

war, wurde mit Wasser verdünnt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der Aldehyd XIII wurde als Öl erhalten, das sich beim Stehen bräunlich verfärbte. Ausbeute 5,2 g (74% d. Th.).

XIII wurde in methanolischer Lösung mit Natriumborantat reduziert. Die Vollständigkeit der Reduktion wurde durch DC an Kieselgel-G-Platten (Fließmittel: Chloroform, Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin oder mit konz. Schwefelsäure) überprüft: RF Aldehyd XIII 0,1; RF Alkohol XIV 0,3. Nach vollständiger Reduktion wurde das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Äther aufgenommen und XIV beim Abdestillieren des Äthers als Öl erhalten. Ausbeute 98% d. Th. IR (CHCl_3): 3575 K (Alkohol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (346,4)	Ber.: C 69,34	H 7,57
	Gef.: C 69,05	H 7,47

8. 3,4-Dimethoxy-6-(γ -3',4'-dimethoxyphenyl-n-propyl)-benzylalkohol-phenylurethan (XV)

3,2 g XIV und 0,7 g Phenylisocyanat wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 2 Std. im Ölbad auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rückstand in Äther gelöst. Beim Einengen kristallisierten farblose Nadeln, Schmp. 113—114°. Mischschmp. mit dem von Knabe und Kubitz¹ erhaltenen Abbaurethan vom Schmp. 115°—116°: 114—115° (IR-Spektrum s. Abb. 1).

9. Bestimmung der Schmelzpunkte, Messung der UV- und IR-Spektren

Die Schmp. wurden im Linström-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Messung der UV-Spektren erfolgte im Unicam-Spektrophotometer SP 500 in methanolischer Lösung, die Messung der IR-Spektren im Beckman-Spektrophotometer IR 5 in CHCl_3 oder KBr.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. J. Knabe, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

2325. K. W. Merz und G. Gräfe

Über Purinderivate

II. Mitteilung: Über Bis-Theobromine*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 2. Oktober 1963)

Über Monotheobrominderivate wurde seit der Isolierung des Theobromins durch Woskressensky¹) vielfach und eingehend berichtet²). Dagegen sind solche Substanzen, bei denen zwei Theobrominmoleküle durch aliphatische Ketten miteinander verknüpft sind, so gut wie nicht bekannt. Hier werden einige solcher Verbindungen beschrieben, bei denen zwei Moleküle Theobromin jeweils am N-1 über eine Kohlenwasserstoffkette, die auch Träger funktioneller Gruppen sein kann, miteinander verknüpft sind.

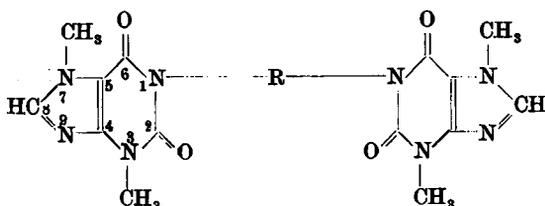
*) I. Mitt.: K. W. Merz und H. Stähle, Arch. Pharmaz. 265, 801 (1960).

¹) E. Woskressensky, Liebigs Ann. Chem. 41, 125 (1842).

²) Literaturzusammenstellung bis 1961, vgl. Dissert. G. Gräfe, Freiburg 1961.

Da die pharmakologische Prüfung von Monotheobrominderivaten in vielen Fällen neben geringerer Toxizität eine Herabsetzung der Hauptwirkungen gegenüber reinem Theobromin ergab, schien es nicht uninteressant zum Zwecke der pharmakologischen Prüfung „Bis-Theobromine“ zu synthetisieren, über deren Wirkung bisher praktisch noch nichts bekannt ist*).

Zur Einführung aliphatischer Ketten jeweils am N-1 zweier Theobrominreste bot sich als aussichtsreicher Weg die Umsetzung von α,ω -halogenierten Aliphaten mit dem Silber-, Kalium- oder Natriumsalz des Theobromins an. Auf diese Weise konnten die nachstehenden Substanzen I bis IX mit wechselnder Ausbeute erhalten werden. Sie sind alle in Wasser schwer bis praktisch unlöslich.



R =

- | | |
|---|--|
| I. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | VI. $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}-\text{NO}_2)-\text{CH}_2-$ |
| II. $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (trans) | VII. $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$

O-CO-CH ₃ |
| III. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | VIII. $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-$

H ₃ C-OCO-CO-CH ₃ |
| IIIa. $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ | IX. $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}-\text{NO}_2)-\text{CH}(\text{O}-\text{NO}_2)-\text{CH}_2-$ |
| IV. $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ | |
| V. $-\text{CH}_2-\text{CHBr}-\text{CHBr}-\text{CH}_2-$ | |

Durch einen Überschuß an α,ω -Dihalogeniden konnten in allen Fällen bessere Ausbeuten erzielt werden als bei Verwendung stöchiometrischer Mengen, weil die Umsetzungen in polaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Alkali erfolgen.

Die Wahl der Lösungsmittel war teilweise von ausschlaggebender Bedeutung. So konnte XVI nur aus wasserfreien Lösungsmitteln erhalten werden; bei Gegenwart von wäßrigem Alkali entstanden neben Monotheobrominderivaten Harze. Die Synthese von XVII war dagegen nur in wäßrigem Milieu durchführbar. In Gegenwart von Äthanol oder Isopropanol konnten hier nur monosubstituierte Produkte isoliert werden. Trotz mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen konnten Mannitdibromhydrin und Dijodmethan mit Theobromin nicht zu den entsprechenden „Bis-Verbindungen“ umgesetzt werden.

) Außer dem 1,3-Bis-[theobrominyl-(1')]-propanol-(2)) (IIIa) sind am N-1 verknüpfte „Bis-Theobromine“ noch nicht beschrieben worden. Die Verknüpfung von zwei Theobrominmolekülen am C-3 wurde in einem Falle*) durchgeführt.

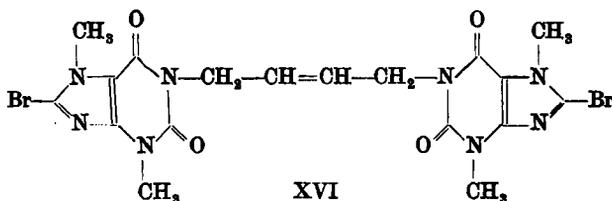
*) St. Weil und St. Rosenblumowna, Roczniki Chem. 8, 175 (1928); C. 1928, II, 451.

*) E. G. Berditschewski, Ratschinski und Nowosselowa, J. allg. Chem. (russ.) 28 (90), 689 (1958); C. 1959, 2458.

Die Einführung der Propankette zwischen zwei Moleküle Theobromin führte in guter Ausbeute zu III, einer in 80proz. Äthanol verhältnismäßig gutlöslichen, in Wasser unlöslichen Verbindung.

Die ebenfalls in Wasser unlöslichen sekundären Alkohole III a und IV ließen sich mit guter Ausbeute durch Behandeln mit Salpetersäure⁵⁾ in die Ester VI und IX, mit Essigsäureanhydrid entsprechend in VII und VIII überführen.

II nahm 1 Mol Brom auf; es schien am wahrscheinlichsten, daß es sich an die Butendoppelbindung anlagerte. Da aber der Wasserstoff am C 8 des Theobromins durch Halogen leicht substituierbar ist^{6) 7)}, konnte neben V auch XVI entstanden sein:



Die Verbindung XVI wurde daher aus 8-Bromtheobromin und trans-1,4-Dibrombuten-(2)⁸⁾ synthetisiert. Beide Verbindungen unterscheiden sich nicht nur durch ihre Schmelzpunkte [230° (V) bzw. oberhalb 350° (XVI)], sondern auch durch ihr Verhalten gegen alkalische Permanganatlösung, wovon nur XVI angegriffen wird. Ebenso zeigen die UV-Spektren gewisse Unterschiede:

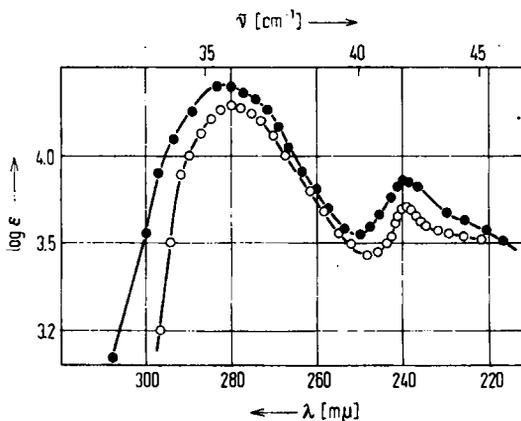


Abb. 1. UV-Spektren von V und XVI

⁵⁾ DBP 924085; C. 1956, 2258.

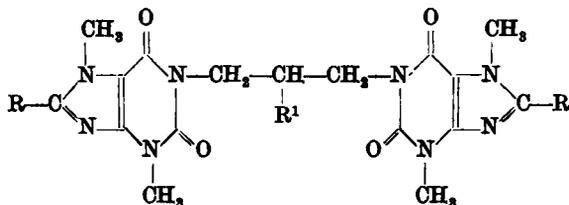
⁶⁾ E. Fischer und L. Ach, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 3138 (1895).

⁷⁾ R. Adams und C. Whitmore, J. Amer. chem. Soc. 67, 1273 (1945).

⁸⁾ A. Lütringhaus, G. v. Sääj und K. Hauschild, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1676 (1938).

Der Austausch der Bromatome in V gegen Methylamin war unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht möglich. Bei niederen Temperaturen trat keine Umsetzung ein, bei höheren konnte aus dem Reaktionsgemisch nur Theobromin isoliert werden.

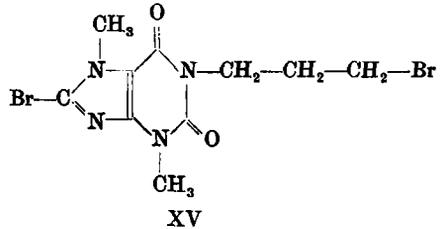
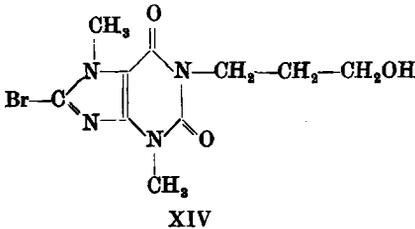
Da die Synthese der bisher beschriebenen „Bis-Theobromine“ nur zu schwerlöslichen Verbindungen führte, wurde die Substitution des Wasserstoffs am C-8 der dargestellten Bis-Verbindung durch löslichmachende Gruppen in Erwägung gezogen. Dazu wurde das mit guter Ausbeute darstellbare 8-Bromtheobromin⁶⁾ 7) mit α,ω -Halogenaliphaten kondensiert. In den entstandenen 8,8'-bromierten „Bis-Theobrominen“ konnte das Halogen gegen funktionelle Gruppen ausgetauscht werden. Von den bisher dargestellten Verbindungen I—IX fielen III und IIIa durch ihre Löslichkeit in 80proz. Äthanol auf. Es wurde daher 8-Bromtheobromin mit 1,3-Dibrompropanol-(2) zu XVII und mit 1,3-Dibrompropan zu XIII umgesetzt. Neben XIII konnten auch die Substanzen XIV und XV isoliert werden.



Nr.	R ¹	R	Bruttoformel
XIII	—H	—Br	C ₁₇ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O ₄
XVII	—OH	—Br	C ₁₇ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O ₅
XVIII	—H	—NH—CH ₃	C ₁₉ H ₂₆ N ₁₀ O ₄
XIX	—H	—NH—C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₀ O ₄
XX	—H	—NH—CH ₂ —CH ₂ —OH	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₀ O ₅
XXI	—H	—N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{matrix}$ O	C ₂₅ H ₃₄ N ₁₀ O ₅
XXII	—H	—NH—CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C ₂₃ H ₃₄ N ₁₀ O ₄
XXIII	—OCOCH ₃	—Br	C ₁₇ H ₂₀ Br ₂ N ₂ O ₆
XXIV	—OH	—NH—C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₀ O ₅
XXV	—OH	—NH—CH ₂ —CH ₂ —OH	C ₂₁ H ₃₀ N ₁₀ O ₇
XXVI	—OH	—N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{—CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{—CH}_2 \end{matrix}$ O	C ₂₅ H ₃₄ N ₁₀ O ₇

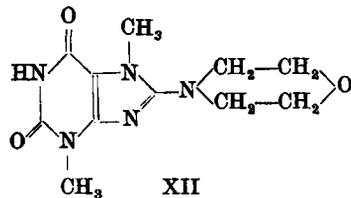
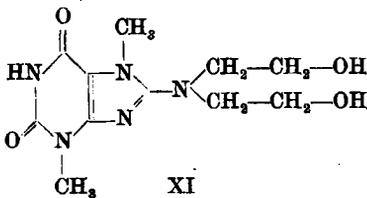
Fortsetzung der Tabelle von Seite 149

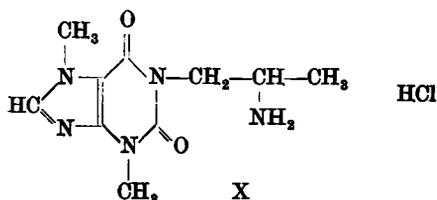
Nr.	R ¹	R	Bruttoformel
XXVII	—H	—SH	C ₁₇ H ₂₀ N ₈ O ₄ S ₂
XXVIII	—H	—SNa	C ₁₇ H ₁₈ N ₈ O ₄ S ₂ Na ₂
XXIX	—H	—SCH ₃	C ₁₈ H ₂₄ N ₈ O ₄ S ₂
XXX	—H	—SC ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₈ N ₈ O ₄ S ₂



Die Substitution der Bromatome in XIII und XVII erfolgte gegen Aminogruppen (XVIII, XIX, XXII, XXIV), Aminoalkohole (XX, XXV), Morpholin (XXI, XXVI) sowie gegen die Sulfhydrylgruppe (XXVII) bzw. -SNa-gruppe (XXVIII). Die Einführung der genannten Reste erforderte sehr unterschiedliche Reaktionsbedingungen. Am leichtesten gelang der Austausch des Broms gegen die Sulfhydrylgruppe: es genügte bereits eine Reaktionstemperatur von etwa 80° während mehrerer Stunden. Der Morpholinrest war mit guter Ausbeute erst bei Temperaturen ab 110° einzubringen. Die aufgeführten aliphatischen Amine waren nur im Rohr unter Druck bei einer Temperatur von wenigstens 190° zum Austausch gegen Brom befähigt. Zur quantitativen Einführung der Aminogruppen waren Reaktionszeiten notwendig, die zwischen 1 bis 6 Tagen lagen. Umsetzungen mit Diäthanolamin und Diisopropanolamin führten trotz mehrfach variierten Reaktionsbedingungen nicht zu den gewünschten Verbindungen. Es wurde stets Theobromin zurückgewonnen.

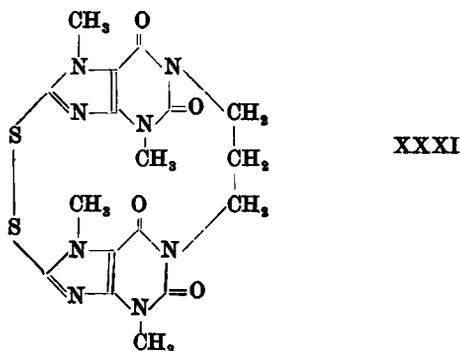
Die Synthese des 8-Diäthanolaminotheobromin (XI) dagegen war möglich. XI ist eine mit neutraler Reaktion in Wasser gutlösliche Substanz. Der entsprechende Äther, das 8-Morpholinotheobromin (XII), konnte ebenfalls dargestellt werden.





1-(β -Aminopropyl)-theobrominhydrochlorid (X) ist ein weiteres leicht wasserlösliches Monotheobrominderivat, das durch Hochdruckhydrierung über das Oxim des 1-Acetyltheobromins erhalten wurde. Die Wasserlöslichkeit der Verbindungen XVIII bis XXVI ist gering. Die entsprechenden Dihydrochloride sind durchweg unbeständig. Sie geben den Chlorwasserstoff teilweise schon beim Trocknen wieder ab; in wäßriger Lösung hydrolysieren sie völlig. Ebenso sind die Mercaptoverbindung XXVII und die Thioäther XXIX bzw. XXX in Wasser praktisch unlöslich. Dagegen ist das Dinatriumsalz XXVIII mit alkalischer Reaktion (10proz. Lösung etwa pH 9) leicht löslich.

Läßt man auf XXVIII in verdünnt alkoholischer Lösung Jod einwirken, so bildet sich unter augenblicklicher Entfärbung des Jodes sofort eine gelbe Substanz. Da bei der Einwirkung von Jod auf XXVIII praktisch nur an der Sulfhydrylgruppe dehydriert werden konnte, scheint die Bildung des Disulfides XXXI zunächst am wahrscheinlichsten.



Ob es sich dabei tatsächlich um ein Disulfid der angegebenen Konstitution handelt, wofür das UV-Spektrum spricht, das frequenzmäßig mit dem von Mohler und Sorge⁹⁾ beschriebenen Diäthylsulfid übereinstimmt, oder ob möglicherweise eine offene, polymere Kette vorliegt, soll noch untersucht werden.

Dem Fonds der Chemie danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁹⁾ H. Mohler und J. Sorge, Helv. chim. Acta 23, 1200 (1940).

Beschreibung der Versuche

1,2-Bis-[theobrominyl-(1')]-äthan (I)

Zu einer unter Rühren am Rückfluß auf 120° erhitzten Suspension von 5,8 g (0,02 Mol) Theobromin-Silber in 100 ml Dimethylformamid wird eine Lösung von 1,8 g (0,01 Mol) Dibromäthan in 20 ml Dimethylformamid langsam zugetropft. Vom Silberjodid wird nach etwa 90 Min. abfiltriert. Das Filtrat scheidet über Nacht etwa 1 g (18% d. Th.) weißes I ab. Nach Umlösen aus Dimethylformamid schmilzt die Substanz unter Zers. bei 360°.

$C_{16}H_{18}N_8O_4$ (386,4)	Ber.: C 49,73	H 4,70	N 29,00
	Gef.: C 50,1	H 4,8	N 29,0

1,4-Bis-[theobrominyl-(1')]-buten-(2) (II)

Zu einer siedenden Lösung von 9,4 g (0,04 Mol) Theobromin-Kalium in 400 ml 75proz. Methanol wird eine Lösung von 4,2 g (0,02 Mol) 1,4-Dibrombuten-(2)⁸⁾ in 60 ml Methanol unter Rühren zugetropft. Das pH wird durch tropfenweise Zugabe einer 10proz. methanolischen Kalilauge auf 7 bis 8 gehalten. Nach 1/2stdg. Kochen fällt ein weißer, seidig glänzender Niederschlag aus, der heiß abgesaugt wird. Das wieder zum Sieden erhitzte Filtrat ergibt eine weitere Menge II. Die vereinigten Niederschläge werden zunächst mit heißer Kalilauge, anschließend mit heißem Wasser gewaschen. Ausbeute: 4,7 g (47% d. Th.). Aus Eisessig weiße Nadeln vom Schmp. 298°.

$C_{18}H_{20}N_8O_4$ (412,4)	Ber.: C 52,42	H 4,89	N 27,17
	Gef.: C 52,6	H 5,1	N 27,1

1,3-Bis-[theobrominyl-(1')]-propan (III)

Eine Suspension von 10 g (0,06 Mol) Theobromin in 300 ml Isopropanol wird auf dem Wasserbad unter Rühren zum Sieden erhitzt. Sodann läßt man 100 ml 2proz. Natronlauge zutropfen, aus einem weiteren Tropftrichter gleichzeitig eine Lösung von 10,8 g (0,05 Mol) 1,3-Dibrompropan in 40 ml Isopropanol. Die entstandene klare Lösung wird 6 Std. am Sieden gehalten. Über Nacht scheiden sich farblose Kristalle ab, die aus 90proz. Isopropanol umkristallisiert werden. Ausbeute 8,8 g (80% d. Th.). Schmp. 257—258°.

$C_{17}H_{20}N_8O_4$ (400,4)	Ber.: C 51,04	H 5,04	N 28,02
	Gef.: C 51,0	H 4,8	N 28,5

1,4-Bis-[theobrominyl-(1')]-butandiol-2,3 (IV)

Einer Lösung von 9,4 g (0,04 Mol) Theobromin-Kalium in einem heißen Gemisch aus 30 ml Methanol und 100 ml Wasser werden in der Siedehitze 4,96 g (0,02 Mol) 1,4-Dibrombutandiol-2,3⁸⁾ in 40 ml Methanol zugetropft. Nach 3stdg. Kochen fällt ein weißer voluminöser Niederschlag aus. Dieser wird heiß abgesaugt. Das wieder zum Sieden erhitzte Filtrat liefert nach 2 Std. weiteres Diol. Ausbeute 6,3 g (60% d. Th.). Nach Umfällen aus Salzsäure/Natronlauge Schmp. 340° (Zers.).

$C_{18}H_{22}N_8O_6$ (446,4)	Ber.: C 48,43	H 4,96	N 25,10
	Gef.: C 48,4	H 5,0	N 24,9

1,4-Bis-[theobrominyl-(1')]-2,3-dibrombutan (V)

Zu der Lösung von 2 g (0,02 Mol) II in 50 ml heißem Eisessig läßt man in der Siedehitze innerhalb 1 Std. 0,8 g (0,02 Mol) Brom in 30 ml Eisessig zutropfen. Nach 24stdg. Stehen im Eisschrank wird die ausgeschiedene weiße analysenrein anfallende Verbindung abgesaugt. Ausbeute: 2,2 g (82% d. Th.). Schmp. 230° (Zers.).

$C_{18}H_{20}Br_2N_8O_4$ (572,2)	Ber.: C 37,80	H 3,52	N 19,58	Br 27,92
	Gef.: C 37,7	H 3,7	N 19,4	Br 27,7

Salpetersäureester von 1,3-Bis-[theobrominyl-(1')]-propanol-(2) (VI)

2,5 g 1,3-Bis-[theobrominyl-(1')]-propanol-(2)⁸) (0,005 Mol) werden in 30 g auf -10° abgekühlte wasserfreie Salpetersäure in Anteilen unter Rühren eingetragen. Es entsteht nach etwa 10 Min. eine klare Lösung. Diese läßt man $\frac{1}{2}$ Std. bei -10° bis -5° stehen und gießt in die zehnfache Menge Eiswasser. Dabei steigt die Temperatur auf $+5^{\circ}$ an. Nach 2stdg. Stehen beginnt sich ein weißer, kristallin-körniger Niederschlag abzuscheiden, der sich über Nacht im Eisschrank erheblich vermehrt. Aus 80proz. Äthanol oder Dioxan Schmp. 235° . Ausbeute: 1,85 g (67% d. Th.).

$C_{17}H_{19}N_5O_7$ (461,4)	Ber.: C 44,17	H 4,15	N 27,33
	Gef.: C 43,7	H 4,2	N 27,3

1,3-Bis-[theobrominyl-(1')]-2-acetoxypropan (VII)

Aus 1 g 1,3-Bis-[theobrominyl-(1')]-propanol-(2)⁸), 0,2 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 ml Acetanhydrid in der Siedehitze. Ausbeute: 1,0 g (91% d. Th.). Aus Acetanhydrid umkristallisiert farblose Kristalle vom Schmp. 318° .

$C_{15}H_{22}N_5O_6$ (458,4)	Ber.: C 49,77	H 4,84	N 24,44
	Gef.: C 49,5	H 4,8	N 24,2

1,4-Bis-[theobrominyl-(1')]-2,3-diacetoxybutan (VIII)

Analog VII aus 1 g IV. Ausbeute: 0,9 g (75% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Acetanhydrid Schmp. $280-281^{\circ}$.

$C_{22}H_{28}N_5O_8$ (530,5)	Ber.: C 49,81	H 4,94	N 21,12
	Gef.: C 49,8	H 5,1	N 21,2

Disalpetersäureester von 1,4-Bis-[theobrominyl-(1')]-butandiol-2,3 (IX)

Analog VI aus 2,2 g (0,02 Mol) IV. Die Substanz wird durch Umfällen aus verd. Salpetersäure gereinigt. Ausbeute: 2,5 g (91% d. Th.). Schmp. 260° (Zers.).

$C_{19}H_{20}N_{10}O_{10}$ (536,4)	Ber.: C 40,27	H 3,76	N 26,11
	Gef.: C 40,3	H 3,7	N 26,5

1-(β -Aminopropyl)-theobromin-hydrochlorid (X)

2,0 g (0,008 Mol) 1-(β -Isonitrosopropyl)-theobromin in 250 ml abs. Äthanol werden in einem Rührautoklaven nach Zugabe von 0,5 g Raney-Nickel bei 70 atü und $60-100^{\circ}$ hydriert. Nach $2\frac{1}{2}-3$ Std. ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelbes Öl. Dieses wird in 150 ml abs. Äther unter Erwärmen am Rückfluß gelöst. Die ätherische Lösung, vorsichtig in etwa 50 ml einer gesättigten, absolut-alkoholischen Salzsäure gegeben, liefert einen weißen, voluminösen Niederschlag, der nach längerem Stehen im Eisschrank abgesaugt, mit wenig Äthanol und Äther nachgewaschen und aus abs. Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 320° (Zers.). Ausbeute: 1,2 g (50% d. Th.). Die wäßrige Lösung dieses Hydrochlorids reagiert schwach sauer (pH = 6).

$C_{10}H_{16}ClN_5O_2$ (273,7)	Ber.: C 43,88	H 5,90	N 25,63	Cl 12,97
	Gef.: C 43,5	H 5,8	N 25,5	Cl 13,1

8-Diäthanolaminotheobromin (XI)

Zu der klaren, gelben Lösung von 1,2 g (0,005 Mol) 8-Bromtheobromin in 10 ml Diäthanolamin, die im Ölbad bei 170° hergestellt wird, gibt man nach dem Abkühlen das gleiche Vol. Äthanol und 40 ml Äther. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur

entstehen gut ausgebildete igelförmige Kristalle. Ausbeute: 10—25%. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 180°.

$C_{11}H_{17}N_5O_4$ (283,3)	Ber.: C 46,63	H 6,05	N 24,72
	Gef.: C 46,6	H 6,0	N 24,6

8-Morpholinotheobromin (XII)

1,2 g (0,005 Mol) 8-Bromtheobromin werden in einer Mischung aus 10 ml Morpholin und 5 ml Dimethylformamid im Ölbad bei 130° gelöst und 10 Std. auf 90—100° gehalten. Nach dem Abkühlen werden die Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Der gelbe, ölige Rückstand wird zur Abtrennung von Morpholin mit 30 ml abs. Äthanol versetzt. Das 8-Morpholinotheobromin scheidet sich in weißen Flockchen ab, die nach Stehen über Nacht im Eisschrank abgesaugt werden. Ausbeute: 0,75 g (60% d. Th.). Aus Isopropanol Schmp. 270—271°.

$C_{11}H_{15}N_5O_3$ (267,0)	Ber.: C 49,48	H 5,66	N 26,23
	Gef.: C 49,8	H 5,8	N 26,6

1,3-Bis-[8'-bromtheobrominyl-(1')]-propan (XIII)

Zu einer siedenden Suspension von 10,4 g (0,04 Mol) 8-Bromtheobromin in 300 ml Isopropanol gibt man innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 10,8 g (0,05 Mol) 1,3-Dibrompropan in 10 ml Isopropanol und über einen weiteren Tropftrichter 100 ml 4,5proz. Kalilauge, der 50 mg KJ zugesetzt wurden. Nach 2stdg. Kochen entsteht ein weißer Niederschlag, der heiß abfiltriert wird. Aus Dimethylformamid lockeres, weißes Pulver vom Schmp. über 360° (Zers.). Ausbeute: 2,5 g (23% d. Th.).

$C_{17}H_{18}Br_2N_5O_4$	Ber.: C 36,59	H 3,24	N 20,08	Br 28,54	Mol.-Gew. 558,1
	Gef.: C 36,5	H 3,4	N 19,90	Br 29,1	Mol.-Gew. 557
		C 36,5	H 3,3		

1-Brom-3-[8'-bromtheobrominyl-(1')]-propan (XV) und 8-Bromtheobrominyl-1-propanol (XIV)

Das Filtrat von XIII wird i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und der Ätherabdampfückstand in Wasser von 40° suspendiert. Dabei geht vorhandenes XIV in Lösung, während XV ungelöst bleibt. Es wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 137—138°. Verwendet man bei der für XIII beschriebenen Darstellung die 1½fache Menge 1,3-Dibrompropan und die Hälfte der dort angegebenen Kalilauge, so beträgt die Ausbeute an XV 7,8 g (50% d. Th.).

$C_{10}H_{12}Br_2N_4O_2$ (380,0)	Ber.: C 31,61	H 3,18	N 14,75	Br 42,06
	Gef.: C 31,9	H 3,1	N 14,8	Br 41,7
				Br 41,9

Das Filtrat von XV enthält XIV, das mit Äther ausgeschüttelt wird. Nach mehrstdg. Trocknen wird der Äther verjagt und das anfallende XIV aus wenig Wasser umkristallisiert. Die Substanz kann in Ausbeuten bis zu 50% erhalten werden, wenn man bei der für XIII beschriebenen Darstellung die 1½fache Menge Kalilauge verwendet. Schmp. 116—118°.

$C_{10}H_{12}BrN_4O_2$ (317,0)	Ber.: C 37,87	H 4,13	N 17,67	Br 25,19
	Gef.: C 37,8	H 3,6	N 17,5	Br 25,4

1,4-Bis-[8'-bromtheobrominyl-(1')]-buten-(2) (XVI)

Eine Lösung von 5,2 g (0,02 Mol) 8-Bromtheobromin in 200 ml 2proz. methanol. Kalilauge und 100 ml Chloroform wird am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. läßt man 5,3 g (0,025 Mol) 1,4-Dibrombuten-(2) in 20 ml Methanol zutropfen und hält die Mischung 2 Std. am Sieden. Die ausgeschiedene Substanz ist ein weißes Pulver vom Schmp. 350° (Zers.). Ausbeute: 1,0 g (17,5% d. Th.).

$C_{18}H_{18}Br_2N_8O_4$ (570,1)	Ber.: C 37,93	H 3,18	N 19,66
	Gef.: C 38,6	H 3,4	N 19,9

1,3-Bis-[8'-bromtheobrominyl-(1')]-propanol-(2) (XVII)

Zu einer siedenden Lösung von 5,2 g (0,02 Mol) 8-Bromtheobromin in 100 ml 2proz. Kalilauge läßt man am Rückfluß innerhalb 10 Min. 1,5 g (0,01 Mol) 1,3-Dichlorpropanol zutropfen. Nach weiterem 10 Min. Kochen entsteht ein weißer Niederschlag. Das pH wird mit Kalilauge auf 9—10 gehalten. Nach 2 Std. wird der Niederschlag heiß abgesaugt und alkalifrei gewaschen. Ausbeute: 3,5 g (50% d. Th.). Die Substanz wird durch Umfällen aus Salzsäure/Natronlauge gereinigt. Schmp. 345° (Zers.).

$C_{17}H_{18}Br_2N_8O_5$ (574,2)	Ber.: C 35,57	H 3,17	N 19,52
	Gef.: C 35,8	H 3,3	N 19,6

1,3-Bis-[8'-methylaminotheobrominyl-(1')]-propan (XVIII)

2,8 g (0,005 Mol) XIII werden mit 25 ml 33proz. Methylaminlösung ($\sim 0,25$ Mol) und 20 ml Isopropanol 10 Tage im Rohr auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser und Isopropanol gut ausgewaschen und durch Umfällen aus Salzsäure/Natronlauge gereinigt. Ausbeute: 2,3 g (quantitativ). Schmp. oberhalb 320° (Zers.).

$C_{19}H_{26}N_{10}O_4$ (458,5)	Ber.: C 49,77	H 5,72	N 30,56
	Gef.: C 49,6	H 5,8	N 30,3

1,3-Bis-[8'-äthylaminotheobrominyl-(1')]-propan (XIX)

Analog XVIII aus 1,1 g (0,002 Mol) XIII, 14 ml 33proz. Äthylaminlösung und 10 ml Isopropanol 15 Std. im Rohr bei 190°. Lange, weiße, verfilzte Nadeln. Ausbeute: quantitativ. Schmp. über 360° (Zers.).

$C_{21}H_{30}N_{10}O_4$ (486,5)	Ber.: C 51,85	H 6,22	N 28,79
	Gef.: C 51,6	H 6,0	N 28,6

1,3-Bis-[8'-monoäthanolaminotheobrominyl-(1')]-propan (XX)

1,25 g XIII werden mit 10 g i. Vak. frisch destilliertem Monoäthanolamin und 20 ml 80proz. Isopropanol im Rohr 18 Std. auf 190° erhitzt. Die Äthanolaminverbindung scheidet sich nach dem Erkalten als weiße Substanz von watteähnlicher Beschaffenheit ab. Ausbeute: 0,9 g (77,5% d. Th.). Aus Salzsäure/Natronlauge umgefällt Schmp. 356° (Zers.).

$C_{21}H_{30}N_{10}O_6$ (518,3)	Ber.: C 48,66	H 5,84	N 27,03
	Gef.: C 48,4	H 5,9	N 26,9

1,3-Bis-[8'-morpholinotheobrominyl-(1')]-propan (XXI)

Eine Suspension von 1,1 g (0,05 Mol) XIII in 10 ml Morpholin und 10 ml Dimethylformamid wird im Ölbad solange bei 110° gehalten, bis eine klare gelbe Lösung entstanden ist. Nach einer weiteren Stunde läßt man abkühlen. Aus der klaren Lösung wird nach Zu-

satz von 30 ml abs. Äthanol XXI mit Äther gefällt und nach Stehen über Nacht im Eisschrank abfiltriert. Aus Äthanol Schmp. 283—284°. Ausbeute: 1,0 g (88% d. Th.).

$C_{25}H_{34}N_{10}O_6$ (571,6)	Ber.: C 52,52	H 6,00	N 24,52
	Gef.: C 52,3	H 5,8	N 24,5

1,3-Bis-[8'-isopropylaminotheobrominyl-(1')]-propan (XXII)

Analog XX werden 1,1 g (0,002 Mol) XIII mit 10 ml Isopropylamin und 20 ml 80proz. Isopropanol im Rohr 12 Std. auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen bleibt die Lösung klar. Der nach Vak.-destillation hinterbleibende kristalline, weiße Rückstand wird zur Reinigung aus Isopropanol umkristallisiert; Schmp. 288—290°. Ausbeute: 0,8 g (73% d. Th.).

$C_{23}H_{34}N_{10}O_4$ (514,6)	Ber.: C 53,68	H 6,66	N 27,22
	Gef.: C 53,5	H 6,6	N 27,2

1,3-Bis-[8'-bromtheobrominyl-(1')]-2-acetoxypropan (XXIII)

1 g XVII wird analog VII acetyliert. Ausbeute: 1,0 g (77% d. Th.). Aus Acetanhydrid Schmp. 268—270°.

$C_{19}H_{20}Br_2N_8O_6$ (616,2)	Ber.: C 37,02	H 3,28	N 18,19
	Gef.: C 37,4	H 3,2	N 18,5

1,3-Bis-[8'-äthylaminotheobrominyl-(1')]-propanol-(2) (XXIV)

Analog XIX werden 1,9 g (0,0033 Mol) XVII mit 21 ml 33proz. Äthylaminlösung (~0,15 Mol) und 15 ml Isopropanol 20 Std. im Rohr auf 190° erhitzt. Dabei entsteht eine klare Lösung, aus der beim Erkalten das Reaktionsprodukt in weißen Nadeln auskristallisiert. Die abgesaugte Substanz wäscht man mit Wasser und reinigt sie durch Umfällen aus Salzsäure/Natronlauge. Schmp. über 350°. Ausbeute 1,0 g (70% d. Th.).

$C_{21}H_{30}N_{10}O_5$ (502,5)	Ber.: C 50,19	H 6,02	N 27,87
	Gef.: C 50,0	H 6,0	N 27,7

1,3-Bis-[8'-monoäthanolaminotheobrominyl-(1')]-propanol-(2) (XXV)

Analog XX werden 1,15 g (0,002 Mol) XVII mit 10 g i. Vak. frisch destilliertem Monoäthanolamin und 40 ml 80proz. Isopropanol im Rohr 24 Std. auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen erhält man eine klare, leicht gelbliche Lösung. Im Vak. wird das Lösungsmittelgemisch abdestilliert; der verbliebene ölige Rückstand gibt beim Versetzen mit 10 ml abs. Äthanol XXV als weißen Niederschlag. Aus Salzsäure/Natronlauge umgefällt; Schmp. bei 350° (Zers.). Ausbeute: 1 g (90% d. Th.).

$C_{21}H_{30}N_{10}O_7$ (534,5)	Ber.: C 47,18	H 5,66	N 26,20
	Gef.: C 47,0	H 5,6	N 26,4

1,3-Bis-[8'-morpholinotheobrominyl-(1')]-propanol-(2) (XXVI)

Analog XXI werden 1,15 g (0,002 Mol) XVII mit 10 ml Morpholin im Ölbad auf 110° erhitzt. Nach 10 Min. erhält man eine klare gelbe Lösung, die nach dem Abkühlen mit dem gleichen Vol. abs. Äthanol versetzt wird. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank werden die entstandenen Kristalle abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol Schmp. 260°. Ausbeute: 0,9 g (79% d. Th.).

$C_{23}H_{34}N_{10}O_7$ (586,6)	Ber.: C 51,24	H 5,85	N 23,95
	Gef.: C 50,7	H 5,8	N 24,2

1,3-Bis-[8'-mercaptotheobrominyl-(1')]-propan (XXVII)

Eine Suspension von 3,3 g (0,006 Mol) XIII mit 3,5 g (0,06 Mol) NaHS in 80 ml 80proz. Isopropanol wird am Rückfluß 8 Std. am Sieden gehalten. Nach dem Absetzen über Nacht saugt man das ausgeschiedene Dinatriumsalz von XXVII ab. Es wird in 400 ml Wasser gelöst, von nicht umgesetztem XIII abfiltriert und das Filtrat tropfenweise mit 2 n H₂SO₄ auf pH ~ 1,0 gebracht: Hierbei scheidet sich XXVII gallertig ab. Ausbeute: 2,0 g (80% d. Th.). Die Substanz wird mit viel Wasser gewaschen und zur Reinigung einige Male aus Natronlauge/Schwefelsäure umgefällt. Die hellgrüne Verbindung schmilzt oberhalb 340° (Zers.) und ist hygroskopisch.

C ₁₇ H ₂₀ N ₈ O ₄ S ₂ (464,5)	Ber.: C 43,95	H 4,34	N 24,12	S 13,81
	Gef.: C 44,1	H 4,4	N 24,2	S 13,3

Das Dinatriumsalz von XXVII löst sich in Äthanol und leicht in Wasser. Schmp. der aus Äthanol umkristallisierten Substanz bei 330° (Zers.).

C ₁₇ H ₁₈ N ₈ O ₄ S ₂ Na ₂ (508,5)	Ber.: N 22,04	Gef.: N 22,0
--	---------------	--------------

1,3-Bis-[8'-methylmercaptotheobrominyl-(1')]-propan (XXIX)

Eine Lösung von 0,15 g XXVII in 2 n NaOH wird mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, mit 50 ml 50proz. Isopropanol versetzt und nach Zugabe von 10 Tropfen Methyljodid 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Mercaptid scheidet sich als reinweißer Niederschlag ab. Schmp. aus Äthanol: 279—280°. Ausbeute: quantitativ.

C ₁₈ H ₂₄ N ₈ O ₄ S ₂ (492,6)	Ber.: C 46,34	H 4,92	N 22,75
	Gef.: C 46,3	H 4,9	N 22,4

1,3-Bis-[8'-äthylmercaptotheobrominyl-(1')]-propan (XXX)

Analog XXIX aus 0,1 g XXVII und 20 Tropfen Äthyljodid. Schmp. 218—220°. Ausbeute: quantitativ.

C ₂₁ H ₂₈ N ₈ O ₄ S ₂ (520,6)	Ber.: C 48,45	H 5,43	N 21,53
	Gef.: C 48,5	H 5,3	N 21,2

1,3-Bis-[8'-thiotheobrominyl-(1')]-propan (XXXI)

Zu einer Lösung von 1 g (0,002 Mol) des Dinatriumsalzes von XXVII in 50 ml 40proz. Äthanol wird solange eine 2proz. Jodlösung zugetropft, bis das Jod nicht mehr entfärbt wird. Der sofort entstehende zitronengelbe Niederschlag wird abgesaugt, gründlich mit Wasser und anschließend mit Äthanol gewaschen. Die Substanz ist in Chloroform mit gelber Farbe löslich. Schmp. bei 260° (Zers.). Ausbeute: 0,58 g (51% d. Th.).

C ₁₇ H ₁₈ N ₈ O ₄ S ₂ (462,5)	Ber.: C 44,15	H 3,92	N 24,23	S 13,87
	Gef.: C 43,9	H 4,0	N 23,9	S 13,5; 13,4