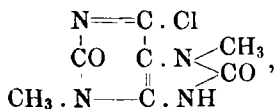


**335. Emil Fischer und Friedrich Ach: Weitere Synthesen von Xanthinderivaten aus methylirten Harnsäuren.**

(Eingegangen am 30. Juli.)

Der erste Uebergang von Methylderivaten der Harnsäure zu denjenigen des Xanthins wurde bei der 1.3-Dimethylharnsäure beobachtet. Dieselbe verwandelt sich beim Erhitzen mit einem Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid in Chlorthetheophyllin, aus welchem das Theophyllin und Caffein zuerst synthetisch bereitet wurden<sup>1)</sup>. Der gleiche Vorgang konnte später bei der Tetramethylharnsäure durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid allein bewirkt werden, wobei ein Methyl abgespalten und Chlorcaffein gebildet wird<sup>2)</sup>. Als dann das Hydroxycaffein als Trimethylharnsäure erkannt wurde, erschien auch die schon vor vielen Jahren beobachtete Rückverwandlung desselben in Chlorcaffein als ein Beispiel der gleichen Reaction<sup>3)</sup>. Alle diese methylirten Harnsäuren enthalten nun 2 Methylene im Alloxankern, und das schien anfänglich eine wesentliche Bedingung für das Gelingen der Xanthinbildung zu sein. Denn die Harnsäure selbst verliert bei der Behandlung mit den Chloriden des Phosphors zunächst nicht das in der Stellung 8 befindliche, sondern die beiden im Alloxankern stehenden Sauerstoffatome und geht über in das 8-Oxy-2.6-dichlorpurin<sup>4)</sup>, von welchem der Uebergang zu dem Xanthin erst auf einem Umwege über das Trichlorpurin gelang<sup>5)</sup>. Aehnliche Erfahrungen wurden bei der 3.7-Dimethylharnsäure gemacht, denn sie verliert beim Erhitzen mit Phosphor-oxychlorid und -pentachlorid zunächst das in der Stellung 6 befindliche Sauerstoffatom und bildet das 3.7-Dimethyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin,



aus welchem dann allerdings auf indirectem Wege auch das 3.7-Dimethylxanthin (Theobromin) gewonnen werden konnte<sup>6)</sup>. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei der 7-Methylharnsäure. Durch Erhitzen mit einem Gemisch von Oxychlorid und Pentachlorid wird sie ebenfalls nicht in das entsprechende Chlorxanthin, sondern in 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin verwandelt.

<sup>1)</sup> E. Fischer und L. Ach, diese Berichte **28**, 3135.

<sup>2)</sup> E. Fischer, diese Berichte **30**, 3010.

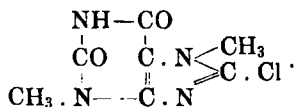
<sup>3)</sup> E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 271.

<sup>4)</sup> E. Fischer und L. Ach, diese Berichte **30**, 2208.

<sup>5)</sup> E. Fischer, diese Berichte **30**, 2228.

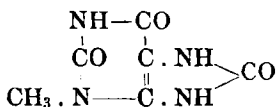
<sup>6)</sup> E. Fischer, diese Berichte **30**, 1832.

Da aber gerade die allgemeine Ueberführung von Monomethyl- und Dimethyl-Harnsäuren, wie sie bei der directen Methylierung der Harnsäure gebildet werden, in Xanthine eine leichtere Gewinnung der letzteren gestatten würde, so haben wir uns bemüht, durch Abänderung der experimentellen Bedingungen, diesen Verlauf der Reaction zu erzwingen. Das ist nun gelungen durch Vermeidung des Phosphor-pentachlorids. Wird z. B. die 3.7-Dimethylharnsäure mit Phosphor-oxychlorid allein zum Sieden erhitzt und das hierbei entstehende Product nach dem Entfernen des überschüssigen Oxychlorids mit Alkohol gekocht, so entsteht nicht das oben erwähnte, in der Stellung 6 substituirte Chlorderivat, sondern statt dessen in sehr befriedigender Ausbeute das 3.7-Dimethyl-2.6-dioxy-8-chlorpurin oder Chlorthoeobromin,



In derselben Weise lässt sich die 3-Methylharnsäure ( $\alpha$ -Methylharnsäure) in das zugehörige Chlorxanthin überführen. Diese Chlorproducte können nach den bekannten Methoden durch Reduction leicht in die entsprechenden Xanthine oder durch Methylierung in die höheren Homologen verwandelt werden.

Das neue Verfahren hat zunächst das bisher nicht beschriebene 3-Methylxanthin geliefert und ferner neue Synthesen des Theobromins und Caffeins ergeben. Besondere Beachtung verdient endlich der dadurch ermöglichte Uebergang von der  $\alpha$ -Methylharnsäure zum Theobromin; denn das aus der ersteren entstehende Methylchlorxanthin geht bei weiterer Methylierung zunächst in Chlorthoeobromin über. Dadurch wird die Stellung des Alkyls in der  $\alpha$ -Methylharnsäure bestimmt. Dass dasselbe sich im Alloxankern befindet, war schon längst durch die von Hill ausgeführte Spaltung in Monomethylalloxan und Harnstoff bewiesen; dagegen blieb es bis jetzt zweifelhaft, ob es sich in der Stellung 1 oder 3 befinde. Da nun in dem Theobromin nach den früheren Darlegungen<sup>1)</sup> die beiden Methyle die Stellung 3 und 7 haben, so folgt für die  $\alpha$ -Methylharnsäure die Structurformel



und der Name 3-Methylharnsäure. Aus diesem Resultat wurde dann ferner für die von E. Fischer und H. Clemm aus Monomethylalloxan synthetisch dargestellte, isomere Säure die Formel der 1-Methylharnsäure gefolgert<sup>2)</sup>.

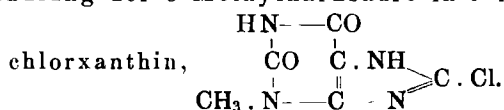
<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 554, 1839.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 3090.

Ausser den zuvor genannten beiden Monomethylharnsäuren ist noch eine dritte von v. Loeben unter dem Namen  $\delta$ -Methylharnsäure beschrieben worden, welche auch das Methyl im Alloxankern enthält<sup>1)</sup>. Wir sind dieser Verbindung bei der directen Methylierung der Harnsäure ebenfalls begegnet, und die Prüfung ihres Verhaltens gegen Phosphoroxychlorid hat uns zu der Ueberzeugung geführt, dass sie nicht, wie E. Fischer und H. Clemm vermutheten, ein Gemenge von 1- und 3-Methylharnsäure ist, sondern als ein selbstständiges chemisches Individuum betrachtet werden muss. Da das Gleiche für die 7-Methyl- und 9-Methyl-Harnsäure gilt, so ist die Zahl der Monomethylharnsäuren, welche sämmtlich das Alkyl an Stickstoff gebunden enthalten, nun auf fünf angewachsen, während in der Harnsäure nur vier substituierbare Wasserstoffatome vorhanden sind.

Die Existenz von diesen fünf Isomeren ist structurchemisch nicht mehr zu erklären, und es scheint deshalb nöthig zu werden, die gebräuchliche Structurformel der Harnsäure, welche alle ihre sonstigen Verwandlungen am besten veranschaulicht, durch räumliche Betrachtungen zu erweitern. Man könnte dabei mit Rücksicht auf die doppelte Bindung in der Kohlenstoffkette an eine Isomerie im Sinne von Fumar- und Malein-Säure denken. Es ist aber auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass der Grund der Verschiedenheit beim Stickstoff zu suchen ist. Jedenfalls werden wir versuchen, diese für die Theorie der Harnsäure recht interessante Isomerie, welche man voraussichtlich auch bei den anderen Purinkörpern finden wird, weiter aufzuklären.

#### Verwandlung der 3-Methylharnsäure in 3-Methyl-



1 Theil getrocknete und fein gepulverte, reine 3-Methylharnsäure ( $\alpha$ -Methylharnsäure) wird mit 8.5 Theilen Phosphoroxychlorid im geschlossenen Gefäss unter steter Bewegung auf 130—140° erhitzt, bis eine klare, braunrothe Lösung entstanden ist. Je nach dem Grade der Vertheilung und der mechanischen Bewegung sind hierzu 5—9 Stunden erforderlich. Die Lösung wird dann im Vacuum zur Entfernung des Phosphoroxychlorids möglichst vollständig eingedampft und der braune, firnissartige Rückstand mit der 20-fachen Menge Alkohol 2—3 Stunden am Rückflusskühler erwärmt. Dabei entsteht anfangs eine klare Lösung, aus welcher sich aber bald das Methylchlorxanthin als körnige, gelbe Krystallmasse abscheidet. Die Gewinnung desselben aus dem firnissartigen Rohproduct kann übrigens

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 298, 181.

auch durch Behandlung mit Wasser geschehen, wobei zuerst unter lebhafter Erwärmung Lösung erfolgt und dann nach einiger Zeit die Krystallisation des Methylchlorxanthins eintritt. Das Product wird zunächst in verdünnter Natronlauge heiss gelöst, mit Thierkohle behandelt, durch Schwefelsäure wieder ausgefällt und dann aus heissem Wasser, wieder unter Zusatz von Thierkohle, umkrystallisirt, bis es farblos geworden ist.

Das aus Wasser umkrystallisirte Product enthält 1 Molekül Wasser, welches beim mehrstündigen Erhitzen auf 115° völlig entweicht. Beim mehrtägigen Stehen an der Luft nimmt die getrocknete Substanz das Wasser wieder auf.

0.6317 g Substanz verloren 0.0544 g H<sub>2</sub>O.

$C_8H_5N_4O_2Cl + H_2O$ . Ber. H<sub>2</sub>O 8.24.

Gef. » 8.61.

Das getrocknete Präparat gab folgende Zahlen:

0.1616 g Sbst.: 0.2124 g CO<sub>2</sub>, 0.0426 g H<sub>2</sub>O.

0.1570 g Sbst.: 0.2063 g CO<sub>2</sub>, 0.0404 g H<sub>2</sub>O.

0.1486 g Sbst.: 34.7 ccm N (7°, 753 mm).

0.1879 g Sbst.: 46.1 ccm N (17°, 752 mm).

0.1963 g Sbst.: 0.1369 g AgCl.

$C_8H_5N_4O_2Cl$ . Ber. C 35.91, H 2.49, N 27.93, Cl 17.70.  
Gef. » 35.85, 35.83, » 2.93, 2.86, » 28.06, 28.17, » 17.25.

Das 3-Methylchlorxanthin zersetzt sich bei 340—345° unter Aufschäumen. Die wasserhaltige Verbindung verlangt zur Lösung ungefähr 250 Theile kochendes Wasser. Sie ist auch in Alkohol nur wenig und noch schwerer in Aceton, Essigester oder Benzol löslich. Die wasserfreie Verbindung löst sich ebenfalls in absolutem Alkohol schwer und krystallisirt nach starkem Einengen in farblosen, häufig concentrisch verwachsenen Blättchen. Aus Wasser erhält man beim langsamen Erkalten glänzende, flache, prismatische Krystalle.

In verdünnten Alkalien ist das Methylchlorxanthin sehr leicht löslich, durch starke Natronlauge wird aber daraus das Natriumsalz in sehr feinen Nadelchen gefällt. Warmes Ammoniak löst ebenfalls leicht, und bei genügender Concentration krystallisirt das Ammoniumsalz in sehr feinen Nadeln; durch längeres Kochen mit Wasser wird es völlig in Methylchlorxanthin und Ammoniak zerlegt. Das Baryumsalz ist selbst in heissem Wasser schwer löslich und krystallisirt daraus in feinen Nadelchen. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen farblosen, gallertigen Niederschlag, der auch beim Kochen beständig ist.

Concentrirte Mineralsäuren, besonders concentrirte Schwefelsäure lösen die Verbindung leicht, lassen sie aber beim Verdünnen mit Wasser wieder ausfallen. Durch warme Salpetersäure oder durch Chlorwasser wird sie leicht oxydirt und giebt recht stark die Murexid-

reaction. Durch 3-stündiges Erhitzen mit der 8-fachen Menge Salzsäure vom spec. Gewicht 1.19 auf 125° wird das Methylchlorxanthin in 3-Methylharnsäure zurückverwandelt.

#### Verwandlung von 3-Methylchlorxanthin in Chlorthetheobromin.

Dieselbe lässt sich in alkalischer Lösung sowohl mit Jodmethyl wie mit methylschwefelsaurem Kalium ausführen. Bei Anwendung des ersteren löst man 11 g Methylchlorxanthin in 66 ccm Normalkalilauge, fügt 10 g Jodmethyl ( $1\frac{1}{3}$  Mol.) hinzu und erhitzt im geschlossenen Rohr unter dauerndem Schütteln 3 Stunden auf 90°. Schon während der Operation scheidet sich das Chlorthetheobromin krystallinisch ab. Im zweiten Falle wird 1 g Methylchlorxanthin wiederum in 6 ccm Normalkalilauge gelöst und nach Zusatz von 1.2 g methylschwefelsaurem Kalium im geschlossenen Rohr 4—5 Stunden auf 140—150° erhitzt. Auch hier fällt das Chlorthetheobromin schon in der Wärme aus. Die Ausbeute ist in beiden Fällen recht befriedigend. Zur Reinigung wird das Product in Alkali oder Ammoniak gelöst und durch verdünnte Säuren oder durch Wegkochen des Ammoniaks wieder gefällt. War das Methylchlorxanthin rein, so ist auch das Chlorthetheobromin kaum gefärbt. Zur völligen Reinigung wird dasselbe aus ungefähr 250 Theilen siedendem Wasser umkrystallisirt. Es scheidet sich aus dieser Lösung beim raschen Abkühlen in feinen, farblosen, häufig büschelförmig verwachsenen Nadelchen oder beim langsamen Erkalten in glänzenden, kurzen Prismen ab. Das im Vacuum getrocknete Präparat verlor beim Erhitzen auf 110° nicht an Gewicht.

0.2064 g Sbst.: 0.2968 g CO<sub>2</sub>, 0.0633 g H<sub>2</sub>O.

0.1896 g Sbst.: 42.7 ccm N (18°, 764 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl. Ber. C 39.16, H 3.27, N 26.11.

Gef. » 39.14, » 3.41, » 26.16.

Die Verbindung schmilzt bei 291° (corr. 304°) zu einer fast farblosen Flüssigkeit. Sie löst sich in ungefähr 250 Theilen kochendem Wasser; schwerer ist sie in heissem Alkohol löslich. Von verdünnten Alkalien wird sie sehr leicht aufgenommen, aus diesen Lösungen aber durch concentrirtes Alkali als Salz gefällt; sowohl Kalium- wie Natrium-Verbindung krystallisiren dabei in feinen Nadelchen. Das Baryumsalz ist auch in heissem Wasser schwer löslich und krystallisirt daraus beim Erkalten sofort in sehr feinen, biegsamen Nadelchen. Von warmem, wässrigem Ammoniak wird die Verbindung ziemlich schwer, aber doch bedeutend leichter, als von Wasser aufgenommen. Silbernitrat erzeugt in der ammoniakalischen Lösung einen farblosen, amorphen Niederschlag, welcher in überschüssigem Ammoniak löslich ist und beim Wegkochen desselben in der gleichen

Form wieder ausfällt. Von verdünnten Mineralsäuren wird Chlorthoeobromin sehr wenig, von concentrirten etwas leichter gelöst; es besitzt also nur geringe basische Eigenschaften und gleicht im Ganzen sehr dem längst bekannten Bromtheobromin<sup>1)</sup>.

Die Reduction der Chlorverbindung zum Theobromin gelingt am leichtesten mit Jodwasserstoff. Man erwärmt die Verbindung mit der 8-fachen Menge Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.96 unter Zusatz von Jodphosphonium auf dem Wasserbade, wobei nach 15–20 Minuten eine klare, farblose Lösung entsteht. Beim Verdampfen derselben bleibt das Theobromin-Jodhydrat in farblosen Krystallen zurück. Dieselben werden entweder durch Wasser oder noch besser durch Ammoniak zerlegt, das überschüssige Ammoniak weggedampft und der Rückstand mit kaltem Wasser gewaschen. Durch Umkrystallisiren des Rohproductes aus heissem Wasser erhält man das Theobromin in farblosen, kleinen Krystallen, welche gegen 345° schmelzen und alle Eigenschaften der natürlichen Base, insbesondere auch die charakteristische Verbindung mit Salpetersäure und Silbernitrat liefern. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ.

Ebenso leicht kann das Chlorthoeobromin in Chlorcaffein übergeführt werden. 2 g Chlorthoeobromin wurden in 11.2 ccm Normalkalilauge (etwas mehr als 1 Molekül) gelöst und nach Zusatz von 1.6 g Jodmethyl im geschlossenen Rohr unter dauernder Bewegung der Flüssigkeit 3 Stunden auf 90° erwärmt, wobei sehr bald die Krystallisation des Chlorcaffeins begann. Dasselbe wurde nach dem Erkalten filtrirt, mit wenig verdünnter Natronlauge ausgewaschen, wieder filtrirt und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 95 pCt. des angewandten Chlorthoeobromins, und aus der ersten wässrigen Mutterlauge konnten weitere 5 pCt. durch Ausschütteln mit Chloroform isolirt werden, sodass auch diese Reaction nahezu quantitativ verläuft. Das Chlorcaffein wurde nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser durch den Schmelzpunkt und ferner noch durch die Ueberführung in Aethoxy- und Hydroxy-Caffein identificirt.

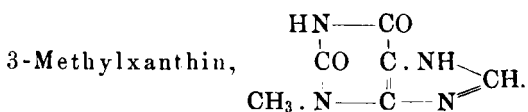
Das Chlorthoeobromin ist bisher aus dem Theobromin nicht dargestellt worden. Im Gegensatz zum Chlorcaffein entsteht es nämlich nicht, wenn die Base mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium<sup>2)</sup> oxydirt oder in siedendem Chloroform mit Chlorgas<sup>3)</sup> behandelt wird. Ebenso verläuft die Einwirkung des gasförmigen Chlors auf das trockne Theobromin bei 130° wenig glatt; denn es bildet sich dabei nur eine

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. d. Chem. 215, 305.

<sup>2)</sup> E. Fischer, Ann. d. Chem. 215, 304; ferner Clemm, diese Berichte 31, 1450.

<sup>3)</sup> E. Fischer und F. Frank, diese Berichte 30, 2606.

verhältnissmässig geringe Quantität von Chlorthobromin. Leichter gelingt seine Bereitung bei Anwendung von Chlorjod. Man trägt zu dem Zweck 1 g fein gepulvertes Theobromin in 4 ccm Chlorjod ein, erhitzt einige Zeit auf dem Wasserbade, verdampft dann das überschüssige Chlorjod unter stark vermindertem Druck und behandelt den Rückstand mit schwefliger Säure. Dabei bleibt ein grauweisses Product zurück, welches filtrirt, in Alkali gelöst und durch Schwefelsäure wieder gefällt wird. Das so erhaltene Product ist rein weiss und liefert beim einmaligen Umkrystallisiren aus heissem Wasser reines Chlorthobromin. Die Ausbeute beträgt 30–40 pCt. des Theobromins.



Die Reduction der Chlorverbindung geht sehr leicht und glatt von Statten, wenn sie in der üblichen Weise mit der 10-fachen Menge Jodwasserstoff vom spec. Gewicht 1.96 unter Zusatz von Jodphosphonium auf dem Wasserbade erwärmt wird, bis die Lösung farblos geworden ist. Beim Eindampfen krystallisirt das Jodhydrat in ziemlich derben Prismen. Uebergiesst man dasselbe mit nicht zu viel Wasser, so löst es sich zunächst, aber nach kurzer Zeit scheidet sich das freie Methylxanthin, dessen Salze schon durch Wasser zerlegt werden, als Krystallpulver ab. Noch vollständiger gewinnt man es durch Uebersättigen des Jodhydrats mit verdünntem Ammoniak und völliges Abdampfen, wobei die Ammoniakverbindung zersetzt wird. Beim Aufnehmen des Rückstandes mit kaltem Wasser bleibt dann das Methylxanthin zurück. Zur Reinigung wird das Product in verdünnter, warmer Natronlauge gelöst, wenn nöthig, mit Thierkohle behandelt und mit Essigsäure wieder gefällt. Für die Analyse wurde es nochmals aus kochendem Wasser krystallisirt und bei 110° getrocknet, wobei aber keine Gewichtsabnahme stattfand.

0.1263 g Sbst.: 0.1996 g CO<sub>2</sub>, 0.0463 g H<sub>2</sub>O.

0.1611 g Sbst.: 44.1 ccm N (9°, 763 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 43.37, H 3.61, N 33.73.

Gef. » 43.10, » 4.07, » 33.32.

Das 3-Methylxanthin färbt sich beim Erhitzen gegen 360° gelb und zersetzt sich bei höherer Temperatur allmählich, ohne zu schmelzen. Es krystallisirt aus kochendem Wasser, wovon es ungefähr 350 Theile zur Lösung verlangt, in feinen, glänzenden Nadelchen, oder bei grösserer Menge in kleinen, schief abgeschnittenen Prismen. In absolutem Alkohol löst es sich schwerer als in Wasser, und noch schwieriger wird es von Chloroform und Essigester aufgenommen.

In verdünnten Alkalien ist das Methylxanthin sehr leicht löslich, concentrirte Natronlauge fällt daraus das Natriumsalz in der Kälte als sehr feine, biegsame Nadelchen. Von warmem Ammoniak wird es ebenfalls ziemlich leicht gelöst, scheidet sich aber beim Wegkochen des Ammoniaks wieder ab. Das Baryumsalz ist selbst in heissem Wasser recht schwer löslich und krystallisirt daraus beim Erkalten in sehr feinen Täfelchen.

Mit den Mineralsäuren bildet das Methylxanthin ebenfalls krystallisirte, aber wenig beständige Salze. Das Hydrochlorat scheidet sich aus der Lösung der Base in warmer starker Salzsäure, wovon verhältnissmässig viel nöthig ist, beim Erkalten in feinen Nadelchen aus. Das schön krystallisirende Jodhydrat ist schon zuvor erwähnt. Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.16 löst in der Wärme ziemlich leicht, und beim Erkalten fällt das Nitrat in derben, aber nicht sehr regelmässig ausgebildeten Krystallen. Das Salz kann für die Reinigung der Base benutzt werden. Versetzt man die salpetersaure Lösung mit überschüssigem Silbernitrat, so fällt in der Kälte ein krystallinischer Niederschlag, welcher meist aus Nadeln besteht, sich in der Wärme leicht wieder auflöst und beim langsamen Erkalten in langen, dünnen Prismen krystallisirt. Dagegen erzeugt Silbernitrat in der ammoniakalischen Lösung des Methylxanthins einen weissen, amorphen Niederschlag, welcher auch in der Hitze beständig ist. Mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium giebt Methylxanthin wie alle Xanthine sehr schön die Murexidreaction.

Die Verbindung ist ganz verschieden von dem Methylxanthin, welches von Krüger und Salomon im Harn gefunden wurde, wie diese Herren durch den directen Vergleich beider Präparate feststellen konnten<sup>1)</sup>.

#### Methylierung des 3-Methylxanthins.

Wird das 3-Methylxanthin in alkalischer Lösung mit Jodmethyl behandelt, so entsteht je nach den Bedingungen Theobromin oder Caffein. Zur Gewinnung des ersteren löst man die Verbindung in der für  $1\frac{1}{4}$  Mol. berechneten Menge Normalkalilauge, fügt  $1\frac{1}{4}$  Mol. Jodmethyl hinzu und erwärmt im geschlossenen Gefäss unter dauerndem Schütteln 3 Stunden auf 80°. Nach dem Erkalten hat sich das Theobromin abgeschieden und kann durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser leicht gereinigt werden. Es wurde durch Analyse, Schmelzpunkt und das charakteristische Doppelsalz mit Silbernitrat identificirt.

Verwendet man bei der Methylierung  $2\frac{1}{4}$  Mol. Kalilauge und die entsprechende Menge Jodmethyl und erhitzt wieder 3 Stunden unter

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 384.



Schütteln auf 80°, so enthält die Flüssigkeit eine grosse Menge von Caffein, welches nach dem starken Einengen und Uebersättigen mit kaltem Alkali durch Auslaugen mit Chloroform und Umkrystallisiren aus Benzol leicht gereinigt werden kann. Die Ausbeute beträgt über 100 pCt. des angewandten Methylxanthins.

#### Verwandlung der 3.7-Dimethylharnsäure in Chlortheobromin.

Sehr fein gepulverte, trockne 3.7-Dimethylharnsäure wird mit der 8½-fachen Gewichtsmenge Phosphoroxychlorid am Rückflusskühler gekocht, bis klare Lösung erfolgt. Die Dauer der Operation schwankt zwischen 5 und 20 Stunden, je nach dem Grade der Vertheilung und der Reinheit der angewandten Säure. Nachdem jetzt das Phosphoroxychlorid im Vacuum möglichst vollständig abdestillirt ist, wird der firnissartige Rückstand in 6—8 Theilen absolutem Alkohol gelöst und am Rückflusskühler gekocht. Nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation des Chlortheobromins, welches offenbar aus einer bisher nicht isolirten Zwischenverbindung erst durch die Wirkung des Alkohols entsteht. Zur Vervollständigung dieser Reaction ist aber mehrstündiges Kochen erforderlich; dabei empfiehlt es sich, den dicken Krystallbrei etwa nach einer halben Stunde abzufiltriren und die Mutterlauge von neuem zu erhitzen. Die Ausbeute beträgt über 90 pCt. der angewandten Dimethylharnsäure, sodass der Verlauf der Reaction als ein recht glatter bezeichnet werden kann. Zur Reinigung wird das Chlortheobromin in verdünntem, kaltem Alkali gelöst, mit etwas Thierkohle geschüttelt, aus dem Filtrat mit Schwefelsäure wieder gefällt und zum Schluss aus etwa 250 Theilen kochendem Wasser umkrystallisirt.

Das Product zeigte alle Eigenschaften, welche zuvor für das Chlortheobromin angegeben sind. Zur völligen Identificirung wurde es noch in Theobromin, sowie in Chlorcafein übergeführt.

Berlin und Waldhof bei Mannheim.

---