

## Studien über Caffein und Theobromin.

Von **Rich. Maly** und **Rud. Andreasch** in Graz.

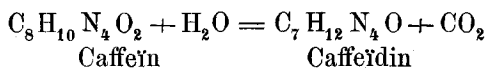
(V. Abhandlung.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Mai 1883.)

### Einwirkung verdünnter Alkalien auf das Caffein; Caffeidin-carbonsäure.

Die Einwirkung von Alkalien auf Caffein ist noch nicht systematisch untersucht worden; das was man bisher dabei erhalten hat, sind Zersetzungsproducte, die secundären Reactionen angehören. So hat Wurtz<sup>1</sup> 1850 gezeigt, dass sich aus Caffein beim Destilliren mit Kali direct Methylamin bildet, welches ein Jahr früher Rochleder gelegentlich der Chloreinwirkung aus Caffein erhalten hatte.

Mulder<sup>2</sup> behandelte mit Barytwasser und gab an, dass sich das Caffein beim Erwärmen damit in Alkohol, Cyansäure und Ameisensaures Ammon spalten sollte, wobei die Cyansäure weiter in Kohlensäure und Ammoniak zerfalle. Diese Angaben wurden von A. Strecker<sup>3</sup> als irrig erkannt, welcher die Baryteinwirkung besser untersuchte und dabei eine neue Base, das Caffeidin, entdeckte, für dass er die Bildungsgleichung:



<sup>1</sup> Compt. rend. **30**, 9. Durch Canstatt's Jahresbericht über die Fortschritte in der Pharm. Band **10**, 106.

<sup>2</sup> Annal. Chem. Pharm. **28**, 321.

<sup>3</sup> Annal. Chem. Pharm. **123**, 360.

aufstellte. Dabei entstanden jedoch beträchtliche Mengen von Nebenproducten, es entwichen Ammoniak und Methylamin und in der Mutterlauge des als Sulfat abgeschiedenen Caffeidins blieben noch andere nicht näher untersuchte Substanzen zurück. Unter diesen fand O. Schultzen<sup>1</sup>, wenn das Kochen mit Barytwasser sehr lange Zeit (60 Stunden) fortgesetzt worden war, Ameisensäure und einen Körper  $C_3H_7NO_2$ .

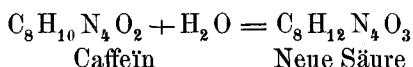
Letztere Substanz erkannten dann Rosengarten und Strecker<sup>2</sup> als Sarkosin und sie bestätigten die schon von Schultzen für die vollständige Zersetzung des Caffeins unter der andauernden Barytwirkung gegebene Gleichung:



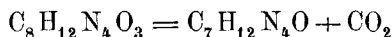
welche allerdings nicht durch quantitative Bestimmungen erhärtet ist.

So viel ist bisher über die Einwirkung starker Basen auf Caffein bekannt, aber wer einmal die Darstellung von Caffeidin nach Strecker oder Schultzen versucht, wird über die höchst geringe Ausbeute daran sehr unbefriedigt sein und erkennen, dass schon von Anfang an bei der Einwirkung des kochenden Barytwassers alle die zuletzt genannten Zerfallproducte auftreten.

Es ist uns bei Neuaufnahme der Untersuchung durch besonderes Masshalten in der Einwirkung der Alkalien und vornehmlich der Temperatur gelungen, die störende Bildung von Zersetzungsproducten zu vermeiden. Dabei hat sich ferner ergeben, dass auch das Caffeidin ein secundäres Product ist, dass vielmehr das Caffein bei gelinder Einwirkung der Alkalien zunächst fast vollständig unter Aufnahme von einem Molekül Wasser in eine neue Säure:



übergeht, welche dann erst für sich beim Kochen mit Wasser glatt in Caffeidin und Kohlensäure nach der Gleichung:



<sup>1</sup> Zeitschr. f. Chemie N. f. 3, 614, 1867.

<sup>2</sup> Annal. Chem. Pharm. 157, 1.

zerfällt, und die wir daher Caffeidincarbonsäure nennen wollen.

Man kann auf sehr einfache Art die Bildung einer Säure aus dem Caffein constatiren, denn die Säure ist so stark, dass ihre Alkalisalze neutral reagiren. Übergiesst man Caffein mit verdünnter Kali- oder Natronlauge und lässt in verschlossener Flasche bei gewöhnlicher Temperatur stehen, wobei man sich auch überzeugen kann, dass kein Sauerstoff absorbirt wird, so sieht man das für sich sehr schwer lösliche Caffein völlig oder bis auf ein paar stärkere Nadeln binnen mehreren Tagen verschwinden, und nun reicht ein geringer Säurezusatz aus, die neutrale Reaction herzustellen, während der grösste Theil des Alkali gebunden erscheint.

Beispielsweise sei folgender Titrirversuch angeführt:

15 Grm. krystallisirtes Caffein (Mol. = 212) wurden mit einer kalten Lösung von einem Äquivalent Kalihydrat (3·96 Grm.) 14 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wonach fast alles Caffein verschwunden war. Die Flüssigkeit reagirt noch alkalisch, wird aber auf Zusatz von 0·559 Grm. Schwefelsäure, welche 0·67 Grm. KOH äquivalent sind, neutral. Daher ist so viel Säure entstanden, als zum Neutralisiren von 3·96 minus 0·67 Grm. = 3·29 Grm. KOH nothwendig sind, oder 82·8% des Caffeins sind in eine einbasische Säure verwandelt worden. Ein kleiner Theil Caffein war unangegriffen geblieben und konnte aus der Lösung nach der Titrirung mittelst Chloroform ausgeschüttelt werden.

Die Darstellung der Caffeidincarbonsäure ist demnach ein sehr einfacher Process und besteht darin, das Caffein mit verdünnter Lauge stehen zu lassen, wobei man am besten thut, es als feinen Nadelbrei anzuwenden, indem man in heissem Wasser löst und rasch erkalten lässt.

Zum Brei setzt man dann die Alkalilösung, wobei Natron oder Kali die gleiche Wirkung austüben und ein mässiger Überschuss ohne Belang ist. Bei Mengen von etwa 15 Grm. ist binnen circa 14 Tagen alles oder nahezu alles Caffein verschwunden und die Flüssigkeit hat keine Spur von Methylamin- oder Ammoniakgeruch. Bei besonders sorgfältiger Arbeit ist die Temperatur nicht zu erhöhen; handelt es sich um Zeitgewinn, so kann die Säurebildung sehr beschleunigt werden, wenn man das in einem

verstopften Kolben befindliche Gemisch in Wasser von 30° C. stellt, stärkeres Erwärmen aber vermeidet. Man kommt dann leicht in ebensoviel Stunden zum Ziele, als man bei gewöhnlicher Zimmer-temperatur Tage braucht, aber geringer Methyamingeruch ist dann wohl immer schon bemerkbar.

Aus der erhaltenen Flüssigkeit kann man die Caffeïdincarbonensäure zunächst entweder als Kali- oder als Kupfersalz abscheiden.

1. Abscheidung als Kalisalz. Nach dem Neutralisiren mit verdünnter Schwefelsäure bringt man in einen Scheidetrichter und schüttelt mehrere Male die unangegriffenen Caffeïnreste mittelst Chloroform aus, filtrirt von etwelchen Flocken und verdunstet über Schwefelsäure im luftverdünnten Raume. Nachdem die Flüssigkeit nach wochenlangem Verdunsten dickflüssig geworden ist und sich Kaliumsulfat ausgeschieden hat, corrigirt man die wieder schwach alkalisch gewordene Reaction mit ein paar Tropfen verdünnter Schwefelsäure und behandelt zur Abscheidung des Kaliumsulfates mit starkem Alkohol, worin sich das organische Kalisalz leicht löst. Nach neuerlichem Verdunsten der alkoholischen Flüssigkeit im Vacuum hinterbleibt das caffeïdincarbonsaure Kalium als im Wasser und Alkohol leicht löslicher gelblicher, klarer Syrup, der auch nach dreimonatlichem Stehen unter der Luftpumpe nicht erstarrt war. Bei diesen Eigenschaften ist das Kalisalz (das Natronsalz wurde in gleicher Weise nicht abgeschieden) zur Analyse nicht geeignet, sondern muss erst in ein Salz eines schweren Metalles umgewandelt werden, wesshalb sich zur Gewinnung und Verarbeitung der Caffeïdincarbonensäure zweckmässiger von vorneherein

2. die Abscheidung als Kupfersalz empfiehlt, das als das am meisten charakteristische Salz bezeichnet werden muss. Dabei kommt man ohne monatlanges Abdunsten und sehr rasch zum Ziele. Man neutralisirt die ursprüngliche alkalische Lösung mit Essigsäure und versetzt nun, sich nicht um die Reste unveränderten Caffeïns kümmernd, mit einer Lösung von essigsaurem Kupfer, wobei sich die Flüssigkeit, ohne dass sofort ein Niederschlag entstände, dunkelgrün färbt. Erst nach etwa einer Viertelstunde, allenfalls beschleunigt durch Umrühren, beginnt die Ausscheidung des caffeïdincarbonsauren Kupfers als

fein krystallinischer, lebhaft himmelblauer Niederschlag, der sich noch eine zeitlang stark vermehrt. Wenn nach dem Absetzen die überstehende farblose Flüssigkeit sich mit essigsauerm Kupfer neuerdings grün färbt, fügt man noch davon hinzu und wiederholt dies, so lange noch Grünfärbung eintritt, vermeidet aber einen Überschuss von Kupferacetat, da das frisch gefällte caffeidincarbon-saure Kupfer darin nicht unlöslich ist und man Verlust erleiden würde.

Durch Abfiltriren und Auswaschen wird das Kupfersalz sofort rein erhalten; man kann es übrigens auch in verdünntem Ammoniak lösen und mit Essigsäure wieder ausfällen. Aus dem Filtrat vom Kupfersalz erhält man beim Abdampfen immer noch etwas Caffein zurück, das weiter zu benutzen ist, und nach dessen Anskrystallisiren bleibt eine dicke Mutterlauge, die das essigsäure Kalium, etwas essigsäures Kupfer und, wie es scheint, meist auch etwas Caffeidincarbon-säure enthält; denn während deren Kupfersalz in Wasser kaum löslich ist, so wird die Löslichkeit doch durch die Gegenwart der Acetate so alterirt, dass sich ein Theil der Fällung entzieht, der dann nicht mehr zu gewinnen ist.

Bezüglich der Ausbeuten an Kupfersalz geben die folgenden Zahlen Aufschluss.

1. Aus 30 Grm. krystallisirtem Caffein wurden 22 Grm. trockenes caffeidincarbon-saures Kupfer und 4 Grm. Caffein zurück erhalten, so dass also nur 26 Grm. Caffein in Rechnung zu setzen sind. Dies gibt eine Ausbeute auf angewandtes Caffein berechnet von 84·5%, während die Theorie 114% verlangt.

2. Aus 40 Grm. krystallisirtem Caffein wurden über 23 Grm. Kupfersalz und 13 Grm. Caffein zurück erhalten, so dass also nur 27 Grm. Caffein in Reaction getreten erscheinen. Dies gibt eine Ausbeute von 85·2% gegen die berechneten 114%.

Da das Kupfersalz den Ausgangspunkt für die Abscheidung der freien Säure und die Darstellung der anderen Salze bildet, so folgen zunächst die

#### Analysen des Kupfersalzes.

Das Kupfersalz ist ein himmelblaues, mässig schweres Pulver, unter dem Mikroskop krystallinische Warzen oder Körnchen zeigend; es ist in Wasser fast, im Alkohol ganz

unlöslich. Über Schwefelsäure oder im Vacuum getrocknet verliert es bei 100° nichts mehr an Gewicht. Es ist stark hygroskopisch. Die Analysen sind mit Substanzen von vielen verschiedenen Darstellungen ausgeführt.

- I. 0·815 Grm. in Schwefelsäure gelöst, gaben nach den Fällen mit Schwefelwasserstoff und Glühen des Niederschlages im offenen Tiegel 0·1307 Grm.  $\text{Cu}_2\text{S}$ .  $\text{Cu O} = 0\cdot1043$  Grm.  $\text{Cu} = 12\cdot80\%$  Kupfer.
- II. 0·6585 Grm. bei 105° getrockneter Substanz, in Schwefelsäure gelöst, gaben nach Abrauchen des getrockneten Niederschlags mit Salpetersäure 0·1075 Grm.  $\text{Cu O} = 0\cdot08584$  Grm.  $\text{Cu} = 13\cdot03\%$  Kupfer.
- III. 0·2242 Grm. gaben 0·323 Grm.  $\text{CO}_2$  und 0·098 Grm.  $\text{H}_2\text{O}$ .
- IV. 0·2305 Grm. gaben 44·75 C. C. Stickstoff bei 14° und 731·2 Mm. Druck.
- V. 0·5145 Grm. bei 105° getrockneter Substanz gaben nach Auflösen in Schwefelsäure, Fällen mit Schwefelwasserstoff und Abrauchen des Niederschlages mit concentrirter Salpetersäure im Tiegel 0·0832 Grm.  $\text{Cu O} = 0\cdot06645$  Grm. Kupfer.

Caffeïdincarbonsaures Kupfer

$\text{C}_8\text{H}_{11}\frac{\text{Cu}}{2}\text{N}_4\text{O}_3$ verlangt	Gefunden				
	I.	II.	III.	IV.	V.
C . . . . . 39·55 $\frac{0}{10}$	—	—	39·29	—	—
H . . . . . 4·53 „	—	—	4·85	—	—
Cu . . . . . 13·02 „	12·80	13·03	—	—	12·92
N . . . . . 23·07 „	—	—	—	22·32	—
O . . . . . 19·83 „	—	—	—	—	—

### Die freie Caffeïdincarbonensäure.

Die freie Säure kann man aus dem Kupfersalz durch Zerlegung mit Schwefelwasserstoff erhalten; man suspendirt es in kaltem Wasser und leitet Schwefelwasserstoff ein. Das Schwefelkupfer setzt sich sehr gut ab und das wasserklare stark sauer reagirende Filtrat dunstet man ohne jede Anwendung von Wärme in flachen Schalen unter der Luftpumpe ein. Die Flüssigkeit wird dick und syrupartig und erst ganz zuletzt erstarrt sie zu einer weichen, aus wawellitartigen Nadelgruppen bestehenden Masse.

Zur Reinigung haben wir es am besten gefunden, in Chloroform zu lösen und mit wasserfreiem Benzol zu fällen. Die Fällung ist anfänglich ein dickes, zähes Öl, es erstarrt aber nach dem Abgiessen der Chloroform-Benzolmischung an der Luft nach

einiger Zeit zu einer weissgelblichen, wenig krystallinischen, in Wasser sehr leicht löslichen Masse. Die wässrige Lösung ist stark sauer, und gibt nach dem Neutralisiren mit Ammoniak auf Zusatz von Kupferacetat sofort das beschriebene Kupfersalz. In Alkohol ist die Caffeidincarbonensäure ebenfalls leicht löslich, nicht in Benzol. Sie schmilzt nicht unzersetzt, sondern unter Gasentwicklung und Braunfärbung, stärker erhitzt entweichen Dämpfe, die durchdringend riechen wie jene von verbranntem Caffeidin, aber nicht auch purpurn gefärbt sind.

**A n a l y s e n :**

- I. 0·232 Grm. im Vacuum über Schwefelsäure getrockneter Substanz gaben 0·382 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·1235 Grm. H<sub>2</sub>O.
- II. 0·217 Grm. gaben 51·0 C. C. Stickstoff bei 14° und 729 Mm. Druck.

Caffeidincarbonensäure C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> verlangt			Gefunden	
			I.	II.
C <sub>8</sub> . . . . .	96	45·28 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	44·90	—
H <sub>12</sub> . . . . .	12	5·66	5·91	—
N <sub>4</sub> . . . . .	56	26·42	—	26·93
O <sub>3</sub> . . . . .	48	22·64	—	—
Mol. =	212	100·00 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>		

**Zersetzung der Caffeidincarbonensäure beim Kochen.**

Kocht man eine wässrige Lösung, so entweicht andauernd Kohlensäure, die saure Reaction nimmt ab und es hinterbleibt ein röthlich gefärbtes Öl, das mit etwas Schwefelsäure zusammengerührt und mit Alkohol übergossen zu einer weissen Nadelmasse von Caffeidinsulfat erstarrt.

Von einem so erhaltenen Präparate gaben 0·3305 Grm. mit Chlorbaryum gefällt 0·294 Grm. BaSO<sub>4</sub> = 0·12365 Grm. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = 37·40<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Schwefelsäure, während das Caffeidinsulfat C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 36·84<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Schwefelsäure enthält. Die Spaltung verläuft daher völlig glatt.

Daraus ergibt sich eine viel vortheilhaftere Methode zur Darstellung von Caffeidin, als es die ältere Methode von Strecker ist. Es ist schon oben bemerkt worden, dass dabei der grösste Theil von Caffein weitgehend zersetzt wird und die

Ausbeute eine geringe ist, wenigstens nach unseren Erfahrungen, und von anderer Seite sind keine näheren Angaben darüber gemacht. Auch die Methode von Schultzen, statt Barythydrat alkoholische Kalilauge zu nehmen, gab uns keine gute Ausbeute.

Man wird aber nunmehr das Caffëidin zweckmässig aus dem caffëidincarbon-sauren Kupfer darstellen, denn es ist klar, dass die langwierige Abscheidung der freien Caffëidincarbon-säure dazu ganz unnöthig ist; man braucht bloss das Kupfersalz mit Schwefelwasserstoff zu zerlegen, das Filtrat rasch einzudampfen und darauf mit concentrirter Schwefelsäure zu versetzen.

Aus 22 Grm. caffëidincarbon-saurem Kupfer erhielten wir so beispielsweise 15·3 Grm. rein weisses Caffëidinsulfat, während sich 24 Grm. berechnen würden. Auf Caffëin selbst bezogen, beträgt dies nach Abzug des wieder gewonnenen Caffëins etwa die Hälfte der theoretischen Ausbeute<sup>1</sup>.

#### Weitere Salze der Caffëidincarbon-säure.

Kalksalz,  $C_8H_{11} \frac{Ca}{2} N_4O_3$ , wurde aus dem Kupfersalz dargestellt, indem man dieses mit verdünnter Kalkmilch digerirte, filtrirte, den überschüssigen Kalk mit Kohlensäure entfernte und die Lösung an einem lauen Orte verdunsten liess. Dieselbe trocknete zu einem dicken, klaren farblosen Syrup ein, der zuletzt unmittelbar vor dem Trockenwerden zu weissen krystallinischen Krusten und Wucherungen erstarrt.

Analys e. 0·301 Grm. Substanz gaben mit Schwefelsäure abgeraucht, 0·0825 Grm.  $Ca SO_4 = 8·1\%$  Calcium; berechnet 8·6%.

Barytsalz wurde aus der Kupferverbindung mittelst Barytwasser in analoger Weise wie das Kalksalz dargestellt. Es hinterbleibt als glasheller, spröder, gummiartiger, in Wasser leicht löslicher Körper.

---

<sup>1</sup> Entgegen der Angabe von E. Schmidt (Berichte d. d. chem. Gesellsch. 14, 816) haben wir gefunden, dass das freie Caffëidin neutral reagirt, mindestens lässt sich das Caffëidinsulfat unter Anwendung von Lakmus oder Corallin wie freie Schwefelsäure mit Lauge titriren. (Z. B. gefunden 36·61%  $H_2SO_4$ , berechnet 36·84%.)



Zinksalz,  $C_8H_{11}\frac{Zn}{2}N_4O_3$  ist in Wasser kaum löslich, das Filtrat einer mit Zinkoxyd digerirten wässerigen Lösung der freien Säure enthält nur Spuren von Zink. Neutralisirt man die Cafferdincarbonsäure mit Ammoniak, so erhält man mit Chlorzink einen weissen dicken, gelatinösen Niederschlag, der sich in einem Überschusse von Chlorzink leicht und klar auflöst. Zur Analyse wurde das Ammonsalz mit Zinkvitriol ausgefällt, da dieser im Überschusse nicht merklich lösend wirkt. Der mit Wasser gewaschene Niederschlag stellt getrocknet eine fast weisse, schuppige mattglänzende Masse dar. Bei  $100^\circ$  unveränderlich.

Analyse. 0·529 Grm. im Platintiegel mit Salpetersäure wiederholt abgeraucht und geglüht gaben 0·086 Grm. Zinkoxyd = 0·069 Grm. Zink = 13·04% Zn; berechnet 13·35% Zn.

Cadmiumsalz,  $C_8H_{11}\frac{Cd}{2}N_4O_3$ . Die wässerige, durch Schwefelwasserstoff aus dem Kupfersalze erhaltene Lösung der freien Säure mit Cadmiumhydroxyd digerirt, löst einen Theil davon auf, während ein anderer Theil des gebildeten Salzes als sandiges Pulver dem unangegriffenen Cadmiumoxyd beigemischt bleibt. Das wasserklare Filtrat, am lauen Orte verdunstet, gibt nach einigen Tagen meist lose, farblose, lebhaft glänzende Krystalle, welche im Vacuum verwittern, aber schon im Exsiccator wieder etwas Wasser aufnehmen. In Wasser ist es schwierig löslich.

Analyse. 0·414 Grm. bei  $105^\circ$  getrockneter Substanz, in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Schwefelwasserstoff gefällt, gaben 0·108 Grm. Schwefelcadmium = 0·084 Grm. Cadmium = 20·29%; berechnet 20·97% Cd.

Mangansalz,  $C_8H_{11}\frac{Mn}{2}N_4O_3$ . Die freie Säure mit Mangan-carbonat bei gewöhnlicher Temperatur digerirt, gibt ein klares Filtrat, das, bei gelinder Wärme verdunstet, weisse, ziemlich grosse, harte Krystalle absetzt, die einmal gebildet, in Wasser nur sehr langsam löslich sind. Es ist bei  $100^\circ$  unveränderlich.

Analyse. 0·2517 Grm. gaben 0·0392 Grm.  $Mn_3O_4$  = 10·93% Mangan; berechnet 11·30% Mn.

Das Silbersalz ist ganz unbeständig; frisch gefälltes Silberoxyd löst sich zwar leicht in wässriger Cafferdincarbon-

säure, aber schon nach einigen Stunden tritt Reduction des Silberoxydes ein.

Das Bleisalz ist in Wasser löslich.

Quecksilberchloridverbindung. Sublimatlösung ist ein empfindliches Reagens auf die Caffeidincarbonsäure, deren lösliche Salze noch in verdünnter Lösung damit einen mächtigen weissen Niederschlag geben, der aber kein einfaches Quecksilbersalz ist, da er noch Chlor enthält. Mit Schwefelwasserstoff zerlegt, gibt die Verbindung ein salzsäurehaltiges Filtrat, das eingedampft salzsaures Caffeidin hinterlässt.

Zur Darstellung eines analysirbaren Productes wurde ein Theil der ursprünglichen Flüssigkeit, wie sie sonst auf Kupfersalz verarbeitet wurde, statt mit Essigsäure mit verdünnter Salzsäure so neutralisirt, dass sie eher noch spurenweise sauer war, und dann mit Sublimatlösung versetzt, bis eine bleibende Trübung entstand, die sich bald in einen voluminösen Niederschlag verwandelte. Das Filtrat davon gab nochmals auf Sublimatzusatz eine starke weisse Fällung. Beide Niederschläge verhielten sich gleich.

Analys e. Von der zweiten Fällung gaben 0·890 Grm. über Schwefelsäure getrockneter Substanz beim Glühen mit Kalk 0·4665 Grm. metallisches Quecksilber oder 52·3% Hg.

Wahrscheinlich ist der Körper daher eine Verbindung von caffeidincarbonsaurem Quecksilber mit Quecksilberchlorid von der Formel:  $C_8 H_{11} \frac{Hg}{2} N_4 O_3 + Hg Cl_2$ , denn diese verlangt einen Quecksilbergehalt von 51·6%, was einigermassen zur gefundenen Zahl stimmt.

### Einwirkung von Alkalien auf Theobromin.

Nach dem Vorhergehenden war es sehr wahrscheinlich, dass das Theobromin sich zu Basen ebenso verhalten würde, wie das Caffein, dass es also zunächst eine Säure bilde und dass aus dieser durch Kochen unter Kohlensäureabspaltung die dem Caffeidin nächst niedrigere homologe Basis entstehen würde, die man dann Theobromidin nennen müsste.

Wider Erwarten trat dies Alles nicht ein; das Theobromin ist gegen Laugen widerstandsfähig, gibt keine Säure und kein

Theobromidin. Es verhält sich vielmehr selbst wie eine Säure, bindet Alkalien und Erden und gibt damit einfache Salze.

Folgender Versuch zeigt dies haarscharf. 10 Grm. Theobromin wurden mit 250 CC. einer titrirten Lauge (10 CC.=108·8 Mg. NaOH) übergossen und das Ganze auf 300 CC. gebracht. Die darin enthaltene Basis betrug etwas mehr als 1 Äquiv. auf 1 Mol. Theobromin. Schon nach ein paar Stunden war alles Theobromin aufgelöst und als 10 CC. davon (8·3 CC. Lauge enthaltend) mit Corallin titirt wurden, wurde genau die berechnete Menge, d. h. 8·3 CC. Säure bis zum Neutralpunkte verbraucht, während das Theobromin sich dabei als weisses Krystallmehl abschied. Es war also keine Spur einer Säurebildung eingetreten und das Theobromin war einfach als solches durch die Basis gelöst gewesen. Selbst nach 14tägigem Stehen der ursprünglichen Lösung gab ein zweiter Titirversuch genau das gleiche Resultat, ebenso ein dritter, nachdem die alkalische Lösung vorher gekocht worden war.

Um zu sehen, ob nicht bei Anwendung stark überschüssigen Natrons doch eine Einwirkung stattfände, wurden 20 CC. der obigen Lösung nach Zusatz von viel stärkerer Natronlauge im Silbertiegel zur Trockne gedampft, befeuchtet und wieder eingedampft, aber auch da konnte fast alles Natron beim Rücktitriren gefunden werden, während sich das Theobromin dabei wieder abschied.

Dass auch bei der Natroneinwirkung weder Ammoniak noch Methylamin entwichen, geht schon aus dem Vorstehenden hervor. Diese starke Widerstandsfähigkeit gegen Alkalien unterscheidet das Theobromin sehr vom Caffein.

Theobrominnatrium. Wird in Natronlauge so viel Theobromin gebracht, dass nach längerem Stehen noch ein Theil ungelöst bleibt, davon filtrirt und das Filtrat unter der Pumpe langsam verdunstet, so bleiben milchweisse Krusten und Ringe ohne deutlich krystallinisches Gefüge von Theobrominnatrium. Es ist in Wasser ausserordentlich leicht löslich, reagirt stark alkalisch, wird durch Kohlensäure zerlegt und zieht auch an der Luft Kohlensäure an, so dass von einer Natriumbestimmung abgesehen wurde.

Die wässrige Lösung gibt mit Metallsalzen folgende Niederschläge:

Mit Silbernitrat weisse gelatinöse Fällung, die sich beim Kochen nicht löst und am Lichte nur langsam schwärzt;

mit Bleiacetat weissen, beim Kochen leicht, in Essigsäure nicht löslichen Niederschlag;

mit Sublimat anfangs nichts, nach einiger Zeit weissen krystallinischen, aus mikroskopischen Kugelgestalten mit nadel-förmiger Oberfläche bestehenden Niederschlag;

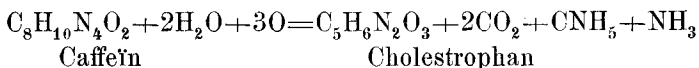
mit Chlorzink weisse Fällung.

Theobrominbaryum  $C_7H_7\frac{Ba}{2}N_4O_2$ . Bringt man Theobromin in Barytwasser, so erstarrt bald die ganze Masse, so dass man das Gefäss umkehren kann, ohne dass etwas ausfliesst; unter dem Mikroskope entwirrt sich der Brei als ein Haufwerk feiner dünner, gleichmässiger Nadeln. Durch Auflösen in heissem Wasser, Filtriren und langsames Abkühlen des Filtrates erhält man das Theobrominbaryum in etwas grösseren Nadeln, die in Masse eine schneeweisse, lockere, etwas seidenglänzende Substanz darstellen. In kaltem Wasser ist es schwer löslich, aber doch so viel, dass es von Silbernitrat gefällt wird. Es reagirt alkalisch und wird von Kohlensäure zerlegt. Kühlt man die heisse wässrige Lösung rasch etwa durch Eintauchen des Gefässes in kaltes Wasser ab, so erhält man eine steife klare Gallerte, gerade wie Kieselsäuregallerte aussehend. Auch wenn man eine nicht zu verdünnte Lösung des Natriumsalzes mit Chlorbaryum versetzt, entsteht ein ebensolcher durchscheinender amorpher Klumpen. Beim Erwärmen schmilzt die Verbindung förmlich zur Flüssigkeit und nun kann man nach Belieben durch langsames oder rasches Abkühlen wieder den Nadelbrei oder die Gallerte erhalten, welche letztere aber nach längerem Stehen allmähig in erstere Form übergeht. Giesst man ein wenig der heissen Lösung auf einen kalten Gegenstand, so erstarrt sie und kann wie eine Membran abgezogen werden.

Analyse. 0·424 Grm. der bei 105° getrockneten Verbindung gaben im Tiegel verbrannt und dann mit Schwefelsäure abgeraucht 0·1955 Grm.  $BaSO_4$ , entsprechend 27·11% Ba; berechnet 27·68%.

**Oxydation des Caffeïdins mit Chromsäure.**

Nachdem früher in der ersten und zweiten Abhandlung gezeigt worden ist, dass durch Chromsäuremischung das Caffeïn sich nach der Gleichung:



zerlegt und der Process auch durch quantitative Bestimmungen erhärtet worden ist, erschien es für die Erkennung der Constitution des Caffeïdins von besonderem Interesse, auch hier die Zerlegung unter dem Einflusse des gleichen Reagens zu studiren, da hiebei Aussicht war zu erkennen, welches Kohlenstoffatom dasjenige ist, das schon bei der Caffeïdinbildung austritt, und welches daher in den Zersetzungsproducten des Caffeïdins nicht mehr erscheinen kann.

Es wurden 5 Grm. schwefelsaures Caffeïdin mit 5.6 Grm. Kaliumdichromat und 6 Grm. mit Wasser verdünnter Schwefelsäure versetzt und stehen gelassen. Die Ergrünung beginnt hier sehr rasch, schon bei gewöhnlicher Temperatur; durch Erwärmen am Wasserbade während einiger Stunden wurde die Oxydation vollendet. Das angewandte Oxydationsgemisch entsprach 3 Atomen Sauerstoff auf ein Molekül Caffeïdin. Durch sehr häufiges Ausschütteln mit Äther und Abdestilliren erhielt man einen Rückstand, der, aus Wasser und Alkohol umkrystallisirt, weisse, lockere, seidenglänzende Krystalle gab, die sich in folgender Weise verhielten:

1. Mit etwas Chlorealcium und Ammoniak erwärmt, gab ihre Lösung keine Trübung; es war der Körper daher nicht Cholestrophan und überhaupt keine Parabansäure.

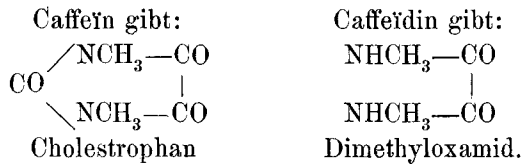
2. Beim Kochen mit Lauge durch eine Minute entwich Methylamin, und beim Versetzen mit Chlorealcium und Essigsäure erhielt man Calciumoxalat.

3. Beim Erhitzen im trockenen Proberöhrchen gaben die Krystalle ein weisses leichtes, wolliges Sublimat.

Der Körper ist also Dimethyloxamid, das wir schon früher häufig in den Händen hatten und daher leicht als solches

erkannt. Von Cholestrophan, dem Chromsäureoxydationsproducte des Caffeïns, entsteht keine Spur.

Damit ist das Kohlenstoffatom schon erkannt, welches im Caffeïn, nicht mehr aber im Caffeïdin enthalten ist:



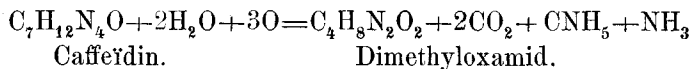
Wenn dies richtig ist, so mussten die übrigen directen Oxydationsproducte die gleichen sein wie beim Caffeïn, und es mussten 2 Mol. Kohlensäure auftreten.

Es wurde desshalb ein neuer Oxydationsversuch gemacht und dabei die entwickelte Kohlensäure quantitativ bestimmt. Das gewogene Caffeïdinsulfat und die berechnete Menge von Chromsäuremischung kamen zu diesem Zwecke in eine kleine Retorte, deren aufwärts gerichteter Hals mit einem Rückflusskühler, dann mit zwei Chlorcalciumröhren, dem gewogenen Kaliparaparat sammt Kalirohr und einem Schutzrohre in Verbindung stand. Während des Erhitzens der Retorte wurde durch den ganzen Apparat ein langsamer Luftstrom hindurch gesaugt.

1·091 Grm. Caffeïdinsulfat gaben nach 1½stündigem Kochen 0·352 Grm. Kohlensäure; nachdem neuerdings ½ Stunde gekocht und noch ½ Stunde Luft hindurch gesaugt worden war, hatten sich noch 0·004 Grm. im Ganzen also 0·456 Grm. Kohlensäure entwickelt, was gut dazu stimmt, dass auf 1 Mol. Caffeïdin 2 Mol. Kohlensäure entweichen.

Gefunden:	Berechnet:
$32\cdot63\% \text{ CO}_2$	$33\cdot08\% \text{ CO}_2$

Das Caffeïdin oxydirt sich daher nach folgender Gleichung:



Der Versuch, das Caffeïdin mittelst chloresurem Kalium und Salzsäure zu oxydiren, hat bisher zu keinen fassbaren Producten geführt.

### Physiologisch-chemische Bemerkungen über das Caffein.

Das Caffein widersteht der Fäulniss sehr, was von vorne herein nicht zu erwarten war, denn die im Ganzen so sehr beständige verwandte Harnsäure zerlegt sich, wenn ihre Lösung in Natriumphosphat bei 20—30° stehen bleibt, in Folge der durch die natürliche Einsaat sich entwickelnden Bacteriencultur; nach 8—14 Tagen erfolgt keine Ausscheidung mehr nach dem Ansäuern, die Harnsäure ist verschwunden, und von ihren Zeretzungsproducten ist Harnstoff nachweisbar (Lex R.<sup>1</sup>).

Das Caffein bringt man durch Stehenlassen seiner Lösung bei Brutwärme hingegen nicht zur Veränderung; es wurden deshalb 5 Grm. Caffein in einem Liter Wasser gelöst und ein paar Cubikcentimeter eines in stinkender Fäulniss begriffenen, an Bacterien sehr reichen Pankreasinfuses zugesetzt, und die Flüssigkeit erst 8 Tage im Brütkasten, dann von Juli bis October bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit konnte man durch Abdampfen so gut wie alles Caffein wieder erhalten. Es bleibt also unzersetzt auch gegenüber einer üppigen Bacteriencultur.

Über das Verhalten des Caffeins im Thierkörper und seine Ausscheidung durch den Harn sind die vorliegenden Angaben spärlich; nach Lehmann<sup>2</sup> ist weder Caffein noch Theobromin im Harn wieder zu entdecken, eine Angabe, die auch in vielen anderen Werken z. B. Neubauer's Harnanalyse (7. Aufl. 160, 1876) sich findet. Hammarsten<sup>3</sup> konnte ganz kleine zu Harn hinzugesetzte Caffeinmengen durch Ausziehen mit Alkohol und Benzol wieder finden. Nur A. Strauch<sup>4</sup> hat sich mit dem Auffinden des Caffeins, nachdem Katzen, Hunde oder Meerschweinchen mit Gaben von 0·37 bis 0·5 Grm. vergiftet worden waren, beschäftigt; er konnte im Blute der Thiere durch Behandlung des Rückstandes mit Chloroform und des darin

---

<sup>1</sup> Jahresb. f. Thierchem. 2, 37.

<sup>2</sup> Lehrb. d. physiol. Chem. 2, 367, 1853.

<sup>3</sup> Neubauer-Huppert. 8. Aufl., 1831.

<sup>4</sup> Jahresb. f. Chemie pro 1867, red. v. Will.

löslichen Theiles mit Chlorwasser (nach Schwarzenbach) das Caffeïn wieder erkennen.

Wir haben einige Versuche gemacht, die zur Ergänzung der spärlichen Kenntnisse über den Übergang dieses wichtigen, täglich genossenen Körpers in den Harn und über die eventuellen Veränderungen desselben in der Blutbahn beitragen sollten<sup>1</sup>.

Das Caffeïn wurde an einem kleineren Hunde in Form von trockenen Stärkekleisterpillen verfüttert, von denen jede 10 Mgr. Caffeïn enthielt und die in ein Stückchen Fleisch eingewickelt, verschluckt wurden. Dosen von 6 Pillen (0·060 Grm.) oder mehr pro die verursachten häufig Erbrechen, mitunter aber nicht. Es konnten später auch bis 12 Pillen, 120 Mgr. Caffeïn enthaltend, per Tag ohne erkennbaren Nachtheil verfüttert werden.

Der Nachweis, dass überhaupt Caffeïn in den Harn übergeht, ist leicht zu führen, da das Chloroform eine sehr gute Ausschüttlungsflüssigkeit dafür und die bekannte Schwarzenbach'sche Probe mit Chlorwasser eine sehr empfindliche Reaction ist, die dann mit ein wenig des Chloroformrückstandes sofort eintritt. Der Rückstand der directen Chloroformausschüttlung ist aber schmierig und zeigt keine Caffeïnkrystalle; um solche zu erhalten, muss man ihn neuerdings in wenig Wasser lösen, mit einem Tropfen Lauge versetzen und wieder ausschütteln. Dabei bekommt man leicht, obwohl unter etwas Verlust, weisse Caffeïnadeln.

Einmal wurde auch versucht, soweit als dies möglich, das im Harn des Hundes wieder erscheinende Caffeïn quantitativ zu bestimmen. Nachdem der Hund 14 Tage kein Caffeïn erhalten hatte, bekam er am 21. Juni Vormittag und Nachmittag je

---

<sup>1</sup> Nachdem wir längst das Beabsichtigte beendet hatten, wurden wir auf die Königsberger Inaug. Dissert. von Nachum Schutzkwer aufmerksam gemacht: Das Caffeïn und sein Verhalten im Thierkörper, 1882. Ausser der Wiedergabe einer lehrbücherartigen Caffeïnbeschreibung kommt darin auch der Nachweis vor, dass das Caffeïn im Harn wieder erscheint. In einem Falle wurden von 0·200 Grm. Caffeïn 0·012 Grm., also 6% wieder aufgefunden. Ausserdem enthält die Dissertation Harnanalysen nach Caffeïngenuss, aus denen keine bestimmten Resultate abgeleitet werden konnten. Darnach durften wir uns wohl die Mittheilung unserer eigenen Versuche noch gestatten.



5 Pillen, im Ganzen also 0·100 Grm. Caffeïn, worauf der vereinigte Harn vom 21. und 22. Juni eingeengt, mit Chlorbaryum und Barytwasser gefällt, filtrirt und das Filtrat 6—7 mal mit dem gleichen Volum Chloroform ausgeschüttelt wurde. Der Rückstand des abdestillirten Chloroforms wurde in heissem Wasser gelöst, von etwas öligen Flocken filtrirt, die wässerige Lösung wieder verdampft, mit Benzol, welches Caffeïn kaum löst, gewaschen, der Rückstand in wenig Chloroform gelöst, in ein gewogenes Schälchen filtrirt und abgedampft. Es blieb ein schwach gelbgefärbter Filz von Caffeïnnadeln im Gewichte von 66 Mgr. Daher sind 66% des eingegebenen Caffeïns wieder gefunden. Natürlich wird in Wirklichkeit noch mehr übergeben, als man wieder finden kann.

Ob neben intactem Caffeïn auch noch kleine Mengen von Zersetzungsproducten erscheinen, wurde insoferne untersucht, als es Zersetzungsproducte gibt, die überhaupt einen Nachweis gestatten. Solche sind das bei der Alkalieneinwirkung in der Wärme entstehende Methylamin und die bei der Oxydation auftretenden Körper: Dimethylparabansäure und Dimethylalloxan.

Bezüglich des Auffindens von Methylamin war darauf Rücksicht zu nehmen, dass nach einigen Autoren, namentlich nach Schiffer<sup>1</sup> das Vorkommen von kleinen Mengen einer primären Aminbase (Methylamin) im Harn von mit Fleisch gefütterten Hunden durch die Isonitrilreaction nachweisbar ist. Es musste also der Harn unseres Hundes vor der Caffeïnfütterung darauf geprüft worden; wir bekamen, wenn die Ammoniak im Schlösing'schen Apparate ausgetrieben worden waren, gar keinen, wenn der Harn mit Kali destillirt worden war, einen undeutlichen, zweifelhaften Isonitrilgeruch. Ebenso verhielt sich aber auch der Harn an einem Tage, an dem 6 Pillen mit 60 Mgr. Caffeïn verfüttert worden waren; im Schlösing'schen Apparate keine, mit Kali destillirt eine unsichere Isonitrilreaction. Methylamin tritt also nicht auf<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Jahrb. f. Thierchem. **10**, 243.

<sup>2</sup> Ganz dasselbe fand auch Nachum Schutzkwer, sowohl für normalen Harn als für solchen nach Caffeïneinnahme; in diesem Punkte sind unsere Erfahrungen also nur eine Bestätigung jener von Schutzkwer.

Auf Cholestrophan und Dimethylalloxan wurde gleichzeitig gesucht in dem vereinigten Harn vom 6. und 7. Juni, nachdem am 6. Juni 12 Pillen (120 Mgr. Caffein) verfüttert worden waren. Der ohne zu erwärmen oder einzuengen mit ein paar Tropfen verdünnter Schwefelsäure versetzte Harn wurde mit viel Äther geschüttelt und der Äther abdestillirt. Der Rückstand wurde in etwas Wasser gelöst.

Ein Theil davon mit Eisenchlorid auf Alloxan geprüft, gab negative Reaction.

Ein anderer Theil auf Cholestrophan mittelst der empfindlichen Parabansäurereaction durch Zusatz von Chlorcalcium und Ammoniak und Erhitzen zum Sieden geprüft, gab ebenfalls ein negatives Resultat. Aus dem ausgeätherten Harne konnte reichlich Caffein gewonnen werden.

Auf Cholestrophan wurde auch direct in 2 Tagesharnen einem ohne, einem nach Caffeingenuß in folgender Weise geprüft: der frisch gelassene Harn wurde zur Abscheidung vorhandener Oxalsäure mit Chlorcalcium und Essigsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Tage wurde filtrirt, mit Ammoniak zum Kochen erhitzt und wieder mit Essigsäure stark sauer gemacht. Nirgends war nun deutlich erkennbares Calciumoxalat zu sehen, es entstand nur eine Spur Niederschlag, und der normale Harn unterschied sich nicht von dem nach Caffeinfütterung.

Nach alledem erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass Zersetzung des Caffeins im Organismus stattfindet, es tritt sicher der allergrösste Theil, vielleicht alles Caffein als solches wieder durch den Harn aus.

---