ARCHIV DER PHARMACIE.

~~~~~  
26. Band, 6. Heft.  
~~~~~

A. Originalmitteilungen.

**Mitteilungen aus dem pharmaceutisch-chemischen
Institut der Universität Marburg.**

15. Ueber das Coffein.

Vierte Mitteilung:

Verhalten des Coffeins gegen Jodwasserstoffsäure, Chlorjod etc.

Von Dr. Max Wernecke.

Das Coffein, welches im Jahre 1820 von mehreren Forschern gleichzeitig und unabhängig von einander entdeckt wurde, ist schon vielfach der Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen, ohne daß es indessen bis jetzt gelungen ist, die Konstitution dieser interessanten Base mit Sicherheit festzustellen.

Nachdem es bereits Strecker¹⁾ gelang, das Coffein künstlich aus Theobromin darzustellen und seine Beziehungen zu dem Xanthin darzulegen, hat E. Fischer²⁾ in einer umfangreichen Arbeit die Beziehungen dieser Base auch zu anderen Gliedern der Harnsäurereihe experimentell erläutert. E. Schmidt³⁾ stellte später Versuche an, die dahin zielten, durch Eliminierung der Methylgruppen vom Coffein abwärts zum Theobromin resp. Xanthin zu gelangen. Zu diesem Zwecke liefs derselbe starke Salzsäure bei erhöhter Temperatur auf Coffein einwirken, konnte indessen eine Spaltung in dem angedeuteten Sinne nicht erreichen. Die Einwirkung der Salzsäure trat erst bei Temperaturen über 200° ein und das Coffein wurde hierbei vollständig in Kohlen-

¹⁾ Annal. Chem. u. Pharmac. 118, 151 und 176.

²⁾ Annal. Chem. u. Pharmac. 215, 257.

³⁾ Annal. Chem. u. Pharmac. 217, 270; dieses Archiv 1883, 656.

säureanhydrid, Ameisensäure, Sarkosin, Methylamin und Ammoniak (vielleicht auch Kohlenoxyd) zerlegt:

Ebensowenig liefs sich durch Salzsäure eine Spaltung des Coffeinmethylhydroxyds¹⁾ erzielen, welche geeignet gewesen wäre, einen Einblick in die Konstitution des Coffeins zu bieten. Als Spaltungsprodukte wurden isoliert: Dimethyldialursäure, Methylamin und Ameisensäure; ein Teil des angewendeten Coffeinmethylhydroxyds ging in das sehr beständige Coffeinmethylchlorid über, während eine weitere nur sehr geringe Menge sekundären Reaktionen unterlag:

Es erschien mir nun im Anschluß an diese Arbeiten zunächst angezeigt, auch die Einwirkung der Jodwasserstoffsäure auf das Coffein zu untersuchen, und weiter das Coffeinmethylhydroxyd durch die entsprechende Äthylverbindung zu ersetzen, um deren Verhalten gegen Agentien festzustellen. Bei der häufig verschiedenen Wirkungsweise, welche Chlorwasserstoff und Jodwasserstoff organischen Körpern gegenüber zeigen, war es nicht unwahrscheinlich, daß hierbei andere Spaltungsprodukte gebildet würden, als die von Schmidt bei der Einwirkung der Salzsäure beobachteten, und daß sich vielleicht neue Anhaltspunkte für die Ableitung der gesuchten Konstitutionsformel ergeben würden. Der Versuch hat allerdings diese Voraussetzung nicht bestätigt, wie aus Nachstehendem hervorgeht.

Als Ausgangsmaterial zu den unten beschriebenen Versuchen benutzte ich käufliches Coffein, das in lockeren, weißen Nadeln vorlag. Da sich dasselbe schon durch sein Äußeres als genügend rein dokumentierte, so wurde es direkt ohne vorhergehendes Umkrystallisieren einer Kontrollanalyse unterworfen. Dieselbe ergab folgende Daten:

0,3949 verloren bei 100° getrocknet 0,0277 H₂O = 7,012 Proz.

0,2136 bei 100° getrockneter Substanz mit Kupferoxyd und vorgelegter reduzierter Kupferspirale verbrannt lieferten:

0,3848 CO₂ = 49,132 Proz. C

0,0963 H₂O = 5,01 Proz. H.

¹⁾ Annal. Chem. u. Pharmac. 228, 141.

0,3676 derselben Substanz, nach Will und Varrentrapp, verbrannt gaben:

0,7476 Pt. = 28,83 Proz. N.

Gefunden:

Berechnet für

H_2O 7,012 Proz.

8,49 Proz.

für wasserfreies Salz berechnet

C 49,132 Proz.

49,48 Proz.

H 5,01 „

5,15 „

N 28,83 „

28,86 „

Der Schmelzpunkt des getrockneten Coffeins lag bei 230° C.

Verhalten des Coffeins gegen Jodwasserstoff.

Vollkommen wasserfreies Coffein wurde mit überschüssiger konzentrierter Jodwasserstoffsäure und etwas amorphem Phosphor in ein Rohr eingeschmolzen und dasselbe zunächst 3 Stunden auf 100° erhitzt. Die erwartete Spaltung des Coffeins war hierdurch nicht herbeigeführt worden, sondern es hatte sich nur dessen jodwasserstoffsaures Salz gebildet, welches in starken gelblichen Nadeln auskrystallisiert war. Nach weiterem vierstündigen Erhitzen auf 150° war die Reaktion erfolgt; beim Öffnen des Rohres machte sich ein starker Druck bemerkbar und es entwichen reichliche Mengen von Kohlensäureanhydrid und Phosphorwasserstoff.

Der Inhalt des Rohres wurde nun in einer Schale zur Trockne verdampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und das ausgeschiedene Jod abfiltriert. Die beim Auflösen jenes Rückstandes wieder eintretende Entwicklung von Phosphorwasserstoff deutete auf die Anwesenheit von Phosphoniumjodid hin, dessen Bildung auch bei späteren Versuchen nachgewiesen wurde (Krystallform, Zersetzung mit Kalilauge). Das erhaltene Filtrat wurde im Schwefelsäure-Exsiccator sich selbst überlassen; nach einigen Tagen war dasselbe zu einer festen Krystallmasse erstarrt.

Ein Teil derselben wurde in wenig Wasser gelöst, mit überschüssiger Natronlauge erwärmt und die entweichenden Gase in Salzsäure aufgefangen. Nach Zusatz von Platinchlorid wurde die Flüssigkeit im Wasserbade etwas eingedampft und dann über Schwefelsäure weiter konzentriert. Es schieden sich zunächst gut ausgebildete Octaëder von Ammoniumplatinchlorid ab, später krystallisierte Methylaminplatinchlorid

in den charakteristischen hexagonalen Blättchen aus. Erstere Verbindung wurde sofort analysenrein erhalten, während die letztere zur Entfernung des beigemengten Platinsalmiaks nochmals umkrystallisiert wurde.

Die Analysen führten zu folgenden Zahlen:

I. Ammoniumplatinchlorid.

1,0838 bei 100° getrockneter Substanz hinterließen beim Glühen 0,4752 Pt = 43,84 Proz.

Gefunden :	Berechnet für $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$
Pt 43,84 Proz.	43,93 Proz.

II. Methylaminplatinchlorid.

0,2527 Substanz bei 100° getrocknet hinterließen 0,1042 Pt = 41,23 Proz.

Gefunden :	Berechnet für $(\text{NH}_2\text{CH}_3\text{HCl})_2\text{PtCl}_4$
Pt 41,23 Proz.	41,32 Proz.

Der Rest jener Krystallmasse wurde in Wasser gelöst und durch anhaltendes Digerieren mit Bleioxyd von Ammoniak und Methylamin befreit. Der Rückstand wurde mit heißem Wasser aufgenommen, durch Filtration vom Jodblei und dem überschüssigen Bleioxyd getrennt und aus dem Filtrat dann das gelöste Blei mittels Schwefelwasserstoff ausgefällt. Nach abermaligem Filtrieren und Verjagen des Schwefelwasserstoffs wurde die Flüssigkeit mit überschüssiger Platinchloridlösung versetzt und über Schwefelsäure stehend sich selbst überlassen; nach circa 8 Tagen war dieselbe zu einem dickflüssigen, zähen Liquidum eingetrocknet, ohne daß sich Krystalle des erwarteten Sarkosinplatinchlorids gebildet hatten.

Bei der bekannten Schwierigkeit, geringe Mengen leicht löslicher organischer Körper zu reinigen und zur Krystallisation zu bringen, mußte ich zunächst bemüht sein, ein etwas größeres Quantum des event. gebildeten Sarkosins zu erhalten, und behandelte deshalb weitere Mengen von Coffein in der angegebenen Weise mit Jodwasserstoff und Phosphor.

Ein Teil des Reaktionsproduktes wurde zur Prüfung auf Jodmethyl im Wasserbad der Destillation unterworfen, jedoch mit negativem Resultat.

Der Rest wurde zum Nachweis der Ameisensäure mit Wasser verdünnt und auf dem Drahtnetze etwa der dritte Teil abdestilliert; das Destillat wurde mit kohlensaurem Natron neutralisiert und zur Trockne verdampft, um den die Reaktion verdeckenden Phosphorwasserstoff zu entfernen. Die wässrige Lösung des Rückstandes gab sowohl mit

Silbernitrat wie mit Quecksilberoxyd und Quecksilberchlorid die charakteristischen Ameisensäurereaktionen.

Der Destillationsrückstand wurde nun wie bei dem früheren Versuch mittels Bleioxyd vom Ammoniak und Methylamin befreit. Aus dem Filtrat wurden die letzten Spuren von Jod durch feuchtes Silberoxyd und schliesslich das hierbei gelöste Silber durch Schwefelwasserstoff gefällt.

Bei diesem sowie den weiteren Versuchen zog ich es vor, das Sarkosin nicht in das Platindoppelsalz, sondern in das Kupfersalz überzuführen, weil letzteres etwas schwerer löslich ist und im reinen Zustande ebenfalls gut krystallisiert.

Zu diesem Zweck wurde die vom ausgeschiedenen Schwefelsilber getrennte Flüssigkeit — nach dem Verjagen des Schwefelwasserstoffs — mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd einige Zeit gekocht und filtriert. Es resultierte eine intensiv blau gefärbte Lösung, aus der beim Eindampfen ziemlich beträchtliche Mengen von Coffein auskrystallisierten, dagegen Krystalle von Sarkosinkupfer nicht erhalten werden konnten.

Da sich hiernach beim vierstündigen Erhitzen auf 150° immer noch ein grosser Teil des angewendeten Coffeins der Einwirkung des Jodwasserstoffs entzieht, so wurden neue Quantitäten Coffein mit Jodwasserstoff und Phosphor fünf bis sechs Stunden lang auf 175° erhitzt; hierbei trat denn auch fast die gesamte Menge desselben in Reaktion. Die weitere Behandlung geschah wie vorher.

Der schliesslich erhaltenen stark blauen Lösung des Kupfersalzes konnten die geringen Coffeinreste, welche demselben noch beigemischt waren, nicht vollständig durch Ausschütteln mit Chloroform entzogen werden, andererseits hinterliess dieselbe beim Eindampfen oder freien Verdunsten stets nur eine schmierige, hygroskopische Masse, aus der sich keine Krystalle abschieden. Als ich schliesslich die Krystallisation in der Weise herbeizuführen suchte, dass ich die konzentrierte wässrige Lösung mit Alkohol versetzte, fiel die gesamte Menge des Kupfersalzes in Form von hellblauen feinen Nadeln aus, die durch Absaugen und Auswaschen mit Alkohol von der Mutterlauge getrennt wurden. Sowohl die Fällbarkeit durch Alkohol (wässrige Lösung von Sarkosinkupfer wird, wie ein Kontrollversuch zeigte, durch Alkohol nicht gefällt), als auch die Krystallform und Farbe des Niederschlages liessen darauf schliessen, dass hier Glycokollkupfer und kein Sarkosinkupfer vorlag. Leider war auch jetzt noch die erhaltene Menge so gering

(aus 15,0 Coffein ca. 0,04 Glycocollkupfer), daß von der Analyse nur annähernde Resultate erwartet werden konnten:

0,0337 der lufttrocknen Substanz verloren bei 100° 0,0025 H_2O entsprechend 7,478 Proz. gegen berechnete 7,843 Proz.

0,0312 Substanz bei 100° getrocknet hinterließen beim Glühen 0,0123 $\text{CuO} = 0,00982 \text{ Cu} = 31,47$ Proz. gegen 30,02 Proz., welche die Formel verlangt.

Als Zersetzungsprodukte waren somit aufgetreten:

Kohlensäureanhydrid, Ameisensäure, Glycocoll, Ammoniak, Methylamin, Phosphorwasserstoff und Phosphoniumjodid.

Ob sich neben Kohlensäure auch Kohlenoxyd gebildet, konnte bei der gleichzeitigen Anwesenheit von Phosphorwasserstoff nicht sicher erkannt werden.

Es wurde nun derselbe Versuch ohne den Zusatz des Phosphors wiederholt; trocknes Coffein wurde mit überschüssiger Jodwasserstoffsäure fünf Stunden auf 175° erhitzt. Jetzt liefs sich neben Kohlensäure auch Kohlenoxyd mit Sicherheit nachweisen, doch war Ameisensäure nicht oder nur in Spuren in dem Reaktionsprodukte vorhanden. Ammoniak und Methylamin wurden als Platindoppelsalze erhalten.

Die flüchtigen Basen wurden, wie bei den früheren Versuchen, durch Digestion mit Bleioxyd angetrieben, etwa gelöstes Jod mit Silberoxyd ausgefällt und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die nach dem Abfiltrieren der Schwefelmetalle und dem Verjagen des Schwefelwasserstoffs erhaltene Flüssigkeit zeigte einen schwach süßlichen Geschmack und gab beim Kochen mit Kupferhydroxyd eine mehr azurblau gefärbte Lösung, aus der durch Versetzen mit Alkohol keine Krystallnadeln gefällt wurden. Die Flüssigkeit wurde häufig mit Chloroform ausgeschüttelt und nach dem Zusatz von etwas Alkohol der freien Verdunstung überlassen. Nach längerem Stehen schieden sich gut ausgebildete Krystalle ab, die durch Absaugen und Abspülen mit Alkohol von der Mutterlauge getrennt wurden.

Die Analyse der lufttrockenen Krystalle ergab folgende Resultate

0,2218 verloren während des Trocknens bei 100° 0,0267 H_2O
 $= 12,04$ Proz.,

0,1980 der bei 100° getrockneten Substanz hinterließen beim Glühen 0,0550 $\text{CuO} = 22,13$ Proz. Cu .

Gefunden :	Berechnet für
	$(C_8H_6NO_2)_2Cu + 2H_2O$
H ₂ O 12,04 Proz.	13,06 Proz.
	auf wasserfreies Salz
Cu 22,13 Proz.	22,23 Proz.

Sowohl die bei dieser Analyse gefundenen Werte, wie auch die Krystallform, welche genau mit derjenigen übereinstimmte, die auf andere Weise aus Coffein erhaltene Krystalle von Sarkosinkupfer zeigen, beweisen, daß bei der Einwirkung von Jodwasserstoff auf Coffein unter den angegebenen Bedingungen, ebenso wie bei der Einwirkung des Chlorwasserstoffs, Sarkosin gebildet wird.

Die vorstehenden Versuche haben gezeigt, daß die Einwirkung der Jodwasserstoffsäure auf das Coffein schon bei wesentlich niedrigerer Temperatur beginnt, als die der Salzsäure, völlige Spaltung indessen erst bei fünf- bis sechsstündigem Erhitzen auf 175° stattfindet. Die Reaktionsprodukte sind, wenn das Erhitzen ohne Zusatz von Phosphor geschieht, dieselben wie bei der Anwendung von Salzsäure, nämlich:

Kohlenoxyd,¹⁾ Kohlensäureanhydrid, Ameisensäure, Sarkosin, Ammoniak und Methylamin.

Findet dagegen die Einwirkung der Jodwasserstoffsäure bei Gegenwart von Phosphor statt, so wird an Stelle von Sarkosinkupfer anscheinend Glycocollkupfer gebildet und es tritt Phosphorwasserstoff und Jodphosphonium auf.

Gelegentlich der obigen Untersuchungen habe ich zur Vervollständigung unserer Kenntnisse von dem chemischen Verhalten des Coffeins einige Versuche über die Einwirkung, welche Äthylenbromid, Jodäthyl, Phenylhydrazin und Chlorjod auf diese Base ausüben, sowie über das Verhalten von Chlorcoffein gegen Jodäthyl und Natrium angestellt, deren Resultate im Nachfolgenden mitgeteilt werden mögen.

Coffein und Äthylenbromid.

Trocknes Coffein wurde mit überschüssigem Äthylenbromid in ein Rohr eingeschmolzen und dasselbe ca. vier Stunden lang in ein lebhaft

· 1) Das Kohlenoxyd ist nur als ein sekundäres Spaltungsprodukt der Ameisensäure aufzufassen, da beim Auftreten desselben die Menge der Ameisensäure abnimmt.

kochendes Wasserbad eingesenkt. Nach dem Erkalten bildete der Rohrinhalt eine weißse, anscheinend krümelige Masse, welche die Flüssigkeit vollständig aufgesaugt hatte; Druck war beim Öffnen des Rohres nicht zu bemerken. Eine herausgenommene Probe löste sich in Chloroform leicht und vollständig auf. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol resultierten feine, weißse Nadeln, deren Äußeres sowohl, wie deren Schmelzpunkt mit dem des Coffeins übereinstimmten; da auch die Prüfung auf eventuellen Bromgehalt negativ ausfiel, so war erwiesen, daß Einwirkung des Äthylenbromids auf das Coffein nicht erfolgt war.

Infolge dessen wurde das Rohr nach nochmaligem Zusatz von etwas Äthylenbromid wieder zugeschmolzen und sechs Stunden auf 150° erhitzt; auch jetzt war noch keine wesentliche Veränderung der Masse zu bemerken, weshalb das Erhitzen weitere sechs Stunden lang fortgesetzt und die Temperatur dabei zwischen 190° und 200° erhalten wurde.

Nach dem Erkalten zeigte der Rohrinhalt eine leichte gelbbraunliche Färbung. Derselbe wurde in möglichst wenig kochendem Alkohol gelöst, die beim Erkalten auskrystallisierenden Nadeln durch Absaugen getrennt und die Mutterlauge der freien Verdunstung überlassen; nach längerem Stehen schieden sich einige dickere, mehr prismatische Krystalle ab.

Sowohl jene zuerst auskrystallisierten Nadeln, als auch diese letzteren Krystalle erwiesen sich bei der näheren Prüfung als bromfreies Coffein, dessen Schmelzpunkt bei 230 bis 231° C. lag.

Äthylenbromid wirkt demnach auf trockenes Coffein nicht ein, selbst wenn dasselbe sechs Stunden lang damit erhitzt und die Temperatur auf 200° gesteigert wird; hiermit ist zugleich die höchste zulässige Temperaturgrenze erreicht, indem beim Erhitzen über 200° die gebildeten Additionsprodukte wieder in ihre Komponenten zerlegt werden würden.

Coffein und Jodäthyl.

Während sich Jodmethyl schon bei ziemlich niedriger Temperatur leicht zu Coffein addiert, und man durch Umsetzung des gebildeten Coffeinmethyljodids mit feuchtem Silberoxyd ohne Schwierigkeiten zur Untersuchung ausreichende Mengen von Coffeinmethylhydroxyd erhalten kann, werden bei der Behandlung von Coffein mit Jodäthyl stets nur sehr kleine Mengen von Coffeinäthyljodid gebildet.

Zur Darstellung des letzteren erhitzte ich bei 100° getrocknetes Coffein mit überschüssigem Jodäthyl sechs Stunden lang auf 130 bis 140° und, als sich diese Temperatur als ungenügend erwiesen, weitere sechs Stunden auf 150° , schliesslich auf 175 bis 180° C. Der Inhalt des Rohres bildete jetzt eine schwach bräunlich gefärbte Masse, welche nach dem Abdestillieren des überschüssigen Jodäthyls mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Das Coffeinäthyljodid verblieb seiner leichteren Löslichkeit wegen in den Mutterlaugen und schied sich beim Verdunsten derselben in dünnen Nadeln aus; die Menge desselben war indessen so gering, daß seine Darstellung auf diese Weise nicht thunlich erschien.

Nach Tilden¹⁾ erhält man ein Äthylcoffeinperjodid ($C_8H_{10}N_4O_2C^3H_5J$).J², wenn man krystallisiertes Coffein mit überschüssigem Jodäthyl im geschlossenen Rohr vier Stunden auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten scheidet sich die genannte Verbindung in kantharidenglänzenden braunen Blättchen aus, deren Menge sich durch Versetzen der Mutterlauge mit Jod und Jodwasserstoff noch etwas vermehren läßt; dieselben müssen dann nochmals aus Alkohol umkrystallisiert werden.

Der Versuch, zur Darstellung des Äthylcoffeinhydroxyds genügende Mengen dieses Perjodides zu erhalten, blieb ebenfalls resultatlos. Bei der geringen Ausbeute mußte ich mich darauf beschränken, die erhaltenen Krystalle mit der von Tilden beschriebenen Verbindung zu identifizieren. Zu diesem Zwecke bestimmte ich nach den Angaben jenes Forschers mittels $\frac{1}{10}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung den Gehalt an freiem Jod.

0,3461 der lufttrockenen Krystalle erforderten 11,45 ccm $\frac{1}{10}$ N. Natriumthiosulfat = 0.1454 J = 42,01 Proz.

Gefunden:	Berechnet:
J 42,01 Proz.	42,05 Proz.

Es zeigt demnach das Coffein in seinem Verhalten gegen Jodmethyl und Jodäthyl einen bemerkenswerten Unterschied; während das erstere, wie die Versuche von Schmidt gezeigt haben, bei 130° leicht und vollständig addiert wird, ist die Menge des gebildeten Additionsproduktes bei der Einwirkung des letzteren unter den verschiedenen Bedingungen stets nur eine sehr geringe.

¹⁾ Journ. f. prakt. Chemie 96, 371.

Coffein und Phenylhydrazin.

Betrachtet man die für das Coffein aufgestellten Konstitutionsformeln, von denen ich als die wichtigsten folgende vier anführen will:

Strecker.¹⁾

so sieht man leicht, daß sich die Strecker'schen Formeln durch die ungleiche Anzahl der Carbonylgruppen sowohl unter sich wie von den beiden anderen, von Medicus und Fischer aufgestellten, unterscheiden, welche beide in der Anzahl derselben übereinstimmen und nur durch deren verschiedene Bindungsweise von einander abweichen.

Nun hat Fischer⁴⁾ in dem Phenylhydrazin ein Reagens gefunden, welches nicht nur qualitativ sehr scharf auf Aldehyde und Ketone reagiert, sondern auch eine Bestimmung zuläßt, ob der betreffende Körper eine oder mehrere Aldehyd- resp. Carbonylgruppen enthält, da sich für jede derselben je ein Molekül Phenylhydrazin unter Abspaltung von Wasser addiert.

An der Hand dieser Reaktion war zu vermuten, daß es sich feststellen ließe, welcher von den obigen Formeln die größere Wahrscheinlichkeit zuzusprechen wäre, wenigstens soweit es sich um die Anzahl der Carbonylgruppen handelt. Der Versuch hat leider diese Vermutung nicht bestätigt, da sich kein Additionsprodukt von Coffein mit Phenylhydrazin isolieren ließe.

Bringt man eine konzentrierte wässrige Coffeinelösung mit einer Lösung von essigsäurem Phenylhydrazin zusammen, so färbt sich die

¹⁾ Annalen d. Chemie u. Pharm. 118, 176.

²⁾ " " " " " 175, 250.

³⁾ " " " " " 215, 314.

⁴⁾ Berichte d. d. chem. Gesellschaft 17, 572.

Mischung schwach gelb, ohne dafs, selbst bei längerem Stehen oder mehrstündigem Erhitzen im Wasserbade, eine Abscheidung von Krystallnadeln oder einer öligen Flüssigkeit stattfindet; ebensowenig erfolgt eine Addition des Phenylhydrazins, wenn man den Versuch unter Zusatz von Alkohol ausführt.

Um mich zu überzeugen, ob das Coffein mit dem Phenylhydrazin überhaupt eine Verbindung eingegangen, schüttelte ich die Lösung mit Chloroform aus; letzteres setzte sich mit bräunlicher Farbe von der farblosen wässerigen Schicht ab und hinterliefs beim Verdunsten eine bräunliche, strahlig-krystallinische Masse, die keinen scharfen Schmelzpunkt zeigte. Das Gewicht derselben kam zwar annähernd dem des angewandten Coffeins + 1 Molekül Phenylhydrazin gleich, war aber keine Verbindung dieser beiden Körper, sondern nur ein Gemenge von Coffein mit essigsurem Phenylhydrazin, da beide in Chloroform leicht löslich sind. Schon beim Liegen an der Luft, schneller noch im Exsiccator, wurde die Masse heller und verlor an Gewicht. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol resultierten feine weisse Nadeln, welche sowohl dem Schmelzpunkt ($230,5^{\circ}\text{C.}$), wie der Zusammensetzung nach völlig mit Coffein übereinstimmten.

Die Analyse der über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergab folgende Werte:

0,2264 mit Kupferoxyd verbrannt lieferten

0,4076 $\text{CO}_2 = 49,50 \text{ Proz. C}$

0,1073 $\text{H}_2\text{O} = 5,26 \text{ „ H}$

Gefunden: Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$

C 49,50 Proz. 49,48 Proz.

H 5,26 „ 5,15 „

Die wässerige Flüssigkeit enthielt nach dem Ausschütteln mit Chloroform nur noch Natriumchlorid und Natriumacetat.

War es nun auch nicht möglich gewesen, auf diese Weise die Anzahl der in dem Coffeinmoleküle vorhandenen Carbonylgruppen festzustellen, so liefsen sich doch aus dem Ausbleiben der Reaktion mit Hinzuziehung einiger gleich zu erwähnender Versuche Schlüsse auf die Bindungsweise derselben ziehen. Dafs das Coffein Carbonylgruppen enthält, ist durch seine sonstigen Umsetzungen sichergestellt und es kann daher dieses von den Ketonen abweichende Verhalten gegen Phenylhydrazin nur dadurch erklärt werden, dafs die Carbonylgruppen nicht, analog den Ketongruppen, an Kohlenstoff, sondern, wie es auch

in den oben angegebenen Konstitutionsformeln zum Ausdruck kommt, an Stickstoff gebunden sind.

Es erübrigte demnach noch, zu beweisen, daß Körper von sicher bekannter Konstitution, in denen eine oder mehrere Carbonylgruppen an Stickstoff gebunden sind, unter den beschriebenen Bedingungen mit Phenylhydrazin nicht reagieren. Ich wählte hierzu den Harnstoff und das zum Coffein in naher Beziehung stehende Cholestrophan; beide wurden in gleicher Weise wie das Coffein behandelt, doch war unter obigen Bedingungen eine Addition des Phenylhydrazins ebensowenig wie dort zu erzielen.¹⁾

Veranlaßt durch die inzwischen erschienene Arbeit von Justi²⁾ habe ich auch das Coffein mit einem gleichen Molekül Phenylhydrazin längere Zeit im Schwefelsäurebade auf 130 bis 140° erhitzt. Eine Entwicklung von Ammoniak habe ich nicht beobachten können. Die zurückbleibende Masse liefs sich schon durch Behandeln mit Äther wieder in Coffein und Phenylhydrazin trennen. Ersteres resultierte schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser in vollkommen weissen Nadeln, welche bei 230° C. schmolzen.

Demnach hatte auch hierbei keine Vereinigung des Coffeins mit dem Phenylhydrazin stattgefunden.

Coffein und Chlorjod.

Vor einiger Zeit hat M. Dittmar³⁾ die interessante Beobachtung gemacht, daß eine Anzahl von Alkaloiden, welche sich vom Pyridin resp. Chinolin ableiten, mit Chlorjod in ähnlicher Weise gelbe, krystallinische Niederschläge geben, wie das für das Pyridin und Chinolin⁴⁾ selbst bereits früher von ihm in Gemeinschaft mit Ostermeyer beobachtet worden ist; teilweise gaben auch die in den Alkaloidlösungen hervorgerufenen Niederschläge beim Zusammenbringen mit Ammoniak dieselben grünlich schwarzen Fällungen, wie solche aus den Reaktionsprodukten des Chinolins von Dittmar erhalten worden waren.

¹⁾ In jüngster Zeit gelang es jedoch A. Pinner, durch Erhitzen von 1 Molekül salzsaurem Phenylhydrazin mit ungefähr zwei Molekülen Harnstoff auf 150 bis 160° Phenylsemicarbazid: $C^6H^5 \cdot NH^5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH^2$, zu erzeugen. E. S.

²⁾ Berichte d. d. chem. Gesellschaft 19, p. 1201.

³⁾ Berichte d. d. chem. Gesellschaft 18, p. 1612.

⁴⁾ Mitteil. a. d. chem. Versuchsst. Wiesbaden 1883, p. 84.

Auf Grund dieser Reaktionen stellte nun Dittmar den Satz auf: „Alle Alkaloide, welche auf Chlorjod reagieren und dabei die charakteristischen hellgelben Niederschläge mit der eben erwähnten Ammoniakreaktion geben, enthalten einen oder mehrere Pyridinkerne“.

Genannter Forscher glaubte sich dazu um so mehr berechtigt, als nach seinen Versuchen Coffein und Theobromin, welche bekanntlich zur Harnsäurereihe gehören, jene Niederschläge nicht gaben.

Im Widerspruch zu obiger Behauptung steht die später von E. Ostermeyer¹⁾ gemachte Beobachtung, daß auch das Coffein eine Chlorjodverbindung eingeht. In der citierten Mitteilung gibt derselbe den Schmelzpunkt des salzsauren Salzes sowie einige Reaktionen, namentlich die Ammoniakreaktion, an, nimmt aber von einer eingehenderen Untersuchung dieses Körpers Abstand.

Um zu konstatieren, ob diese Coffeinverbindung analog den übrigen Chlorjodverbindungen, welche Dittmar dargestellt und analysiert hat, zusammengesetzt ist, und auch die Zersetzung durch Ammoniak in derselben Weise verläuft, wie es dieser Forscher für das Chinolinchlorjod nachgewiesen, habe ich die Versuche Ostermeyer's wieder aufgenommen.

Zunächst habe ich gefunden, daß eine wässrige Lösung von freiem Coffein mit Chlorjod nicht reagiert; auch die fertige Chlorjodsalzsäure (Mischung aus Natriumnitrit, Salzsäure und Jodkalium) reagiert mit wässriger Coffeinelösung langsam oder gar nicht, während die Darstellung des salzsauren Coffeinchlorjods leicht gelingt, wenn man in folgender Weise verfährt:

Man löst das Coffein in Salzsäure vom spez. Gewicht 1,124, die mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt ist, setzt eine möglichst konzentrierte Lösung von Natriumnitrit zu und läßt dann während der Gasentwicklung einige Krystalle von Jodkalium einfallen. Das anfänglich abgeschiedene Jod wird leicht wieder gelöst, und nach kurzer Zeit scheiden sich bräunlichgelbe Nadeln von salzsaurem Coffeinchlorjod aus; dieselben werden durch kräftiges Absaugen von der Mutterlauge getrennt, aus heißer, 25 proz. Salzsäure umkrystallisiert und über Ätzkalk getrocknet.

Man erhält so goldgelbe Nadeln oder Prismen, welche im trockenen Zustande ziemlich lichtbeständig sind. Den Schmelzpunkt fand ich ab-

¹⁾ Berichte d. d. chem. Gesellschaft 18, p. 2298.

weichend von der Angabe Ostermeyer's (1750) bei 182 bis 183°; ich möchte indessen hierauf kein Gewicht legen, da die Zersetzung dieser Verbindung, wie weiter unten gezeigt wird, bereits bei 165° beginnt. Durch die Analyse ergab sich die Zusammensetzung dieses Körpers, völlig analog dem salzsauren Chinolinchlorjod, dessen Formel nach Dittmar $C_9H_7NJCl + HCl$ ist, als:

0,6564 der trockenen Substanz lieferten 0,8682 $AgCl + AgJ$, davon verloren 0,8574 beim Erhitzen im Chlorstrom 0,1504 an Gewicht, so daß sich für die Gesamtmenge der Gewichtsverlust auf 0,1523 berechnet. Das entspricht einem Gehalt von

$$0,3911 AgJ = 0,2113 J = 32,20 \text{ Proz. J}$$

$$0,4771 AgCl = 0,1180 Cl = 17,98 \text{ Proz. Cl.}$$

Gefunden: Berechnet für $C_8H_{10}N_4O_2JCl + HCl$

Cl 17,98 Proz. 18,06 Proz.

J 32,20 „ 32,31 „

Wird das salzsaure Coffeinchlorjod mit starkem Ammoniak durchfeuchtet und dann mit Chloroform ausgezogen, so geht in das letztere neben Spuren von Jod reines Coffein über. Nach dem Verdunsten des Chloroforms und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Wasser resultierten weiße chlor- und jodfreie Nadeln, welche bei 230° schmolzen.

Während also aus dem salzsauren Coffeinchlorjod durch Ammoniak Coffein regeneriert wird, verläuft die Zersetzung des Chinolinchlorjods in der Weise, daß an Stelle des Chloratoms die Amidogruppe in die Verbindung eintritt.

Kocht man salzsaures Coffeinchlorjod so lange mit Wasser, bis nach dem Entweichen der Joddämpfe die Flüssigkeit farblos erscheint, so wird ebenfalls Coffein regeneriert, welches durch die vorhandene Salzsäure am Auskrystallisieren verhindert wird; wird die Säure vorsichtig neutralisiert und der erhaltene Krystallbrei nochmals aus wenig heißem Wasser umkrystallisiert, so scheiden sich lange Nadeln von Coffein aus, deren Schmelzpunkt bei 230° C. liegt.

Wesentlich anders verläuft die Zersetzung, wenn das salzsaure Coffeinchlorjod längere Zeit im Schwefelsäurebad auf 180 bis 190° erhitzt wird. Das Entweichen der Joddämpfe beginnt, wie oben erwähnt, schon bei 165°, doch wurde behufs schnellerer Zersetzung die Temperatur dann bis über den Schmelzpunkt der Substanz gesteigert.

Die zurückgebliebene, schwach gelbliche Masse wurde in Chloroform gelöst, dasselbe verdunstet und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung, welche durch zurückgehaltene Spuren von Jod gelb gefärbt erschien, wurde bis zum Verschwinden der Färbung gekocht und nach schwachem Eindampfen erkalten lassen, wobei sich kleine, dicht verfilzte Krystallnadelchen abschieden, die nach dem Absaugen und Trocknen bei 180 bis 181° schmolzen. Sowohl die Schwerlöslichkeit (selbst in heißem Wasser) wie der niedrige Schmelzpunkt deuteten auf Chlorcoffein und eine qualitative Prüfung auf Chlor ergab auch ein positives Resultat. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 185°. Obwohl hiernach die Substanz nicht absolut rein vorlag, so wurde bei der geringen Menge an Material doch vom weiteren Umkrystallisieren abgesehen.

Die Analyse ergab zwar nur annähernde Werte, beweist aber doch sicher, daß hier Chlorcoffein, dem eine kleine Menge Coffein beigemengt, gebildet worden war.

0,1926 lieferten beim Verbrennen

$$0,3020 \text{ CO}_2 = 42,76 \text{ Proz. C}$$

$$0,0730 \text{ H}_2\text{O} = 4,14 \text{ Proz. H.}$$

0,3902 Substanz lieferten nach Carius

$$0,1526 \text{ AgCl} = 13,008 \text{ Proz. Cl.}$$

Gefunden:	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$
C 42,76 Proz.	42,01 Proz.
H 4,14 „	3,93 „
Cl 13,008 „	15,53 „

Eine analoge Theobrominverbindung darzustellen, ist mir bis jetzt nicht gelungen.

Verhalten des Chlorcoffeins gegen Jodmethyl und Natrium.

Die Ausführung dieses Versuches geschah in der Hoffnung, daß sich das Chlorcoffein, in dem bekanntlich das Chloratom nur locker gebunden ist, durch gleichzeitige Einwirkung von Jodmethyl und metallischem Natrium in ein Tetramethylxanthin würde überführen lassen, was aber thatsächlich nicht der Fall ist.

Zu diesem Zwecke wurde das Chlorcoffein in Chloroform gelöst, die Lösung mit Jodmethyl und überschüssigem Natrium in feinen

Schnitzeln versetzt und anhaltend am Rückflusskühler auf dem Wasserbade erhitzt; die Menge des zugesetzten Natriums war so groß bemessen, daß ein Teil desselben blank blieb. Nach etwa vierstündigem Erhitzen wurde die Flüssigkeit von dem geringen Bodensatze abfiltriert und zur Trockne verdunstet. Der Rückstand wurde zunächst mit kaltem, dann mit erwärmtem Alkohol ausgezogen und der Rest in kochendem Alkohol gelöst; die Lösungen wurden der freien Verdunstung überlassen.

Die so erhaltenen Rückstände bildeten ein Aggregat von feinen Nadeln, welche schon in ihrem Äußeren mehr oder minder dem Chlorcoffein glichen. Alle drei waren chlorhaltig, und auch ihr Schmelzpunkt, der zwischen 186 bis 190° schwankte, fiel annähernd mit dem des Chlorcoffeins (188°) zusammen; das Chlorcoffein war also durch die Einwirkung dieser Agentien nicht verändert worden.

Über Wrightin und Oxywrightin.

Von Dr. Herm. Warnecke, Apotheker.

J. Stenhouse hat im Jahre 1864 nach einem kurzen Berichte im Pharm. Journal a. Transact. II. Ser., Vol. V, p. 493, aus dem Samen der ostindischen Apocynacee *Wrightia antidysenterica* R. Br. ein Alkaloid isoliert, welches ebensowenig wie irgend eines seiner Salze krystallisiert erhalten werden konnte.

Nach Mitteilungen von D. Hanbury an J. Stenhouse kommt *Wrightia antidysenterica* R. Br. (*Nerium antidysentericum* L.), ein Baum aus der Familie der Apocynaceae, in verschiedenen Teilen Indiens und auf Ceylon vor.

Unter dem Namen Conessi Bark, malayisch Codago-pala, wurde seine Rinde um die Mitte des letzten Jahrhunderts als ein geschätztes Mittel gegen Dysenterie, Diarrhöe und Fieber in Europa eingeführt, geriet jedoch bald in Vergessenheit, während sie sich in Indien, wenigstens bei den eingeborenen Ärzten, noch immer eines guten Rufes erfreute. Ebenso die Samen dieses Baumes, welche auf hindostanisch Inderjow, auf arabisch Lissan al asafeer (Vogelzunge) genannt werden.

Über die Darstellung und Eigenschaften des Alkaloids bemerkt J. Stenhouse: Die zu einem groben Pulver zerstoßenen Samen