

Ueber Caffein, Theobromin, Xanthin und Guanin;

von *Emil Fischer* *).

(Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.)

(Eingelaufen den 21. August 1882.)

Während die Harnsäure seit der berühmten Arbeit von Liebig und Wöhler das Interesse der Chemiker unablässig in Anspruch genommen hat und immer wieder zum Gegenstand neuer Untersuchungen gemacht wurde, sind die mit jener Säure verwandten sauerstoffärmeren Basen des Pflanzen- und Thierkörpers, das Caffein und Theobromin, das Xanthin und Guanin, von der experimentellen Forschung geradezu stiefmütterlich behandelt worden.

Der Grund dafür ist wohl zum Theil in der schwierigen Beschaffung dieser Producte zu suchen. Vor Allem aber scheint man sich der Hoffnung hingegeben zu haben, mit der Lösung des Hauptproblems, mit der Aufklärung der Harnsäureconstitution, zugleich den Schlüssel für die Erkenntnifs jener Substanzen mühelos zu gewinnen.

Bis jetzt ist diese Erwartung getäuscht worden. Trotz aller Bemühungen ist die atomistische Structur der Harnsäure räthselhaft geblieben und es ist noch kaum der Weg angedeutet, auf dem es gelingen mag, die Frage der Entscheidung zuzuführen.

Unter diesen Umständen schien es mir angezeigt, das Studium jener Basen unabhängig von der Harnsäure aufzunehmen, um aus ihrer Kenntnifs vielleicht umgekehrt neue

*) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **14**, 637 u. 1906; **15**, 29 u. 453.

Gesichtspunkte für die Erforschung der letzteren zu gewinnen.

Unter den vier Basen wählte ich für die Specialuntersuchung das Caffein, weil dasselbe am leichtesten zugänglich ist und außerdem gewisse äußere, besonders einladende Eigenschaften zur Schau trägt. Ich habe mich in dieser Wahl nicht getäuscht. Das Caffein bietet von allen complicirten Substanzen der Harnsäuregruppe der experimentellen Forschung die geringsten Schwierigkeiten. Drei von seinen vier Stickstoffatomen sind mit Methyl verbunden und können dadurch leicht von dem vierten unterschieden werden. Wie groß die Vortheile sind, welche aus einem anscheinend so geringfügigen Umstande für die richtige Interpretation der Thatsachen entspringen, wird sich aus dem Nachfolgenden von selbst ergeben.

Diesem glücklichen Zufalle glaube ich es hauptsächlich zu verdanken, daß es mit verhältnißmäßig geringer Mühe gelungen ist, die Constitution des Caffeins und seiner Homologen soweit aufzuklären, als es mit den jetzt vorhandenen Hilfsmitteln überhaupt möglich erscheint.

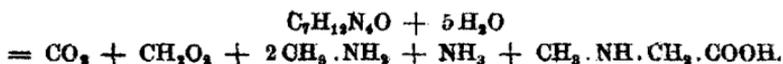
Wie bei fast allen analytischen Arbeiten war es auch bei der vorliegenden nicht möglich, von Anfang an einem bestimmten Plane zu folgen. Wie oft der Gang der Untersuchung mit der fortschreitenden Kenntniß der Thatsachen gewechselt hat, zeigt die Darstellung der Resultate in den verschiedenen vorläufigen Mittheilungen. Jetzt, wo das Hauptziel erreicht ist, wird es erst möglich, dieselben in geordneter und leicht verständlicher Weise zusammen zu fassen. Das ist der Zweck der nachfolgenden Abhandlung, in der man wenig neue theoretische Schlußfolgerungen, aber um so mehr ergänzende Beobachtungen und neue Thatsachen finden wird.

Die Geschichte des Caffeins beginnt, wenn man von seiner

Entdeckung und Elementaranalyse absieht, mit den Arbeiten von Stehhouse*) und Rochleder**).

Ersterer erhielt durch Oxydation mit Salpetersäure daraus das Nitrothein oder Cholestrophan, welches später als Dimethylparabansäure erkannt wurde, und beobachtete ferner bei derselben Reaction die Bildung einer Substanz, welche mit Ammoniak eine Purpurfarbe liefert, ähnlich der des Murexids. Letzterer untersuchte das Verhalten der Base gegen feuchtes Chlor und entdeckte dabei das Chlorcaffein und vor Allem die interessante Amalinsäure, deren Aehnlichkeit mit dem Alloxantin ihm auffiel und welche später von Strecker für ein Methylderivat des Alloxantins erklärt wurde. Die Beobachtung Rochleder's gab den deutlichen Hinweis auf die Beziehungen des Caffeins zur Harnsäure und war die Basis, auf welcher ich hauptsächlich weiter gebaut habe.

Weniger wichtig sind die späteren Versuche von Strecker***), von O. Schultzen†) und von Strecker und Rosengarten††) über die Spaltung des Caffeins durch Alkali. Nach ihren Beobachtungen entsteht dabei zunächst durch Aufnahme von Wasser und Austritt von Kohlensäure eine neue Base, das Caffetidin, $C_7H_{12}N_4O$ und dieses zerfällt bei fortgesetzter Einwirkung des Alkalis vollständig in Kohlensäure, Ameisensäure, Ammoniak, Methylamin und Sarkosin :



Wäre diese Zersetzungsgleichung durch quantitative Bestimmung der Producte controlirt worden, was nicht geschehen ist, so hätte man daraus den immerhin recht werthvollen Schlufs ziehen können, dafs das Caffein einen Ammoniakrest und drei Methylaminreste enthalte.

*) Diese Annalen 45, 366 und 46, 227.

**) Daselbst 69, 120 und 71, 1; Jahresber. f. Chem. f. 1850, 424

***) Diese Annalen 133, 360.

†) Zeitschrift für Chemie 1867, 614.

††) Diese Annalen 157, 1.

Ungleich gröfser sind die Verdienste von Strecker um die Erforschung der anderen drei, dem Caffein nahestehenden Basen. In seiner vortrefflichen Abhandlung*) über die chemischen Beziehungen zwischen Guanin, Xanthin u. s. w. zeigte er die Umwandlung des Theobromins in Caffein, des Guanins in Xanthin und die Zersetzung des Guanins in Kohlensäure, Cholestrophan und Guanidin.

Er erkannte ferner die Aehnlichkeit des Xanthins mit dem Theobromin, versuchte jedoch vergebens, die vermuthete Homologie derselben experimentell zu beweisen.

Hiermit sind alle werthvolleren Thatsachen erwähnt, welche ich bei der Aufnahme der Arbeit vorfand.

Wie wenig dieselben genügten, um einen klaren Einblick in die Constitution der betreffenden Basen zu gewinnen, beweist wohl am besten die grofse Zahl und die grofse Verschiedenheit der daraus abgeleiteten rationellen Caffeinformeln. Dieselben hier zusammenzustellen scheint mir nutzlos zu sein. Ich erwähne deshalb speciell nur die eine von Medicus aufgestellte Formel**); nicht etwa, weil sie durch meine Versuche bestätigt worden wäre, sondern nur, weil sie einen richtigen Gedanken enthält, welchen ich bei der ganzen Arbeit nicht aus den Augen verloren habe. Ich meine damit die Anschauung, dafs das Caffein und seine Homologen ebenso wie die Harnsäure einen fertig gebildeten Alloxankern enthalten.

Gleichzeitig mit mir hat Herr Maly***) mit seinen Schülern das Caffein und Theobromin von neuem bearbeitet. Das

*) Diese Annalen 111, 151.

***) Dasselbst 117, 250 :

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \cdot \text{N} - \text{CO} \\
 | \quad | \\
 \text{CO} \quad \text{C} - \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH} \end{array} \\
 | \quad | \\
 \text{CH}_3 \cdot \text{N} - \text{C} - \text{N}
 \end{array}$$

***); Monatshefte für Chemie 1881 und 1882.

Wenige, was ich von ihren Resultaten benutzen konnte, ist bei passender Gelegenheit später erwähnt.

Der nachfolgende experimentelle Theil dieser Abhandlung zerfällt in folgende Abschnitte :

- I. Revision von Rochleder's Versuchen über die Spaltung des Caffeïns durch Chlor ;
- II. Beschreibung aller einfachen Caffeïnderivate : Chlor-, Brom-, Amido-, Aethoxy-, Hydroxy- und Diäthoxyhydroxycaffeïn ;
- III. Abbau des Diäthoxyhydroxycaffeïns ;
- IV. Theobromin,
- V. Xanthin.

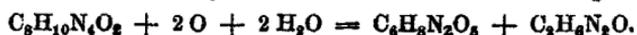
Den Schlufs bilden theoretische Auseinandersetzungen über die Constitution der erwähnten Basen und ihrer Spaltungsproducte.

Zersetzung des Caffeïns durch Salzsäure und chlorsaures Kali.

Nach den Untersuchungen von Rochleder*) soll das Caffeïn bei der Einwirkung von Chlor in wässriger Lösung zerfallen in Amalinsäure (Tetramethylalloxanthin), Chlorcyan und Methylamin.

Man erhält diese Körper in der That, wenn man genau in derselben Weise wie Rochleder verfährt. Dieselben sind jedoch alle drei Producte einer secundären Reaction.

Bei vorsichtiger Oxydation des Caffeïns mit gasförmigen Chlor oder noch besser mit Salzsäure und chlorsaurem Kali zerfällt dasselbe zum grössten Theil gerade auf in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff nach der Gleichung :



*) Diese Annalen 31, 9.

Die in der vorläufigen Mittheilung *) enthaltene Beschreibung des Versuchs gebe ich hier absichtlich unverändert wieder.

Zu einer Lösung von 15 Th. Caffein in 20 Th. Salzsäure (spec. Gewicht 1,19) und 45 Th. Wasser giebt man bei einer Temperatur von etwa 50° chloresaures Kali in kleinen Mengen zu. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein dicker Brei von Chlorcaffein ab. Man fährt dann unter zeitweisem gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad und häufigem Schütteln mit dem Zusatz von Kaliumchlorat fort, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Operation dauert 1 bis 2 Stunden und erfordert etwa 7 Th. Kaliumchlorat.

Aus dieser Lösung läßt sich das Dimethylalloxan nicht direct abscheiden. Dampft man dieselbe ein, so beobachtet man die von Rochleder beschriebenen Erscheinungen, das Auftreten eines stechenden Geruches (vermuthlich Chloreycan) und die Abscheidung von kleinen Mengen Amalinsäure.

Die letztere entsteht unzweifelhaft aus dem vorher in der Lösung vorhandenen Dimethylalloxan, analog der von Wöhler und Liebig **) beobachteten Bildung von Alloxantin beim Erhitzen von Alloxan mit Salzsäure.

Viel glatter findet diese Umwandlung bekanntlich statt bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff und diese Reaction benutzt man am besten auch zur Darstellung von Amalinsäure aus Dimethylalloxan. Man verdünnt zu dem Zweck die salzsaure Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser, zerstört das überschüssige Chlor durch vorsichtigen Zusatz von schwefliger Säure und leitet Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung ein.

Hierbei scheidet sich die Amalinsäure sofort, mit Schwefel gemengt, als dicker, krystallinischer Niederschlag ab. Derselbe

*) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **14**, 1912.

) Diese Annalen **26, 307.

wird filtrirt und die Säure durch Auskochen mit großen Mengen Wasser gelöst.

Beim Erkalten scheidet sich dieselbe in rein weissen, kleinen Prismen ab. Bei richtiger Leitung der Operation erhält man leicht 60 pC. der theoretischen Menge an reinem Product.

Durch vorsichtige Oxydation mit Salpetersäure gewinnt man aus der Amalinsäure wiederum das noch unbekanntes Dimethylalloxan; dasselbe bleibt beim Verdunsten der Lösung als Syrup zurück, der alle Reactionen des Alloxans zeigt.

Wie ich schon im vorigen Winter bei der Wiederholung des vorhergehenden Versuches beobachtet habe, scheidet sich aus diesem Syrup auf Zusatz von wenig Wasser bei niedriger Temperatur das Dimethylalloxan in Krystallen ab. In der Beschreibung derselben, welche ich für diese ausführliche Abhandlung aufgespart hatte, sind mir inzwischen Maly und Andreasch *) zugekommen. Dieselben haben die Zersetzung des Caffeins mit Chlor unter den von mir angegebenen Bedingungen wiederholt und zur Isolirung des Dimethylalloxans directes Ausschütteln der Flüssigkeit mit Aether empfohlen. Mir scheint die oben angegebene Verwandlung desselben in die fast unlösliche Amalinsäure und deren spätere Oxydation wegen der besseren Ausbeute zur Darstellung der Substanz vortheilhafter zu sein.

Nach Rochleder liefert die Amalinsäure bei energischer Oxydation mit Salpetersäure Cholestrophan. Selbstverständlich verhält sich das Dimethylalloxan ebenso. Die Umwandlung gelingt jedoch viel glatter bei Anwendung von Chromsäure unter ähnlichen Bedingungen, wie sie von Maly und Hinteregger für die Oxydation des Caffeins empfohlen worden sind. Erwärmt man 1 Th. Dimethylalloxan mit 0,8 Th.

*) Monatshefte für Chemie 1882, 92.

$K_2Cr_2O_7$, 1 Th. concentrirter Schwefelsäure und 10 Th. Wasser am Rückflusskühler, so ist nach 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden die Reaction beendet und beim Erkalten scheidet sich eine reichliche Menge von reinem Cholestrophan ab.

0,2233 g gaben 0,3466 CO_2 und 0,087 H_2O .

	Berechnet	Gefunden
C	42,33	42,25
H	4,32	4,22.

Die Ausbeute beträgt etwa 65 pC. der theoretischen Menge.

Der neben Dimethylalloxan aus dem Caffein gebildete Monomethylharnstoff befindet sich in der mit Schwefelwasserstoff behandelten Lösung.

Will man denselben gewinnen, so neutralisirt man die Flüssigkeit zunächst mit Bleiweifs und verdampft das Filtrat im luftverdünnten Raume auf dem Wasserbad. Aus dem Rückstand wird der Harnstoff mit Alkohol ausgezogen und bleibt beim Verdampfen des Alkohols, gemengt mit salzsaurem Methylamin, als Syrup zurück.

Versetzt man den letzteren unter guter Abkühlung mit kalter, ausgekochter Salpetersäure, so scheidet sich das Nitrat des Harnstoffs als dicker Krystallbrei ab, welcher von der Mutterlauge durch Absaugen und Waschen mit eiskaltem Alkohol befreit wird. Das zur Reinigung aus Alkohol krystallisirte Salz gab folgende Zahlen :

0,2107 g gaben 61,2 cbcm Stickstoff bei 24° und 719 mm Druck.

	Berechnet für $C_8H_8N_2O \cdot HNO_3$	Gefunden
N	30,65	30,75

Das Nitrat wurde mit Barytwasser versetzt, der überschüssige Baryt mit Kohlensäure gefällt, das Filtrat verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen. Auf Zusatz von Aether schied sich der Harnstoff in farblosen Prismen vom Schmelzpunkte 102° ab, welche bei der Analyse folgende Zahlen gaben :

0,1672 g gaben 0,1996 CO₂ und 0,122 H₂O.

	Berechnet für C ₉ H ₈ N ₂ O	Gefunden
C	32,43	32,54
H	8,1	8,1.

Erhalten wurden an Methylharnstoff 60 pC. der für obige Zersetzungsgleichung berechneten Ausbeute. Die Menge desselben ist jedoch jedenfalls gröfser, da eine quantitative Abscheidung des Nitrats nicht möglich ist.

Diese Zersetzung des Caffeïns durch Chlor, welche in der gleichen Weise, wie ich später zeigen werde, bei dem Theobromin und Xanthin stattfindet, ist ganz analog dem Zerfall der Harnsäure in Alloxan und Harnstoff und sollte man darnach glauben, dafs beide Körper in naher Beziehung zu einander stehen.

Ich werde jedoch später auf eine principielle Verschiedenheit der Harnsäure von dem Caffeïn und seinen Homologen aufmerksam machen.

Derivate des Caffeïns.

Wie schon Rochleder gefunden hat, läfst sich in dem Caffeïn ein Atom Wasserstoff durch Chlor ersetzen. Die dem Chlorcaffeïn entsprechende Bromverbindung ist später von O. Schultzen dargestellt worden.

Aus beiden Verbindungen entsteht durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak des Amidocaffeïn und durch Kochen mit alkoholischem Kali das Aethoxycaffeïn. Dieses zerfällt mit Salzsäure erwärmt in Chloräthyl und Hydroxycaffeïn und das letztere verwandelt sich bei der Behandlung mit Brom und Alkohol in Diäthoxyhydroxycaffeïn.

Chlorcaffeïn.

Die Verbindung wurde von Rochleder*) durch Einwirkung von gasförmigem Chlor auf in Wasser suspendirtes

*) Jahresber. für Chemie u. s. w. f. 1850, 435.

Caffein erhalten. In gleicher Weise entsteht dieselbe als erstes Product, wenn man eine auf 50° erhitzte salzsaure Lösung von Caffein allmählig mit Kaliumchlorat versetzt.

Beide Methoden sind jedoch für die Darstellung des Körpers wenig geeignet, weil derselbe von Wasser und überschüssigem Chlor sehr leicht in der früher beschriebenen Weise verändert wird.

Viel sicherer gelingt die Operation bei Anwendung von trockenem Chlor.

Leitet man über gut getrocknetes und fein zerriebenes Caffein, welches in dünner Schicht in einem Glasgefäß ausgebreitet ist, einen raschen Strom von trockenem Chlorgas, so beginnt schon in der Kälte sehr bald eine merkliche Entwicklung von Salzsäure und die Temperatur steigt auf 30 bis 40°.

Wenn die Reaction nachläßt, wird die zu Klümpchen zusammengebackene Masse nochmals zerrieben, im Oelbad auf 75 bis 80° erwärmt und das Ueberleiten von Chlor fortgesetzt, bis die Entwicklung von Salzsäure nahezu aufhört*).

Das schwach gefärbte Rohproduct wird zur Entfernung des anhaftenden Chlors mit einer concentrirten Lösung von schwefliger Säure übergossen und in möglichst wenig heifser concentrirter Salzsäure gelöst.

Auf Zusatz von Wasser scheidet sich der größte Theil des Chlorcaffeins in weissen Krystallen ab, während etwa unverändertes Caffein in Lösung bleibt. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Abdampfen der Salzsäure und nochmaliges Aufnehmen mit Wasser eine zweite Krystallisation.

*) In Gemeinschaft mit Herrn Reese habe ich nachträglich ein noch viel bequemerer Verfahren für die Darstellung des Chlorcaffeins gefunden: 1 Th. trockenes Caffein wird in 6 bis 7 Th. Chloroform gelöst und in die siedende Flüssigkeit trockenes Chlor eingeleitet, bis der anfänglich entstehende Niederschlag von salzsaurem Caffein wieder in Lösung gegangen ist. Beim Verdampfen des Chloroforms bleibt ein schwach gefärbtes Product, welches zur Reinigung mit wenig Wasser ausgekocht wird. Die Ausbeute ist quantitativ.

Zur vollständigen Reinigung wird das Product aus siedendem Wasser umkrystallisirt.

Das Chlorcaffein hat die von Rochleder angegebene Zusammensetzung $C_8H_9N_4O_2Cl$.

Den bisher nicht bestimmten Schmelzpunkt fand ich bei 188° .

Die Substanz löst sich leicht in starken Säuren, wird aber durch Wasser unverändert wieder abgeschieden. In kaltem Wasser und in Aether ist sie sehr schwer löslich; leichter wird sie von siedendem Wasser und noch mehr von heissem Alkohol aufgenommen.

Durch nascenten Wasserstoff wird die Verbindung in saurer Lösung in Caffein zurückverwandelt.

Löst man dieselbe in 20procentiger heisser Salzsäure und trägt unter Umschütteln kleine Mengen von Zinkstaub ein, bis eine Probe auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr giebt, so ist die Reduction beendet.

Zur Isolirung des Caffeins verdampft man die salzsaure Lösung auf dem Wasserbade und fällt das Zink nach dem Verdünnen mit Wasser durch Ammoniak und Schwefelammonium.

Aus dem stark concentrirten Filtrat scheidet sich beim Erkalten die in Salmiaklösung schwer lösliche Base fast vollständig in feinen Nadeln ab, deren Schmelzpunkt bei 232° gefunden wurde.

Diese leichte und glatte Bildung des Caffeins aus der Chlorverbindung ist analog der von Maly und Hinteregger*) schon beschriebenen Reduction des Bromcaffeins durch bloßes Kochen mit Zinkstaub.

Ich habe den Versuch besonders ausgeführt, um das später beschriebene Hydroxycaffein, aus welchem durch Phosphorpentachlorid Chlorcaffein entsteht, in Caffein zurückverwandeln zu können.

*) Monatshefte für Chemie 1882, 91.

Zum Schluss erwähne ich noch eine dritte Bildungsweise des Chlorcaffeins, welche nach dem Vorhergehenden leicht verständlich ist.

Erhitzt man trockenes Caffein mit dem dreifachen Volumen Phosphorpentachlorid im Oelbade allmählig auf 150 bis 160°, bis alles Pentachlorid abdestillirt ist, so bleibt ein Rückstand, der zum größten Theil aus Chlorcaffein besteht.

Bromcaffein.

Die Verbindung ist zuerst von O. Schultzen*) durch Erwärmen von Caffein und Brom auf dem Wasserbad dargestellt worden.

Diese Methode giebt jedoch eine schlechte Ausbeute, weil die Temperatur zu niedrig liegt und die Entfernung des überschüssigen Broms in wenig zweckmäßiger Weise geschieht.

Ich habe die Verbindung kiloweise dargestellt und dabei folgendes Verfahren benutzt.

10 Theile scharf getrocknetes Caffein werden in 50 Theile kaltes, trockenes Brom allmählig unter Umschütteln eingetragen, wobei zuerst das schon von Schultzen erwähnte dunkelrothe Bromadditionsproduct entsteht.

Nach 12 stündiger Einwirkung wird das Brom auf dem Wasserbade abdestillirt und der Rückstand im Oelbad auf 150° erhitzt, bis die reichliche Entwicklung von Bromwasserstoffsäure nahezu beendet ist.

Die zurückbleibende feste, rothgefärbte Masse wird mit einer kalten concentrirten Lösung von schwefliger Säure übergossen und in die gekühlte Flüssigkeit unter häufigem Umschütteln ein kräftiger Strom von Schwefeldioxyd eingeleitet.

Die Operation hat den Zweck, das in der Masse enthaltene Additionsproduct von Bromcaffein und Brom zu zerstören.

Um die Einwirkung des Reductionsmittels zu befördern, wird die feste Masse so viel als möglich zerkleinert und die

*) Zeitschrift für Chemie 1867, 614.

Flüssigkeit schliesslich bis zur vollständigen Entfärbung auf dem Wasserbade erwärmt.

Hierbei hat man jedoch Sorge zu tragen, dass die schweflige Säure stets im Ueberschusse vorhanden sei, um die oxydirende Wirkung von Brom und Wasser bei höherer Temperatur möglichst zu verhindern.

Der grösste Theil des Bromcaffeins bleibt bei diesem Verfahren als weisse krystallinische Masse zurück. Den in Lösung gebliebenen Rest gewinnt man aus dem stark eingeengten Filtrat durch Fällen mit Wasser.

Aus 50 Theilen Caffein wurden nach diesem Verfahren in der Regel 56 bis 58 Theile der Bromverbindung erhalten, was etwa 80 pC. der theoretischen Ausbeute entspricht.

Dieses Rohproduct kann für die Darstellung aller später beschriebenen Substanzen direct benutzt werden. Zur vollständigen Reinigung wird dasselbe am besten in heifser starker Salzsäure gelöst und durch Wasser wieder gefällt.

Die Verbindung hat die von Schultzen angegebene Zusammensetzung, wie ich schon in der ersten Mittheilung angab.

Zum Ueberflufs haben die Herren Maly und Hinteregger später nochmals eine vollständige Analyse derselben veröffentlicht.

Das Bromcaffein schmilzt bei 206°. Es ist selbst in kochendem Wasser und Alkohol sehr schwer löslich. Am leichtesten wird es von starker Salzsäure oder Eisessig gelöst. Mit Chlorwasser giebt es die bekannte Caffeinreaction.

Von Ammoniak oder Kali wird die Verbindung leicht angegriffen und unter den geeigneten Bedingungen in Amido- resp. Aethoxycaffein verwandelt.

Amidocaffein.

Erhitzt man 2 Theile der Bromverbindung mit 20 Theilen concentrirtem alkoholischem Ammoniak 6 bis 8 Stunden auf

130°, so findet eine vollständige Umsetzung statt und beim Erkalten des Röhreninhaltes scheidet sich das gebildete Amidocaffein zum größten Theile in feinen Nadeln ab.

Dieselben wurden filtrirt, zur Entfernung von Bromammonium in Wasser gewaschen und aus heißer Essigsäure umkrystallisirt.

Die Analyse eines bei 100° getrockneten Präparats gab folgende Zahlen :

0,1541 g gaben 46,5 ccm Stickstoff bei 11° und 712 mm Druck.

0,1609 g „ 0,2708 CO₂ und 0,0809 H₂O.

	Berechnet für C ₈ H ₉ N ₄ O ₂ · NH ₂	Gefunden
C	45,9	45,9
H	5,3	5,6
N	33,5	33,7.

Das Amidocaffein ist in Wasser und Alkohol sehr schwer löslich. Leichter wird es von starker Essigsäure aufgenommen.

Es schmilzt erst über 360° zu einer schwach braun gefärbten Flüssigkeit und sublimirt beim stärkeren Erhitzen fast vollständig unzersetzt.

Sonderbarerweise scheint die Verbindung trotz des Eintritts der Amidogruppe weniger basisch zu sein als das Caffein selbst. Sie löst sich wohl in starker heißer Salzsäure, wird aber daraus ebenso wie das Chlor- und Bromcaffein durch Wasser gefällt.

In geringer Menge bildet sich dasselbe Amidocaffein bei langem Kochen von Bromcaffein mit einem Ueberschuß von Cyankali in verdünnter alkoholischer Lösung.

Aethoxycaffein.

Von wässriger Kalilauge wird das Bromcaffein beim Kochen langsam gelöst und vollständig zersetzt, unter Bildung, leicht löslicher, nicht näher untersuchter Producte. Hierbei entsteht sonderbarerweise keine Spur des beständigen Hydroxycaffeins.

Einfacher verläuft die Einwirkung des alkoholischen Kalis, wobei das Brom durch Aethoxyl ersetzt wird.

Zur Darstellung des Aethoxycaffeins erhitzt man 30 g fein gepulverte Bromverbindung mit 200 g einer 10 procentigen alkoholischen Lösung von Aetzkali zum Sieden. In 15 bis 20 Minuten ist das Bromcafein verschwunden und an seine Stelle ein Niederschlag von Bromkalium getreten. Aus der heifs filtrirten Lösung scheidet sich das Aethoxycafein beim starken Abkühlen in einer Kältemischung zum allergrößten Theil in farblosen Nadeln ab, welche filtrirt und mit wenig kaltem Alkohol ausgewaschen werden.

Um den in der Mutterlauge bleibenden Rest noch zu gewinnen, wird dieselbe mit Salzsäure vorsichtig neutralisirt und verdampft.

Beim Behandeln des Rückstands mit kaltem Wasser bleibt das Aethoxycafein als schwach braun gefärbte Krystallmasse zurück.

Handelt es sich um die Darstellung des später beschriebenen Hydroxycaffeins, so kann man obige Mutterlauge auch mit einem Ueberschufs von Salzsäure verdampfen.

Zur vollständigen Reinigung wird das Aethoxycafein aus heifsem Alkohol oder siedendem Wasser umkrystallisirt.

Für die Analyse war das Präparat bei 100° getrocknet.

0,2501 g gaben 0,4652 CO₂ und 0,1367 H₂O.

0,2369 g „ 51 cbcm Stickstoff bei 10° und 710 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₉ N ₄ O ₂ · OC ₂ H ₅	Gefunden
C	50,41	50,07
H	5,9	6,07
N	23,58	24,66.

Das Aethoxycafein schmilzt bei 140° und destillirt bei höherer Temperatur fast unzersetzt.

In kaltem Alkohol und Aether ist es schwer, in heifsem Alkohol leicht löslich. Auf kochendem Wasser schmilzt es,

löst sich dabei in merklicher Menge auf und scheidet sich beim raschen Abkühlen in feinen Oeltröpfchen ab, welche sehr bald zu einem Haufwerk von weissen Nadeln erstarren.

Die Verbindung besitzt noch basische Eigenschaften; sie löst sich in verdünnter Salzsäure in beträchtlicher Menge und wird durch Alkali unverändert daraus abgeschieden.

Beim Erwärmen der salzsauren Lösung zerfällt sie dagegen glatt in Chloräthyl und Hydroxycaffein nach der Gleichung :



Hydroxycaffein.

Wird die Aethoxyverbindung mit der 4- bis 5 fachen Menge 10 procentiger Salzsäure erwärmt, so löst sie sich zunächst auf.

Bei 80 bis 90° findet plötzlich eine lebhafte Entwicklung von Chloräthyl statt und nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung von feinen weissen Nadeln.

Sobald die Gasentwicklung beendet ist, läßt man erkalten und filtrirt.

Aus der Mutterlauge erhält man durch starkes Eindampfen eine zweite Krystallisation.

Die Reinheit des Products ist nur bedingt durch die Qualität der angewandten Aethoxyverbindung. War diese gefärbt, so haftet auch dem Hydroxycaffein in geringer Menge ein gelber Farbstoff an, der am besten durch Lösen des Rohproducts in heifser concentrirter Salzsäure und Ausfällen mit Wasser entfernt wird. Die Ausbeute ist recht befriedigend.

Aus 300 g rohem Bromcaffein wurden durchschnittlich 180 g der Hydroxyverbindung gewonnen, was etwa 75 pC der theoretischen Ausbeute entspricht. Für die Analyse war die Substanz aus heifsem Wasser umkrystallisirt und bei 110° getrocknet.

0,2203 g gaben 0,3685 CO₂ und 0,1021 H₂O.

0,2242 g „ 54 cbcm Stickstoff bei 712 mm Druck und 11°.

	Berechnet für C ₈ H ₉ N ₄ O ₃ · OH	Gefunden
C	45,71	45,62
H	4,76	5,14
N	26,66	26,76.

Die Verbindung schmilzt ungefähr bei 345°, sublimirt jedoch bei derselben Temperatur in beträchtlicher Menge.

Sie ist in Alkohol, Aether und kaltem Wasser sehr schwer, in heissem Wasser etwas leichter löslich und krystallisirt daraus in weissen verfilzten Nadeln. Von starken Mineralsäuren wird sie in beträchtlicher Menge aufgenommen, aber durch Wasser daraus zum grössten Theile wieder abgeschieden.

Salze des Hydroxycaffeins. — Von dem Caffein unterscheidet sich die Verbindung besonders durch ihre ausgeprägt saure Natur.

Sie ist selbst in Ammoniak leicht löslich. Mit Alkalien, alkalischen Erden und Silber bildet sie unbeständige Salze.

Das *Natronsalz* hat im lufttrockenen Zustande die Zusammensetzung C₈H₉N₄O₃Na + 3H₂O.

Dasselbe scheidet sich in feinen verfilzten Nadeln ab, wenn man Hydroxycaffein in wenig reiner Natronlauge (frisch aus Metall bereitet) löst und mit Alkohol fällt.

0,4115 g lufttrockenes Salz gaben 0,102 Na₂SO₄.

	Berechnet für C ₈ H ₉ N ₄ O ₃ Na + 3H ₂ O	Gefunden
Na	8,05	7,9.

Das Krystallwasser entweicht vollständig bei mehrstündigem Erhitzen auf 180°.

0,4208 g verloren bei 180° 0,0778 Wasser und gaben dann 0,1065 Na₂SO₄.

	Berechnet	Gefunden
Krystallwasser	18,88	18,5
Na	8,05	8,19.

Das Salz ist in Wasser außerordentlich leicht, in concentrirter Natronlauge schwer löslich. Seine wässrige Lösung bleibt auf Zusatz von salpetersaurem Silber in der Kälte klar. Beim Erwärmen bildet sich aber ein anfangs flockiger, beim Kochen körnig werdender Niederschlag der Silberverbindung.

Beim längeren Kochen mit concentrirter Natronlauge wird das Salz unter Entwicklung von Ammoniak und Methylamin zersetzt.

Aehnliche Eigenschaften besitzt das Barytsalz, $(C_8H_9N_4O_3)_2Ba + 3H_2O$; dasselbe wird am leichtesten erhalten durch Auflösen von Hydroxycaffein in warmem Barytwasser, Fällen des überschüssigen Baryts mit Kohlensäure und Eindampfen des Filtrats auf dem Wasserbad.

Aus der stark concentrirten Lösung scheiden sich in der Kälte nach einiger Zeit blumenkohlähnliche Krystallaggregate ab, welche aus sehr feinen Prismen zusammengefügt sind.

Dieselben wurden filtrirt, mit Alkohol gewaschen und für die Analyse im Vacuum getrocknet.

Das Krystallwasser entweicht vollständig bei mehrstündigem Erhitzen auf 150° .

0,3825 g verloren bei 150° 0,0330 H_2O und gaben dann 0,1477 $BaSO_4$.

	Berechnet für $C_{16}H_{18}N_8O_6Ba + 3H_2O$	Gefunden
Krystallwasser	8,86	8,63
Ba	22,49	22,73.

In Wasser unlöslich ist das Silbersalz. Man erhält dasselbe am leichtesten, indem man eine ammoniakalische Lösung von Hydroxycaffein mit einem Ueberschufs von ammoniakalischer Silberlösung versetzt und zum Sieden erhitzt.

Sobald der grösste Theil des Ammoniaks verjagt ist, scheidet sich die Silberverbindung in sehr feinen verfilzten Nadeln ab.

Umwandlung des Hydroxycaffeins in Aethoxycaffein. —

Wird das bei 110° getrocknete Silbersalz mit der berechneten Menge von Jodäthyl im geschlossenen Rohr 12 Stunden auf 100° erhitzt, so findet eine vollständige Umsetzung statt und es bildet sich neben Jodsilber als Hauptproduct Aethoxycaffein.

Zur Isolirung des letzteren wurde der Röhreninhalt mit Alkohol ausgekocht und der beim Verdampfen der Lösung bleibende Rückstand aus heissem Wasser umkrystallisirt. Das Product besafs den Schmelzpunkt 140° und die Zusammensetzung der Aethoxyverbindung.

0,1359 g gaben 29 cbcm Stickstoff bei 12° und 716 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
N	23,5	23,9.

Umwandlung des Hydroxycaffeins in Chlorcaffein. —

Erwärmt man zwei Theile der Hydroxyverbindung mit vier Theilen Phosphoroxychlorid und drei Theilen Pentachlorid zum Kochen, so geht die Substanz unter lebhafter Salzsäureentwicklung bis auf eine geringe Menge eines gelben Products in Lösung.

Beim Verdampfen des Filtrats auf dem Wasserbade bleibt ein krystallinischer Rückstand, der mit kaltem Wasser ausgelaut und dann aus siedendem Wasser umkrystallisirt wurde.

Die so erhaltenen farblosen Nadeln zeigten den Schmelzpunkt 188° und alle übrigen Eigenschaften des Chlorcaffeins, welches in der früher beschriebenen Weise weiter in Caffein umgewandelt werden kann.

Gegen concentrirte Salzsäure und Schwefelsäure ist das Hydroxycaffein auffallend beständig, dagegen wird es von Oxydationsmitteln viel leichter als das Caffein selbst angegriffen.

Concentrirte Salpetersäure zerstört die Verbindung schon in der Kälte. In ähnlicher Weise wirken Chlor und Brom selbst in sehr verdünnter wässeriger Lösung.

Die Producte sind in letzterem Falle verschieden je nach den äußeren Bedingungen.

Behandelt man die nicht zu concentrirte salzsaure Lösung der Hydroxyverbindung in gelinder Wärme mit chlorsaurem Kali, so verläuft die Spaltung ähnlich wie beim Caffein.

Als Hauptproduct entsteht Dimethylalloxan neben kleineren Mengen von Apocaffein.

Leitet man dagegen in die concentrirte stark gekühlte salzsaure Lösung der Verbindung gasförmiges Chlor ein und verdampft schließlichsich auf dem Wasserbad, so wird, wie später noch ausführlicher beschrieben werden soll, fast kein Alloxan, sondern nur ein Gemenge von Apo- und Hypocaffein erhalten.

Bei allen diesen Zersetzungen entsteht höchstwahrscheinlich als erstes Product eine Verbindung des Hydroxycaffeins mit dem Halogen, welche bei Abwesenheit von Wasser beständig ist und deshalb isolirt werden kann.

Trägt man z. B. fein gepulvertes trockenes Hydroxycaffein unter Umschütteln in die 25 fache Menge stark gekühltes, absolut trockenes Brom ein und verdampft dann möglichst rasch auf dem Wasserbad, wobei stets in Folge einer secundären Reaction etwas Bromwasserstoff entweicht, so bleibt das Bromadditionsproduct als feste rothgefärbte Masse zurück.

Dieselbe ist viel unbeständiger, als die Bromverbindung des Caffeins; während letztere durch Alkalien oder schweflige Säure in Caffein verwandelt wird, wird erstere durch Wasser schon in der Kälte unter Bildung von leicht löslichen Producten völlig zersetzt.

Dieses Bromadditionsproduct besitzt höchstwahrscheinlich die Zusammensetzung $C_8H_9N_4O_2OHBr_2$, denn mit Alkohol zusammengebracht verwandelt es sich in eine schön krystallisirende, bromfreie Verbindung, welche die Zusammensetzung $C_{12}H_{20}N_4O_5$ besitzt und aus dem Hydroxycaffein durch Addition von zwei Aethoxyl entsteht.

Ich bezeichne dieselbe als

Diäthoxyhydroxycafein.

Uebergießt man die eben erwähnte Bromverbindung des Hydroxycafeins mit der zehnfachen Menge kalten Alkohols, so geht dieselbe beim Umschütteln bald in Lösung und gleichzeitig scheidet sich aus der Flüssigkeit eine reichliche Menge von Krystallen ab.

Viel einfacher und reichlicher läßt sich dieselbe Verbindung durch gleichzeitige Einwirkung von Brom und Alkohol auf das Hydroxycafein gewinnen.

Man suspendirt zu dem Zweck 10 g sehr fein zerriebene Hydroxyverbindung in 50 g möglichst wasserfreiem Alkohol, kühlt in einer Mischung von Eis und Salz ab und fügt 12 bis 15 g reines Brom zu.

Beim Umschütteln entsteht unter schwacher Erwärmung eine klare Lösung, aus der sich nach einigen Augenblicken das Diäthoxyhydroxycafein als dicker Krystallbrei abscheidet.

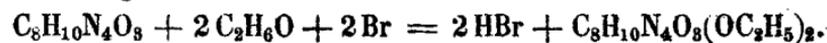
Das Product wird filtrirt und bis zur Entfärbung erst mit kaltem Alkohol, später mit Aether gewaschen.

Bei richtig geleiteter Operation ist dasselbe ganz rein und die Ausbeute nahezu quantitativ.

Aus 10 Theilen Hydroxycafein wurden durchschnittlich 12,5 Theile des Aethers erhalten.

Die alkoholischen Mutterlaugen können durch Eindampfen mit Salzsäure auf Hypocafein verarbeitet werden.

Die Bildung des Diäthoxyhydroxycafeins erfolgt nach der Gleichung :

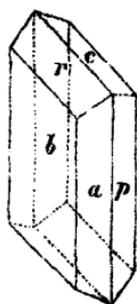


Zu den nachfolgenden Analysen dienten verschiedene Präparate, welche ein- bis zweimal aus heifsem Alkohol umkrystallisirt und theils im Vacuum, theils bei 100° getrocknet waren.

1. 0,1947 g gaben 0,3426 CO₂ und 0,1137 H₂O.
2. 0,2139 g " 0,3755 " " 0,1320 "
- 0,1841 g " 30,5 cbcm Stickstoff bei 13° und 723 mm Druck.
3. 0,250 g " 0,4405 CO₂ und 0,154 H₂O.
- 0,198 g " 32,5 cbcm Stickstoff bei 5° und 718 mm Druck.
4. 0,2015 g " 0,3559 CO₂ und 0,1212 H₂O.
5. 0,2545 g " 0,445 " " 0,155 "

	Berechnet für C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₆	Gefunden				
		1.	2.	3.	4.	5.
C	48,0	47,99	47,9	48,03	48,17	47,58
H	6,86	6,49	6,7	6,84	6,67	6,76
N	18,67	—	18,6	18,9	—	—

Die Verbindung ist in heißem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol, Wasser und Aether schwer löslich.



Sie krystallisirt in farblosen Prismen; nach den Messungen von Professor Haushofer*), dem ich die nebenstehende Krystallzeichnung verdanke, gehören die Krystalle dem triklinen System an; sie bilden Combinationen von $\infty \bar{P} \infty$ (a), $\infty \check{P} \infty$ (b), $0 P$ (c), $\infty P,'$ (p), \check{P}, ∞ (r) und sind meist tafelförmig nach b ausgebildet.

Sie schmilzt unter Zersetzung zwischen 195 und 205°. Bei höherer Temperatur entwickeln sich stechend riechende Gase. In Alkalien ist sie leicht löslich und wird durch Essigsäure unverändert daraus abgeschieden. Beim längeren Kochen mit Alkalien wird sie dagegen vollständig unter Methylamin- und Ammoniakentwicklung zersetzt.

Von Hydroxycaffein unterscheidet sich die Verbindung besonders durch ihr Verhalten gegen Halogene und Säuren.

Mit ersteren liefert sie keine Spur von Dimethylalloxan, von letzteren wird sie selbst in verdünnter wässriger Lösung

*) Die genauere Beschreibung der Krystalle siehe Groth's Zeitschrift für Krystallographie.

gespalten und je nach den Bedingungen in die später beschriebenen Verbindungen Apocaffeïn, Hypocaffeïn oder Caffursäure umgewandelt.

Ganz dasselbe Verhalten zeigt das

Dimethoxyhydroxycaffeïn.

Löst man die früher erwähnte Bromverbindung des Hydroxycaffeïns in 4 bis 5 Theilen kaltem Methylalkohol und fügt dann so viel reinen Aether zu, bis eine schwache Trübung der Flüssigkeit eintritt, so scheidet sich beim längeren Stehen die Verbindung in prächtig ausgebildeten Krystallen ab.

Selbstverständlich kann man dieselbe auch durch Bromiren von Hydroxycaffeïn, welches in Methylalkohol suspendirt ist, direct gewinnen.

Für die Analyse wurde die Substanz aus heißem Wasser umkrystallisirt und bei 100° getrocknet.

1. 0,2717 g gaben 0,4405 CO₂ und 0,1477 H₂O.
- 0,2447 g „ 44 cbcm Stickstoff bei 4° und 705 mm Druck.
2. 0,1626 g „ 29,5 cbcm „ „ 4° „ 705 „ „

	Berechnet für C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₅	Gefunden	
		1.	2.
C	44,12	44,22	—
H	5,88	6,04	—
N	20,6	20,47	20,4.

Das Dimethoxyhydroxycaffeïn schmilzt bei 178 bis 179° und zersetzt sich bei höherer Temperatur unter Entwicklung von stechend riechenden Dämpfen. In Wasser und Alkohol ist es in der Wärme ziemlich leicht, in der Kälte schwer löslich.

Durch Säuren wird es in derselben Weise gespalten wie die Aethylverbindung.

Allocaffeïn.

Mit diesem Namen bezeichne ich eine Verbindung von der Zusammensetzung C₈H₉N₃O₅, welche bei der Darstellung

des Diäthoxyhydroxycaffeins zuweilen als Nebenproduct erhalten wird. Am reichlichsten entsteht dieselbe, wenn man die Bromirung des Hydroxycaffeins nicht in absolutem, sondern in 92 procentigem Alkohol vornimmt.

In geringer Menge ist sie alsdann in dem rohen Diäthoxyhydroxycaffein enthalten und bleibt beim Auskochen des Products mit Alkohol als sandiges Pulver zurück.

Etwas gröfsere Mengen derselben Substanz erhält man beim Verdampfen der bromhaltigen alkoholischen Mutterlauge.

Die Reinigung der Verbindung wird sehr erleichtert durch ihre Schwerlöslichkeit in Alkohol.

Zur Analyse wurde dieselbe aus viel siedendem Alkohol umkrystallisirt und bei 105° getrocknet.

1. 0,3424 g gaben 0,5311 CO₂ und 0,1236 H₂O.
0,151 g " 25 cbcm Stickstoff bei 19° und 741 mm Druck.
2. 0,2093 g " 0,323 CO₂ und 0,0822 H₂O.
0,3086 g " 52,2 cbcm Stickstoff bei 24° und 737 mm Druck.
3. 0,3184 g " 0,1199 H₂O.

	Berechnet für C ₈ H ₉ N ₃ O ₅	Gefunden		
		1.	2.	3.
C	42,29	42,29	42,1	—
H	3,97	4,01	4,35	4,18
N	18,5	18,54	18,38	—

Die Substanz schmilzt bei 198°, ist in Wasser fast unlöslich und selbst in siedendem Alkohol schwer löslich. Von concentrirter Salzsäure wird sie beim Kochen langsam gelöst und beim Eindampfen unter Bildung von leicht löslichen Products vollständig zersetzt.

Ueber die Constitution dieser merkwürdigen Verbindung, welche mir leider nur in geringer Menge zur Verfügung stand, habe ich mir bisher kein Urtheil bilden können und ich werde sie deshalb später nicht mehr erwähnen.

Ihre Bildung aus dem Hydroxycafein scheint nach der Gleichung :



stattzufinden.

Abbau des Diäthoxyhydroxycafeins.

Wie früher erwähnt, wird das Diäthoxyhydroxycafein ebenso wie die Methylverbindung durch warme Salzsäure leicht angegriffen und in dieselben Producte, Apo- und Hypocafein umgewandelt.

Beide Verbindungen entstehen in der Regel gleichzeitig und unabhängig von einander, aber in einem Mengenverhältniss, welches wesentlich durch die Concentration der Salzsäure und die Art des Erhitzens beeinflusst ist.

Apocafein, $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$.

Handelt es sich um die Darstellung der reinen Substanz, so verdampft man nicht mehr als 5 g des Diäthoxyhydroxycafeins mit der vierfachen Menge 20 procentiger Salzsäure auf dem Wasserbad, am besten in einer Platinschale unter Umrühren so rasch als möglich bis auf $\frac{1}{3}$ Volumen des ursprünglichen Gemenges.

Die Diäthoxyverbindung geht dabei leicht in Lösung und beim Verdampfen entweicht in Folge einer secundären Reaction stets etwas Kohlensäure.

Versetzt man den syrupartigen Rückstand mit wenig kaltem Wasser, so scheidet sich der grösste Theil des Apocafeins als weisse harzige Masse ab, welche nach längerer Zeit besonders beim Umrühren erstarrt.

Die Krystallisation wird sehr beschleunigt, wenn man etwas von der festen Substanz zusetzt.

Nach Entfernung der Mutterlauge wird das Rohproduct in so viel warmem Wasser gelöst, dafs beim Abkühlen auf

Zimmertemperatur keine ölige Trübung der Flüssigkeit entsteht.

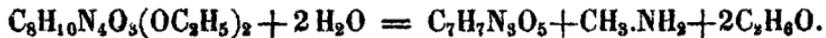
Aus dieser Lösung scheidet sich das Apocaffein beim längeren Stehen in farblosen Krystallen ab, welche nochmals in der gleichen Weise umkrystallisirt, ganz frei von Hypocaffein und anderen Producten sind.

Für die Analyse wurde die Substanz im Vacuum getrocknet.

1. 0,2058 g gaben 0,2976 CO₂ und 0,0648 H₂O.
0,1374 g „ 24 cbcm Stickstoff bei 6° und 708 mm Druck.
2. 0,2599 g „ 0,3748 CO₂ und 0,0793 H₂O.
0,2033 g „ 36 cbcm Stickstoff bei 12° und 715 mm Druck.

	Berechnet für C ₇ H ₇ N ₃ O ₅	Gefunden	
		1.	2.
C	39,43	39,39	39,33
H	3,3	3,49	3,39
N	19,71	19,8	19,8.

Seine Bildung aus der Diäthoxyverbindung erfolgt nach der Gleichung :



Das Apocaffein schmilzt bei 147 bis 148° und zersetzt sich bei höherer Temperatur unter Braunfärbung und Entwicklung von stechend riechenden Dämpfen.

Es ist leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in kaltem Wasser, Benzol und Schwefelkohlenstoff.

Aus der wässerigen Lösung scheidet es sich in Krystallen ab, welche nach den Messungen von Professor Haus-
hofer dem monoklinen System *) angehören. Axenverhältniss : a : b : c = 0,8025 : 1 : 0,6976.

*) Die näheren Angaben finden sich in Groth's Zeitschrift für Krystallographie.

Versetzt man seine kalte Lösung mit Barytwasser, so erzeugt jeder Tropfen einen weissen Niederschlag, der jedoch beim Umschütteln wieder verschwindet. Sobald der Baryt im Ueberschufs ist, entsteht dagegen eine bleibende Fällung von Baryumcarbonat.

Die Zersetzung des Diäthoxyhydroxycaffeins mit Salzsäure führte zur Entdeckung des Apocaffeins und ist noch immer der geeignetste Weg für die Darstellung dieser Substanz.

Inzwischen habe ich eine andere directe Bildungsweise derselben aus Hydroxycaffein beobachtet, woraus deutlich hervorgeht, daß der Umweg über die Diäthoxyverbindung nur gewisse praktische Vortheile bietet.

Wie bereits erwähnt, wird das Hydroxycaffein in salzsaurer Lösung durch Chlor leicht zerstört.

Bei höherer Temperatur entsteht dabei hauptsächlich Dimethylalloxan neben kleineren Mengen Apocaffein.

Bei niederer Temperatur tritt die Menge des Dimethylalloxans ganz zurück und man erhält als Hauptproduct ein Gemenge von Apo- und Hypocaffein, wie folgender Versuch zeigt.

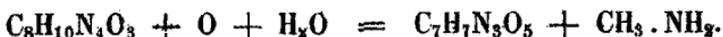
Eine auf -10° abgekühlte Lösung von Hydroxycaffein in rauchender Salzsäure wurde mit gasförmigem Chlor behandelt, bis der Geruch desselben nicht mehr verschwand.

Der Ueberschufs des Chlors wurde alsdann durch einen starken Luftstrom in der Kälte entfernt und die Lösung auf dem Wasserbad bis zur Syrupsdicke verdampft.

Auf Zusatz von kaltem Wasser fiel eine harzige Masse aus, welche nach einiger Zeit krystallinisch erstarrte und deren Gewicht im trockenen Zustande 80 pC. des angewandten Hydroxycaffeins betrug.

Das Product war ein Gemenge von Apo- und Hypocaffein, welche wegen ihrer gleichen Löslichkeit durch Krystallisation aus Wasser nur sehr schwer zu trennen sind.

Die Bildung des Apocaffeins findet nach der Gleichung statt :



Kocht man das Gemenge mit Wasser bis zur Beendigung der Kohlensäureentwicklung, so wird das Apocaffein in Caffursäure verwandelt und beim Erkalten scheidet sich das Hypocaffein im reinen Zustand aus.

Die Menge des letzteren ist so beträchtlich, dafs man die Methode zur Darstellung desselben benutzen kann.

Als dritte Bildungsweise des Apocaffeins erwähne ich hier beiläufig seine directe Entstehung aus dem Caffein bei der Behandlung mit Salzsäure und chloresurem Kali, welche von Maly und Andreasch *) beobachtet wurde.

Diese Reaction verläuft offenbar in verschiedenen Phasen, welche man nach dem Vorhergehenden leicht unterscheiden wird.

Caffursäure. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$.

Beim Kochen mit Wasser wird das reine Apocaffein leicht zersetzt. Es zerfällt dabei glatt in Kohlensäure und Caffursäure nach der Gleichung :



In den früheren Mittheilungen habe ich angegeben, dafs bei dieser Reaction gleichzeitig Hypocaffein entstehet. Diese Angabe ist, wie inzwischen schon Maly und Andreasch **) gefunden haben, unrichtig. Das bei meinen früheren Versuchen angewandte Apocaffein war trotz wiederholtem Umkrystallisiren aus Wasser durch Hypocaffein verunreinigt.

Zur Darstellung der Caffursäure bin ich stets von dem Diäthoxyhydroxycaffein ausgegangen :

*) Monatshefte für Chemie 1882, 100.

**) Dasselbst 1882, 000.

20 g des Aethers werden mit dem gleichen Gewicht rauchender Salzsäure (vom specifischen Gewicht 1,19) auf dem Wasserbad in einer Schale unter Umrühren rasch zur Syrupsdicke verdampft. Versetzt man den Rückstand mit dem gleichen Volumen lauwarmem Wasser, so erstarrt die Masse sehr bald krystallinisch. Zur Vervollständigung der Krystallisation kühlt man auf 0° ab, filtrirt nach einigen Stunden und wäscht die mechanisch zerkleinerte Krystallmasse mit wenig kaltem Wasser aus. Die Mutterlaugen werden nochmals zur Syrupsdicke verdampft, der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und die nach einigen Stunden in der Kälte abgeschiedene Krystallmasse abermals filtrirt.

Die zweiten Mutterlaugen enthalten hauptsächlich salzsaures Methylamin.

Das so erhaltene rohe Apocaffein (welches in Wirklichkeit ein Gemenge mit Hypocaffein ist) wird in 5 Theilen Wasser gelöst und so lange gekocht, bis die anfänglich sehr starke Kohlensäureentwicklung beendet ist.

Bei Mengen von 30 bis 40 g dauert diese Operation 1½ bis 2 Stunden.

Aus der in Eiswasser gekühlten Lösung scheidet sich beim längeren Stehen das Hypocaffein zum größten Theil in wohl ausgebildeten großen Krystallen ab.

Zur Gewinnung der leicht löslichen Caffursäure wird die Mutterlauge auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, abgekühlt und der Krystallbrei mehrmals mit kaltem Wasser ausgelaugt. Hierbei geht die Caffursäure in Lösung, während das noch beigemengte Hypocaffein fast vollständig zurückbleibt.

Das Filtrat wird abermals verdampft und der Rückstand mit siedendem Alkohol aufgenommen. Aus dieser Lösung scheidet sich die Säure bei nicht zu starker Concentration langsam in prächtigen, wasserhellen, schiefen Tafeln ab, welche

indessen an der Luft sehr rasch durch Verwitterung undurchsichtig werden.

Für die Analyse wurde die Substanz bei 120° getrocknet.

0,2422 g gaben 0,3470 CO₂ und 0,1060 H₂O.

0,1975 g „ 42 cbcm Stickstoff bei 23° und 717 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₈ N ₂ O ₄	Gefunden
C	38,5	39,07
H	4,81	4,86
N	22,46	22,57.

Die Caffursäure schmilzt zwischen 210 und 220° unter Zersetzung und lebhaftem Aufschäumen.

Sie ist in Wasser leicht, in kaltem Alkohol, Chloroform und Aether schwer löslich.

Sie ist eine schwache Säure; ihr leicht lösliches Barytsalz wird bereits durch Kohlensäure zerlegt. Charakteristisch ist die Silberverbindung.

Löst man die Säure in Wasser und fügt vorsichtig so viel Ammoniak zu, daß die Reaction der Flüssigkeit noch schwach sauer ist, so scheidet sich auf Zusatz von Silbernitrat das Salz nach einiger Zeit in prachtvoll ausgebildeten farblosen und lichtbeständigen Tafeln ab. Dasselbe hat im Vacuum getrocknet die Formel C₈H₈N₂O₄Ag.

0,2210 g gaben 0,0801 metallisches Silber.

0,2551 g „ 0,2243 CO₂ und 0,0686 H₂O.

	Berechnet	Gefunden
Ag	36,73	36,24
C	24,5	23,98
H	2,7	2,98.

Das Salz ist in Wasser schwer löslich; es verliert bei 110° nicht an Gewicht, färbt sich aber schon bei 150° unter Zersetzung dunkelbraun.

Von Salzsäure, Chlor und Bromwasser wird die Caffursäure beim Eindampfen auf dem Wasserbade nicht verändert.

Durch Salpetersäure oder durch chromsaures Kali und verdünnte Schwefelsäure wird sie dagegen rasch oxydirt. Mit Schwefelwasserstoffwasser, schwefliger Säure und saurem schwefligsaurem Ammoniak kann sie ohne Veränderung gekocht werden.

Um so leichter wird sie von starker Jodwasserstoffsäure angegriffen und in die später beschriebene Hydrocaffursäure verwandelt.

In Alkalien und Barytwasser löst sich die Säure in der Kälte ohne Veränderung, wird dagegen in der Wärme unter Methylaminentwicklung leicht zersetzt.

Beim Erwärmen mit basisch essigsaurem Blei zerfällt dieselbe glatt in Mesoxalsäure, Methylamin und Methylharnstoff, $C_6H_9N_3O_4 + 3H_2O = C_3H_4O_6 + CH_3.NH_2 + C_2H_6N_2O$, wie folgender Versuch zeigt.

Spaltung der Caffursäure mit basisch-essigsaurem Blei.
— 2 g der reinen Säure wurden in 100 g Wasser gelöst, mit einem Ueberschufs von basisch-essigsaurem Blei versetzt und zum Kochen erhitzt. Hierbei schied sich ein dicker krystallinischer Niederschlag von mesoxalsaurem Blei ab. Das filtrirte und gewaschene Salz wurde durch mehrstündige Digestion mit einem sehr geringen Ueberschufs von verdünnter Schwefelsäure in gelinder Wärme zersetzt und die filtrirte Lösung im luftleeren Raum auf dem Wasserbad abgedampft.

Aus dem Rückstand schieden sich beim Aufbewahren über Schwefelsäure in einer Vacuumglocke nach 1 bis 2 Tagen prismatische Krystalle ab, die auf einer porösen Thonplatte getrocknet und nochmals aus sehr wenig Wasser in der gleichen Weise umkrystallisirt wurden. Die so erhaltenen Krystalle zeigten alle Eigenschaften der Mesoxalsäure.

Eine Probe derselben erweichte, im Capillarrohr erhitzt, bei 110° und schmolz vollständig bei 119 bis 120° unter schwacher Gasentwicklung.

Die mit Ammoniak nahezu neutralisirte wässrige Lösung der Säure gab mit salpetersaurem Silber in der Kälte einen weissen, aus kleinen Prismen bestehenden Niederschlag, welcher im Dunkeln rasch filtrirt, mit Wasser und Alkohol gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet wurde.

Das trockene Salz verpuffte beim Erhitzen, zersetzte sich beim Erwärmen mit Wasser unter Abscheidung von metallischem Silber und hatte die Zusammensetzung des Silbermesoxalats.

0,202 g gaben 0,1639 AgCl.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_8H_8O_8Ag_2$	
Ag	61,71	61,1.

Die Menge der krystallisirten Mesoxalsäure betrug 50 pC. vom Gewicht der Caffursäure, während nach obiger Zersetzungsgleichung 73 pC. entstehen sollten.

Die vom mesoxalsauren Blei filtrirte Mutterlauge enthält das gleichzeitig gebildete Methylamin und den Monomethylharnstoff.

Zum Nachweis derselben wurde die Lösung nach Entfernung des Bleies durch Schwefelwasserstoff im luftverdünnten Raum destillirt. Das Destillat gab beim Verdampfen mit Salzsäure und Platinchlorid die charakteristischen sechsseitigen Blättchen von Methylaminplatinchlorid, ohne Octaëder von Platinsalmiak.

Der im Rückstand befindliche Monomethylharnstoff schied sich beim längeren Aufbewahren im Exsiccator in prismatischen Krystallen ab.

Die Menge derselben betrug 0,54 g, während nach der Rechnung 0,8 g entstehen sollten.

In wenig Alkohol gelöst und mit Aether wieder abgeschieden, zeigte die Verbindung den Schmelzpunkt 102° und die Zusammensetzung des Monomethylharnstoffs.

0,1864 g gaben 0,2205 CO₂ und 0,1367 H₂O.

0,1176 g " 42 cbcm Stickstoff bei 24° und 719 mm Druck.

	Berechnet für C ₂ H ₆ N ₂ O.	Gefunden
C	32,43	32,26
H	8,10	8,14
N	37,84	37,82.

Hydrocaffursäure, C₆H₅N₃O₃.

Löst man Caffursäure in der 3 bis 4 fachen Gewichtsmenge kalter rauchender Jodwasserstoffsäure, so färbt sich die Flüssigkeit sehr bald durch Freiwerden von Jod dunkelbraun.

Zur Reduction des letzteren setzt man zweckmäfsig Jodphosphonium zu und läfst das Gemisch dann unter öfterem Umschütteln einige Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Zum Schlufs erwärmt man gelinde auf dem Wasserbade, bis die Flüssigkeit farblos bleibt.

Die Lösung wird jetzt mit Wasser stark verdünnt, zur Entfernung der Jodwasserstoffsäure erst mit Bleiweifs, dann mit überschüssigem Bleihydroxyd digerirt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff vollständig entbleit und am besten im luftleeren Raume auf dem Wasserbad verdampft.

Nach genügender Concentration scheidet sich die Hydrocaffursäure beim Erkalten der Lösung in farblosen prismatischen Krystallen ab, welche durch Umkrystallisiren aus heifsem Wasser leicht gereinigt werden können.

Zu den nachfolgenden Analysen dienten verschiedene Präparate, wovon 1) im Vacuum über Schwefelsäure, 2) und 3) durch Erhitzen auf 110° getrocknet waren.

1. 0,1965 g gaben 0,3041 CO₂ und 0,0946 H₂O.

2. 0,1998 g " 0,3046 " " 0,0903 "

3. 0,2117 g " 0,3230 " " 0,1002 "

0,1907 g " 44,5 cbcm Stickstoff bei 22° und 715 mm Druck.

	Berechnet für $C_8H_9N_3O_3$	Gefunden		
		1.	2.	3.
C	42,1	42,2	41,58	41,61
H	5,26	5,35	5,02	5,26
N	24,56	—	—	24,82.

Die Hydrocaffursäure ist in heißem Wasser leicht, in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich. Im Capillarrohr erhitzt schmolz das für Analyse 1 angewandte Präparat zwischen 240 und 248° und erstarrte beim Abkühlen gegen 235°.

Die reine Säure giebt — zum Unterschied von Apocaffein, Caffursäure und Hypocaffein — beim Kochen mit basisch-essigsaurem Blei keinen Niederschlag.

Von oxydirenden Agentien wird die Verbindung leicht angegriffen. Mit ammoniakalischer Silberlösung z. B. giebt sie schon in der Kälte nach einiger Zeit einen starken Silber Spiegel. Noch leichter wird sie durch gasförmiges Chlor in wässriger Lösung verändert und beim Verdampfen auf dem Wasserbade bleibt dann reine Caffursäure zurück.

In Alkalien und Barytwasser löst sich die Hydrocaffursäure in der Kälte ohne Veränderung. Beim Erwärmen tritt dagegen alsbald ein starker Geruch von Methylamin auf.

Spaltung der Hydrocaffursäure mit Baryt. — Erwärmt man 1 Theil der Säure mit 5 Theilen Barythydrat und 20 Theilen Wasser auf dem Wasserbad, so macht sich augenblicklich der Geruch des Methylamins bemerkbar, welches bei einem besonderen Versuche abdestillirt und in das charakteristische Platinsalz verwandelt wurde. Gleichzeitig entsteht in der Regel in sehr geringer Menge ein unlösliches Barytsalz, welches Silberlösung reducirt und wahrscheinlich von einer Verunreinigung der Hydrocaffursäure her stammt.

Nach 15 Minuten langem Erwärmen wurde die Lösung filtrirt und mit Kohlensäure gefällt. Die abermals filtrirte Flüssigkeit enthielt weder Baryt noch Hydrocaffursäure, denn

sie gab mit Schwefelsäure und ammoniakalischer Silberlösung keine Reaction mehr.

Beim Verdampfen dieser Lösung schieden sich feine farblose prismatische Krystalle ab, welche den Schmelzpunkt 156° und die Zusammensetzung $C_4H_6N_2O_2$ zeigten.

0,1825 g gaben 0,2836 CO_2 und 0,0757 H_2O .

0,1027 g „ 22,3 ccbm Stickstoff bei 12° und 723 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
C	42,1	42,3
H	5,2	4,6
N	24,66	24,5.

Die Substanz ist unzweifelhaft identisch mit dem Methylhydantoin. Sie entsteht aus der Hydrocaffursäure nach der Gleichung :



Diese Spaltung erfolgt jedoch in zwei Phasen.

Zuerst wird nur Methylamin abgelöst und es entsteht das Barytsalz einer Säure, welches in alkalischer Lösung beständig ist, aber schon durch Kohlensäure zerlegt wird. Die freie Säure ist nur in kalter wässriger Lösung beständig; beim Erwärmen zerfällt sie in Kohlensäure und Methylhydantoin, wie folgender Versuch zeigt.

Die wie oben 15 Minuten erwärmte Barytlösung der Hydrocaffursäure wurde von dem geringen Niederschlag, welcher kein Baryumcarbonat enthielt, filtrirt und der Baryt in der Kälte mit verdünnter Schwefelsäure genau ausgefällt.

Die filtrirte Lösung gab mit Barytwasser keine Trübung, enthielt mithin keine freie Kohlensäure.

Beim Kochen dieser Lösung entwich dagegen eine reichliche Menge von Kohlensäure und beim Verdampfen blieb reines Methylhydantoin zurück.

Nach diesen Resultaten kann es kaum zweifelhaft sein, daß die Hydrocaffursäure beim Erwärmen mit Barytwasser

unter Wasseraufnahme zunächst in Methylamin und Methylhydantoincarbonsäure gespalten wird.

Auf die muthmaßliche Constitution der letzteren werde ich später noch zurückkommen.

Ihr Barytsalz ist, wie bereits erwähnt wurde, in wässriger Lösung ziemlich beständig. Es kann 10 bis 15 Minuten mit überschüssigem Baryt auf dem Wasserbad erhitzt werden. Setzt man dagegen das Erwärmen 4 bis 5 Stunden fort, so entsteht das Barytsalz einer neuen Säure, welches durch Kohlensäure nicht zersetzt wird, ammoniakalische Silberlösung stark reducirt und aus der concentrirten wässrigen Lösung durch Alkohol als amorphe, schleimige Masse gefällt wird.

Ich habe das Salz vorläufig nicht weiter untersucht und begnüge mich deshalb damit, seine Existenz anzudeuten.

Die Bildung des Methylhydantoins aus der Hydrocaffursäure ist für die Aufklärung der Constitution des Caffeins von hervorragender Bedeutung. Ich glaube durch diese Spaltung den vollgültigen Beweis erbracht zu haben, dafs in dem Caffein, wenn ich mich so ausdrücken darf, neben dem dimethylirten Alloxankern der Kohlenstoff-Stickstoffkern des Methylhydantoins enthalten ist.

Hypocaffein.

Die Verbindung bildet sich in wechselnder Menge neben dem Apocaffein beim Erwärmen des Diäthoxyhydroxycaffeins mit Salzsäure und ebenso bei der Zersetzung des Hydroxycaffeins mit Chlor in salzsaurer Lösung.

Für die Darstellung von gröfseren Mengen habe ich stets die erste Methode benutzt.

Das Verfahren ist bei der Caffursäure ausführlich beschrieben. Bei demselben werden von dem Gewichte des angewandten Hydroxycaffeins ungefähr 30 pC. an Hypocaffein erhalten.

Das ziemlich reine Rohproduct ist nach zweimaligem Umkrystallisiren aus heißem Wasser frei von Caffursäure und anderen Beimengungen.

Das Hypocaffeïn hat, im Vacuum über Schwefelsäure oder bei höherer Temperatur getrocknet, die Zusammensetzung $C_6H_7N_3O_3$.

0,1282 g gaben 0,1986 CO_2 und 0,0505 H_2O .

0,0986 g „ 22 cbcm Stickstoff bei 15° und 718 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
C	42,6	42,24
H	4,14	4,37
N	24,85	24,66.

Da dasselbe aus reinem Apocaffeïn bei den neueren Versuchen nicht mehr erhalten werden konnte, so muß ich annehmen, daß es direct aus dem Diäthoxyhydroxycaffeïn entsteht nach der Gleichung :



Die Verbindung schmilzt constant bei 182° und destillirt bei höherer Temperatur größtentheils unzersetzt. In heißem Wasser und Alkohol ist sie leicht, in kaltem Wasser schwer löslich.

Die Löslichkeit in Wasser wird durch die Gegenwart von Caffursäure vermehrt.

Die Verbindung hat den Charakter einer Säure. Ihre Salze sind in reinem Zustande ziemlich beständig, besitzen indessen eine complicirte Zusammensetzung.

Das Barytsalz hat die Formel :



Dasselbe entsteht durch Kochen einer nicht zu verdünnten Hypocaffeïnlösung mit kohlensaurem Baryt oder beim vorsichtigen Neutralisiren von Hypocaffeïn mit Barytwasser. Will man es nach der letzten Methode gewinnen, so löst man 1 Theil Hypocaffeïn in 50 Theilen Wasser, kühlt auf 0° ab und fügt Barytwasser bis zur alkalischen Reaction zu. Der

überschüssige Baryt wird mit Kohlensäure gefällt und die heifs filtrirte Flüssigkeit auf dem Wasserbad verdampft.

Versetzt man die so gewonnene concentrirte Lösung mit so viel Alkohol, dafs sie in der Kälte eben noch klar bleibt und erhitzt dann zum Kochen, so scheidet sich das Salz in sehr feinen weissen Nadeln ab. Im Vacuum getrocknet gaben dieselben folgende Zahlen :

1. 0,3605 g gaben 0,1315 BaSO₄.
- 0,254 g " 0,309 CO₂ und 0,084 H₂O.
2. 0,2276 g " 0,0830 BaSO₄.

	Berechnet für C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₆ Ba	Gefunden	
		1.	2.
Ba	21,34	21,44	21,4
C	33,64	33,18	—
H	2,96	3,67	—

Das Salz verliert bei 100° nicht an Gewicht. Mit Schwefelsäure zersetzt liefert es reines Hypocaffein. In Wasser ist es leicht löslich und kann damit ohne Veränderung gekocht werden. Von überschüssigem Barytwasser wird es dagegen schon bei Zimmertemperatur unter Abscheidung von Baryumcarbonat zersetzt.

Das Silbersalz ist in kaltem Wasser schwer löslich. Versetzt man eine Lösung von Hypocaffein in 5 Theilen Wasser mit einem Ueberschufs von Silbernitrat und fügt dann so viel Ammoniak zu, bis die Reaction schwach alkalisch ist, so scheidet sich beim längeren Stehen das Silbersalz in farblosen, meist zu Aggregaten vereinigten, schiefen Platten ab. Dieselben wurden aus heifsem Wasser umkrystallisirt und für die Analyse im Vacuum bei Lichtabschlufs getrocknet.

Aus den erhaltenen Zahlen läfst sich keine einfache Formel berechnen. Das Präparat scheint trotz seines homogenen Aussehens ein Gemenge von verschiedenen Salzen gewesen zu sein. Die erhaltenen Zahlen stelle ich hier zusammen mit

den Werthen, welche sich für die beiden Formeln $C_6H_6N_3O_3Ag$ und $C_{18}H_{19}N_9O_9Ag_2$ berechnen.

1. 0,3585 g gaben 0,1135 metall. Silber.
0,228 g „ 0,2405 CO_2 und 0,0578 H_2O .
2. 0,3925 g „ 0,125 metall. Silber.

	Berechnet für		Gefunden	
	$C_6H_6N_3O_3Ag$	$C_{18}H_{19}N_9O_9Ag_2$	1.	2.
Ag	39,1	29,9	31,65	31,82
C	26,1	29,9	28,77	—
H	2,2	2,6	2,81	—

Gegen Säuren, Oxydations- und Reductionsmittel ist das Hypocaffein auffallend beständig.

Mit rauchender Salpetersäure, Chlor- und Bromwasser, mit chromsaurem Kali und verdünnter Schwefelsäure und sogar mit Uebermangansäure kann es ohne Veränderung gekocht werden. Ebenso wenig wird es von rauchender Jodwasserstoffsäure, von starker Salzsäure, von Zinn und Salzsäure, von Essigsäureanhydrid oder von Phosphoroxchlorid und Pentachlorid verändert.

Mit Wasser kann es tagelang gekocht werden. Beim Erhitzen damit auf 150° wird es dagegen vollständig unter Kohlensäureentwicklung zerlegt.

Eine ähnliche Zersetzung erleidet das Hypocaffein durch starke Basen bei niederer Temperatur.

Versetzt man z. B. seine wässrige Lösung mit überschüssigem Barythydrat, so bildet sich schon bei gewöhnlicher Temperatur allmählig ein Niederschlag von Baryumcarbonat und beim Erwärmen auf dem Wasserbad ist nach einigen Minuten alles Hypocaffein verschwunden. Es zerfällt dabei unter Wasseraufnahme in Kohlensäure und eine Verbindung $C_5H_9N_3O_2$, welche ich Caffolin genannt habe.

Das letztere bleibt in der wässrigen Lösung und kann nach Entfernung des Baryts mit Kohlensäure durch Abdampfen daraus gewonnen werden.

Caffolin.

Zur Darstellung dieser Verbindung benutze ich folgendes Verfahren. 1 Theil reines Hypocaffein wird in wenig heissem Wasser gelöst und mit 5 Theilen einer Lösung von basisch-essigsauerm Blei (welche aus zwei Gewichtstheilen Bleiacetat, einem Theile Bleihydroxyd und drei Theilen Wasser heifs bereitet ist) auf dem Wasserbad erhitzt.

Nach kurzer Zeit bildet sich ein dicker Niederschlag von Bleicarbonat und nach 2 bis 3 Stunden ist die Zersetzung beendigt.

Die filtrirte und mit Wasser verdünnte Lösung wird zur Entfernung des Bleies mit Schwefelwasserstoff gefällt und das Filtrat auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft.

Es bleibt dabei eine weisse Krystallmasse zurück, welche mit siedendem Alkohol aufgenommen wird. Aus dieser Lösung scheidet sich das Caffolin beim Erkalten in feinen Nadeln ab, welche nahezu chemisch rein sind. Das direct analysirte Product enthielt 28,6 statt 29,37 pC. Stickstoff.

Zur vollständigen Reinigung löst man die Krystalle nochmals in nicht zu viel warmem Wasser. In der Kälte scheidet sich dann die Substanz langsam in farblosen langen Prismen ab, welche über Schwefelsäure getrocknet die Zusammensetzung $C_8H_9N_3O_2$ haben.

0,2845 g gaben 0,3615 CO_2 und 0,1275 H_2O .

0,1742 g " 47 cbcm Stickstoff bei 20° und 717 mm Druck.

	Berechnet für $C_8H_9N_3O_2$	Gefunden
C	41,96	42,04
H	6,29	6,04
N	29,37	29,1.

Das Caffolin schmilzt zwischen 194 und 196° und zersetzt sich beim stärkeren Erhitzen unter theilweiser Verkohlung und Entwicklung von stechend riechenden Dämpfen. In warmem Wasser ist es ausserordentlich leicht, in kaltem etwas schwerer

löslich. Von absolutem Alkohol wird es selbst beim Kochen ziemlich schwer aufgenommen.

Das Caffolin scheint sich nicht mit Säuren zu verbinden. Löst man es in wenig kalter Salzsäure auf und fügt Alkohol zu, so scheidet sich die Verbindung unverändert ab.

Es ist auch keine starke Säure, da aus einer mit Barythydrat versetzten Lösung von Caffolin aller Baryt bereits durch Kohlensäure gefällt wird. Kocht man dagegen seine concentrirte Lösung mit Silberoxyd, so scheidet sich aus dem Filtrat beim längeren Stehen eine krystallisirte Silberverbindung ab.

Von dem Hypocaffein unterscheidet sich die Verbindung durch ihre Unbeständigkeit gegen starke Säuren.

Schon beim Abdampfen mit concentrirter Salzsäure auf dem Wasserbad wird sie in einen Syrup verwandelt, welcher in Alkohol sehr leicht löslich ist und beim längeren Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 100° weiter in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und andere Producte gespalten wird.

Von concentrirtem Barytwasser wird das Caffolin erst bei tagelangem Erhitzen vollständig zersetzt. Es entweicht Ammoniak und Methylamin und es bildet sich ein weißer krystallinischer Niederschlag, der zum größten Theil aus kohlen-saurem und oxalsau-rem Baryt besteht, außerdem aber in geringer Menge eine Verbindung enthält, welche Silberlösung beim Erwärmen reducirt. In der Lösung bleibt ferner noch das Barytsalz einer anderen organischen Säure, die ich nicht näher untersucht habe.

Am meisten Aufschluß über die Constitution des Caffolins giebt sein Verhalten gegen reducirende und oxydirende Agentien.

Reduction des Caffolins.

Eine Lösung von Caffolin in concentrirter Jodwasserstoff-

säure färbt sich schon bei 30° durch Bildung von Jod dunkelbraun. Befördert man die Einwirkung durch Erwärmen auf dem Wasserbad und fügt von Zeit zu Zeit Jodphosphonium zur Reduction des freien Jods zu, so ist die Reaction in kurzer Zeit beendet.

Die farblose Lösung wurde mit Wasser verdünnt und zur Entfernung von Jodwasserstoffsäure mit überschüssigem Bleihydroxyd behandelt.

Aus dem mit Schwefelwasserstoff entbleiten und zum Syrup eingedampften Filtrat schieden sich beim Aufbewahren über Schwefelsäure nach 24 Stunden farblose, prismatische Krystalle ab, welche von der Mutterlauge durch Pressen zwischen Fließpapier getrennt wurden.

Dieselben wurden zur Reinigung für die Analyse in wenig Alkohol gelöst und durch Zusatz von trockenem Aether wieder abgeschieden. Sie zeigten alsdann den Schmelzpunkt 102° und die Zusammensetzung des Monomethylharnstoffs.

0,2157 g gaben 0,2562 CO₂ und 0,1558 H₂O.

0,1888 g „ 68 cbcm Stickstoff bei 25° und 716 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₆ N ₂ O	Gefunden
C	32,43	32,39
H	8,1	8,02
N	37,84	37,82.

Ihre Menge betrug ungefähr 40 pC. des Caffolins. Das zweite Spaltungsproduct habe ich trotz vielen Bemühungen nicht fassen können.

Oxydation des Caffolins.

1) *Mit Ferricyankalium.* — Bringt man 1 Theil Caffolin mit einer kalt gesättigten Lösung von 5 Theilen Ferricyankalium zusammen und fügt 5 Theile 30 procentiger Kalilauge in der Kälte zu, so erfolgt nach kurzer Zeit eine reichliche Abscheidung von Ferrocyanalium.

Die Menge des verbrauchten Oxydationsmittels entspricht ziemlich genau 1 Atom Sauerstoff auf 1 Molecul Caffolin.

Das zunächst entstehende Oxydationsproduct konnte aus der Salzlösung nicht isolirt werden.

Um dasselbe in leichter faßbare Producte zu verwandeln, wurde deshalb die Lösung 30 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, wobei starker Methylamingeruch auftritt, und jetzt zur völligen Abscheidung des Ferro- und Ferricyankaliums in die 5 bis 6fache Menge Alkohol eingegossen. Die Mutterlauge, mit verdünnter Schwefelsäure nahezu neutralisirt und nach Entfernung des Kaliumsulfats im luftleeren Raum auf dem Wasserbade verdampft, schied eine reichliche Menge von farblosen Krystallen ab, welche mit kaltem Alkohol ausgelaugt und aus heißem Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser umkrystallisirt wurden.

Die Substanz ist nach ihrem Verhalten gegen Alkalien und den Ergebnissen der Analyse das Kalisalz der Methyl-oxaminsäure.

0,305 g gaben 0,1865 K_2SO_4 .
 0,233 g " 0,2195 CO_2 und 0,064 H_2O .
 0,1715 g " 15 cbcm Stickstoff bei 13° und 724 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
K	27,66	27,45
C	25,53	25,68
H	2,83	3,05
N	9,92	9,84.

Das Salz ist in Wasser sehr leicht, in absolutem Alkohol sehr schwer löslich. Beim Kochen mit Barytwasser zerfällt es in Methylamin und Baryumoxalat.

Die vom methyloxaminsauren Kali filtrirte alkoholische Lösung wurde zur Trockne verdampft.

Der Rückstand erstarrte nach einiger Zeit krystallinisch und bestand zum größten Theile aus Monomethylharnstoff. Derselbe wurde in der früher angegebenen Weise in das Nitrat verwandelt und letzteres aus Alkohol umkrystallisirt.

Die Analyse gab folgende Zahlen :

0,124 g gaben 34 cbcm Stickstoff bei 14° und 723 mm Druck.

	Berechnet für $C_2H_6N_2O, HNO_3$	Gefunden
N	30,65	30,66.

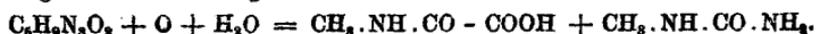
Der aus dem Nitrat gewonnene Harnstoff hatte den Schmelzpunkt 102°.

0,1293 g gaben 44 cbcm Stickstoff bei 15° und 723 mm Druck.

	Berechnet für $C_2H_6N_2O$	Gefunden
N	37,83	37,88.

2 g Caffolin lieferten bei dem obigen Verfahren 0,95 methyloxaminsaures Kali und 0,85 reinen salpetersauren Methylharnstoff.

Die Spaltung des Caffolins scheint demnach im Sinne folgender Gleichung stattzufinden.



Allerdings müßten nach der Rechnung alsdann von den Zersetzungsproducten doppelt so große Mengen entstehen, als durch den Versuch gefunden wurden.

Der Verlust erklärt sich jedoch bei dem Harnstoff durch die Schwierigkeit der quantitativen Isolirung und bei dem oxaminsauren Salz durch die Unbeständigkeit gegen Alkali.

2) *Oxydation mit Permanganat.* — Eine Lösung von 1 g Caffolin, 1,2 g $KMnO_4$ und 6 Tropfen 30procentiger Kalilauge wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und das überschüssige Permanganat schließlicly durch Alkohol zu Braunstein reducirt. Das Filtrat gab, mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt, eine reichliche Entwicklung von Kohlensäure und schied dann beim Eindampfen im Vacuum auf dem Wasserbad farblose Nadeln ab, deren Gewicht 0,22 g betrug.

Aus wenig heißem Wasser umkrystallisirt zeigten dieselben alle Eigenschaften des Dimethyloxamids.

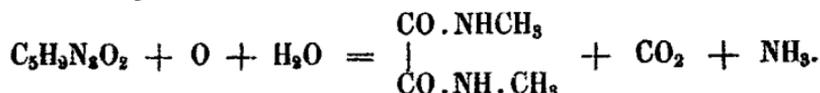
0,1032 g gaben 22,5 cbcm Stickstoff bei 14° und 723 mm Druck.

	Berechnet für $C_4H_8N_2O_2$	Gefunden
N	24,14	24,38.

Der Schmelzpunkt wurde bei 212° gefunden. Beim Kochen mit Barytwasser entwich Methylamin und es bildete sich ein Niederschlag von oxalsaurem Baryt.

In der vom Dimethyloxamid abfiltrirten Lösung war eine reichliche Menge von Ammoniak enthalten.

Die Spaltung des Caffolins durch Permanganat erfolgt also wenigstens zum Theil im Sinne folgender Gleichung :



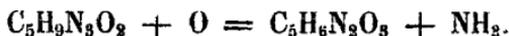
3) Wiederum andere Resultate gab die *Oxydation mit Chromsäure*. — Erwärmt man 1 Theil Caffolin mit 1 Theil Kaliumdichromat, 1,4 Theilen concentrirter Schwefelsäure und 10 Theilen Wasser am Rückflusskühler, so färbt sich die Lösung bald grün und nach zwei Stunden ist die Reaction beendet.

Aus der bis auf die Hälfte eingedampften Flüssigkeit scheidet sich in der Kälte eine reichliche Menge von blätterigen Krystallen ab, welche die Zusammensetzung, den Schmelzpunkt und alle Eigenschaften des Cholestrophans zeigen.

0,108 g gaben 1,1675 CO₂ und 0,0452 H₂O.

	Berechnet für C ₅ H ₉ N ₃ O ₂	Gefunden
C	42,25	42,3
H	4,22	4,44.

In der chromhaltigen Mutterlauge sind reichliche Mengen von Ammoniak enthalten. Die Oxydation des Caffolins erfolgt hier nach der Gleichung :

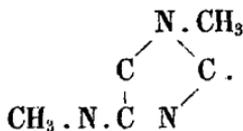


Dieser Vorgang scheint jedoch auch hier nicht der einzige zu sein, denn die Ausbeute an Cholestrophan betrug nicht mehr als 40 pC. des angewandten Caffolins, während nach obiger Gleichung 90 pC. entstehen mußten.

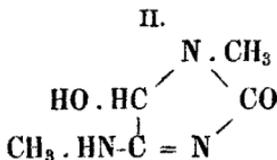
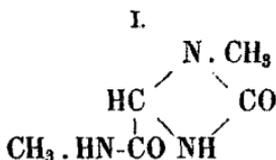
Constitution des Caffolins.

Aus den vorher beschriebenen zahlreichen Zersetzungen geht hervor, dafs das Caffolin eine Verbindung der Glyoxylsäure mit Monomethylharnstoff und Methylamin ist und dafs ferner die beiden Methylamingruppen ebenso wie in dem Dimethyloxamid und Cholestrophau auf die beiden Kohlenstoffatome des Glyoxylsäurerestes vertheilt sind.

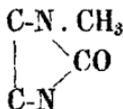
Das Caffolin enthält mithin die Atomgruppe :



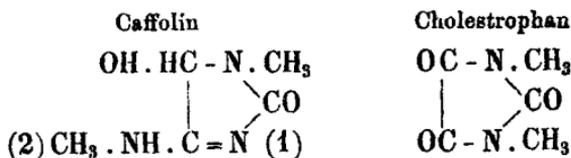
Aus diesem Schema lassen sich ungezwungen nur folgende zwei Constitutionsformeln ableiten :



Die erste derselben ist jedoch aus anderen Gründen zu verwerfen, denn das Caffolin mufs nach seiner Entstehungsweise in naher Beziehung zur Hydrocaffursäure stehen und die letztere ist, wie ich oben gezeigt habe, ein Abkömmling des Methylhydantoins und enthält mithin zweifellos die Atomgruppe :



Ich halte deshalb die zweite Caffolinformel für die richtige. Mit derselben lassen sich die meisten Spaltungen der Substanz sehr einfach erklären. Nur die Bildung des Cholestrophans bei der Oxydation mit Chromsäure erscheint darnach etwas verwickelt. Hier mufs man annehmen,



dafs Stickstoff (1) als Ammoniak ausgelöst wird und das Carbonyl des Harnstoffrestes dafür in die Methylamingruppe (2) eingreift. Dieser Vorgang ist jedoch nicht wunderbarer, als die glatte Bildung des Cholestrophans aus dem Dimethylalloxan.

Eine eigenthümliche Veränderung erfährt das Caffolin beim Kochen mit Essigsäureanhydrid.

Es wird dadurch in eine Verbindung von der Formel $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ verwandelt, welche beim Erwärmen mit Salzsäure in Essigsäure und eine Base $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ gespalten wird.

Der letzteren gebe ich den Namen Acecaffin, welcher an ihre Entstehung aus Essigsäure erinnern soll.

Die erste Verbindung ist als das Acetylderivat dieser Base zu betrachten.

Ueber die Constitution beider Substanzen habe ich bisher kein sicheres Urtheil gewinnen können. Trotzdem will ich dieselben hier anhangsweise beschreiben, da ich nicht weifs, ob ich später Gelegenheit finden werde, darauf zurückzukommen.

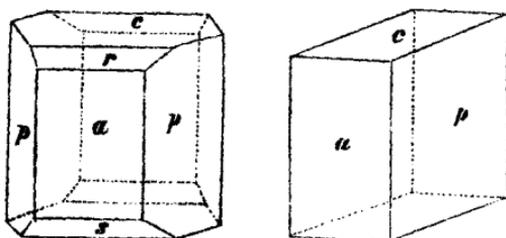
Acetylcecaffin.

Erhitzt man 1 Theil Caffolin mit 5 Theilen Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler, so beginnt nach kurzer Zeit eine langsame, aber regelmässige Entwicklung von Kohlensäure, welche bei kleineren Mengen nach 12 bis 15 Stunden aufhört.

Verdampft man jetzt die Lösung zur Entfernung des Anhydrids mehrmals mit Alkohol auf dem Wasserbad, so bleibt ein öliger Rückstand, welcher in der Kälte krystallinisch erstarrt. Wird derselbe in wenig Chloroform gelöst und zu dem Gemisch trockener Aether bis zur beginnenden Trübung

zugesetzt, so scheiden sich nach einiger Zeit schön ausgebildete, farblose Tafeln ab.

Die Krystalle gehören nach den Messungen des Herrn Prof. Haushofer*), dem ich auch für die beistehenden Zeichnungen verpflichtet bin, dem monoklinen System an und stellen Combinationen vor von $\infty P \infty$ (a), $0P$ (c), ∞P (p), $P \infty$ (s), $\frac{2}{5} P \infty$ (r).



Dieselben wurden für die Analyse nochmals in der gleichen Weise umkrystallisirt und im Vacuum getrocknet.

1. 0,2592 g gaben 0,4605 CO_2 und 0,156 H_2O .
0,2655 g „ 48,5 cbem Stickstoff bei 10° und 712 mm Druck.
2. 0,225 g „ 0,4005 CO_2 und 0,1338 H_2O .
3. 0,226 g „ 0,4045 „ „ 0,1325 „

	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	Gefunden		
		1.	2.	3.
C	48,24	48,45	48,54	48,81
H	6,53	6,68	6,60	6,51
N	21,1	20,5	—	—

Die Substanz schmilzt bei 106 bis 107° und ist in Wasser, Alkohol, Chloroform und Benzol leicht, in Aether schwer löslich.

Aus 4 Theilen Caffolin wurden durchschnittlich 3 Theile dieser Acetverbindung gewonnen.

Accecaffin.

Verdampft man die vorige Verbindung mit rauchender Salzsäure auf dem Wasserbad, so entweicht Essigsäure und es bleibt das Hydrochlorat des Acecaffins zunächst als Syrup

*) Genaueres vgl. Groth, Zeitschrift für Krystallographie.

zurück, welcher jedoch beim nochmaligen Abdampfen mit Alkohol krystallinisch erstarrt.

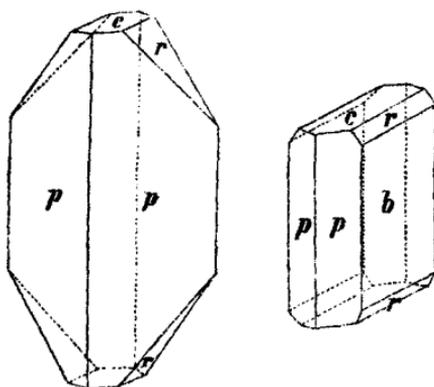
Das Salz ist in Wasser sehr leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich und wird am besten aus heissem Alkohol umkrystallisirt.

Zur Gewinnung der freien Base wurde das Hydrochlorat in wässriger Lösung mit Silberoxyd zersetzt. Das Filtrat enthielt eine kleine Menge Silber, welches sich beim Abdampfen auf dem Wasserbad metallisch abschied.

Der in der Kälte erstarrende Verdampfungsrückstand wurde mit heissem Benzol aufgenommen.

Beim Erkalten schied sich die Base in farblosen schönen Krystallen ab, welche nach den Messungen von Professor Haushofer dem rhombischen System angehören.

Axenverhältnifs $a : b : c = 0,6707 : 1 : 1,2445$.



Krystallsystem rhombisch $a : b : c = 0,6707 : 1 : 1,2445$.

Kleine prismatische, seltener nach b tafelförmige Krystalle der Combination $\infty P (p)$, $OP (c)$, $\check{P} \infty (r)$; die Flächen von $\infty \check{P} \infty (b)$ finden sich seltener, bisweilen fehlt auch c .

Gemessen	Berechnet
$p : p = *112^{\circ}18'$	— (vordere Prismenkante)
$r : r = *77^{\circ}34'$	— (oben)
$c : r = 128^{\circ}32'$	$128^{\circ}47'$
$r : p = 116^{\circ}0'$	$115^{\circ}44'$

Zur Analyse wurde die Substanz nochmals aus Benzol umkrystallisirt und bei 80° getrocknet.

0,2663 g gaben 0,450 CO₂ und 0,171 H₂O.

0,1495 g „ 35,5 cbcm Stickstoff bei 15° und 722 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₁₁ N ₂ O ₂	Gefunden
C	45,86	46,08
H	7,0	7,13
N	26,75	26,5.

Das Acecaffin schmilzt nicht ganz constant von 110 bis 112° und destillirt bei höherer Temperatur unzersetzt. In Wasser und Alkohol ist es sehr leicht löslich.

Beim Kochen mit chromsaurem Kali und verdünnter Schwefelsäure liefert es eine in schwer löslichen Blättchen krystallisirende Verbindung, welche die größte Aehnlichkeit mit Cholestrophan besitzt. Behandelt man die kalte wässerige Lösung der Base mit gasförmigem Chlor, so scheidet sich ein Chlorderivat in farblosen Nadeln ab.

Durch starke Basen wird das Acecaffin in der Wärme leicht gespalten. Erwärmt man die Verbindung z. B. mit concentrirtem Barytwasser, so entweicht, nach dem Geruche zu schliessen, ein Gemenge von Ammoniak und Methylamin und gleichzeitig scheidet sich ein krystallinisches Barytsalz aus, welches Silberlösung sehr stark reducirt.

Die davon filtrirte Lösung wurde durch Kohlensäure von Baryt befreit und der beim Verdampfen bleibende ölige Rückstand in wenig Chloroform gelöst. Auf Zusatz von Ligroin schieden sich nach einiger Zeit feine farblose Prismen ab, welche nach den Ergebnissen der Analyse und den übrigen Eigenschaften wahrscheinlich Dimethylharnstoff sind.

0,1251 g gaben 34,5 cbcm Stickstoff bei 10° und 729 mm Druck.

	Berechnet für C ₂ H ₈ N ₂ O	Gefunden
N	31,82	31,6.

Die vorliegenden Beobachtungen sind zu lückenhaft, um

daraus einen bestimmten Schlufs auf die Natur des Acecaffins zu ziehen.

Besonders räthselhaft ist die Entstehung der Base aus dem Caffolin, welche nach der empirischen Gleichung :

$$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 + \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 + \text{O} = \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$$

stattzufinden scheint.

Theobromin.

Bekanntlich ist das Theobromin das niedere Homologe des Caffeins und läfst es sich durch Einführung von einem Methyl in jenes umwandeln *). Da das Caffein aber drei an Stickstoff gebundene Methyle enthält, so bleibt noch die Frage zu entscheiden, welches derselben in dem Theobromin fehlt.

Nach den neueren Versuchen von Maly und Hinteregger **) entsteht durch Oxydation mit Chromsäure aus dem Caffein Dimethyl- und aus dem Theobromin Monomethylparabansäure.

Da das Caffein bei der Behandlung mit Chlor Dimethylalloxan liefert und dieses durch weitere Oxydation mit Chromsäure leicht in Cholestrophan übergeht, so lag die Vermuthung nahe, dafs das letztere bei dem Versuche von Maly und Hinteregger ebenfalls aus intermediär gebildetem Dimethylalloxan entstanden sei.

Daraus liefs sich weiter mit einiger Wahrscheinlichkeit folgern, dafs das Theobromin einen einfach-methylirten Alloxan kern enthalte.

Das ist in der That der Fall. Ich habe die von Rochleder und Hlasiwetz sehr kurz beschriebene Zersetzung der Base durch Chlor genauer untersucht und gefunden, dafs dabei Monomethylharnstoff und Monomethylalloxan entstehen.

*) Strecker, diese Annalen 118, 170.

**) Monatshefte für Chemie 1881, 87.

Zersetzung des Theobromins mit Salzsäure und chlorsaurem Kali).*

Uebergießt man 5 Theile feingepulvertes Theobromin mit 8 Theilen rauchender Salzsäure (specifisches Gewicht 1,19) und 15 Theilen Wasser, erwärmt auf etwa 50° und fügt nach und nach 2½ Theile chlorsaures Kali zu, so geht die Base bis auf einen geringen Rest allmählig unter Zersetzung in Lösung. Das hierbei entstehende Monomethylalloxan wurde ebenso wie beim Caffein in das entsprechende Alloxantin umgewandelt. Leitet man in die Lösung, nachdem das Chlor durch vorsichtigen Zusatz von schwefliger Säure weggenommen ist, in der Kälte Schwefelwasserstoff ein, so scheidet sich zuerst Schwefel und beim längeren Stehen das Dimethylalloxantin in farblosen feinen Krystallen ab.

Dieselben wurden durch Umkrystallisiren aus wenig warmem Wasser gereinigt. Die Verbindung ist inzwischen von Maly und Andreasch ausführlicher beschrieben.

Ich habe ihren Angaben nur beizufügen, daß die Substanz analog der Amalinsäure bei der Oxydation mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure reichliche Mengen von Monomethylparabansäure liefert.

Der neben dem Methylalloxan entstehende Methylharnstoff wurde in derselben Weise wie bei dem Caffolin isolirt. Derselbe schmolz bei 102° und gab folgende Zahlen :

0,2828 g gaben 95,3 cbcm Stickstoff bei 18,5° und 728 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
N	37,83	38,1.

*) Die Resultate dieses Versuches habe ich in einer vorläufigen Mittheilung (Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft **15**, 455) kurz, aber sehr bestimmt angegeben. Dieselbe Reaction ist inzwischen von den Herren Maly und Andreasch (Monatshefte für Chemie 1882, 107) ausführlicher beschrieben worden. Es ist mir unverständlich, warum diese Herren meine Mittheilung, die ihnen bekannt sein mußte, mit keiner Sylbe erwähnen.

In dem Nitrat wurde gefunden :

0,1895 g gaben 51,8 cbcm Stickstoff bei 14° und 713 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
N	30,65	30,14.

Nach diesen Resultaten enthält das Theobromin in dem Alloxankern nur eine Methylamingruppe.

Um die Stellung derselben zu bestimmen, habe ich die Base ausgehend von der Bromverbindung nach den bei dem Caffein beschriebenen Methoden abgebaut.

Bromtheobromin.

Die Verbindung wird in der gleichen Weise dargestellt, wie das Bromcaffein. Zur Reinigung löst man das schmutzig gelb gefärbte Rohproduct in verdünnter Natronlauge und fällt mit Schwefelsäure.

Die reine Verbindung bildet ein weißes krystallinisches Pulver von der Zusammensetzung $C_7H_7N_4O_2Br$.

0,2178 g gaben 0,1572 AgBr.

	Berechnet	Gefunden
Br	30,9	30,71.

Dieselbe ist in heißem Wasser schwer, in kaltem Wasser fast unlöslich. Leichter wird sie von concentrirter Salzsäure aufgenommen, aber beim Verdünnen mit Wasser größtentheils wieder abgeschieden. Sie besitzt ebenso wie das Theobromin den Charakter einer Säure, löst sich in Folge dessen leicht in wässerigen Alkalien, aber schwer in Ammoniak.

Das Kalisalz ist in Alkohol fast unlöslich und wird von alkoholischem Kali erst bei stundenlangem Kochen zersetzt.

Dabei bildet sich jedoch keine Aethoxyverbindung, sondern es findet eine tiefgehende Spaltung statt.

Um diese unerwartete Schwierigkeit zu umgehen, habe ich die Verbindung zunächst durch Behandlung des Silbersalzes mit Jodäthyl in die dem Bromcaffein entsprechende Aethylverbindung übergeführt.

Bromäthyltheobromin.

Erwärmt man 1 Theil Bromtheobromin mit 7 Theilen verdünntem Ammoniak auf dem Wasserbad und fügt alsdann eine ammoniakalische Lösung von $1\frac{1}{2}$ Theilen Silbernitrat zu, so entsteht im ersten Moment eine klare Lösung, aber nach kurzer Zeit scheidet sich ein starker krystallinischer Niederschlag ab.

Man verdampft jetzt die ganze Masse zur Entfernung des Ammoniaks auf dem Wasserbad, filtrirt schliesslich den Krystallbrei und kocht denselben nach dem Auswaschen nochmals mit Wasser, bis der Ammoniakgeruch verschwunden ist. Das abermals filtrirte und bei 130° getrocknete Silbersalz wird mit der $1\frac{1}{2}$ fachen Menge Jodäthyl im geschlossenen Rohr 15 bis 20 Stunden auf 100° erhitzt.

Der Röhreninhalt wird sodann mit 20 procentiger Salzsäure ausgekocht und aus dem Filtrat das Bromäthyltheobromin mit Wasser abgeschieden.

Eine weitere Reinigung des Products ist überflüssig; die Ausbeute beträgt ungefähr $\frac{2}{3}$ der berechneten Menge.

Die Aethylirung geht hier viel glatter von Statten als bei dem Caffein selber.

Die Verbindung ist dem Bromcaffein sehr ähnlich. Wird dieselbe in der früher beschriebenen Weise mit alkoholischem Kali behandelt, so entsteht in quantitativer Menge das in feinen weissen Nadeln krystallisirende und bei 153° schmelzende Aethoxyäthyltheobromin.

Letzteres wird durch Kochen mit Salzsäure in Chloräthyl und



gespalten. Diese Verbindung ist von dem Hydroxycaffein äußerlich kaum zu unterscheiden.

Die Analyse gab folgende Zahlen :

0,1185 g gaben 0,2025 CO₂ und 0,058 H₂O.

	Berechnet für C ₉ H ₁₃ N ₄ O ₃	Gefunden
C	48,21	48,65
H	5,4	5,67.

Mit Brom und Alkohol behandelt liefert sie das Diäthoxyhydroxyäthyltheobromin, welches bei 152° schmilzt und in Alkohol viel leichter löslich ist als die entsprechende Caffeinverbindung.

Wird dieser Aether mit 20 procentiger Salzsäure auf dem Wasserbad rasch verdampft, so bleibt ein Syrup zurück, der auf Zusatz von Wasser eine weiße harzige Masse abscheidet.

Die saure Mutterlauge enthält reichliche Mengen von *Methylamin*, welches als Platinverbindung abgeschieden und analysirt wurde.

0,1001 g gaben 0,0409 Pt.

0,0638 g „ 0,0261 „

	Berechnet	Gefunden	
		1.	2.
Pt	41,3	40,85	40,9.

Das in kaltem Wasser schwer lösliche Harz erstarrt nach längerer Zeit krystallinisch.

Dasselbe unterscheidet sich von dem Apocaffein durch die geringere Löslichkeit in Wasser und ist unzweifelhaft das entsprechende Apoäthyltheobromin.

Bei mehrstündigem Kochen mit Wasser wird die Verbindung unter Kohlensäureentwicklung gänzlich zersetzt und beim Verdampfen der Lösung bleibt eine schwer krystallisirende, in Wasser sehr leicht lösliche Substanz zurück.

Nach ihrem Verhalten gegen basisch-essigsäures Blei ist dieselbe unzweifelhaft das Homologe der Caffursäure und enthält mithin noch das zuvor in das Theobromin eingeführte Aethyl.

Eine ähnliche Zersetzung erfährt das Hydroxyäthyltheobromin durch Chlor in kalter salzsaurer Lösung. Neben der Apoverbindung entsteht dabei jedoch in reichlicher Menge das

Hypoäthyltheobromin.

Löst man die Hydroxyverbindung in rauchender Salzsäure, kühlt auf -10° ab und leitet Chlor in langsamem Strome zu, bis der Geruch nicht mehr verschwindet, so bleibt bei dem Verdampfen auf dem Wasserbad ein Syrup zurück, der mit wenig Wasser behandelt allmählig krystallinisch erstarrt.

Die saure Mutterlauge enthält auch hier eine reichliche Menge von Methylamin, welches als Platindoppelsalz abgeschieden wurde.

Das krystallinische Product ist ein Gemenge von Apo- und Hypoverbindung.

Zur Isolirung der letzteren wird das Gemisch in Wasser gelöst und bis zur Beendigung der Kohlensäureentwicklung gekocht.

Bei genügender Concentration scheidet sich das Hypoäthyltheobromin in farblosen, compacten und flächenreichen Krystallen ab, welche für die Analyse bei 100° getrocknet wurden.

0,1184 g gaben 25 cbcm Stickstoff bei 17° und 709 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_7H_9N_3O_8$	
N	22,95	22,85.

Die Substanz schmilzt bei 142° , mithin 40° niedriger als das Hypocaffein. Im Uebrigen zeigt sie mit dem letzteren die größte Aehnlichkeit. Sie ist in heißem Wasser leicht, in kaltem ziemlich schwer löslich und destillirt beim vorsichtigen Erhitzen unzersetzt.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, daß bei der Bildung von Apo- und Hypoverbindung sowohl aus

dem Caffein wie dem Theobromin ein und dasselbe Methylamin abgespalten wird.

Xanthin.

Auf die Aehnlichkeit des Xanthins mit dem Caffein und Theobromin hat bereits Strecker *) vor längerer Zeit aufmerksam gemacht, und zugleich die Vermuthung ausgesprochen, das die drei Basen eine homologe Reihe bilden. Er versuchte jedoch vergebens, seine Ansicht experimentell durch Methylierung des Xanthins zu beweisen.

Ich habe den Versuch von Strecker unter veränderten Bedingungen mit besserem Erfolg wiederholt.

Darstellung des Xanthins.

Das Xanthin wird am besten aus dem Guanin gewonnen. Strecker löst zu dem Zweck die Base in kochender Salpetersäure und fügt in der Wärme Kaliumnitrit zu.

Bei diesem Verfahren wird jedoch eine beträchtliche Menge des Xanthins durch die Salpetersäure zerstört und ein anderer Theil in eine Nitroverbindung umgewandelt, die nachträglich noch eine besondere Reinigung des Products nöthig machte. Viel glatter gelingt die Operation bei folgender Modification der Strecker'schen Methode.

10 g reines Guanin werden in einem Gemisch von 20 g concentrirter Schwefelsäure und 150 g Wasser kochend heifs gelöst und in die auf 70 bis 80° abgekühlte Flüssigkeit unter starkem Umschütteln allmählig eine Lösung von 8 g käuflichem Natriumnitrit (das Salz enthielt 90 pC. NaNO_2) eingetragen.

Im Anfang verschwindet die salpetrige Säure sehr rasch, während die Flüssigkeit durch das Entweichen von Stickstoff in lebhaftes Aufwallen kommt.

*) Diese Annalen 111, 172.

Das Xanthin scheidet sich während der Operation zum größten Theil als krystallinisches Pulver ab. Sobald der Geruch der salpetrigen Säure auch beim kräftigen Umschütteln der Flüssigkeit nicht mehr verschwindet, läßt man erkalten und filtrirt nach 1 bis 2 Stunden den Niederschlag ab.

Das so erhaltene Xanthin ist nur schwach orange gefärbt und frei von dem Strecker'schen Nitrokörper.

Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Diese verbesserte Darstellungsmethode dürfte den jetzigen aufsergewöhnlich hohen Preis des käuflichen Xanthins bedeutend erniedrigen.

Das Xanthin läßt sich ebenso wie Theobromin und Caffein bromiren und wird ferner durch Chlor in der gleichen Weise, wie jene Basen, in Alloxan und Harnstoff gespalten.

Zersetzung des Xanthins durch chlorsaures Kali und Salzsäure.

Uebergießt man Xanthin mit 15 procentiger Salzsäure, erwärmt auf 50 bis 60° und trägt nach und nach chlorsaures Kali ein, so geht die Substanz bis auf einen kleinen Rest in Lösung.

Aus dem Filtrat wurde das Chlor durch einen starken Luftstrom entfernt und das Alloxan durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in der bekannten Weise als Alloxantin abgeschieden.

Für die Analyse war das letztere im Exsiccator getrocknet. 0,1059 g gaben 0,1156 CO₂ und 0,0285 H₂O.

	Berechnet für C ₈ H ₄ N ₄ O ₇ + 3H ₂ O	Gefunden
C	29,81	29,77
H	3,1	3,0.

In der Mutterlauge befindet sich der gleichzeitig gebildete Harnstoff.

Dieselbe Zersetzung erleidet das Xanthin beim Kochen mit Chlorwasser. Verdampft man einige Tropfen dieser

Lösung vorsichtig auf dem Platinblech, so bleibt ein schwach gelblicher Rückstand, der bei wenig höherer Temperatur sich roth färbt und mit Ammoniak eine purpurfarbene Lösung liefert.

Es ist das die bekannte, von Rochleder entdeckte und von Schwarzenbach nochmals empfohlene Reaction zum Nachweis des Caffeins. Dieselbe gilt jedoch nicht allein für diese Base, sondern eben so gut für ihre Homologen: Theobromin und Xanthin und endlich, wie bekannt, auch für die Harnsäure und ihre Methylderivate.

Verwandlung des Xanthins in Theobromin.

Der Versuch ist bereits von Strecker *) mit negativem Resultate ausgeführt worden.

Durch Erhitzen von Xanthinsilber mit Jodmethyl erhielt Strecker ein zweifach-methylirtes Xanthin, von dem er nur angeibt, dafs es mit dem Theobromin nicht identisch sei.

Ich habe statt des amorphen Xanthinsilbers das Bleisalz für denselben Zweck benutzt. Man erhält dasselbe als weifsen krystallinischen Niederschlag, wenn man Xanthin in der zur Bildung des neutralen Salzes $C_8H_2N_4O_2Na_2$ nöthigen Menge Natronlauge (bereitet durch Lösen der berechneten Menge Metall in verdünntem Alkohol) löst und in der Siedehitze mit essigsäurem Blei fällt.

Wird das bei 130^0 getrocknete Salz mit der $1\frac{1}{4}$ fachen Gewichtsmenge Jodmethyl im geschlossenen Rohr 12 Stunden auf 100^0 erhitzt, so findet eine vollständige Umsetzung statt und der Röhreninhalt ist in eine fast trockene, durch Jodblei stark gelb gefärbte Masse verwandelt.

Dieselbe wurde mit viel Wasser ausgekocht, die Lösung zur Entfernung einer kleinen Menge Blei mit Schwefelwasser-

*) a. a. O.

stoff behandelt und das farblose Filtrat nach dem Uebersättigen mit Ammoniak verdampft.

Bei genügend starker Concentration scheidet sich schon in der Hitze ein schwach gelb gefärbtes krystallinisches Pulver ab, welches alle Eigenschaften des Theobromins besitzt. Für die Analyse wurde das Product in heifser starker Salzsäure gelöst und nach der Entfärbung durch Thierkohle mit Wasser und Ammoniak gefällt.

0,190 g gaben 0,3254 CO₂ und 0,0701 H₂O.

0,097 g „ 26,5 cbcm Stickstoff bei 9° und 735 mm Druck.

	Berechnet für C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	Gefunden
C	46,66	46,7
H	4,44	4,1
N	31,11	31,76.

Um endlich jeden Zweifel über die Identität der Verbindung mit dem natürlichen Theobromin zu beseitigen, wurde dieselbe nach der Methode von Strecker noch in Caffein übergeführt.

Das letztere schmolz zusammen mit einer Probe des natürlichen Caffeins an demselben Thermometer bei 232 bis 233°.

Durch dieses Resultat ist der Beweis geliefert, das Theobromin und Caffein als Dimethyl- beziehungsweise Trimethylxanthin aufzufassen sind; ferner ist damit eine Methode gegeben, jene beiden Basen, welche als der wirksamste Bestandtheil mehrerer verbreiteter Genussmittel von praktischer Wichtigkeit sind, aus einem anderen Rohmaterial, dem Guano, zu gewinnen. Und schliesslich scheint mir der Nachweis, das die Pflanzenbasen Theobromin und Caffein zu den Auswurfstoffen des Thierkörpers Xanthin und Guanin in so naher Beziehung stehen, zu dem Schlufs zu berechtigen, das alle diese Körper durch dieselben chemischen Prozesse im Organismus gebildet werden. Eine besondere Hypothese darüber aufzustellen vermeide ich jedoch mit Absicht; wer dieselbe wünscht,

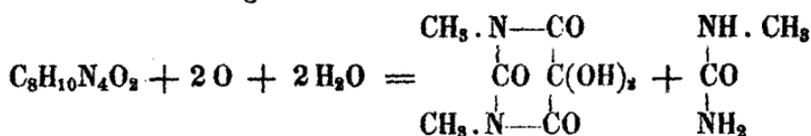
wird aus den nachfolgenden Betrachtungen über die Constitution jener Basen das Nöthige selbst entnehmen können.

Constitution des Caffeïns und seiner Derivate.

Die im Vorgehenden niedergelegten experimentellen Resultate scheinen mir richtig zusammengefasst völlig auszureichen, um ein sicheres Urtheil über die Constitution des Caffeïns zu gewinnen.

Der Uebersicht halber stelle ich die wichtigsten That- sachen hier nochmals mit den daraus sich ergebenden Schlüssen zusammen.

1) Bei der Behandlung mit Chlor in wässriger Lösung zerfällt die Base in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff nach der Gleichung :

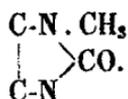


2) Wie aus der vorigen Zersetzungsgleichung ersichtlich ist, sind von den 10 Wasserstoffatomen des Caffeïns 9 in Form von dreimal Methyl vorhanden; das letzte Wasserstoffatom hat dagegen eine besondere Stellung; es läßt sich leicht durch Chlor, Brom, die Amido- und Hydroxylgruppe ersetzen.

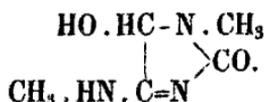
3) Das Hydroxycaffeïn addirt mit der grössten Leichtigkeit Brom und tauscht dasselbe bei der Behandlung mit Alkohol gegen zwei Aethoxyl aus. Dieses Verhalten deutet entschieden auf das Vorhandensein einer sogenannten doppelten Kohlenstoffbindung hin.

4) Die Caffursäure, welche aus dem Caffeïn durch Zufuhr von Sauerstoff und successive Abspaltung von Methylamin und Kohlensäure entsteht, ist eine Verbindung der Mesoxalsäure mit Methylamin und Monomethylharnstoff. Die daraus entstehende, um ein Atom Sauerstoff ärmere Hydrocaffursäure-

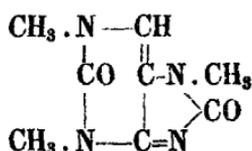
ist das entsprechende Derivat der Tartronsäure. Unter gewissen Bedingungen zerfällt dieselbe glatt in Methylamin, Kohlensäure und Methylhydantoin und enthält mithin den Monomethylharnstoffrest des Caffeins in Formel folgender Atomgruppe :



5) Das Caffolin, welches aus dem Caffein durch Abspaltung von Methylamin und zwei Kohlensäure gebildet wird, ist eine Verbindung der Glyoxylsäure mit Methylamin und Methylharnstoff und hat nach früheren Betrachtungen die Constitution :



Combinirt man diese Resultate, so ergibt sich für das Caffein mit großer Wahrscheinlichkeit die Constitutionsformel :



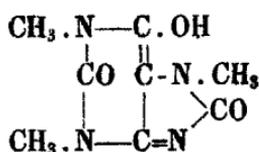
wonach man die Base als ein Diurëid der noch unbekanntes und vielleicht nicht beständigen Dihydroxyacrylsäure $\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{OH})-\text{COOH}$ betrachten kann.

Die Spaltung des Caffeins in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff wird durch die Formel leicht verständlich.

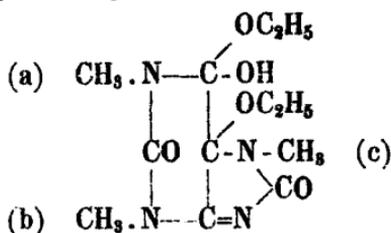
Ebenso ungezwungen läßt sich mit Hilfe derselben der Abbau der Base bis zur Caffursäure und dem Caffolin schematisch darstellen.

Das Hydroxycaffein entsteht aus der Aethoxyverbindung durch Verseifung mit Salzsäure und kann leicht durch Aethylierung in jene zurückgeführt werden; mit Phosphorpentachlorid erhitzt liefert es Chlorcaffein. Die Verbindung enthält dem-

nach unzweifelhaft ein an Kohlenstoff gebundenes Hydroxyl und ich gebe ihr die Formel :

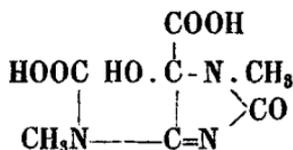


Durch Anlagerung von zwei Aethoxyl wird daraus das Diäthoxyhydroxycaffeïn gebildet :



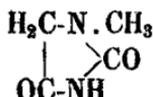
Beim Erwärmen mit Salzsäure entstehen aus dem letzteren gleichzeitig und wahrscheinlich unabhängig von einander Apocaffeïn und Hypocaffeïn. In beiden Fällen werden die zwei Aethoxyl und *dasselbe* *) mit (a) bezeichnete Methylamin abgespalten; denn das aus Hypocaffeïn gebildete Caffolin enthält, wie früher nachgewiesen wurde, noch die beiden anderen mit (b) und (c) markirten Methylaminreste.

Dabei würde zunächst eine hypothetische Säure



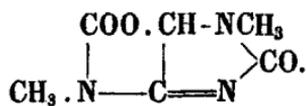
resultiren, welche einerseits durch Verlust von Wasser in Apocaffeïn und andererseits durch Abspaltung von Wasser und Kohlensäure in Hypocaffeïn übergeht. Da die Anhydridbildung zwischen dem Hydroxyl und dem benachbarten Carboxyl und eben so zwischen den beiden Carboxyl sehr unwahrschein-

*) Vgl. S. 308.



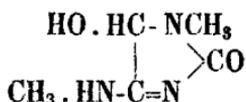
zerfällt.

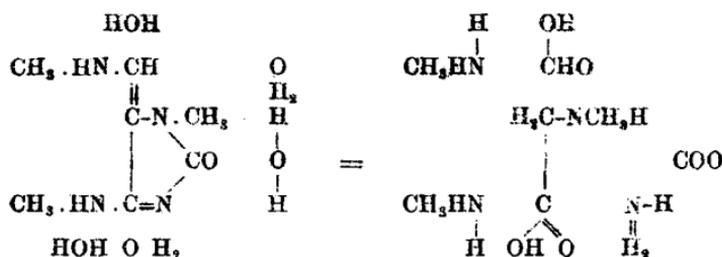
Das Hypocaffein ist unzweifelhaft das Anhydrid einer Caffolincarbonsäure. Aus der Beständigkeit der Verbindung gegen Jodwasserstoff, Essigsäureanhydrid und Chlorphosphor darf man wohl den Schlufs ziehen, dafs dieselbe kein Alkoholhydroxyl enthält und ihre grofse Verschiedenheit von der Caffursäure macht es ferner sehr unwahrscheinlich, dafs sie ein Abkömmling der Mesoxalsäure ist. Ich halte deshalb die früher unter Reserve gegebene Formel nicht mehr für richtig und neige eher zu der Ansicht, dafs die Verbindung in folgender Weise constituirt ist :



Die Fähigkeit des Hypocaffeins, Salze zu bilden, steht mit dieser Formel nicht in Widerspruch, denn wir wissen aus dem Verhalten des Acetessigäthers, des Malonsäureäthers, der Barbitursäure u. s. w., dafs auch der mit Kohlenstoff verbundene Wasserstoff durch den Einfluss von benachbarten sauerstoffhaltigen Gruppen saure Eigenschaften erlangt.

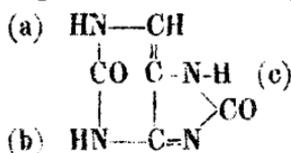
Wenn diese Auffassung des Hypocaffeins richtig ist, so würde man das Apocaffein als seine Carbonsäure zu betrachten haben. In der That zeigen beide Verbindungen in ihrem Verhalten gegen Alkalien sehr grofse Aehnlichkeit, sie geben mit überschüssigem Barytwasser schon in der Kälte einen Niederschlag von Baryumcarbonat. Das Hypocaffein zerfällt dabei in Kohlensäure und Caffolin :





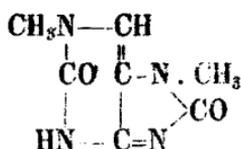
Mit dem Caffein homolog sind das Xanthin und Theobromin.

Für das erste folgt aus dem Vorhergehenden die Formel:



Das Theobromin ist Dimethylxanthin. Da die Base bei der Spaltung mit Chlor Monomethylharnstoff liefert, so muß das eine Methyl an dem in der vorigen Formel mit (c) bezeichneten Stickstoff haften.

Das zweite Methyl ist dagegen an den Stickstoff (a) gebunden, denn der letztere wird, wie früher nachgewiesen wurde, bei der Bildung des Hypocaffeins und mithin auch des Hypoäthyltheobromins als Methylamin abgespalten. (Vgl. Seite 289). Das Theobromin erhält somit die Formel:

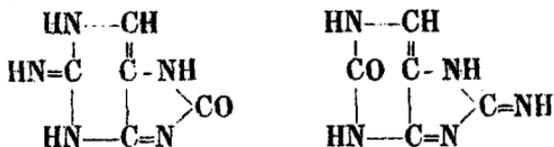


Bei der Methylierung des Xanthins vertheilen sich also die zwei zuerst eintretenden Methyl auf beide Harnstoffgruppen. Dasselbe ist bei der Harnsäure der Fall; denn die Dimethylharnsäure zerfällt nach Hill und Maberger*) bei der Spaltung durch Chlor in Methylharnstoff und Monomethylalloxan.

Mit dem Xanthin nahe verwandt ist ferner das Guanin. Dasselbe enthält an Stelle von einem Harnstoffrest die Guanin-

*) Beilstein, organische Chemie S. 781.

dingruppe. Seine Constitution lässt sich mithin durch eine der beiden folgenden Formeln ausdrücken:



zwischen denselben mit Sicherheit zu entscheiden, sind die bekannten Thatsachen nicht ausreichend.

Dasselbe gilt in noch höherem Grade für die Frage nach der Constitution des Sarkins und des damit verwandten Carnins. Auf die Discussion derselben glaube ich hier um so mehr verzichten zu dürfen, weil neuerdings sogar die Angabe von *Strecker*, dass das Sarkin durch Salpetersäure in Xanthin übergeführt werden könne, wieder in Zweifel gestellt ist.

Ich beabsichtige jedoch auf diese Körper und ebenso auf die Beziehungen des Caffeins und Xanthins zur Harnsäure in einer zweiten Abhandlung zurückzukommen.

Ich bemerke ferner, dass Herr Professor *Filehne* in Erlangen im Anschluss an die vorliegende Untersuchung die Mehrzahl der dort behandelten Substanzen bezüglich ihres Einflusses auf den thierischen Organismus verglichen und dabei manche Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung aufgefunden hat.

Schliesslich halte ich es für meine Pflicht, der werthvollen Hülfe dankend zu erwähnen, welche mir bei dieser langen und mühevollen Arbeit von Herrn Dr. *Magnus Bösl* und zu Ende von Herrn Dr. *Ludwig Knorr* geleistet wurde.

