

# Studien über Caffein und Theobromin.

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

## III. Abhandlung.\*

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Februar 1882.)

### Einwirkung von Brom und Wasser auf Caffein.

Beim Übergießen von Caffein mit Brom hat O. Schultzen<sup>1</sup> sein Monobromthein erhalten, über das dann später von E. Fischer,<sup>2</sup> der es als Ausgangspunkt seiner Präparate benützte, weitere Angaben gemacht worden sind. In beiden Fällen ist dabei ausdrücklich von trockenem Brom die Rede, eine oxydirende Einwirkung daher ausgeschlossen und auch nicht beabsichtigt. Niemals aber ist das Bromcaffein das erste Product der Einwirkung, es entsteht vielmehr, wie schon Schultzen für seine Versuchsbedingungen angegeben, und leicht zu constatiren ist, zunächst ein ziegelrother oder richtiger orangerother Brei. Es ist unschwer zu vermuthen, dass dasselbe ein Additionsproduct des Caffeins sei, und da es immer zuerst entsteht, mag man mit oder ohne Wasser, mit dem oder jenem Lösungsmittel operiren, so haben wir die Zusammensetzung gelegentlich festgestellt.

Eine chloroformige Lösung von Caffein wurde mit kaltem Brom so lange versetzt, bis sich eine reichliche Menge dieses orangerother Niederschlages gebildet hatte, der Niederschlag filtrirt, abgepresst und zur Entfernung des überschüssigen Broms mehrere Wochen lang unter einem mit Kalk beschickten Exsiccator stehen gelassen. Nach dieser Zeit hat man ein orangerotheres nicht

---

\* Die I. Abhandlung siehe in diesen Sitzungsberichten, Band 83, II. Abth., Jänner 1881, pag. 262, oder Monatshefte für Chemie, Band II, pag. 87; die II. Abhandlung in den Sitzungsberichten Band 83, II. Abth., Februar 1881, pag. 421, oder Monatshefte für Chemie, Band II, pag. 126.

<sup>1</sup> Chemisches Centralblatt 1868, pag. 499.

<sup>2</sup> Ber. d. chem. Gesellschaft, Berlin 1881, pag. 637.

krystallinisches Pulver, das immer noch leicht nach Brom riecht, und sich etwas in Wasser mit gelber Farbe löst. Mit Natronlauge betropft, wird es zu einem weissen Filz von Caffèinnadeln. Die wässrige Lösung färbt sich mit Jodkaliumstärkekleister stark blau und gibt mit Silbernitrat reichlichen Niederschlag von Bromsilber.

0·3686 Grm. mit Kalk geglüht, gaben 0·3299 Ag Br und 0·0399 Ag entsprechend 0·1699 Brom oder 46·09% Brom.

Ein Körper von der Formel  $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot Br_2$ , d. h. ein Additionsproduct von 1 Mol. Caffèin und 1 Mol. Brom verlangt 45·20% Brom.

Im Übrigen haben wir das Caffèin nicht mit trockenem Brom, sondern immer mit einem Gemisch von Brom und Wasser behandelt, wobei, wie wir sahen, sich bald Oxydationswirkungen einstellen, sobald man gleichzeitig höhere Temperatur anwendet. Wir haben eine lange Reihe von Versuchen dem Bemühen gewidmet, jene Brommenge auszumitteln, unter deren Einfluss sich eine möglichst glatte Reaction abspielt. Aber es war nicht möglich, ein solches Verhältniss aufzufinden, die Reaction verläuft nicht glatt, wenigstens nicht unter den eingehaltenen Bedingungen und unterscheidet sich dadurch sehr unvortheilhaft von der früher studirten Einwirkung der Chromsäuremischung.

Schliesst man in ein Glasrohr oder in eine Druckflasche Caffèin, Brom und Wasser ein, und erhitzt im Wasserbade, so verschwindet das zuerst entstehende Caffèindibromid nach ein oder mehreren Stunden, die Flüssigkeit entfärbt sich und man erhält einen wollig flockigen aus feinen, weissen, nicht glänzenden Nadeln bestehenden Niederschlag von Monobromcaffèin, dessen Menge sich namentlich beim Erkalten noch vermehrt. Das Filtrat davon ist stark sauer und farblos.

Bei den folgenden Versuchen wurde die Menge des Bromcaffèins bestimmt, die man mit steigendem Bromzusatze erhielt, indem erst 2, dann 3, dann 4, dann 6 Atome Brom auf 1 Mol. Caffèin genommen, sonst aber mit dem Wasserzusatze und Erhitzen gleich verfahren wurde. Nach völliger Entfärbung und Öffnen der Flasche wurde der Niederschlag abfiltrirt, getrocknet und gewogen.

Versuch 1. 10 Grm. krystallisiertes Caffein mit 8·64 Grm. Brom, entsprechend 2 Atomen und etwa 200 CC Wasser werden in der Druckflasche im Wasserbade bis zur Entfärbung erhitzt. Der getrocknete Niederschlag wiegt 1·4015 Grm., beträgt also 14·0 Procent vom angewandten Caffein.

Versuch 2. 10 Grm. Caffein mit 11·3 Grm. entsprechend 3 Atomen Brom in gleicher Weise behandelt. Der über Schwefelsäure getrocknete Niederschlag wiegt 2·5 Grm., beträgt also 25 Procent des Caffeins.

Versuch 3. 10 Grm. Caffein mit 15·1 Grm. Brom, entsprechend 4 Atomen. Entfärbung nach 3—4 Stunden. Der über Schwefelsäure getrocknete Niederschlag wiegt 2·44 Grm., entsprechend 14·4 Procent des Caffeins.

Versuch 4. 10 Grm. Caffein werden mit 24·05 Grm. Brom entsprechend 6 Atomen und Wasser von Mittag bis Abend erhitzt. Dann klare, gelbliche Flüssigkeit ohne Ausscheidung.

Man hat also bei Anwendung:

von 2 At. Brom eine Ausbeute v.	14 Proc. an rohem Bromcaffein,
„ 3 „ „ „ „ „	25 „ „ „ „
„ 4 „ „ „ „ „	24·4 „ „ „ „
„ 6 „ „ „ „ „	0 „ „ „ „

Dem erhaltenen rohen Bromcaffein haftet häufig noch unverändertes Caffein hartnäckig an, wenn man nur 2 oder 3 Atome Brom genommen hat. Durch Auskochen mit Wasser kann man das Caffein entfernen, denn beim Bromcaffein ist der Unterschied in der Löslichkeit zwischen heissem und kaltem Wasser geringer.

Man sieht aus den vorstehenden Zahlen, dass von einer glatten Reaction zwischen Brom, Wasser und Caffein nicht die Rede ist, denn während 2 Atome Brom bereits das Maximum von Bromcaffein geben könnten, steigt die sich bildende Menge davon bis zur Anwendung von 3 Atomen und nimmt dann wieder ab, so dass bei 6 Atomen Brom gar nichts mehr davon vorhanden ist. Also noch bevor etwa  $\frac{1}{6}$  des Caffeins in Bromcaffein verwandelt wird, geht die substituierende Wirkung des Broms in eine oxydirende über, und mehr als etwa  $\frac{1}{6}$  des Caffeins kann auf diese Weise gar nicht bromirt werden. Zu dieser Zeit, d. h. nachdem 3 Atome Brom verbraucht worden sind, ist aber 1. einerseits noch

unangegriffenes Caffein vorhanden und anderseits sind 2. bereits Körper vorhanden, die als Producte der Oxydation aufzufassen sind; denn wenn man zu dem Filtrate vom Versuch 1 noch 1 Atom Brom setzt, entsteht wieder orangerothe Fällung des Additionsproductes, beim Erhitzen Entfärbung unter Bildung von Bromcaffein. Und auch das Filtrat davon wird von Brom nochmals orange gefällt.

Aus den Aufzeichnungen über die ausser und neben dem Bromcaffein gebildeten Körper sei noch Folgendes mitgetheilt.

Einwirkung von 2 Atomen Brom und Wasser. Bei der Einwirkung von zwei Atomen Brom ist in der Röhre der Druck unerheblich; das ausgeschiedene Bromcaffein enthält noch Caffein, und auch im Filtrat ist noch Caffein als Hydrobromat enthalten. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und auf 500 CC. gebracht. In 20 CC. davon wird der Gehalt an Bromwasserstoff ausfiltrirt, er entspricht für die gesammten 500 CC. einem Gehalt von 6.249 Grm. Brom. Andere 20 CC werden mit Kali neutralisirt, geglüht, das Brom mit Silber gefällt und vom gleichzeitig vorhandenen Cyansilber getrennt; man erhält für alle 500 CC. einen Gehalt von 8.11 Grm. Brom. Daher sind 1.86 Grm. Brom in der Flüssigkeit nicht als Bromwasserstoff. In den abfiltrirten 1.40 Grm. Bromcaffein sind 0.41 Grm. Brom, dies gibt zusammen mit den 8.11 Grm. Brom des Filtrates 8.52 Grm., d. h. die angewandte Menge (8.64 Grm.) wieder.

Sieht man von den kleinen Mengen Bromcaffein, die noch in Filtrate sein konnten, ab, so kann man aus dem Vorstehenden entnehmen, mit welchem Antheil das in Action gesetzte Brommolekül auf das Caffeinmolekül bromirend, und mit welchem es gleichzeitig oxydirend gewirkt hat; für die Bromirung sind  $0.41 + 0.41 = 0.82$  Grm. oder 9.5 Procent des ganzen Broms, zur Oxydation sind hingegen 90.5 Procente Brom verwendet worden.

Einwirkung von 3 Atomen Brom und Wasser. Dabei ist höherer Druck in der Röhre von Kohlensäure. Das ausgeschiedene Bromcaffein ist dichter und enthält sandige, weisse Körner, die mit Barytwasser dunkelviolett, mit Ammoniak roth werden und Amalinsäure sind. Beide Körper kann man durch

Äther vollständig trennen, worin das Bromcaffein leicht, die Amalinsäure nicht löslich ist.

Hat man von dem amalinsäurehaltigen Bromcaffein abfiltrirt, so bewirkt Reiben mit einem Glasstabe in dem klaren Filtrat Trübung und Streifen an der Glaswand und bald scheidet sich noch reichlich weitere Amalinsäure als schweres Krystallmehl ab. Das Filtrat von der Amalinsäure eingeengt, und mit Äther ausgeschüttelt, gibt reichlich eine Substanz ab, die nach dem Abdestilliren des Äthers und Umkrystallisiren aus heissem Wasser zwar in dünnen, spießsähnlichen Blättchen krystallisirt, aber bei 149 bis 150°C. schmilzt, bei 145 erstarrt, die früher beschriebene Reaction<sup>1</sup> mit Chlorcalcium und Bleiacetat gibt und die daher Cholestrophan ist.

Einwirkung von 4 Atomen Brom und Wasser. Das nach dem Erkalten abgeschiedene Bromcaffein beträgt circa noch ebensoviel als bei Anwendung von nur 3 Atomen Brom, aber das Stadium der Amalinsäurebildung ist schon überschritten, es ist davon nichts mehr zu finden. Das stark saure Filtrat eingeengt, scheidet grosse Tafeln von Cholestrophan aus; um dasselbe von den noch übrigen Körpern zu trennen, wird das ganze acht Mal mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der vereinigten Ätherauszüge aus Wasser umkrystallisirt gibt mehrere Gramme Cholestrophans, und daneben, in feinen weissen Körnern, die sich mikroskopisch in Nadelbündel auflösen, eine sehr kleine Menge einer zweiten, unbekanntes Substanz.

Die mit Äther acht Mal ausgeschüttelte Flüssigkeit gibt abgedampft noch einen nennenswerthen Rückstand, in dem neben dem Rest von Cholestrophan nur noch Methylamin aufgefunden wurde.<sup>2</sup>

Bei Einwirkung von 6 Atomen Brom fehlt das Bromcaffein schon vollständig; im übrigen sind keine andern Körper

---

<sup>1</sup> Andreasch, Diese Sitzungsberichte. Bd. 83. II. Abth. April 1881 oder Monatshefte f. Chemie, Bd. 2, pag. 276.

<sup>2</sup> Das Methylamin ist dabei in Form eines nicht beschriebenen, prachtvoll schönen Platinsalzes erhalten worden. Die ausgeschüttelte abgedampfte Flüssigkeit wurde zwar vor dem Platinchloridzusatz mit Salzsäure abgedampft, um die HBr zu verjagen, aber doch ist neben dem charakteristischen gelben Methylaminplatinsalz ein zweites in lebhaft glänzenden zimmerrothen

als vorher gefunden worden. Nur wurde noch constatirt, dass das abgepresste und abdestillirte Metthylamin frei von Ammoniak ist: gefunden 41·81% Pt, berechnet 41·6% Pt.

Zur weiteren Beschreibung des Bromcaffeins.

Bestätigung der für das Bromcaffein angegebenen Zusammensetzung fehlt in der Literatur. Für die im Folgenden mitgetheilten Analysen ist das Material gelegentlich der vorstehenden Versuche gewonnen und in verschiedener Weise gereinigt worden.

1. 0·3445 Grm. mit kohlen-saurem Kali nach der Art von Schiff verschmolzen, in Salpetersäure gelöst u. s. w., gaben nach Abtrennung des Cyansilbers mittelst der Methode von Neubauer-Kerner 0·2145 Ag Br und 0·018 Grm. metallisches Silber.
2. 0·4797 Grm. (bei 100° getrocknet) gaben 0·6156 CO<sub>2</sub> und 0·1579 Wasser.
3. 0·3710 Grm. bei 100° getrocknet, gaben mit Natronkalk verbrannt Ammoniak, das 19 CC Säure (à 1 CC = 3·88 mg. N) neutralisirte.
4. 0·267 Grm. bei 100° getrocknet gaben mit Natronkalk verbrannt Ammoniak, das 13·8 CC obiger Säure neutralisirte.
5. 0·4218 Grm. bei 100° getrocknet, gaben 0·5514 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·1333 Grm. Wasser.
6. 0·3565 Grm. gaben 0·4602 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·1103 Grm. Wasser.

Die über Schwefelsäure getrocknete Substanz gibt bei 100° nichts mehr ab. Die Substanz von Analyse 1 (Einw. von 4 Atomen Brom) ist in starker Essigsäure gelöst und durch Eingiessen in ammoniakhaltiges Wasser ausgefällt, dann zwei Mal aus heissem Alkohol umkrystallisirt worden.

---

Krystallen erhalten worden. Es hatte die Zusammensetzung eines Methylaminchlorhydrat-Platinbromids  $(\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{HCl})_2 \text{PtBr}_4$ .

Analysen:

1. 0·4767 Grm. gaben 0·1450 Grm. Platin oder 30·42%, berechnet sind 30·23% Platin.
2. 0·5910 Grm. mit kohlen-saurem Kali nach Schiff verschmolzen u. s. w. gaben 0·9250 Grm. eines Gemenges von Br Ag + Cl Ag; nach der Rechnung müssen 0·940 Grm. Halogensilber entstehen.

Die Substanz von 2 rührt her von der Einwirkung von 3 Atomen Brom und ist ein Mal aus heissem Wasser umkrystallisirt worden.

Die Substanzen von 3 und 4 rühren her von der Einwirkung von 4 Atomen Brom; bei Analyse 3 ist die Substanz nur gewaschen, nicht umkrystallisirt, bei Analyse 4 ist dieselbe Substanz aus heissem Wasser umkrystallisirt und das genommen worden, was sich durch starkes Einengen der Mutterlauge ausschied.

Substanz 5 und 6 rühren her von der Einwirkung von 3 Atomen Brom. Beide sind aus heissem Weingeist umkrystallisirt worden, 5 ist direct, 6 nachdem es mit Wasser ausgekocht worden war, um noch Spuren von Caffeïn zu entfernen, analysirt worden.

Bromcaffein $C_8H_9BrN_4O_2$	G e f u n d e n					
	1	2	3	4	5	6
C . . . . 35·16 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	—	35·00	—	—	35·65	35·20
H . . . . 3·30 „	—	3·65	—	—	3·51	3·44
Br . . . . 29·30 „	30·28	—	—	—	—	—
N . . . . 20·51 „	—	—	19·87	20·05	—	—
O . . . . 11·72 „	—	—	—	—	—	—

Das Bromcaffein löst sich wenig in kaltem, leichter in heissem Wasser oder heissem Alkohol. Starke Säuren lösen es auf, am leichtesten wird es von Äther oder Chloroform aufgenommen. Petroleum löst nicht.

Silberoxyd mit Wasser und Bromcaffein gekocht, wirken nicht ein, hingegen wird durch Zinkstaub sehr leicht das Brom herausgeholt und Caffeïn regenerirt. Als Bromcaffein mit Wasser und Zinkstaub etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde am Wasserbade erhitzt worden waren, war sofort mit Silber fällbares Brom in Lösung. Nach dem Filtriren und Einengen erschien eine Krystallisation von Caffeïn, in welchem zur Controle des glatten Ablaufes eine Stickstoffbestimmung nach Will und Warrentropp gemacht wurde. Man fand 28·56 Procent Stickstoff, die Theorie will 28·86. Die Entbromung war also vollständig.

Graz, Jänner 1882.