

# Studien über Caffein und Theobromin.

## I. Abhandlung.

Von **Rich. Maly** und **Fr. Hinteregger**.

(Mit 1 Holzschnitt.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 20. Jänner 1881.)

Die nahe verwandtschaftliche Stellung, welche man den beiden Pflanzenbasen Caffein und Theobromin zur Harnsäure gewöhnlich anweist, ist abgesehen von einer gewissen Familienähnlichkeit der empirischen Formeln nur durch wenige Beobachtungen begründet; vor allem fehlt es an einigermaßen glatt verlaufenden Zersetzungsprozessen. Vom Theobromin ist in dieser Hinsicht fast gar nichts bekannt, und nur insofern sich durch die von **Strecker**<sup>1</sup> bewerkstelligte Behandlung von Theobrominsilber mit Jodmethyl das Caffein als methylirtes Theobromin zu erkennen gab, sind die bei der Zerlegung von Caffein erhaltenen Spaltungsstücke zum Theil auch als die des Theobromins anzusehen.

**Stenhouse** hat im Jahre 1843<sup>2</sup> bei der energischen Einwirkung von Salpetersäure auf Caffein sein Nitrothein (**Rochleder's** Cholestrophan, die Dimethylparabansäure) entdeckt; die Ausbeute davon hat **Stenhouse** später<sup>3</sup> zu 5—6% angegeben, war also so klein, dass sich keine sicheren Schlüsse auf die Caffeinconstitution daraus machen liessen. Die Einwirkung des Chlors, welche **Rochleder**<sup>4</sup> untersuchte, gab in einem complicirt verlaufenden Prozesse ebenfalls etwas Dimethylparabansäure, dann neben der hoch zusammengesetzten Amelinsäure, Methylamin, Chlorcaffein und einen nach Chlorcyan riechenden Körper.

Die einzige Einwirkung auf Caffein, welche in einer zusammenstimmenden Zersetzungsgleichung ausgedrückt werden konnte, ist die von

---

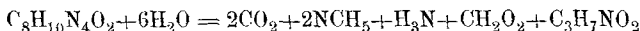
<sup>1</sup> **Liebig's Annalen** 118, 151.

<sup>2</sup> **Daselbst** 45, 371.

<sup>3</sup> **Liebig's Annalen** 46, 229.

<sup>4</sup> **Daselbst** 69, 120.

kochendem Barytwasser; sie wurde zuerst von O. Schultzen<sup>1</sup>, dann von Rosengarten und Strecker<sup>2</sup> studirt. Ersterer hielt den dabei sich bildenden Körper  $C_3H_7NO_2$  für Alanin, die Letzteren zeigten aber durch die Darstellung der Platinverbindung und die Möglichkeit der Umwandlung in Kreatin, dass derselbe Sarkosin ist. Die Zusetzung selbst drückten Schultzen sowohl wie Strecker und Rosengarten durch das Schema:



aus, wonach also ausser dem Sarkosin noch Ameisensäure, Methylamin und Kohlensäure entstehen.

Aus Theobromin haben Röchleder und Hlasiwetz mittelst Chlor ebenfalls Amalinsäure und Methylamin erhalten, und Glasson<sup>3</sup> konnte durch Einwirkung von Bleisuperoxyd und Schwefelsäure keine bestimmten Producte isoliren.

Wir haben nun versucht, durch das Studium neuer Reactionen des Caffeïns und Theobromins, deren Zersetzungsproducte besser kennen zu lernen.

Die Einwirkung von Säuren bei höherer Temperatur, die zuerst versucht worden war, ergab nichts, was überraschend genug ist, als das Caffeïn nur eine sehr schwache Basis darstellt; es veränderte sich gar nicht beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre, und auch von verdünnter oder concentrirter Schwefelsäure wird es bei 200° nicht merklich angegriffen, und nicht im geringsten verkohlt.

### Oxydation des Caffeïns mit Chromsäure.

Chromsäure für sich oder als gewöhnliche Chromsäuremischung angewandt wirkt im Laufe von ein paar Stunden bei Siedehitze auf Caffeïn ein.

Gewöhnlich wurden Portionen von 30 Grm. Caffeïn mit 42·7 Grm. chromsaurem Kalium, 56·2 Grm. concentrirter Schwefelsäure und etwa  $\frac{1}{2}$  Liter Wasser in einem Kolben am Sandbade durch 4—6 Stunden gekocht. Kochen in einer Retorte ist nicht nothwendig, da das übergehende Wasser kaum sauer reagirt, und ausser ziemlich viel Kohlensäure nur kleine Spuren von Ameisensäure entweichen. Nach der angegebenen Zeit ist

<sup>1</sup> Chem. Centr. 1868, 497.

<sup>2</sup> Liebig's Ann. 157, 1.

<sup>3</sup> Liebig's Annalen 60, 335.

alle Chromsäure verbraucht und die Flüssigkeit dunkelgrün. Die Menge des Chromates ist bei den zahlreichen Versuchen vielfach variirt worden; die oben angegebene Menge entspricht 3 Atomen Sauerstoff auf 1 Molekül Caffein; Schwefelsäure ist nur soviel angewandt worden, als zur Bildung von Chromalaun nöthig ist, um die Einwirkung der freien Säure auf die Spaltungsproducte zu verhüten. Nimmt man die angegebene Menge Chromsäure so ist nach 4—6 stündigem Kochen kein unzersetztes Caffein mehr vorhanden; nimmt man nur 2 Atome Sauerstoff so scheidet sich auch nach längerem Kochen, nach dem Abkühlen eine Portion Caffein als seidenglänzende Krystallwolle ab. Nimmt man dann das so erhaltene und abgesaugte Caffein und kocht es nochmals mit der Chromsäuremischung, die dem dritten Sauerstoffatom entspricht, so wird das Caffein weiter oxydirt, die Chromsäuremischung aber nicht völlig verbraucht. Auch reine Chromsäure ist statt der Chromsäuremischung einige Male angewandt worden, aber es hat sich daraus keinerlei Vortheil für die Abscheidung der Zersetzungsproducte ergeben.

Nach dem Erkalten findet man auf der Flüssigkeit, die durch das Kochen im offenen Kolben merklich eingeeengt ist, eine eischoellenartige Decke von grossen dünnen glänzenden Krystallblättern, die nach dem Abfiltriren und Waschen mit kaltem Wasser sofort farblos und seidenglänzend werden. Diese Substanz ist Cholestrophan.

Ein beträchtlicherer Theil bleibt in dem Filtrat gelöst, und kann daraus durch Ausschütteln mit Aether erhalten werden, jedoch muss man das Ausschütteln mit frischem Aether oft vornehmen, um das Cholestrophan vollständig zu gewinnen. Bei einigen Darstellungen ist 12—16—20mal ausgeschüttelt worden, wobei die letzten Aetherportionen zwar nur mehr wenig aber doch noch etwas Substanz enthielten, so dass ein völlig quantitatives Abtrennen sich dadurch wohl kaum erreichen lässt. Die Destillationsrückstände sind farblos, erstarren bis auf den letzten Tropfen zu einem schneeweissen, aus glänzenden Blättchen bestehenden Aggregat, welches nach einigem Stehen mitunter eine Rosafarbe annimmt, die aber beim Umkrystallisiren vollständig verschwindet. In ein paar Fällen, in denen die Ausschüttelungen möglichst forcirt worden sind, wurden die erhalte-

nen Rückstände mit dem von sich selbst abgeschiedenen Cholestrophan vereinigt, getrocknet und gewogen.

So gaben z. B.

1. 20 Grm. Caffein <sup>1</sup> 6·6 Grm. Cholestrophan oder **36·1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>**.
2. 20 Grm. Caffein 13 Stunden lang gekocht gaben 6·5 Grm. Cholestrophan oder **35·4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>**.
3. 30 Grm. Caffein mit 60 Grm. chromsaurem Kalium und 87 Grm. Schwefelsäure 6 Stunden gekocht gaben 1·5 Grm. obenauf schwimmendes und 10·0 Grm. ausgeschütteltes, zusammen 11·5 Grm. Cholestrophan oder auf krystallwasserfreies Caffein bezogen **41·8<sup>0</sup>/<sub>0</sub>**.

Diese Quantitäten Cholestrophan sind zwar von der theoretischen Ausbeute noch entfernt, aber sie zeigen doch im Vergleich mit den von Stenhouse erhaltenen 5—6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, dass dasselbe bei der Chromsäureoxydation nicht als nebensächliches, sondern als Hauptproduct erhalten wird.

### Cholestrophan.

Da wir zum ersten Male so grosse Mengen von Cholestrophan erhalten haben, können wir die Angaben darüber vervollständigen und zwar zunächst in der Richtung seine Natur sicher festzustellen.

Das Cholestrophan löst sich mässig in kaltem, sehr leicht in heissem Wasser.

9·3518 Grm. bei 20° C. gesättigter Lösung hinterliessen im Vacuum über Schwefelsäure 0·1718 Grm. Cholestrophan. Also lösen 100 Theile Wasser von 20° C. 1·87 Grm. Cholestrophan, oder 1 Theil Cholestrophan löst sich in 53·4 Theilen Wasser.

Die ältere Angabe von Stenhouse, dass sich 1 Theil Cholestrophan in 3 Theilen kaltem Wasser löse, ist demnach zu corrigiren.

Auch in Alkohol und Aether ist das Cholestrophan löslich.

Der Schmelzpunkt im Capillarrohre bestimmt, lag bei 145° C., der Erstarrungspunkt bei 141° C. Beim Erkalten der heissen Lösungen erhält man prachtvolle Krystallisationen, oft dünne Tafeln von reiner Rhombenform oder 2—3 Quadrat-

---

<sup>1</sup> Das Caffein als krystallwasserhältiges gewogen.

Centimeter grosse klare Blätter, die unter verschiedenen Winkeln gegeneinandergestellt und verwachsen ein grossmaschiges Fachwerk bilden. Schon durch einmalige Umkrystallisation gelingt es den Körper rein zu erhalten.

Kühlt man eine concentrirte Lösung rasch und unter Umrühren ab, so bildet sich ein Brei von sehr dünnen zarten fettbis seidenglänzenden Blättchen, die viel Ähnlichkeit mit festen Fettsäuren, oder noch mehr mit Cholesterin haben, wie das schon Rochleder hervorgehoben und darauf hin den Namen Cholestrophan gebildet hat.

#### Analysen.

1. 0·3081 Gr. mit Kupferoxyd im Schiffchen verbrannt gaben 0·1238 Wasser.
2. 0·2017 Gr. gaben 0·3113 Gr. Kohlensäure und 0·0783 Gr. Wasser.
3. 0·2812 Gr. mit Natronkalk verbrannt neutralisirten 7·6 CC. Säure von 1 CC. = 0·05478 Grm. Stickstoff.
4. 0·4362 Grm. mit Natronkalk verbrannt neutralisirten 11·7 CC. derselben Säure.

	Cholestrophan- Bimethylparabansäure $C_5H_6N_2O_3$	Gefunden			
		1.	2.	3.	4.
C . . . . .	42·25	—	—	—	42·09
H . . . . .	4·23	4·74	—	—	4·31
N . . . . .	19·72	—	19·48	19·34	—
O . . . . .	33·80	—	—	—	—

#### Einwirkung von Alkalien auf Cholestrophan.

Wird die gewöhnliche einfache Parabansäure mit wässrigen Alkalien zusammengebracht, so entstehen bekanntlich die Salze der um 1 Mol. Wasser reicheren Oxalursäure.

Wir haben nun untersucht, wie sich in dieser Beziehung das gewöhnlich als Dimethylparabansäure betrachtete Cholestrophan verhält, und gefunden, dass dieses damit keineswegs correspondirend eine Dimethyloxalursäure gibt, sondern dass es vielmehr sehr leicht und glatt in Oxalsäure und Dimethylharnstoff gespalten wird.

Versetzt man die wässrige, nicht zu verdünnte Cholestrophanlösung mit Kali oder Natronlauge und mit Alkohol, so erhält



Es lag nun noch nahe, den methylyrten Harnstoff kennen zu lernen, den sich neben dem Oxalat bildet.

Zu oben erwähntem Zwecke wurden mehrere Gramm Cholestrophan wieder mit Kalilauge und Alkohol versetzt, gelinde erwärmt, das Filtrat eingedampft, mit warmem absoluten Alkohol zur völligen Abscheidung der letzten Reste des Oxalates ausgezogen und eingedampft. Nach sehr starkem Einengen erhielten wir lange farblose spiessförmige Kystalle, die dem gewöhnlichen Harnstoff nicht unähnlich waren; sie wurden abgepresst und über Schwefelsäure getrocknet.

#### Stickstoffbestimmung.

0·2425 Grm. gaben mit Natronkalk verbrannt Ammoniak, das 10·4 CC. Säure neutralisirte wovon, 10 CC. = 0·07208 Grm. Stickstoff.

oder:

<u>gefunden</u>	<u>für Dimethylharnstoff berechnet</u>
30·93% Stickstoff	31·8% Stickstoff

Der Schmelzpunkt lag zwischen 97° und 100° C., der Erstarrungspunkt bei 96° C. Wurtz<sup>1</sup> gibt für den von ihm aus Cyansäure-Methyläther bei Einwirkung von Wasser synthetisch erhaltenen (symmetrischen) Dimethylharnstoff den Schmelzpunkt 99·5° C. an.

Schliesslich haben wir noch verlässlicher die Natur des vorliegenden Harnstoffes als symmetrischen nachgewiesen, als es durch blosses Zusammenfallen der Schmelzpunkte möglich ist. Es wurde neuerdings eine Portion Cholestrophan gespalten, und der erhaltene Harnstoff mit Barytwasser im zugeschmolzenen Rohre auf 100° C. erhitzt, dann die Flüssigkeit im Kölbchen gekocht, die entweichenden alkalischen Dämpfe in Salzsäure aufgefangen, und ein Platinsalz dargestellt. Bei gleicher Vertheilung der zwei Methyle auf beide Stickstoffatome konnte nur Methylamin und weder Ammoniak noch Dimethylamin entstehen. Das Platinsalz bildete glänzende gelbe Schuppen, die unter dem Mikroskope ganz gleichförmig erschienen.

#### Platinbestimmung.

0·3704 Grm. gaben 0·1536 Grm. Platin.

<sup>1</sup> Gmelin-Krant, Suppl. I, 47

Methylaminplatinsalz berechnet

Gefunden

41·6% Platin

41·47% Platin

Darnach ist der erhaltene Harnstoff symmetrischer Dimethylharnstoff und das Cholestrophan ist die Oxalylverbindung davon.

Damit ist eines der Spaltungsproducte des Caffëins, das in reichlicher Menge entsteht, festgestellt. Es bleibt noch zu untersuchen, was in der grünen Chrommischung nach dem Ausschütteln mit Aether noch vorhanden ist; wir werden dieses in einer späteren Arbeit beschreiben, und gehen nun zu dem, dem Cholestrophan correspondirenden aus Theobromin zu erhaltenden Körper, über.

### Oxydation des Theobromins durch Chromsäure.

Das angewandte Theobromin war käuflich und aus Schuchardt's Fabrik bezogen. Um seine Reinheit zu constatiren, wurde eine Quantität in viel heissem Wasser gelöst und der beim Erkalten als weisses Krystallpulver sich abscheidende Theil A getrennt von dem durch Eindampfen der wässerigen Mutterlauge auskrystallisirenden Antheil B analysirt.

Die Analysen wollen wir hier mittheilen, da die bisherigen Analysen des Theobromins (siehe Gmelin's Handbuch, Band VI, pag. 373) einiges zu wünschen übrig lassen.

#### Analysen.

1. Von A gaben 0·2577 Grm. bei 100° getrockneter Substanz 0·4395 Grm. Kohlensäure und 0·1072 Grm. Wasser.
2. 0·2425 Grm. derselben Substanz lieferten mit Natronkalk verbrannt Ammoniak, welches 10·6 CC. Säure (1 CC. = 0·0721 N) neutralisirte.
3. Von B gaben 0·2559 Grm. bei 100° C. getrocknet 0·4389 Grm. Kohlensäure und 0·1059 Grm. Wasser.
4. Von derselben Substanz neutralisirten 0·1914 Grm. verbrannt 14·9 CC. Säure (1 CC. = 0·00388 Grm. N).

	Theobromin $C_7H_8N_4O_3$	Gefunden			
	berechnet	1.	2.	3.	4.
C . . . . .	46·67	46·54	—	46·78	—
H . . . . .	4·44	4·61	—	4·61	—
N . . . . .	31·11	—	31·51	—	30·19
O . . . . .	17·78	—	—	—	—



Dieses käufliche Theobromin war daher vorzüglich rein. Es wurde in kleinen Portionen in derselben Weise wie das Caffein mit der Chromsäuremischung oxydirt. Die Oxydation erfolgt bedeutend langsamer, daher das Kochen längere Zeit als bei Caffein fortgesetzt werden muss. Kocht man dabei am Rückflusskühler, so beobachtet man im Kühlrohr zarte krystallinische Krusten einer flüchtigen Substanz, welche aber nicht identisch mit der im Folgenden zu beschreibenden Methylparabansäure ist. Folgendes Verhältniss gab ein befriedigendes Resultat:

6·5 Grm. Theobromin wurden mit 12 Grm. Kaliumbichromat 14 Grm. concentrirter Schwefelsäure und  $\frac{1}{4}$  Liter Wasser 16—20 Stunden gekocht. Nach dieser Zeit scheidet sich beim Erkalten eine kleine Menge eines weissen Pulvers ab, das unangegriffenes Theobromin zu sein scheint. Eine Krystallhaut schwimmt oben nicht wie bei Caffein, schüttelt man aber die grüne Flüssigkeit mit erneuertem Aether und destillirt den Aether ab, so bleibt eine schneeweisse Krystallmasse, die sich in Wasser löst, und daraus in wasserklaren Prismen bis auf den letzten Tropfen auskrystallisirt.

Diese Substanz ist die dem Cholestrophan homologe Monomethylparabansäure.

### Monomethylparabansäure.

Bevor wir hierüber unsere Angaben machen, sei kurz des bisher bekannten Auftretens der Monomethylparabansäure gedacht.

Dessaignes<sup>1</sup> erhielt aus Kreatinin einen Körper  $C_4H_4N_2O_3$  den er nicht weiter untersuchte und der namenlos blieb, bis Strecker<sup>2</sup> dessen Beziehungen zu der einfachen Parabansäure hervorhob. Neuestens hat H. B. Hill<sup>3</sup> durch Oxydation seiner Methylharnsäure mit Salpetersäure von 1·30 Sp. G. Methylparabansäure erhalten, und einige Eigenschaften derselben angegeben.

### Analysen.

1. 0·2072 Grm. gaben 0·2858 Grm. Kohlensäure und 0·0695 Grm. Wasser.

<sup>1</sup> Liebig's Ann. 97, 343.

<sup>2</sup> Dasselbe 118, 164.

<sup>3</sup> Ber. chem. Ges. 9, 1093.

2. 0·3302 Grm. gaben mit Natronkalk verbrannt 0·06674 Grm. Stickstoff als Ammoniak.

	Monomethylparabansäure $C_4H_4N_2O_3$	Gefunden	
		1.	2.
C .....	37·50	37·59	—
H .....	3·12	3·23	—
N .....	21·87	—	20·21
O .....	—	—	—

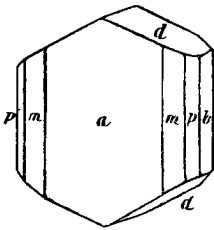
Die Säure ist in heissem Wasser leicht löslich, krystallisirt daraus beim Abkühlen, und verflüchtigt sich mit Wasserdämpfen nicht. Den Schmelzpunkt fanden wir bei 148° den Erstarrungspunkt bei 101° C. Hill gibt als Schmelzpunkt 149·5° C. an.

Die Substanz sublimirt bei geringer Erwärmung ohne jede Verkohlung.

Einige der grossen Krystalle haben wir Herrn Prof. Rumpf gegeben, da sie sich aber für krystallographische Messungen wegen der matten Flächen wenig geeignet erwiesen, wurden diese nochmals umkrystallisirt, dabei jedoch wegen der geringen Menge an Material nur glasglänzende Nadeln erhalten.

Über die zuerst erhaltenen dickeren Säulen hatte Prof. Rumpf die Güte folgende Mittheilung zu machen, die sich aber nur auf die Beobachtungen an einem Individuum bezieht.

Fig. 1.

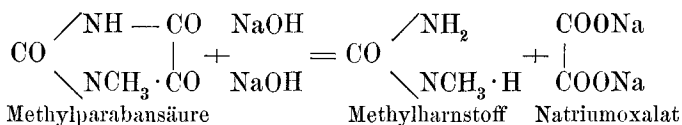


„Die Krystalle zeigen die beistehende Form. Sie gehören wahrscheinlich dem rhombischen Systeme an, entwickeln in der Säulenzone zwei Prismen  $m$  und  $p$ , und die beiden Pinakoide  $a$  und  $b$ ; als Abgrenzung erscheint ein Brachydoma  $d$ . Es ist weiters eine Spaltbarkeit nach dem Brachypinakoid  $b$  constatirt, ferner, dass die I. optische Mittellinie mit der Zonen-

achse zusammenfällt, und dass die Ebene der optischen Achsen entweder in dem makrodiagonalen oder brachydiagonalen Hauptschnitte liegt.“

Die Monomethylparabansäure zeigt gegenüber Alkalien und Barytwasser dasselbe Verhalten wie Cholestrophan, d. h. Abscheidung von Oxalat und Bildung eines Harnstoffes. Die Zer-

setzung findet gleichfalls schon bei gelindem oder ohne Erwärmen statt und verläuft quantitativ, wie der folgende Titrirversuch beweist, der die für die Gleichung



erforderliche Zahl liefert.

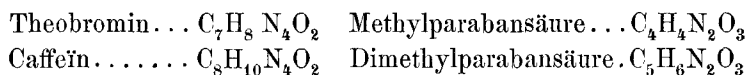
0·2535 Grm. reiner Prismen wurden in 20 CC. titrirter Natronlauge (wovon 10 CC. = 0·0859 Grm. Na<sub>2</sub>O) gelöst, fünf Minuten gelinde erwärmt und zurücktitrirt, wobei 14·4 CC. Lauge (= 0·12377 Grm. Na<sub>2</sub>O) sich durch die abgespaltene Säure verbraucht zeigten oder in Prozenten:

Nach obiger Gleichung berechnet	Verbraucht
Na <sub>2</sub> O . . . . 48·44%	Na <sub>2</sub> O . . . . 48·82%

Die Ausbeute aus dem Theobromin ist beträchtlich, und mindestens ebenso gross, als die an Dimethylparabansäure aus Caffein.

Aus 2 Grm. Theobromin wurden 0·778 Grm. rohe Methylparabansäure = 38·9% erhalten.

Wir sind also bisher dahin gekommen, zu zeigen, dass aus Caffein die dimethylirte, aus Theobromin die einfach methylirte Parabansäure bei der Oxydation sich bilden. Da sich die Homologie der beiden Pflanzenstoffe in den bisher beschriebenen Oxydationsproducten wieder findet:



respective das Methyl, um welches das Caffein mehr enthält bereits untergebracht ist, so ist zu erwarten, dass der Rest der Basen von C<sub>3</sub> und N<sub>2</sub> auch bei beiden in derselben Form auftritt. Darüber werden wir nächstens Bericht erstatten.

Graz, im Jänner 1881.