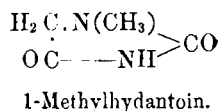
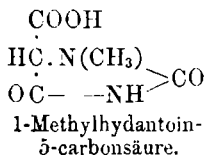
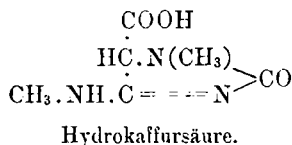
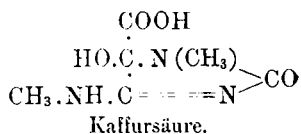
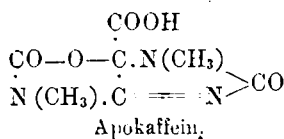
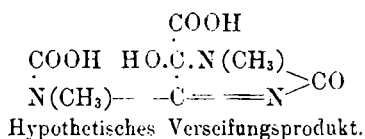
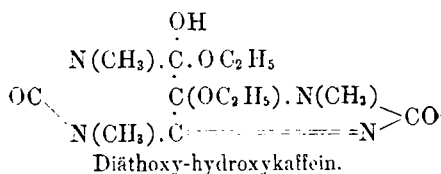
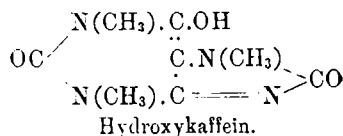
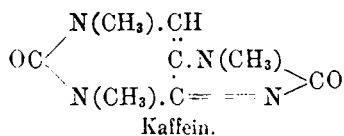
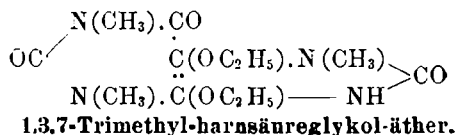
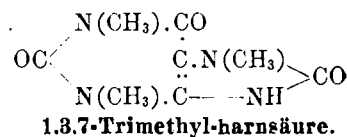
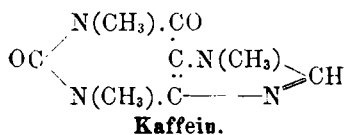


Bariumhydroxyd über eine unbeständige, als 1-Methyl-hydantoin-5-carbonsäure aufgefaßte Säure schließlich zu 1-Methyl-hydantoin. Die Formeln dieses Abbaues sind in folgender Tabelle vereint:



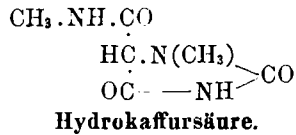
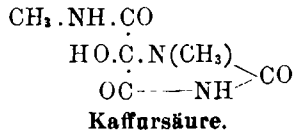
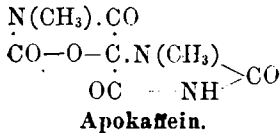
Der Anfang dieser Reihe erlitt eine Änderung¹⁾, als Hydroxykaffein als 1.3.7-Trimethylharnsäure und Diäthoxy-hydroxykaffein als 1.3.7-Trimethylharnsäureglykoläther erkannt wurden, woraus sich die neue Formulierung des Kaffeins ergab:



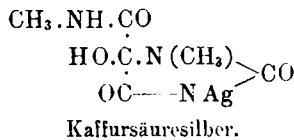
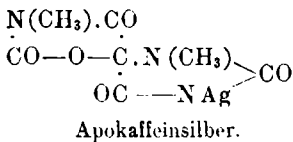
¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 30, 549, 559 [1897].

Im Anschlusse hieran sprach E. Fischer¹⁾ Zweifel an der Berechtigung der angeführten Strukturformeln der weiteren Abbauprodukte aus; im besonderen erschien nicht sichergestellt, welcher der beiden Methylaminreste vom Alloxankerne der Trimethylharnsäure bei der Bildung von Apokaffein ausgetreten sei. Das Tatsachenmaterial reiche jedoch nicht aus, bessere Formeln an Stelle der alten zu setzen. Das ist nunmehr möglich.

Die vorstehenden Arbeiten über den Kaffolid-Abbau der Harnsäuren machen es wahrscheinlich, daß bei der Bildung des Apokaffeins das Stickstoffatom 3 ausgetreten ist, Apokaffein also die untenstehende Formel besitzt; daraus ergeben sich die danebenstehenden Formeln für Kaffursäure und für Hydrokaffursäure. Letztere geht unter Verseifung des Säuremethylamids in die 1-Methylhydantoin-5-carbonsäure und weiterhin in 1-Methylhydantoin über; beide haben die schon von E. Fischer aufgestellten Formeln.



Diese Anschauung konnte bewiesen werden. Apokaffein und Kaffursäure ließen sich in Silberverbindungen überführen, und diese lieferten mit Methyljodid Allokaffein und Allokaffursäure. In beiden Fällen treten Silber und Methyl an das Stickstoffatom 3 des Glyoxalonringes:



Die neue Formulierung wird der leichten Abspaltung von Methylamin beim Verseifen von Kaffursäure und Hydrokaffursäure gerecht, die bei der früheren Formulierung weniger zum Ausdruck kam.

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte **30**, 552 [1897]; **32**, 496 [1899].

Bevor allerdings die Struktur des Theobromins¹⁾ als 3.7-Dimethylxanthin erkannt war, und solange die alte 1.7-Dimethylxanthin-Formel noch galt, mußte gerade der umgekehrte Schluß gezogen werden.

Im experimentellen Teile sind eingehende Studien über die Darstellung von Apokaffein wiedergegeben. Der Weg, der zu seiner Entdeckung führte, nämlich Erhitzen von 1.3.7-Trimethylharnsäureglykoläther mit konzentrierter Salzsäure, erwies sich als nicht sehr ergiebig und wegen der Notwendigkeit, das Produkt von Hypokaffein zu trennen, auch nicht als bequem. Ebenso wenig eignete sich zur Darstellung die Einwirkung von Halogen und Wasser auf Trimethylharnsäure. Bessere Ausbeute ergab die Synthese, die sich durch Einwirkung von Methylharnstoff auf Dimethylalloxan ermöglichen ließ; ein 1.3.7-Trimethylharnsäureglykol wurde dabei nicht gefaßt. Die Beobachtung bestätigt die bei der Einwirkung von Dimethylharnstoff auf Dimethylalloxan gemachten Erfahrungen, nämlich, daß zwei Methyle im Alloxanringe die Festigkeit des Harnsäureglykol-Systems lockern, so daß leicht Aufspaltung und Übergang zum Kaffolid erfolgt. Harnsäureglykole mit zwei Methylen in Stellung 1 und 3 scheinen also nicht existenzfähig zu sein, oder sie sind sehr unbeständig.

Interessant ist des weiteren, daß bei der Synthese das Methyl des Methylharnstoffs an Stelle 7 tritt. Hierauf beruht die inzwischen auch andererseits gestützte Vermutung, daß das Alkyl im Methyl- und Äthylharnsäureglykol ebenfalls in Stellung 7 steht.

Zur Darstellung von Apokaffein eignete sich am besten die Oxydation von Kaffein mit Kaliumchlorat und Salzsäure²⁾. Durch einige Veränderungen in der Vorschrift konnte das Verfahren wesentlich vereinfacht werden, wobei die Ausbeute auf annähernd 40% der berechneten Ausbeute stieg. Da Kaffein billig ist, ist dieser Weg zurzeit am meisten zu empfehlen.

Bemerkenswert ist, daß bei mehreren dieser Methoden neben Apokaffein ein Isomeres entsteht, das Iso-Apokaffein genannt sein möge; beide stehen einander nahe, da sie auf gleiche Weise zu Alloxan methyliert werden können. Beim Kochen einer wäßrigen Iso-Apokaffein-Lösung entwich Kohlendioxyd, weiterhin aber auch Methylamin: Kaffursäure ließ sich aus den Umsetzungsprodukten nicht isolieren. Eine Aufklärung der Isomerie muß einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

1) E. Fischer diese Berichte **30**, 1839 [1897].

2) R. Maly und R. Andreasch, Monatsh. f. Chem. **3**, 94, 96, 100 [1882].

1.7-Dimethyl-kaffolid (Apokaffein).

Apokaffein entsteht bei Hydrolyse von 1.3.7-Trimethylharnsäureglykoläther (E. Fischer), bei der Oxydation von 1.3.7-Trimethylharnsäure mit Halogen und Wasser (E. Fischer), bei der Oxydation von Kaffein (Maly und Andreasch) und synthetisch aus Dimethylalloxan und Methylharnstoff.

1. Aus 1.3.7-Trimethyl-harnsäureglykol-äther. Der E. Fischer'schen Vorschrift¹⁾ entsprechend wurden je 5 g Trimethylharnsäureglykoläther mit 20 g 20-prozentiger Salzsäure in einer Platinschale unter lebhaftem Rühren auf dem Wasserbade möglichst schnell auf ein Drittel eingeeengt. Nach Erkalten und Versetzen mit etwas kaltem Wasser schied sich langsam eine halbfeste, später zu einem Krystallbrei erstarrende Masse aus, die durch mehrfaches vorsichtiges Krystallisieren aus Wasser in reines Apokaffein überzuführen war. Ausbeute je etwa 1.6 g. Wesentlich erschien uns, die Krystalle beim Umkrystallisieren nicht zu lange mit der Mutterlauge stehen zu lassen, weil sonst leicht Hypokaffein mit ausfällt. Die Apokaffein-Präparate schmolzen nach erster Krystallisation unscharf zwischen 130 und 140°, später bei etwa 148° und zuletzt bei etwa 154° ohne bemerkbare Zersetzung. Beim Umkrystallisieren war es zweckmäßig, schwach mit Salzsäure angesäuertes Wasser zu verwenden, weil dadurch die Hydrolyse zu Kaffursäure zurückgehalten werden konnte.

2. Aus 1.3.7-Trimethyl-harnsäure: 2 g gepulverte Trimethylharnsäure wurden in 20 g Wasser durch Zugabe von etwas weniger als der für 1 Mol. berechneten Menge Brom, nämlich 1.5 g, gelöst. Das Filtrat gab bei mehrwöchentlichem Stehen in flacher Schale sehr langsam Kryställchen von Apokaffein. Ausbeute 0.6 g, d. h. 30% der berechneten Ausbeute. Schneller kommt man zum Ziele, wenn man die durch Bromzusatz erhaltene Lösung sogleich mehrfach ausäthert, die Hauptmenge Äther abdestilliert, den Rest bei Zimmertemperatur wegdestillieren läßt und den öligen Rückstand mit etwas Wasser übergießt; dabei scheidet sich in wenigen Stunden das Apokaffein fest aus. So wurden aus 3 g Trimethylharnsäure 0.4 g Apokaffein erhalten. Der Versuch lehrt, daß das zunächst gebildete Trimethylharnsäureglykol nicht erst beim Stehen, sondern sofort in Apokaffein übergeht, also höchst unbeständig ist.

Zwei Portionen von je 2 g Trimethylharnsäure wurden durch Brom in Trimethylharnsäure-4.5-dibromid²⁾ übergeführt und durch Abrauchen auf dem Wasserbade unter Durchleiten eines Stromes trockener Luft vom überschüssigen Brom befreit. Dann wurde in wenig kaltem Wasser gelöst. Langsam krystallisierte 0.1 g Apokaffein aus; durch Ausäthern wurden weitere 0.5 g erhalten.

Auch durch Oxydation von Trimethylharnsäure (5 g) in 5-n. Salzsäure (10 g) mit Kaliumchlorat (1 g) bei 50° wurden in der gleich zu beschreibenden Weise 0.6 g Apokaffein gewonnen.

¹⁾ E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 277 [1882].

²⁾ E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 272 [1882].

3. Durch Oxydation von Kaffein. In einem $\frac{1}{2}$ -l-Kolben wurde eine Lösung von 20 g Kaffein-monohydrat in 60 ccm 5-n. Salzsäure mit 8.2 g Kaliumchlorat unter öfterem Umschütteln auf dem Wasserbade langsam erwärmt, wobei sich zunächst Chlorkaffein bildete und nach einiger Zeit abschied. Dann wurde unter Umschwenken bis eben zum Beginn einer Reaktion weiter erhitzt; sobald sie einsetzte, wurde durch kaltes Wasser gekühlt, dabei ging alles Chlorkaffein in Lösung. Manchmal ist die bei der Bildung von Chlorkaffein frei werdende Wärme so intensiv, daß die Apokaffein-Bildung sofort einsetzt.

Als nun ein Luftstrom zur Entfernung freien Chlors durch die Lösung gesaugt wurde, begann Apokaffein in Blättchen auszukristallisieren; die Ausscheidung konnte durch mehrstündiges Schütteln auf der Maschine vermehrt werden. Durch Absaugen, Waschen mit kaltem Wasser und Trocknen im Vakuumexsiccator wurden so etwa 5 g Apokaffein gewonnen. Das Filtrat wurde mit Äther fünfmal ausgeschüttelt, die Hauptmenge des Äthers aus den Auszügen abdestilliert, und der Rückstand in flacher Schale im Vakuum zur Entfernung der Ätherreste stehen gelassen. Die zunächst ölige Masse gab nach Zugabe von etwas Wasser in mehreren Stunden eine Abscheidung von 2.5 g Apokaffein. Das Filtrat gab mit Schwefelwasserstoff eine schwefelhaltige Fällung von Amalinsäure, die durch Auskochen mit viel Wasser und Auskristallisierenlassen der Filtrate leicht zu gewinnen war. Ausbeute etwa 1.6 g. Die Amalinsäure wurde gesammelt und gelegentlich auf Dimethylalloxan verarbeitet.

Durch einmalige Krystallation der gewonnenen 7.5 g Apokaffein (37% der berechneten Ausbeute) aus der 15-fachen Masse Wasser unter Zugabe eines Tropfens Salzsäure wurde reines Apokaffein erhalten. Aus konzentrierteren Lösungen scheidet es sich zuerst leicht ölig aus. Schmp. 154—155° (k. Th.) ohne merkliche Zersetzung; Sintern von etwa 148° ab: E. Fischer gab den Schmp. 147—148° (nicht korr.) an.

Da sich bei der eben beschriebenen Darstellung zunächst Chlor-kaffein bildet, ist es verständlich, daß Chlorkaffein in gleicher Weise in Apokaffein übergeführt werden kann. Aus 5 g wurden mit 20 ccm 5-n. Salzsäure und 0.9 g Kaliumchlorat 1.2 g Apokaffein und 0.8 g Amalinsäure erhalten.

Apokaffein löst sich reichlich in warmem, wenig in kaltem Wasser, ferner in Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Eisessig, langsam und schwerer in Essigester, weniger in Chloroform, noch weniger in Äther (Löslichkeit 3.16) und Benzol und kaum in Ligroin, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff. Auffallend ist, daß es sich aus wäßriger Lösung durch Äther ausschütteln läßt, während festes Apokaffein sich in Äther recht wenig löst¹⁾. Die gleiche Eigentümlichkeit wurde schon bei seinem Isomeren, dem 1.3-Dimethylkaffolid, erwähnt. Aus konzentrierter, wäßriger Lösung scheidet es sich, wie

¹⁾ R. Maly und R. Andreasch, Monatsh. f. Chem. 3, 108 [1882] bemerken, daß Apokaffein sich in Äther noch leichter als in Alkohol löse.

schon E. Fischer angab, ölig ab. Man krystallisiert es am besten aus 15 Teilen heißem Wasser unter Zugabe eines Tropfens Salzsäure um; auch aus Essigesterlösung kommen auf Ligroin-Zusatz schöne Kryställchen.

Der Habitus der Apokaffein-Kryställchen ist sehr verschieden. Bei schneller Abscheidung kommen lanzettliche Blättchen, die bei weiterem Stehen in der Mutterlauge in rechteckige Blättchen, häufig mit abgeschrägten Ecken bezw. sechseckige Täfelchen übergehen. Später bilden sich die Krystalle dicker, tafelförmig aus und lassen am Ende gelegentlich weitere Flächen erkennen. Hier und da sieht man zuerst auch haarförmige Krystalle, die beim Stehen mit der Mutterlauge in die eben beschriebenen Formen übergehen.

Bei einer genaueren krystallographisch-optischen Untersuchung der Krystalle, die Hr. Prof. A. Johnsen so freundlich war vorzunehmen, traten unerwartete Schwierigkeiten auf, die uns längere Zeit zurückhielten. Nach Messungen von Haushofer¹⁾ an einem E. Fischerschen Präparate krystallisiert Apokaffein monoklin. Unsere aus Kaffein erhaltenen Präparate waren aber stets rhombisch und wichen im Habitus vollständig von dem durch eine Zeichnung wiedergegebenen, damals gemessenen Krystall ab. Wir haben darauf genau nach E. Fischers Vorschrift aus Trimethylharnsäureglykoläthyläther eine größere Probe Apokaffein dargestellt und durch mehrfache Krystallisation sorgfältig gereinigt: es war ebenfalls rhombisch und in jeder Beziehung — auch nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt — völlig identisch mit Apokaffein aus Kaffein. Es wurde festgestellt:

Apokaffein: Rhombisch. Beobachtete Flächen (100), (110), (101), (111). Winkel (110):($\bar{1}$ 10), $77^{\circ} 26'$; Winkel (101):($\bar{1}$ 01) $75^{\circ} 46'$. Tafelig nach (100). Gestreckt parallel c. Optische Achsenebene parallel (100). Optisch negativ. Achsenwinkel mäßig groß. Spitze Bisectrix parallel b. Sehr gut spaltbar parallel (010). Biegsam um c. Ziemlich spröde. Farblos.

Außer diesen rechteckigen, event. an den Ecken abgeschrägten Täfelchen wurden gelegentlich Täfelchen mit dachförmiger Endigung erhalten, die mit ihnen nicht identisch waren, sondern sich als eine andere Ausbildungsform derselben Krystalle erwiesen. Und zwar:

Rhombisch. Beobachtete Flächen (010), (100), (101). Tafelig nach (010). Gestreckt parallel a. Optisch negativ. Achsenebene parallel (100). Spitze Bisectrix senkrecht (010). Biegsam um c. Sehr gut spaltbar nach (010).

Es gelang, die Bedingungen aufzufinden, unter denen die eine oder die andere Form auskrystallisiert. Die zuerst beschriebene Form kommt aus Wasser oder Wasser, das nur sehr wenig Säure enthält, die zweite aus stärker mit Salzsäure angesäuertem Wasser. Öfters krystallisieren beide Formen neben einander und erwecken bei mikroskopischer Betrachtung den Verdacht, das Präparat sei nicht einheitlich. Nachdem aber die Bedingungen erkannt waren, konnten beide Formen beliebig in einander übergeführt werden.

¹⁾ K. Haushofer, Ztschr. f. Krystallogr. **7**, 291 [1883].

Es erscheint hiernach sicher, daß der von Haushofer gemessene Krystall nicht Apokaffein gewesen ist.

0.1516 g Sbst.: 0.2192 g CO₂, 0.0465 g H₂O. — 0.1475 g Sbst.: 25.7 ccm N (19°, 742 mm).

C₇H₇O₅N₃. Ber. C 39.4, H 3.3, N 19.8.
Gef. » 39.4, » 3.4, » 19.5.

Überführung von Apokaffein in Allokaffein.

1. Apokaffein-3-silber. Eine Lösung von 5 g Apokaffein in 30 ccm Wasser wurde mit konzentrierter wäßriger Lösung von 5 g Silbernitrat und dann tropfenweise mit Ammoniaklösung bis eben zur alkalischen Reaktion versetzt. Dabei schied sich die Silberverbindung als dicker, weißer, anscheinend amorpher Niederschlag ab. Ausbeute 6.8 g (ber. 7.5 g).

Dieselbe Silberverbindung ließ sich trotz ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser auf folgende Weise bereiten. 0.5 g Apokaffein wurden in etwa 30 ccm warmem Wasser gelöst; die Lösung wurde unter Erwärmen im Wasserbade mit feuchtem Silberoxyd geschüttelt, bis ein weißer Stoff sich auszuschcheiden begann. Dann wurde schnell filtriert. Aus dem Filtrate kamen Büschelchen sehr kleiner, feiner Nadelchen. Sie wurden bei 100° getrocknet. Ausbeute 0.6 g. Ein solches Präparat wurde analysiert.

0.2735 g Sbst.: 0.0939 Ag.

C₇H₆O₅N₃Ag. Ber. Ag 33.7. Gef. Ag 34.3.

2. Methylierung. 5 g Apokaffeinsilber wurden unter Zugabe von wenig trockenem Silberoxyd mit 15 g Methyljodid übergossen. Sofort setzte lebhafte Reaktion ein, wobei das Methyljodid ins Sieden kam. Als die Mischung sich abzukühlen begann, wurde das Probierglas mit der Mischung im Wasserbade erhitzt; dabei dampfte das überschüssige Methyljodid langsam weg. Der Rückstand wurde mehrfach mit Alkohol ausgekocht und die Filtrate eingengt. Es krystallisierten 3.0 g Allokaffein (ber. 3.5 g) vom Schmp. 205° (k. Th.) ohne Zersetzung aus.

Weniger gut gelang es, Apokaffein mit Methylsulfat und Natronlauge zu methylieren, weil Apokaffein gegen Alkalien sehr empfindlich ist. Eine Lösung von 2 g Apokaffein in 30 g Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit 1 g Methylsulfat und dann tropfenweise unter Schütteln mit Natronlauge versetzt, so daß die Reaktion nie stark alkalisch wurde. Zuletzt blieb die Lösung schwach sauer. Bei längerem Stehen krystallisierte 1 g Allokaffein aus.

Durch halbstündiges Kochen einer Lösung von 1 g Apokaffein, 0.6 g Methylsulfat und 10 g Eisessig läßt sich das Apokaffein nicht methylieren.

Nach Verkochen mit Alkohol und Einengen krystallisierte unverändertes Apokaffein aus.

Es ist nicht daran zu zweifeln, daß die Methylierung von Apokaffein sich zu einer brauchbaren Darstellungsmethode von Allokaffein ausarbeiten läßt, die mit der synthetischen Methode konkurrieren könnte. Zurzeit scheint kaum ein Bedürfnis dafür vorhanden zu sein.

1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid (Kaffursäure).

Apokaffein nimmt, wie E. Fischer¹⁾ fand, beim Kochen seiner wäßrigen Lösung ein Mol. Wasser auf, spaltet ein Mol. Kohlendioxyd ab und geht quantitativ in Kaffursäure über. Kaffursäure bleibt beim Eindampfen auf dem Wasserbade meist als dickölige Masse zurück, die von selbst oder nach Befeuchten mit einigen Tropfen Essigester bald fest wird. Sie löst sich sehr reichlich in warmem Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Eisessig; weniger in Aceton und Essigester, schwer in Chloroform und kaum in Äther, Benzol und Ligroin. Sie wurde am besten krystallisiert aus Methylalkohol, Versetzen des Filtrats mit Essigester und mäßigem Konzentrieren; auch aus konzentrierter Eisessiglösung kamen reichlich Krystalle. Im Schmelzpunktsröhrchen begann sie von 210° ab zu sintern und schmolz bei 219—221° (k. Th.) unter Zersetzung; schon durch Spuren von Verunreinigungen werden Sinter- und Schmelzpunkt herabgedrückt. E. Fischer gab an, daß Kaffursäure zwischen 210° und 220° unter Zersetzung und lebhaftem Aufschäumen schmelze.

Anders als das isomere 1.3-Dimethyl-5-oxyhydantoylamid wurde sie weder bei Zimmertemperatur, noch beim Erwärmen mit 3- oder 10-prozentigem Wasserstoffsuperoxyd und Ammoniak verändert.

Überführung von Kaffursäure in Allokaffursäure.

1. Kaffursäure-3-silber. Diese Silberverbindung ist schon von E. Fischer²⁾ dargestellt und analysiert worden. Konzentrierte wäßrige Lösungen von 4 g Kaffursäure und 4 g Silbernitrat wurden gemischt und durch vorsichtigen Ammoniak-Zusatz eben neutralisiert. Bald krystallisierten prächtig glänzende Nadeln aus; sie wurden abgeseugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 6.2 g (ber. 7.9 g).

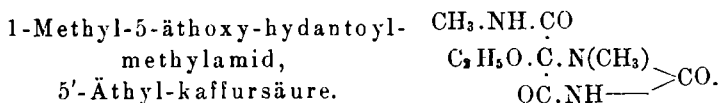
2. Methylierung. 5 g Kaffursäure-silber wurden mit 12 g Methyljodid sechs Stunden im Einschmelzrohre auf 100° erhitzt. Nach

¹⁾ E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 280 [1882].

²⁾ E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 282 [1882].

Wegdampfen des Methyljodid-Überschusses wurde der Rückstand mehrfach mit Essigester ausgekocht. Aus den auf 25 ccm eingeengten Filtraten krystallisierten 2.1 g und aus der weiter eingekochten Mutterlauge noch 0.8 g eines Gemisches von Kaffursäure und Allokaffursäure, die durch fraktionierte Krystallisation aus Essigester getrennt werden konnten; dabei schied sich die Allokaffursäure zunächst in schönen Nadelchen, die Kaffursäure später in Krystallkrusten ab. Es wurden 1.6 g reine Allokaffursäure und 0.6 g Kaffursäure erhalten.

Durch Zusatz von Silberoxyd bei der Methylierung wäre es wahrscheinlich möglich gewesen, die Silberverbindung völlig in Allokaffursäure überzuführen.



Das an Stelle 5 stehende Hydroxyl der Kaffursäure ließ sich äthylieren. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in ein Gemisch von 1 g Kaffursäure und 10 g absolutem Alkohol entstand eine Lösung; diese wurde $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluß gekocht und dann stark eingeengt. Beim Abkühlen erstarrte sie zu einem dicken Krystallbrei. Nach Krystallisation aus Wasser wurden 0.7 g Reinprodukt erhalten. Schmp. 220—221°. Kurze, derbe Prismen mit dachförmiger Endigung; manchmal tafelig ausgebildet.

0.1559 g Sbst.: 26.5 ccm N (17°, 766 mm).

$\text{C}_8 \text{H}_{13} \text{O}_4 \text{N}_4$. Ber. N 19.6. Gef. N 19.9.

Der Äther löste sich reichlich in warmem Wasser, Alkohol, Eisessig, Methylalkohol, Aceton, sehr wenig in Essigester und Chloroform und kaum in Benzol, Äther und Ligroin.

Iso-Apokaffein.

Iso-Apokaffein bildete sich, als bei der Oxydation von Kaffein oder von Trimethylharnsäure mit Kaliumchlorat und Salzsäure verdünntere Salzsäure verwandt und ein Überschuß von Salzsäure vermieden wurde. Es entstand ein Gemisch, das rund $\frac{4}{5}$ Apokaffein und $\frac{1}{5}$ Iso-Apokaffein enthielt¹⁾.

Vier Portionen von je 5 g Kaffein-monohydrat, 20 g 2-n. Salzsäure und 2 g Kaliumchlorat wurden in der beschriebenen Weise bei etwa 50° oxydiert. Das zunächst entstehende Chlorkaffein oxydiert sich viel langsamer, als wenn ein Salzsäure-Überschuß zugegen ist;

¹⁾ Auch bei der Darstellung von Dimethylalloxan aus Kaffein nach E. Fischer entsteht, wie leicht verständlich ist, eine geringe Menge Iso-Apokaffein und scheidet sich gemengt mit Apokaffein aus, wenn man die Reaktionsflüssigkeit längere Zeit stehen läßt.

deshalb wurden die Kölbchen auf mäßig warmem Wasserbade stehen gelassen, bis — nach mehreren Stunden — Lösung erfolgt war. Die Lösung wurde in der angegebenen Weise aufgearbeitet, wobei sich 3 g direkt ausschieden, und 2.5 g durch Ausäthern gewonnen wurden. Das Rohprodukt schmolz ganz unscharf bei etwa 130°. Beim Umkrystallisieren aus wenig absolutem Alkohol krystallisierte etwa 1 g Iso-Apokaffein und aus dem Filtrate etwa 4 g gewöhnliches Apokaffein aus. Beide wurden durch wiederholtes Krystallisieren aus angesäuertem Wasser gereinigt. Weniger bequem ist die Trennung durch Krystallisation aus Wasser, wobei Apokaffein in Drusen größerer Krystallblätter und Iso-Apokaffein in kleineren Drusen kleiner Pyramiden auskrystallisieren und zuweilen durch Auslesen mechanisch getrennt werden müssen; meist scheidet sich allerdings das Iso-Apokaffein zuerst aus. Ein Verfahren, mit Äther zu trennen, ist im weiteren Verlaufe dieser Arbeit angegeben. Es wurde erst später gefunden, scheint aber die besten Resultate zu geben.

In entsprechender Weise konnte Iso-Apokaffein aus Trimethylharnsäure erhalten werden. Eine Mischung von 5 g Trimethylharnsäure, 1 g Kaliumchlorat und wenig Wasser wurde nach Zugabe von 4 ccm konzentrierter Salzsäure bis zur Beendigung der Oxydation 50° warm stehen gelassen. Durch Ausäthern der Lösung wurden 0.6 g erhalten, die bei Krystallisation aus der 15-fachen Gewichtsmenge Wasser zuerst 0.08 g kleine Drusen von Iso-Apokaffein ergaben; aus dem Filtrate krystallisierte Apokaffein.

Schließlich entstand Iso-Apokaffein, als 5 g Chlor-kaffein mit 20 ccm 2-n. Salzsäure und 0.9 g Kaliumchlorat bei 50° oxydiert wurden. Beim Aufarbeiten wurde 0.1 g Iso-Apokaffein erhalten.

Iso-Apokaffein löste sich sehr leicht in Aceton, Methylalkohol und Eisessig, leicht in Essigester, etwas weniger in Wasser und Alkohol, schwer in Äther (Löslichkeit 0.67) und kaum in Benzol, Ligroin und Chloroform. Im Gegensatz zu Apokaffein schied es sich auch aus konzentrierten Lösungen nicht ölig, sondern leicht in Krystallen ab. Meist wurde es aus mit wenig Chlorwasserstoff angesäuertem Wasser krystallisiert, da auch in diesem Falle die Gegenwart von Säure einer weiteren Zersetzung vorbeugt. Seine Lösung in konzentrierter Salzsäure konnte auf dem Wasserbade ohne wesentliche Zersetzung eingedampft werden. Dagegen wurde beim Kochen einer rein wäßrigen Lösung alsbald Kohlendioxyd abgegeben; und nach etwa 15 Minuten langem Kochen begann sich Methylamin abzuspalten, das als platinchlorwasserstoffsäures Salz an der Krystallform erkannt wurde. Durch Eindampfen auf dem Wasserbade wurde ein farbloser Sirup erhalten, aus dem sich Kaffursäure nicht isolieren ließ.

Es gelang auf keine Weise, Iso-Apokaffein und Apokaffein in einander überzuführen.

Iso-Apokaffein konnte durch seine Krystallform leicht von Apokaffein unterschieden werden. Es krystallisierte in vierseitigen, quer gestreiften Pyramiden oder Sternen solcher Pyramiden, bzw. in Doppelpyramiden; öfters auch in vierseitigen Prismen mit aufgesetzter vierseitiger Pyramide oder in lanzettlichen Blättchen mit Querstreifung. Die Krystalle zeigten vielfach gekrümmte oder gewellte Seitenflächen und ähnelten im Habitus denen des Allokaffeins.

Hr. Prof. Johnsen stellte fest: Iso-Apokaffein. Rhombisch. Gestreckt parallel *c*. Achsenebene parallel (001). Flächen (110) und (111) in oscillatorischem Wechsel.

Iso-Apokaffein zersetzte sich im Schmelzpunktröhrchen unter starker Bläschenbildung bei etwa 176—177° (k. Th.) und verflüssigte sich erst nach vollendeter Zersetzung.

0.1494 g Sbst.: 0.2148 g CO₂, 0.0454 g H₂O. — 0.1434 g Sbst.: 25.0 ccm N (19°, 747 mm).

C₇H₇O₅N₃. Ber. C 39.4, H 3.3, N 19.8.

Gef. » 39.2, » 3.4, » 19.7.

Wie nicht anders zu erwarten war, erwiesen sich Apokaffein, Iso-Apokaffein und Kaffursäure optisch-inaktiv.

Überführung von Iso-Apokaffein in Allokaffein.

Eine Lösung von 0.3 g reinem Iso-Apokaffein in etwa 30 ccm warmem Wasser wurde mit Silberoxyd geschüttelt. Als eine weiße Ausscheidung zu kommen begann, wurde vom Silberoxyd-Überschusse abgessen; die sich jetzt langsam in feinen Nadelchen ausscheidende schwer lösliche Silberverbindung wurde abfiltriert und bei mäßiger Wärme getrocknet; ihr war etwas Silberoxyd mechanisch beigemischt.

Dieses Präparat wurde mit Methyljodid zwei Stunden im Einschmelzrohre auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde nach Abdunsten des Methyljodid-Überschusses mehrfach mit Alkohol ausgekocht. Aus dem stark eingeeengten Filtrate krystallisierte 0.1 g Allokaffein. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 203—204° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Synthese von Apokaffein und Iso-Apokaffein.

Apokaffein und Iso-Apokaffein entstehen bei Einwirkung von Methylharnstoff auf Dimethylalloxan in chlorwasserstoffhaltiger Lösung, doch ist ihre Gewinnung weniger bequem als die entsprechende des Allokaffeins. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuumexsiccator entstand ein dicker Sirup, der in Aceton völlig löslich war. Bei

mehrtägigem Stehen seiner konzentrierten wäßrigen Lösung krystallisierte langsam Apokaffein und Iso-Apokaffein in typischen Krystallen aus.

Ein Gemisch von 1 g Dimethylalloxan-dihydrat, 0.6 g Methylharnstoff, 1 g Wasser und 0.5 g konzentrierter Salzsäure ging bald in eine wasserklare Lösung über. Am folgenden Tage wurde sie im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und feuchtem Kaliumhydroxyd eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser gelöst und in flacher Schale stehen gelassen. Nach etwa 3 Tagen konnten ungefähr 0.4—0.5 g Krystalle abgesaugt werden. Das Filtrat wurde wieder im Exsiccator eingeengt und gab bei weiterem Stehen mit wenig Wasser mehr Krystalle. Zusammen etwa 0.6—0.9 g. Die letzte Mutterlauge gab beim Eindunsten schließlich Krystalle von anderem Habitus, die sich nach Waschen mit Aceton als Methylammoniumchlorid erwiesen. Es wurde davon die der angewandten Masse Dimethylalloxan entsprechende Menge, nämlich 0.3 g, erhalten. Das Gemisch von Apokaffein und Iso-Apokaffein wurde bequemer als nach den oben angegebenen Methoden durch kurzes Kochen mit dem vierzigfachen Gewichte Äther getrennt. Dabei blieb das Iso-Apokaffein (etwa $\frac{1}{3}$) im wesentlichen zurück; und aus dem Filtrate krystallisierte nach starkem Einengen das Apokaffein (etwa $\frac{2}{3}$).

Das so gewonnene Apokaffein und Iso-Apokaffein wurden durch ihre Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte, ihre Löslichkeitsverhältnisse, und Apokaffein auch durch Überführung in Kaffursäure identifiziert. Hr. Prof. A. Johnsen stellte krystallographisch-optisch fest, daß sie beide den aus Kaffein erhaltenen Präparaten vollständig gleich sind.

Mit synthetischem Iso-Apokaffein wurden zwei Molekelgewichtsbestimmungen ausgeführt. In 17.47 g Eisessig gaben 0.1518 g Sbst.: 0.160° Depression und 0.2825 g Sbst.: 0.300° Depression.

$C_7H_7O_5N_4$. Mol.-Gew. Ber. 213. Gef. 212, 212.

Neben dem Apokaffein hatte E. Fischer einen zweiten Stoff, das Hypokaffein, erhalten und näher untersucht. Da uns von der vorliegenden Untersuchung her Hypokaffein zur Verfügung stand, haben wir uns auch mit ihm beschäftigt und sowohl Hypokaffein selbst wie seine merkwürdigen Abbauprodukte im wesentlichen aufklären können. Es hat sich gezeigt, daß Hypokaffein ebenfalls aus dem Trimethylharnsäureglykol entsteht. Es hat aber mit dem Kaffolid-Abbau der Trimethylharnsäure nichts zu tun. Hypokaffein und seine Abbauprodukte repräsentieren einen völlig andersartigen Abbau der Harnsäuren, worüber nach Abschluß der Arbeit im Zusammenhange eingehend berichtet werden soll.

Eine Anzahl der in den vorstehenden Arbeiten beschriebenen Stoffe wurden auf pharmakologische Wirksamkeit untersucht, und zwar: Monomethylharnsäureglykol, 7.9-Dimethylharnsäureglykol und 7.9-Diäthylharnsäureglykol, 7.9-Dimethyl-5-oxy-hydantoylharnstoff, 1.3-Dimethylkaffolid, 1.3.7-Trimethylkaffolid, 1.3-Dimethyl-5-oxy-hy-

dantoylamid, 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylmethylamid und sein Äthyläther; im Anschlusse wurden einige ältere, bei meinen Arbeiten über das Diphenyl-glyoxalglykol erhalten Präparate geprüft: 4.5-Diphenyl-glyoxalglykol, sein *syn*- und *anti*-Diäthyläther, 4.5-Diphenyl-5-äthoxy-isoglyoxalon und 5.5-Diphenyl-hydantoin. Bei keinem der Stoffe war eine wesentliche pharmakodynamische Wirkung nachzuweisen.

Hrn. Prof. Dr. J. Pohl, Vorstand des pharmakologischen Instituts in Prag, der eine Reihe dieser Untersuchungen ausgeführt hat, möchte ich auch an dieser Stelle besten Dank sagen; ferner Hrn. Dr. P. Krebs, der durch verständnisvolle, treue Mitarbeit meine Untersuchungen in der Harnsäure-Gruppe ermöglicht hat. Sehr wesentlich war die Hilfe, die mir Hr. Prof. A. Johnsen durch die krystallographisch-optische Untersuchung unserer Präparate zuteil werden ließ.

Schließlich sei mit Dank erwähnt, daß ich einige Ausgangsmaterialien der Liebenswürdigkeit der Fabrik chemischer Produkte C. F. Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, verdanke.

Kiel, Chemisches Universitätslaboratorium.

252. Heinrich Biltz: Notiz zur Kenntnis der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung.

(Eingegangen am 13. Mai 1910.)

Bei der Ausführung der vorstehend beschriebenen Arbeiten war reichlich Gelegenheit zum Studium von Verbindungen, die Kohlenstoff und Stickstoff direkt gebunden enthalten. Einige Beobachtungen über die Affinität beider Elemente zu einander, zu denen auch frühere Untersuchungen¹⁾ schon Material geliefert haben, seien hier zusammengestellt. Da die Verhältnisse der Messung nicht zugänglich sind, ist ein tieferer Einblick nicht zu erwarten, wohl aber Fingerzeige, die bei späteren Arbeiten von Wert sein können.

Die Tatsachen führen zu der Anschauung, daß die Affinität, die beim Zusammentritt von Kohlenstoff und Stickstoff wirksam wird, in gewissem Sinne der Affinität entspricht, die sich bei der Salzbildung geltend macht. Ebenso wie ein Salz gegen hydrolytische Spaltung um so beständiger ist, je stärker die Säure bzw. die Base ist, ebenso halten Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen organischer Stoffe um so fester,

¹⁾ H. Biltz, A. Maué und Fr. Sieden, diese Berichte **35**, 2008 [1902].
H. Biltz, Ann. d. Chem. **368**, 156 [1909].