 81, 435 (1929).
- 5) The Lancet, Outubro 1. 701, 3 (1921).

### 373. C. A. Rojahn und Heinz Fegeler:

#### Über 1-Oxy- und 1-Aminoalkylderivate des Theobromins.<sup>1)</sup>

(Aus dem Pharmaz. Inst. der Techn. Hochschule Braunschweig und der pharm. Abt. des Chem. Labor. der Universität Freiburg i. B.)

Eingegangen am 1. September 1930.

Die wichtigsten Vertreter der Diuretika sind die der Puringruppe angehörenden Pflanzenbasen Theobromin und Koffein, das Di- bzw. Trimethyl-dioxypurin und das dem Theobromin isomere Theophyllin.

Namentlich das Theobromin erfreut sich als harntreibendes Mittel seit langem eines besonders guten Rufes.

Die geringe Wasserlöslichkeit obiger Purinderivate und die damit verbundene schlechte Resorbierbarkeit im Organismus gab Veranlassung, nach löslichen Derivaten Ausschau zu halten. Von diesem Gesichtspunkte aus wurden die leicht löslichen Doppelsalze des Koffeins und des Theobromin-natriums mit salizylsaurem und benzoesaurem Natrium in die Therapie eingeführt.

Eine ideale Lösung des Problems boten diese Doppelsalze aber noch nicht, da sie in wässriger Lösung weitgehend der hydrolytischen Spaltung unterliegen und daher alkalisch reagieren. Diese Tatsache macht die Salze zur subkutanen oder gar intravenösen Injektion unbrauchbar. Auch bei längere Zeit fortgesetzter peroraler Ver-

<sup>1)</sup> Aus der gleichnamigen Diplomarbeit des Herrn Fegeler, Braunschweig 1927.

abreichung machen sich Magen- und Verdauungsbeschwerden bemerkbar, die dieselbe Ursache haben.

Es lag nun nahe, solche Gruppen in das Theobrominmolekül einzuführen, die, wie die alkoholischen Hydroxylgruppen, erfahrungsgemäß die Wasserlöslichkeit erhöhen, ohne in wässriger Lösung eine Hydrolyse zu bewirken. Gleichzeitig sollte versucht werden, durch Anfügung anästhesierend oder schwach narkotisch wirkender Gruppen den Purinderivaten, z. B. zur Behandlung schmerzhafter Nierenerkrankungen, eine besonders erwünschte Wirkung zu erteilen.

In den Reihen anderer C- und N-haltiger Systeme ist dieser Weg vielfach mit Erfolg beschritten worden. Aber auch bei den Purinen sind bereits Versuche in dieser Richtung gemacht worden. So hat man z. B. die Toxizität des Koffeins durch Einführung einer Hydroxylgruppe, wobei das Hydroxykoffein resultierte, vermindern und gleichzeitig die Verträglichkeit steigern können. In dem daraus hergestellten Athoxykoffein soll die Wirkung des Koffeins auf das Herz fast vollständig verschwunden und eine narkotische entstanden sein.

Es erschien daher nicht ausgeschlossen, über die Oxyalkyl- und Aminoalkylverbindungen zu brauchbaren Theobrominderivaten oben angegebener Art zu gelangen. In Verfolgung dieser Idee sollten aus den Oxyäthylverbindungen die Chloride, Bromide, Äther, Amine und deren Derivate dargestellt und in Hinblick auf ihre pharmakologische Brauchbarkeit näher untersucht werden.

Da uns aber bald nach Beginn unserer Arbeit (1925) ein Patent der Farbwerke vorm. Bayer, Leverkusen, unter die Augen kam, das sich ebenfalls mit dem Oxyäthyltheobromin befaßt, haben wir unsere ursprüngliche Absicht nicht in vollem Umfang durchgeführt, sondern uns einer andern Arbeit zugewandt.

Hinzu kam noch, daß die Ausbeuten bei der Darstellung der Oxyalkylderivate, auch beim Arbeiten in wasserfreien Medien, recht mäßig und bei der Herstellung der Äther und Amine sogar sehr schlechte waren. Ja, beim Übergang aus der Äthyl- in die Propylreihe verminderte sich diese noch weiter, so daß auch aus diesem Grunde die Weiterverfolgung nicht besonders lohnend erschien, obgleich wir eine Reihe wasserlöslicher Derivate erhielten, die vielleicht eine pharmakologische Prüfung gerechtfertigt hätten.

Im folgenden soll kurz über die angestellten Versuche berichtet werden.

#### Versuchsteil.

##### 1-Oxyäthyltheobromin.

18 g Theobromin ( $\frac{1}{10}$  Mol) wurden mit 4.0 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) Natriumhydroxyd in 40.0 g Wasser warm gelöst und im Einschmelzrohr mit 11 g Glykylchlorhydrin ( $\frac{1}{10}$  Mol) sechs Stunden auf 125° erhitzt. Das Reaktionsprodukt bestand aus einer schwach gefärbten Lösung und einem weißen Bodenkörper, der abgenutscht wurde (19.5 g). Durch Einengen der Mutterlauge wurden nochmals etwa 4.5 g Rohprodukt erhalten. Die vereinigten festen Stoffe wurden dreimal mit siedendem absoluten Alkohol ausgezogen, aus dem sich beim Abkühlen das Oxytheobromin in einer Ausbeute von 10

bis 12 g ausschied. Nach dem Umkristallisieren aus Azeton schmilzt es bei 193°. Es ist leicht löslich in heißem Alkohol, Benzol, Xylol und Chloroform, schwer in Wasser und Benzin.

0.1073 g Sbst.: 23.3 ccm N (19.5°, 760 mm). — 0.1186 g Sbst.: 0.2098 g CO<sub>2</sub>, 0.0593 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (224.13). Ber.: C 48.19, H 5.39, N 25.0.  
Gef.: C 48.25, H 5.59, N 25.21.

#### 1-Chloräthyltheobromin.

10 g 1-Oxyäthyltheobromin wurden in Chloroform gelöst und mit 10 g Phosphorpentachlorid am Rückflußkühler auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis die anfangs heftige Salzsäureentwicklung nachgelassen hatte (2 Stunden). Bis auf geringe Reste lösten sich die Stoffe zu einer braunen Lösung. Danach wurde das Ganze langsam auf Eis gegossen und die Flüssigkeiten mit Natriumbikarbonat neutralisiert.

Die abgetrennte Chloroformlösung lieferte nach dem Trocknen beim Verdunsten 7.7 g und die Mutterlauge durch abermaliges Ausschütteln mittels Chloroform weitere 0.9 g des gesuchten Chlorproduktes. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert Fp. 152°. Der Körper ist löslich in Wasser, Chloroform und heißem Alkohol, wenig löslich in Benzol, schwer in Äther und Benzin.

0.1339 g Sbst.: 0.0779 g AgCl.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Cl (242.58). Ber.: Cl 14.6.  
Gef.: Cl 14.4.

#### Pikrat des 1-Diäthylaminoäthyltheobromins.

1 g Chloräthyltheobromin wurde mit 1 g Diäthylamin im Bombenrohre 8 Stunden auf 100° erhitzt und die braune Reaktionsflüssigkeit nach Zusatz einiger Tropfen Natronlauge so lange mit Wasserdampf destilliert wie noch die übergelassene Flüssigkeit alkalisch reagierte. Der Destillationsrückstand wurde nach vorherigem Neutralisieren mit Salzsäure auf dem Wasserbade zur Sirupdicke eingedampft. Der Rückstand erstarrt im Exsikkator zu einer glasartigen Masse. Da durch Umkristallisieren aus Alkohol oder Benzol keine Analysenreinheit zu erzielen war, wurde durch Versetzen der alkoholischen Lösung mit einer gesättigten ätherischen Pikrinsäurelösung das Pikrat dargestellt. Kleine gelbe Kristallwäzchen, die, aus Wasser umkristallisiert, bei 155 bis 156° schmelzen.

0.1092 g Sbst.: 21.1 ccm N (19°, 742 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>N<sub>8</sub> (508.25). Ber.: N 22.05.  
Gef.: N 22.05.

#### 1-p-Phenylaminoäthyltheobromin.

3 g Chloräthyltheobromin wurden in Alkohol gelöst und mit der doppelt äquivalenten Menge Anilin (2.25 g) drei Stunden am Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt bestand aus einer braunen Flüssigkeit und einem gelbbraunen festen Körper. Nach dem Absaugen und mehrmaligem Waschen mit wenig salzsäurehaltigem Wasser wurde dieser aus heißem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute etwa 2.0 g. Farblose regelmäßige Kristalle, Fp. 171°. Sehr schwer löslich in Wasser, löslich in verdünnter Salzsäure und in Alkohol.

0.1110 g Sbst.: 23.0 ccm N (19°, 763 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> (299.17). Ber.: N 23.42.  
Gef.: N 23.69.

1-*p*-Äthoxyphenylaminoäthyltheobromin.

1 g Chloräthyltheobromin wurde in Xylol gelöst, mit 1 g *p*-Phenetidin drei Stunden am Rückfluß auf dem Sandbade erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 0.2 g nadelförmige Kristalle aus. Zur Entfernung des gebildeten Phenetidinhydrochlorids wurde nach dem Verdampfen des Xylols der Rückstand zusammen mit obigen Kristallen mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0.3 g. Fp. 156°. Der Körper ist löslich in Äther und Benzol, sehr schwer in Wasser und Benzin.

0.1096 g Sbst.: 0.2552 g CO<sub>2</sub>, 0.0644 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (343.20). Ber.: C 59.44, H 6.17.

Gef.: C 59.23, H 6.39.

## Azetat des 1-Oxyäthyltheobromins.

Aus 1 g Oxyäthyltheobromin durch einstündiges Erhitzen mit 20 Tropfen Azetanhydrid und 0.1 g Natriumazetat. Nach Zusatz von 25 ccm Wasser 10 Minuten auf dem Wasserbad erhitzen, Flüssigkeit mit Natriumkarbonat neutralisieren und mehrmals ausäthern. Ätherrückstand 0.75 g weiße Kristalle; wenig löslich in Benzin, leichter in heißem Wasser und in Alkohol. Aus absolutem Alkohol umkristallisiert farblose Kristallnadeln vom Fp. 139°.

0.0634 g Sbst.: 15.9 ccm N (20.5°, 770 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (266.14). Ber.: N 21.05.

Gef.: N 21.06.

## Benzoat des 1-Oxyäthyltheobromins.

Durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann mittels Benzoylchlorid in natronalkalischer Lösung. Das sich abscheidende Öl erstarrt zu schwach gelb gefärbten Kristallen. Aus Alkohol kristallisiert Fp. 151°.

0.0855 g Sbst.: 11.7 ccm N (20°, 759 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (328.16). Ber.: N 17.06.

Gef.: N 17.21.

## Phenylurethan des Oxyäthyltheobromins.

1 g Oxyäthyltheobromin wurde mit 1.5 g Phenylisocyanat im Reagenzglas über freier Flamme bis zur Lösung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in 5 ccm Benzol gelöst. Aus dieser Lösung schieden sich nach einigen Stunden etwa 0.6 g farbloser Kristalle ab, die, aus Benzol mehrmals umkristallisiert, den Fp. 125° hatten.

0.0672 g Sbst.: 0.1388 g CO<sub>2</sub>, 0.0302 g H<sub>2</sub>O. — 0.0719 g Sbst.: 13.9 ccm N (24°, 760 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (343.173). Ber.: C 56.6, H 4.99, N 20.46.

Gef.: C 56.4, H 5.15, N 20.37.

## Versuch zur Darstellung des Äthoxyäthyltheobromins.

13.5 g Theobromin wurden in 30 g 10%iger Natronlauge gelöst und mit der entsprechenden Menge Bromdiäthyläther (10 g) sechs Stunden im Einschmelzrohre auf 125° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde nur Oxyäthyltheobromin vom Fp. 192° erhalten. Die Äthergruppe war also verseift worden.

## 1-β-Oxypropyltheobromin.

Die Darstellung wurde unter den verschiedensten Bedingungen versucht. So aus Theobrominnatrium oder Theobrominnatriumsalizylat mittels β-Chlorpropanol im Ölbad und im Einschmelzrohre bei verschiedenen Temperaturen bis zu 160°. Stets war die Ausbeute nur sehr gering (1 bis 2%). Die relativ günstigste Ausbeute wurde erhalten als frisch bereitetes trockenes Theo-

brominnatrium oder Theobrominsilber in Xylolsuspension im Bombenrohr mit einem geringen Überschuß an  $\beta$ -Chlorpropanol 18 Stunden lang auf 110 bis 120° erhitzt wurde. Der xylollösliche Anteil des Reaktionsproduktes bestand nach dem Abblasen des Xylols mit Wasserdampf aus einer braunen zähen Masse, die unter Zusatz von Tierkohle aus Alkohol umkristallisiert wurde und so farblose regelmäßige Kristalle vom Fp. 129° bildete. Ausbeute 5%. Löslich in Alkohol, Benzol, Xylol, schwer in Benzin und Ather.

0.0996 g Sbst.: 21.03 ccm N (25°, 742 mm). — 4.007 mg Sbst.: 7.385 mg CO<sub>2</sub>, 2.050 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (238.14). Ber.: C 50.27, H 5.92, N 23.53.  
Gef.: C 50.27, H 5.73, N 23.59.

#### Azetat des 1- $\beta$ -Oxypropyltheobromins.

Durch Azetylierung wie beim Oxyäthyltheobromin angegeben. Aus Benzol farblose Blättchen vom Fp. 112°. Ein Versuch zur Darstellung des Azetates aus Theobrominnatrium und Brompropanolazetat scheiterte.

4.112 mg Sbst.: 7.680 mg CO<sub>2</sub>, 2.230 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (280.157). Ber.: C 51.21, H 6.09.  
Gef.: C 51.29, H 6.21.

#### Benzoat des 1- $\beta$ -Oxypropyltheobromins.

Durch Benzoylierung nach Schotten-Baumann wie beim Oxyäthylderivat angegeben. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Fp. 162°.

3.870 mg Sbst.: 8.450 mg CO<sub>2</sub>, 1.880 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (342.172). Ber.: C 59.62, H 5.18.  
Gef.: C 59.55, H 5.43.

#### Phenylurethan des 1- $\beta$ -Oxypropyltheobromins.

Darstellung entsprechend der des Urethans von Oxyäthyltheobromin. Aus Benzol-Alkohol kleine farblose Kristalle vom Fp. 175 bis 176°. Urethan ist schwer löslich in Wasser, Ather und Benzin, leichter in Benzol und Xylol, leicht in heißem Alkohol.

3.916 mg Sbst.: 8.220 mg CO<sub>2</sub>, 2.000 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub> (357.19). Ber.: C 57.04, H 5.36.  
Gef.: C 56.68, H 5.66.

#### 1- $\beta$ -Chlorpropyltheobromin.

Darstellung wie die des Chloräthyltheobromins. Aus absolutem Alkohol kristallisiert der Körper in weißen verfilzten Nadeln vom Fp. 144°. Schwer löslich in Wasser, leicht in Chloroform und heißem Alkohol. Ausbeute 0.5 g aus 1 g Oxypropyltheobromin.

0.1132 g Sbst.: 0.0578 g AgCl.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Cl (256.59). Ber.: Cl 13.82.  
Gef.: Cl 13.65.

#### Pikrat des 1- $\beta$ -Phenylaminopropyltheobromins.

0.2 g Chlorpropyltheobromin wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 0.2 g Anilin 3 Stunden auf dem Wasserbade am Steigrohr erhitzt. Nach dem Verdunsten des Alkohols wurde der sirupartige braune Rückstand mit wenig salzsäurehaltigem Wasser gewaschen und mit Ather aufgenommen. Da es nicht gelang, den Ätherrückstand zu reinigen, wurde durch Zusatz einer ätherischen Pikrinsäurelösung zu der absolut-alkoholischen Lösung des unreinen Körpers das Pikrat ausgefällt. Dieses bildet gelbe Kristallwäzchen (aus heißem Wasser) vom Fp. 179 bis 181°.

## Pikrat des Dimethylaminopropyltheobromins.

0.6 g  $\beta$ -Chlorpropyltheobromin wurden mit der berechneten Menge einer wässrigen Dimethylaminlösung 8 Stunden im Einschmelzrohr auf 100° erhitzt. Der braune sirupöse Rohinhalt wurde alkalisch auf dem Wasserbade zur Vertreibung des Dimethylamins einige Zeit erhitzt und dann mit Äther ausgezogen. Zu der getrockneten Lösung zugefügte ätherische Pikrinsäurelösung erzeugte eine gelbe Fällung des Pikrats, das, aus heißem Wasser umkristallisiert, den Fp. 250° hatte, wobei bereits bei 245° Schwärzung eintrat.

4.127 mg Sbst.: 0.79 ccm N (19°, 761 mm). — 4.41 mg Sbst.: 0.85 ccm N (19°, 761 mm).

$C_{18}H_{22}O_6N_8$  (494.24). Ber.: N 22.67.

Gef.: N 22.41, 22.54.

## 374. Walter Meyer:

Untersuchungen über Spiritus saponatus und Spiritus Saponis kalini, DAB. VI.

Ein Beitrag zum Beweismaterial für die Notwendigkeit einer Erweiterung verschiedener Prüfungsvorschriften des Arzneibuches VI.

Eingegangen am 23. September 1930.

Die bei der Untersuchung zahlreicher aus dem Handel bezogener Proben von Seifenspiritussen erhaltenen verschiedenen, oft ganz beträchtlich voneinander abweichenden Ergebnisse und besonders die Tatsache, daß das Arzneibuch für diese Galenika keine einzelnen charakteristischen Daten vorsieht, gaben Veranlassung, die Eigenschaften der besagten Präparate etwas eingehender zu studieren und die erhaltenen Zahlen praktisch auszuwerten.

Es handelte sich hierbei um:

1. Spiritus saponato-camphoratus, DAB. VI,
2. Spiritus saponatus, DAB. VI,
3. Spiritus Saponis kalini, DAB. VI und
4. Spiritus Saponis kalini „Hebra“, DApV. V.

Die beiden zuletzt genannten Zubereitungen können in praxi als gleich behandelt werden, wenigstens im Rahmen der vorliegenden Betrachtungen.

Das Arzneibuch fordert allein bei Spiritus saponatus eine Dichte von 0.920 bis 0.930, im übrigen findet sich bei allen Produkten lediglich die ganz allgemeine Angabe, daß die Spiritusse klar, gelb bzw. gelbbraun, rotes Lackmuspapier bläugend und, beim Schütteln mit Wasser, stark schäumend seien. Nun, diese Voraussetzungen haben alle von mir bisher untersuchten Erzeugnisse erfüllt.

Es mag sein, daß das Arzneibuch von weitergehenden Forderungen Abstand genommen hat in der Annahme, daß diese genannten vier Zubereitungen von den Apothekern in der Apotheke selbst, und zwar aus geprüften Rohstoffen hergestellt würden. Aber diesen Idealfall wird man infolge der heutigen Branntweinmonopolgesetzgebung