

Ueber das Theophyllin, einen neuen Bestandtheil des Thees¹⁾.

Von

A. Kossel.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.)
(Der Redaction zugegangen am 26. October 1888.)

Vor einiger Zeit erhielt ich aus der Fabrik von Dr. Fr. Witte in Rostock eine grössere Menge eines Extractes, welches durch Ausziehen von Theeblättern mit Alkohol gewonnen war. Das Extract war zur Syrupsdicke eingedampft und der grösste Theil des Caffeïns durch Krystallisation entfernt. In dem mir zugesandten Product fand sich eine bisher unbekannte Base vor, für die ich den Namen Theophyllin vorschlage.

Darstellung des Theophyllins.

Das mit Wasser verdünnte Thee-Extract wurde zunächst durch Zusatz von Schwefelsäure von einer harzigen Substanz befreit, welche sich als klebrige Masse aus der sauren Flüssigkeit ausschied, der Niederschlag nach längerem Stehen abfiltrirt, das Filtrat mit Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaction versetzt und sodann mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der hierdurch erzeugte Niederschlag wurde nach 24 Stunden abfiltrirt und mit warmer Salpetersäure digerirt. Die beim Erkalten sich abscheidenden Silberdoppelsalze (des Adenins und des Hypoxanthins) wurden durch Filtration abgetrennt und das Filtrat mit Ammoniak übersättigt. Es bildete sich ein dunkelbrauner flockiger Niederschlag, welcher aus den Silberverbindungen des Xanthins und

¹⁾ Ein Theil dieser Untersuchung wurde in den Berichten der deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 21, S. 2164, vorläufig mitgetheilt.

des Theophyllins bestand. Diesen Niederschlag filtrirte ich nach einigem Stehen ab, schwemmte ihn in Wasser auf und zersetzte ihn sodann mit Schwefelwasserstoff. Es erwies sich als vortheilhaft, die Flüssigkeit vor dem Hindurchleiten des Schwefelwasserstoffs mit Salpetersäure anzusäuern, da sich bei neutraler oder alkalischer Reaction, das Schwefelsilber häufig in so fein vertheilter Form abscheidet, dass es durch Filtration nicht von der Flüssigkeit zu trennen ist. Das Filtrat wurde eingedampft und blieb dann mehrere Stunden stehen. Zunächst schied sich eine geringe Menge einer amorphen oder undeutlich krystallinischen braunen Materie ab, die den Reactionen nach sich als Xanthin erwies. Das Xanthin ist im hiesigen Laboratorium von Herrn Dr. A. Baginsky als Bestandtheil des Thees aufgefunden¹⁾. Nach weiterem Eindampfen krystallisirten braun gefärbte Nadeln heraus, zuweilen auch säulenförmige Krystalle, die aus freiem Theophyllin bestanden. Die Mutterlauge enthielt noch beträchtliche Mengen der neuen Base, die in folgender Weise gewonnen wurden. Die Mutterlauge wurde mit salpetersaurem Quecksilberoxyd versetzt. In saurer Lösung entstand ein unbeträchtlicher, sehr dunkel gefärbter Niederschlag, welcher abfiltrirt und verworfen wurde. Das Filtrat wurde nun mit kohlen-saurem Natron versetzt, bis die Reaction nur noch schwach sauer war, und dann bei sehr schwach saurer Reaction abwechselnd Quecksilberoxydnitrat und Natriumcarbonat hinzugefügt, so lange noch ein weisser Niederschlag entstand. Die hierdurch ausgefällte Quecksilberverbindung der neuen Base wurde gut ausgewaschen, in Wasser zertheilt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt, beim Eindampfen der vom Schwefelquecksilber befreiten Flüssigkeit schied sich eine zweite fast farblose krystallisirte Portion des Theophyllins aus. Ein dritter Theil des Theophyllins war der Fällung mit Quecksilbernitrat entgangen und befand sich noch in der Lösung. Derselbe konnte durch Fällung mit Silbernitrat aus schwach ammoniakalischer Lösung gewonnen werden. Die Krystalle des Theophyllins wurden durch mehrfaches Umkrystallisiren gereinigt.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VIII, S. 395.

Eigenschaften und Zusammensetzung des Theophyllins.

Die Analysen der bei 110° getrockneten Base führten zu folgenden Resultaten:

- I. 0,2122 gr. Subst. gaben 0,3622 gr. CO₂ und 0,0898 gr. H₂O.
 II. 0,2550 gr. Subst. gaben 0,4360 gr. CO₂ und 0,1094 gr. H₂O.
 III. 0,1048 gr. Subst. gaben 28,5 chem. Stickstoff bei 16,1° und 758 mm. Bar.

	Gefunden:			Berechnet für C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ :
	I.	II.	III.	
C	46,55	46,63	—	46,67
H	4,70	4,77	—	4,44
N	—	—	31,66	31,11

Die Krystalle enthalten ein Molekül Krystallwasser.

0,2836 gr. lufttrockne Substanz verloren beim Erhitzen auf 110°
 0,0265 gr.

Wasser-Verlust:	Gefunden:	Berechnet für C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ + H ₂ O:
		9,34

Die Zusammensetzung des Theophyllins stimmt nach diesen Analysen überein mit derjenigen des Theobromins und des Paraxanthins. Erstere Substanz ist in den Cacaobohnen, sowie in den Kolanüssen enthalten, letztere wurde von Thudichum¹⁾ und von Salomon²⁾ im menschlichen Harn aufgefunden. Das Theophyllin ist mit keiner von beiden Substanzen identisch.

¹⁾ Annals of Chemical Medicine, London 1879, Vol. I, S. 160.

²⁾ Zeitschrift f. klinische Medicin, Jub.-Heft. — Die erste Publication über diese Substanz, welche auch bereits die richtige Formel feststellte, war die von Thudichum. Die Veröffentlichung erfolgte aber in einem in Deutschland so wenig bekannten Journal, dass die Existenz dieser Base selbst denjenigen, welche sich speciell mit dieser Körperklasse beschäftigten, unbekannt blieb. Kurze Zeit darauf fand Salomon unabhängig von Thudichum diese Base ebenfalls im Harn auf, gab ihre Zusammensetzung übereinstimmend mit der Publication von Thudichum an, stellte zuerst viele ihrer interessantesten Eigenschaften fest, z. B. das Verhalten zu ammoniakalischer Silberlösung, zu Natronlauge, und gab ihr den Namen Paraxanthin. Nachträglich schlug Thudichum den Namen Urotheobromin vor. Ich glaube an dem Namen Paraxanthin festhalten zu müssen, weil es nicht nur der erste und der bekanntere, sondern auch der wohlklingendere ist.

Während das Theophyllin sehr leicht in deutlichen, makroskopisch sichtbaren Krystallen anschießt, sind vom Theobromin nur mikroskopische Krystalle bekannt. Die Krystalle des Paraxanthins sind von Arzruni¹⁾ gemessen worden. Herr Dr. R. Scheibe hatte die dankenswerthe Güte, die Krystalle des Theophyllins im Vergleich mit den Angaben Arzruni's einer kristallographischen Untersuchung zu unterwerfen, und kam dabei zu folgendem Resultat:

« Die Krystalle treten nach vorliegendem Material als
 « dünne, schmale, bis 5 mm. lange, farblose Tafeln auf, ge-
 « wöhnlich begrenzt durch die Krystallflächen b und m und
 « durch die gerundete zufällige Fläche c (Fig. 1). Der Quer-
 « schnitt ist dann sechseitig (Fig. 2). Selten tritt noch die
 « Form n und die Fläche c auf (Fig. 3).



Fig. 1.

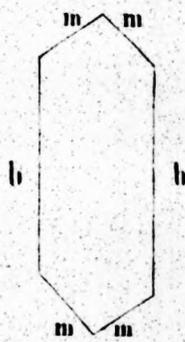


Fig. 2.

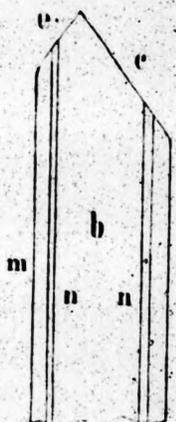


Fig. 3.

« Die Krystalle halte ich für monoklin, wobei sein würde:

$$b = \infty P\alpha = (010)$$

$$m = \infty P = (110)$$

$$n = \infty P_2 = (120)$$

$$c = \infty P = (001)$$

« Die Messungen ergaben:

$$b : m = (010) : (110) = 130^\circ 41'$$

$$m : m = (110) : (110) = 98^\circ 38'$$

$$b : n = (010) : (120) = 149^\circ 26' \text{ berechnet } 149^\circ 49'$$

$$b : c = (010) : (001) = 90^\circ \text{ ca.}$$

« Die Neigung von Fläche c gegen die Kante (m : m)
 « = $126^\circ 35'$ (mikroskopische Messung).

¹⁾ Zeitschrift f. klinische Medicin, Jubel-Heft, Sep.-Abdr. S. 16.
 Zeitschrift für physiologische Chemie. XIII.

«Die beobachteten Flächen genügen nicht zur vollständigen Berechnung der Constanten.

«Es ist: $a : b : c = 1,0705 : 1 : ?$
 $\beta = 53^{\circ} 25'$

«Die Flächen m, n, c waren zu Messungen schlecht geeignet.

«Die Ebene der optischen Axen steht senkrecht auf der Symmetrieebene b und ist um 43° gegen die Vertikalaxe c nach hinten oben geneigt.

«Auf b tritt die Halbirende des stumpfen Axenwinkels aus, um welche die Doppelbrechung positiv ist. Der stumpfe Axenwinkel ist selbst im Adams-Schneider'schen Polarisationsapparat (Brechung des Glases der Halbkugeln = 1,7782 für Natriumlicht) nicht messbar, also recht gross.

«Durch b gesehen zeigen die Krystalle starken Dichroismus, es tritt ein Wechsel zwischen farblos und gelbbraun ein.

«Nach den vorliegenden Ergebnissen stimmen die Krystalle nicht mit den von Arzruni beschriebenen Krystallen des Paraxanthins überein.»

Das Theophyllin schmilzt bei 264° , das Theobromin sublimirt ohne vorher zu schmelzen¹⁾. Herr Salomon hatte die Güte, mir eine Probe des Paraxanthins zu übergeben. Der Schmelzpunkt dieses Körpers lag über 280° , ungefähr bei 284° . Das Theophyllin krystallisirt aus wässriger Lösung in der Kälte leicht heraus. In warmem Wasser ist die Base leicht löslich, ebenso in sehr verdünnter Ammoniakflüssigkeit. In kaltem Alkohol löst sie sich schwer, leichter in heissem. Das Theophyllin verbindet sich mit Säuren. Das salzsaure Salz bleibt beim Eindampfen mit Salzsäure in gut krystallirtem Zustand zurück. Durch Wasser scheinen die Salze in Säure und Base zerlegt zu werden. Aus concentrirter salzsaurer Lösung scheidet sich auf Zusatz von Platinchlorid ein in vierseitigen Tafeln krystallisirendes Doppelsalz aus. Schwerer löslich ist das Golddoppelsalz, welches in büschelförmig grup-

¹⁾ Schmidt, Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 217, S. 286—306; Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 16, S. 1383.

pirten Nadeln anschießt. Quecksilberoxydnitrat ruft in der verdünnten Lösung der reinen Base keinen Niederschlag hervor. Setzt man zu einer Lösung des Theophyllins eine wässerige Lösung von Quecksilberchlorid, so scheidet sich nach mehrstündigem Stehen eine in Nadeln krystallisierende Verbindung ab.

Das Paraxanthin bildet eine schwer lösliche Verbindung mit Natronhydrat, die sich auf Zusatz von wenig Natronlauge zu einer Lösung dieser Substanz ausscheidet und ein sehr wichtiges Mittel zur Erkennung dieser Base bildet. Die Reaction gelingt, wie ich bestätigen kann, mit dem Paraxanthin sehr leicht, mit dem Theophyllin konnte ich sie nicht erhalten. Herr Salomon untersuchte ebenfalls das Verhalten des Theophyllins zu dieser von ihm entdeckten Reaction und theilte mir gütigst mit, dass auch nach seinen Versuchen das Verhalten beider Basen gegen Natron ein durchaus verschiedenes sei.

Dass das Theophyllin ebenfalls eine Verbindung mit Natron bildet, konnte ich nachweisen. Diese Verbindung ist indess leicht löslich, ihre Darstellung gelingt nur in der Weise, dass man eine concentrirte ammoniakalische Lösung des Theophyllins mit Natronlauge versetzt. Alsdann scheiden sich büschelförmige Krystalle aus. Bringt man Krystalle des Theophyllins in Natronlauge, so werden sie opak, es gelingt unter Umständen, die Bildung nadelförmiger Krystalle zu beobachten, welche aus der Verbindung von Theophyllin mit Natron bestehen.

Ebenso wie das Theobromin und das Paraxanthin verbindet sich das Theophyllin mit Silberoxyd zu einem in Ammoniak schwer löslichen Körper. Diese Verbindung wurde bei der oben beschriebenen Darstellung benutzt. Auch das Caffein bildet eine entsprechende Silberverbindung, dieselbe ist aber in ammoniakhaltiger Flüssigkeit viel leichter löslich und bleibt bei dem Darstellungsverfahren in Lösung. Das Theophyllinsilber fällt amorph aus, wenn man die Base mit Silbernitrat in einer nicht zu starken ammoniakalischen Lösung zusammenbringt. Kocht man den amorphen Niederschlag mit

überschüssigem wässrigen Ammoniak, so löst er sich langsam auf und scheidet sich beim Erkalten in kleinen glänzenden Krystallen aus. In verdünnter Salpetersäure löst sich die Silberverbindung mit der grössten Leichtigkeit auf.

Die Verbindung hatte, nachdem sie bei 115° getrocknet war, die Zusammensetzung $(C_7H_7AgN_4O_2)_2 + H_2O$ oder $(C_7H_7N_4O_2)_2 + Ag_2O$, wie folgende Analysen beweisen.

1. 0,5277 gr. Subst. gaben 0,1929 gr. Ag.

2. 0,1986 gr. Subst. gaben 33 cbcm. Stickstoff bei 20,4° und 755 mm. Bar.

	Gefunden:		Berechnet für $(C_7H_7AgN_4O_2)_2 + H_2O$:
	I.	II.	
N	—	19,04	19,51
Ag	36,55	—	36,49

Wird diese Verbindung bei 130° getrocknet, so verliert sie noch Wasser und die Zusammensetzung entspricht nach anhaltendem Trocknen der Formel $C_7H_7AgN_4O_2$.

0,4279 gr. der bei 130° getrockneten Substanz gaben 0,1591 gr. Silber.

Gefunden:	Berechnet für $C_7H_7AgN_4O_2$:
37,18	37,63

Das Verhalten des Theophyllins gegen Silbersalze ist im Wesentlichen dem des Theobromins gleich.

Dampft man Theophyllin auf dem Wasserbad mit Salpetersäure ein, so hinterbleibt ein gelber Rückstand, welcher auf Zusatz von Natronlauge sich stärker gelb färbt, aber nicht roth wird, wie dies beim Xanthin der Fall ist. Setzt man indess der Salpetersäure Chlorwasser hinzu, wie es bei «Weidel's Reaction» geschieht, oder dampft man die Base mit Chlorwasser oder Bromwasser allein zur Trockne ein, so hinterbleibt ein scharlachrother Rückstand, der sich mit Ammoniak violett färbt und durch überschüssige Natronlauge entfärbt wird. Aehnlich verhält sich das Theobromin.

Einwirkung von Jodmethyl auf Theophyllin.

Der Umstand, dass das Theophyllin in seinen Eigenschaften dem Theobromin sehr ähnlich ist, legte mir die Vermuthung nahe, dass ihm eine ähnliche Constitution zukomme.

Das Theobromin wird bekanntlich, wie Strecker¹⁾ gezeigt hat, durch Erhitzen seiner Silberverbindung mit Jodmethyl in Caffein übergeführt. Das Theobromin ist durch die Untersuchungen von E. Fischer²⁾ als Dimethylxanthin, das Caffein als Trimethylxanthin charakterisirt. Ich habe mir die Frage vorgelegt, ob das Theophyllin etwa als ein Dimethylxanthin oder als ein Monoäthylxanthin aufzufassen sei, und habe diese Frage dadurch entschieden, dass ich an das Theophyllin noch eine Methylgruppe anfügte und als Product dieser Reaction das Trimethylxanthin oder Caffein erhielt. Hierdurch ist die Constitution des Theophyllins als die eines Dimethylxanthins festgestellt.

Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt: Etwa 1,5 gr. Theophyllinsilber, welches längere Zeit zwischen 130 und 140° getrocknet war, wurde mit der berechneten Menge Jodmethyl unter Zusatz von etwas Methylalkohol im geschlossenen Rohr 24 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Erkalten des Rohrs zeigte sich eine zusammenhängende Masse von Jodsilber und auf dieser eine voluminöse weisse Krystallisation. Die Krystalle lösten sich in heissem Methylalkohol auf und schieden sich beim Erkalten wieder aus. Die Analyse derselben ergab, dass die Anfügung einer Methylgruppe stattgefunden hatte.

0.2678 gr. Substanz gaben 0.4849 gr. CO₂ und 0.1305 gr. H₂O.

	Gefunden:	Berechnet für C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ :
C	49,38	49,48
H	5,41	5,45

Diese Substanz stimmte in ihren Eigenschaften mit dem Caffein überein. Eine Probe des künstlich dargestellten Caffeins wurde mit natürlichem Caffein an demselben Thermometer erhitzt. Beide Substanzen schmolzen fast gleichzeitig zwischen 228 und 229° meines Thermometers. Der Schmelzpunkt des synthetischen Caffeins wurde von E. Fischer³⁾ bei 232—233° gefunden.

¹⁾ Ann. d. Chem., Bd. 118, S. 170.

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 15, S. 455; Ann. d. Chem., Bd. 215, S. 253—320.

³⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 215, S. 312.

Einwirkung von chlorsaurem Kali und Salzsäure auf Theophyllin.

Wenn auch durch den beschriebenen Versuch gezeigt ist, dass das Theophyllin als Dimethylxanthin aufzufassen ist, so ist die Constitution dieses Körpers dennoch nicht völlig aufgeklärt, da die Stellung der Methylgruppen noch unbekannt ist.

Man weiss durch die Untersuchungen von E. Fischer, wie die Methylgruppen in dem Theobromin vertheilt sind. E. Fischer zeigte zuerst¹⁾, dass das Theobromin bei der Einwirkung von chlorsaurem Kali und Salzsäure zerlegt wird in Monomethylalloxan und Monomethylharnstoff. Diese Thatsache beweist, dass die eine Methylgruppe im Alloxankern, die zweite im Harnstoffrest enthalten ist.

Der sogleich zu beschreibende Versuch sollte mir eine Entscheidung darüber liefern, ob das Theophyllin dieselbe Constitution besitzt, wie das Theobromin, oder ob die Methylgruppen in beiden Basen eine verschiedene Stellung inne haben.

2,5 gr. Theophyllin wurden entsprechend der von E. Fischer²⁾ für die Oxydation des Theobromins gegebenen Vorschrift in 4 gr. Salzsäure vom spec. Gew. 1,19 und 7,5 cbcm. Wasser gelöst und hierzu allmählig 1,2 gr. chlorsaures Kali hinzugefügt. Es schied sich, ähnlich wie dies bei der Einwirkung des Chlors auf Caffein der Fall ist, im Anfang ein reichlicher weisser Niederschlag aus, der sich bei weiterem Zusatz von chlorsaurem Kali langsam wieder löste. Die angegebene Menge chlorsaures Kali reichte genau aus, um die völlige Lösung zu bewirken. Diese Operation erforderte etwa 1 $\frac{1}{2}$ Stunden. Nachdem das überschüssige Chlor durch schweflige Säure entfernt war, leitete ich längere Zeit Schwefelwasserstoff in die Flüssigkeit und liess dieselbe 48 Stunden verschlossen stehen. Es hatte sich während dieser Zeit ein graugelber Niederschlag abgeschieden. Die Behandlung mit

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 15, S. 455; Ann. d. Chem., Bd. 215, S. 304.

²⁾ Ann. d. Chem., Bd. 215, S. 304.

Schwefelwasserstoff geschieht, um das durch die oxydirende Wirkung des Chlors gebildete substituirte Alloxan zu dem entsprechenden Alloxantin zu reduciren; letzteres ist leichter zu isoliren, da es schwerer löslich und beständiger ist. Der durch Schwefelwasserstoff gebildete Niederschlag bestand zum Theil aus Schwefel, zum Theil aus dem substituirten Alloxantin. Derselbe wurde abfiltrirt und zu wiederholten Malen mit Wasser ausgekocht. Das substituirte Alloxantin löste sich langsam auf und fiel beim Erkalten der filtrirten Flüssigkeit in zierlichen kleinen Krystallen aus. Die Ausbeute an diesen Krystallen betrug 0,7—0,8 gr. Dieselben waren in Wasser sehr schwer löslich und zeigten schon hierdurch, dass sie nicht mit dem analogen Oxydationsproduct des Theobromins, dem Dimethylalloxantin, identisch sind. Sie färbten sich an der Luft langsam roth, schnell bei der Einwirkung von Ammoniak. Mit Barytwasser trat Violettfärbung ein.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

0,2820 gr. Substanz gab 0,4332 gr. CO_2 und 0,1129 gr. H_2O .

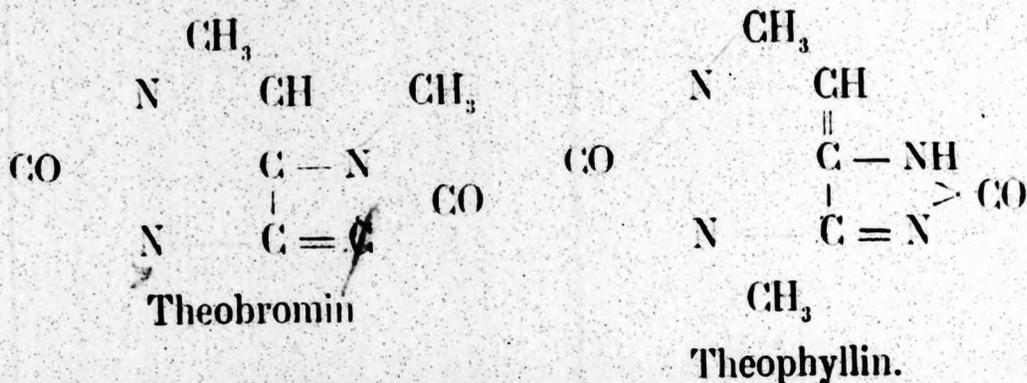
	Gefunden:	Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_8$:
C	41,89	42,11
H	4,44	4,09

Nach diesen Ergebnissen kann es nicht zweifelhaft sein, dass die aus dem Theophyllin entstandene Substanz identisch ist mit jenem Oxydationsproduct des Caffeins, welches von Rochleder entdeckt und mit dem Namen Amalinsäure bezeichnet wurde¹⁾. Die Amalinsäure wird aus dem Caffein durch dasselbe Verfahren erhalten, wie aus dem Theophyllin. Sie entsteht durch Reduction des Dimethylalloxans und ist das Tetramethylalloxantin.

Das Alloxan, welches in unserm Fall zunächst aus dem Theophyllin gebildet wurde, ist also das Dimethylalloxan. Somit unterscheidet sich das Theophyllin hinsichtlich seiner Constitution dadurch vom Theobromin, dass erstere Base beide Methylgruppen im Alloxankern enthält. Das Verhält-

¹⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 71, S. 9.

niss beider zu einander, wird durch folgende Formeln veranschaulicht:



Vielleicht gelingt es, das Theophyllin in anderen Pflanzen in grösserer Menge aufzufinden. Die aus dem Thee erhaltene Ausbeute ist eine sehr geringe, freilich sind die Verluste bei der Darstellung vorläufig noch nicht zu übersehen.

Als Strecker die ersten Versuche zur Synthese des Theobromins machte, erhielt er durch die Einwirkung von Jodmethyl auf Xanthinsilber eine Substanz, welche sich mit dem Theobromin isomer erwies, die aber in ihren Eigenschaften von dieser Base abwich. Strecker hat die von ihm synthetisch erhaltene Substanz nicht beschrieben. Es wäre denkbar, dass es dieser von mir gefundene Körper ist, den Strecker schon vor nahezu 30 Jahren auf künstlichem Wege dargestellt hat.