

### Methylierung des 1-Methyl-xanthins zu Theophyllin.

2.5 g 1-Methylxanthin werden in 24 ccm Normalnatronlauge gelöst und unter guter Kühlung und Schütteln mit Dimethylsulfat versetzt. Nach Eintritt der sauren Reaktion dampft man auf dem Wasserbad zur Trockne, nimmt mit wenig Wasser auf und scheidet das gebildete Dimethylxanthin durch Zusatz von Natronlauge als Natriumsalz ab. Die freie Base schmolz bei  $268^{\circ}$  und zeigte alle Eigenschaften des Theophyllins. Die Ausbeute ist gering, da gleichzeitig größere Mengen Coffein gebildet werden.

Pharmaz. Laboratorium der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., Elberfeld.

### 23. Einar Biilmann: Über die isomeren Zimtsäuren.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität zu Kopenhagen.]

(Eingegangen am 23. Dezember 1908; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. J. Meisenheimer.)

#### I.

Wislicenus Ausformung der van 't Hoff'schen Theorie über die räumliche Lagerung der Atome der Kohlenstoffverbindungen gibt bekanntlich in den meisten Fällen eine ausreichende Erklärung für die bei gewissen ungesättigten Verbindungen, wie z. B. Fumar- und Maleinsäure, auftretenden Isomerien, indem sie die Existenz der sogenannten *cis*- und *trans*-Formen voraussieht. Bei der  $\beta$ -Phenylacrylsäure ist das Verhalten jedoch ein anderes gewesen, indem hier nicht nur die *trans*-Form, nämlich die gewöhnliche Zimtsäure vom Schmp.  $133^{\circ}$ , bekannt ist, sondern daneben nicht weniger als drei verschiedene, als *cis*-Verbindungen aufzufassende Körper beobachtet worden sind und zwar von so ersten und hervorragenden Forschern, daß es wenigstens mir schwer gefallen ist, diesen Mangel an Übereinstimmung mit der sonst so bewährten Theorie auf Täuschungen der Forscher zurückzuführen.

Die drei beobachteten *cis*-Verbindungen sind:

1. Liebermanns Isozimtsäure, Schmp. ca.  $57^{\circ}$ .
2. Erlenmeyer sen.'s Isozimtsäure, Schmp.  $38-46^{\circ}$ .
3. Liebermanns Allozimtsäure, Schmp.  $68^{\circ}$ .

Die Existenz der letzten dieser Säuren ist über jeden Zweifel erhaben und wohl von keinem angezweifelt worden. Ganz anders verhält es sich dagegen mit den beiden »Isosäuren«.

Bei der Bearbeitung der Nebenalkaloide des Cocains erhielt Liebermann<sup>1)</sup> eine Säure, welche mit gewöhnlicher Zimtsäure isomer und strukturidentisch war. Sie schmolz bei etwa 57° und wurde von Liebermann Isozimtsäure genannt und als die *cis*-Form der *p*-Phenylacrylsäure gedeutet<sup>2)</sup>. Weiter erhielt Liebermann aus demselben Rohmaterial noch eine Säure, welche dieselbe Konstitution haben sollte; sie schmolz bei 68° und wurde Allozimtsäure genannt<sup>3)</sup>. Diese Säure ließ sich nun immer wieder gewinnen, und sowohl aus den Cocain-Rückständen wie auch synthetisch aus *p*-Bromallozimtsäure<sup>4)</sup> oder aus Benzalmalonsäure<sup>5)</sup>. Dagegen konnte Liebermann die Isosäure nicht wieder erhalten. Es scheint aber, daß Michael<sup>6)</sup> die Säure in der Hand gehabt hat, ohne jedoch zu wagen, sie als ein chemisches Individuum anzusehen.

Neben dieser Isosäure ist, wie gesagt, noch eine dritte von Erlenmeyer sen.<sup>7)</sup> erhalten worden. Diese sollte auf verschiedene Weisen aus oder neben Allozimtsäure entstehen und schmolz bei Temperaturen zwischen 38° und 46°; eine Säure, welche mit der von Erlenmeyer sen. identisch sein konnte, wurde von Michael<sup>8)</sup> beobachtet, aber nach einer Diskussion mit Liebermann<sup>9)</sup> wiederum als nicht existierend betrachtet<sup>10)</sup>.

Alle drei Säuren sind krystallographisch untersucht worden, Liebermanns beide Säuren von Dr. Fock, Erlenmeyer sen.'s Säure von Prof. Haushofer; nach den Messungen sind sie nicht identisch. Es sei noch bemerkt, daß die Isosäuren nach den Angaben der Beobachter recht unbeständig zu sein scheinen und namentlich in Allozimtsäure verwandelt werden können.

Eine Erklärung der Tatsachen wurde bisher nicht gefunden. Erlenmeyer sen. und Liebermann<sup>11)</sup> scheinen vorübergehend dazu geneigt gewesen zu sein, die Allozimtsäure als dimorph anzusehen. In seiner jüngsten Mitteilung über die Frage äußert Liebermann<sup>12)</sup> jedoch eine andere Anschauung, welche wohl als die zurzeit allgemein gehegte betrachtet werden kann. Die Existenz der gewöhnlichen Zimtsäure mit dem Schmp. 133° und der Allosäure mit dem Schmp. 68° als sicher voraussetzend, schreibt er hinsichtlich der »Isosäuren«:

<sup>1)</sup> Diese Berichte **23**, 141 [1890]. <sup>2)</sup> Diese Berichte **23**, 2513 [1890].

<sup>3)</sup> Diese Berichte **23**, 2510 [1890]. <sup>4)</sup> Diese Berichte **25**, 950 [1892].

<sup>5)</sup> Diese Berichte **26**, 1571 [1893].

<sup>6)</sup> Diese Berichte **34**, 3656 [1901].

<sup>7)</sup> Diese Berichte **23**, 3130, [1890] und Ann. d. Chem. **287**, 1 [1895].

<sup>8)</sup> Diese Berichte **34**, 3640 [1901]. <sup>9)</sup> Diese Berichte **36**, 176 [1903].

<sup>10)</sup> Diese Berichte **36**, 900 [1903]. <sup>11)</sup> Diese Berichte **24**, 1103 [1891].

<sup>12)</sup> Diese Berichte **36**, 182 [1903].

»Die Frage liegt gegenwärtig darin, ob man gewisse Eigenschaftsunterschiede durch kleine Verunreinigungen erklären darf, oder sie dem zeitweisen Vorhandensein einer sehr labilen Modifikation (die Isosäure) zuschreiben muß.«

In neuester Zeit hat schließlich Erlenmeyer jun.<sup>1)</sup> die Säuren untersucht und ihr Auftreten durch eine ganz neue und sehr gewagte Hypothese zu erklären versucht. Nach ihm sollte z. B. Liebermanns Isozimtsäure eine Komponente der Allozimtsäure sein. Ich verzichte ganz auf eine Kritik<sup>2)</sup> dieser Spekulationen und lasse dem Experiment das Wort. Es wird nämlich aus dem Folgenden klar hervorgehen, daß außer der Allozimtsäure noch die beiden Isosäuren tatsächlich existieren; die drei Substanzen sind jedoch in chemischer Hinsicht gar nicht isomer, sondern identisch. Wir haben es nur mit einer ganz einfachen Trimorphie zu tun. Jede der drei Säuren kann in Sekunden quantitativ in jede der anderen verwandelt werden, und zwar durch Schmelzen und Impfen der gekühlten Schmelze mit der erwünschten Gattung.

Das Entstehen und Verhalten der beiden »Isosäuren« wird unten näher beschrieben werden; hier möchte ich nur einen Versuch angeben, nach dem sich jeder in wenigen Minuten von der Richtigkeit der Erklärung überzeugen kann.

Man nimmt etwas Allozimtsäure und bringt sie in ein Probierröhrchen. Dieses wird — ganz wie bei bakteriologischen Kulturversuchen — mit einem Wattestopfen verschlossen und dann in einem Dampftrockenschranke einige Minuten stehen gelassen. Die Säure schmilzt dann. Beim Kühlen in Eis oder im Kältegemisch erstarrt die Säure sofort. Sie hat jetzt den Schmelzpunkt  $41^{\circ}$  und muß somit Erlenmeyer sen.'s Säure entsprechen. Erhitzt man die — jetzt also wiederum geschmolzene — Säure weiter, z. B. bei  $44^{\circ}$ , und impft bei dieser Temperatur mit einer Spur der bei  $58^{\circ}$  schmelzenden Säure, dann erstarrt sie sofort aufs neue und schmilzt nun erst wieder bei  $58^{\circ}$ . Wir haben jetzt Liebermanns Isosäure. Für das Impfen darf man nur einen frisch erhitzten Platindraht benutzen, die kleinste sichtbare Spur der Impfschmelze genügt. Man kann nun weiter, z. B. bis  $64^{\circ}$ , erhitzen und bei dieser Temperatur mit der Allosäure impfen. Die Schmelze erstarrt dann sofort abermals und hat nun den Schmelzpunkt der Allozimtsäure, also  $68^{\circ}$ . Die Rückwandlung in die Allosäure ist vollzogen.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. **337**, 329. Diese Berichte **37**, 3361 [1904]; **38**, 837, 2562 [1905]; **39**, 1582 [1906].

<sup>2)</sup> cfr. Marckwald und Meth, diese Berichte **39**, 1171 [1906].

Man sieht, daß wir es hier nicht mit verschiedenen Reinheitsstufen zu tun haben. Es ist immer dasselbe Material, welches ungetrennt nach einander total in die drei Modifikationen verwandelt wird.

Man kann nun den Gang der Umwandlungen nach Belieben variieren und z. B. eine höher schmelzende Säure in eine niedriger schmelzende verwandeln; dabei muß man aber immer beachten, das ganze Rohr so hoch zu erhitzen, daß alle daran haftenden Krystallkeime zum Schmelzen gebracht werden. Sonst ist es nicht sicher, daß der Versuch gelingt.

## II. Entstehen der Isosäuren.

Es sollen jetzt die Umstände beschrieben werden, bei welchen die beiden Isosäuren entstehen.

a) Liebermanns Isozimtsäure. Diese Säure wird immer erhalten, wenn eine Lösung einer der drei Säuren in siedendem Petroläther<sup>1)</sup> beim Erkalten freiwillig krystallisiert. Selbstverständlich darf man nicht mit der Allosäure impfen; und ist das Laboratorium mit dieser Säure »infiziert«, dann ist es notwendig, den Kolben, worin die Auflösung stattfindet, mit einem Wattestopfen zu verschließen und erst dann zum Sieden zu erhitzen. Es werden dann alle Krystallkeime der Allosäure vernichtet, indem sie ja schmelzen, und beim Erkalten können keine neuen in Berührung mit der Flüssigkeit gelangen, weshalb die Säure sich in Form der Liebermannschen Isosäure ausscheidet. Die Krystalle werden in einem nicht infizierten Zimmer auf einer durch Erhitzen im Dampftrockenschranke keimfrei gemachten Nutsche und Filter von der Mutterlauge getrennt. Ohne diese Vorsichtsmaßregeln ist man des Gelingens der Präparation nicht sicher.

Daß diese außergewöhnlichen Vorsichtsmaßregeln wirklich notwendig sind, hat auch das Arbeiten mit den Säuren gelehrt. Nachdem ich durch längere Zeit immer in offenen Geräten die Säure mit Schmp. 58° erhalten, meine Präparate<sup>2)</sup> sorgfältig umkrystallisiert und auf die verschiedensten Weisen gereinigt hatte, war ich überzeugt, daß ich wirklich ein chemisches Individuum und kein Gemisch zweier oder mehrerer Säuren in der Hand hatte. Die Säure erwies sich aber in mancher Hinsicht mit der Allosäure identisch, so daß eine Verschiedenheit rein chemischer Art rein undenkbar schien und sonst nur eine Dimorphie möglich war. Ich versuchte dann, eine

<sup>1)</sup> Petroläther bedeutet in dieser Abhandlung immer ein bei 60–70° siedendes Produkt. Ein solches ist auch von Liebermann bei seinen Versuchen benutzt worden.

<sup>2)</sup> Die Säure wurde aus Phenylpropiolsäure dargestellt.

Auflösung der Säure mit Allozimtsäure zu impfen, welche mir Hr. Geheimrat Prof. Liebermann seinerseits mit größter Lebenswürdigkeit überlassen hatte, und sofort fiel die Säure mit dem Schmp.  $68^{\circ}$  aus, aber von da ab war mein Laboratorium infiziert, und jetzt gelingt die Darstellung der Säure mit dem Schmp.  $58^{\circ}$  nur, wenn ich die Auflösung der Säure auf die angegebene Weise gegen die Krystallkeime der Allosäure schütze.

Man versteht nun die Geschichte dieser Säuren. Liebermann mußte zuerst die Isosäure erhalten; denn er krystallisierte die Säure aus Petroläther, und die Allosäure existierte noch nicht in seinem Laboratorium. Als die Umwandlung kleiner Mengen der Isosäure in die stabile Modifikation auf irgend eine — übrigens unbekannte — Weise eingetreten war, wurde sein Laboratorium damit infiziert, und jetzt konnte er die Isosäure nicht mehr erhalten. Daß es auch nicht zufällig einmal eingetreten ist, daß die Säure wieder zu der Isoform krystallisierte, erklärt sich dadurch, daß Prof. Liebermann gewöhnlich mit der Allosäure geimpft hat, ein Verhalten, welches zwar nicht aus seinen Abhandlungen hervorgeht, mir aber von Prof. Liebermann brieflich mitgeteilt worden ist.

Damit ist die Geschichte der Isosäure in Liebermanns Laboratorium erhellt. Das sporadische Auftreten derselben z. B. während Michaels Untersuchungen auf diesem Gebiete ist als Ausnahme zu betrachten, welche nur die Regel bestätigen, daß die Säuren bei Anwesenheit von Krystallkeimen der Allosäure nur in dieser Gattung existenzfähig ist. Auch Erlenmeyer jun. erhielt die Säure, nach seiner Ansicht wegen einer Trennung vermittels eines Brucinsalzes, realiter aber schlechterdings wegen einer Krystallisation aus Petroläther.

Die ganz reine Säure schmilzt bei  $58.5^{\circ}$ .

Sie wurde durch Analyse identifiziert:

0.1102 g Subst.: 0.2931 g  $\text{CO}_2$ , 0.0529 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$ . Ber. C 72.93, H 5.46.

Gef. » 72.54, » 5.37.

Die eigentliche und überzeugende Identifikation mit Liebermanns Isosäure wurde endgültig festgestellt durch eine krystallographische Untersuchung, welche Hr. Dozent Böggild aus hiesigem mineralogischem Institut der Universität mit größter Bereitwilligkeit ausführte; für die dadurch erfolgte Bestätigung der Identität möchte ich Hrn. Böggild auch hier herzlich danken.

Hr. Böggild schrieb mir:

»Die vorliegende Substanz bildet langgestreckte, ca. 5 mm lange, monokline Krystalle, die nur von den Flächen der Prismenzone begrenzt sind,

während sie an den Enden mehr oder weniger unregelmäßig gekrümmt sind. Beobachtet sind:  $m$  (110) und  $b$  (010); der Prismenwinkel (110):(110) ist zu  $54^{\circ} 39'$  ( $54^{\circ} 31' - 54^{\circ} 44'$ ) gemessen; die Prismenflächen sind facettiert und in schräger Richtung gestreift. Die Lichtbrechung ist stark, die Doppelbrechung außerordentlich stark; die optische Achsenebene steht senkrecht zur Symmetrieebene, die spitze, negative Bisectrix bildet mit der Vertikalachse einen Winkel von ca.  $72^{\circ}$ ; die Auslöschungsschiefe auf  $m$  (110) ist ca.  $35^{\circ}$ , der optische Achsenwinkel ca.  $50^{\circ}$ .

Die Krystalle stimmen in den meisten Beziehungen gut mit den von Fock<sup>1)</sup> beschriebenen; Fock hat auch die Form (120) gefunden und hat den Prismenwinkel (110):(110) zu  $55^{\circ} 10'$  gemessen.

Später hat Fock<sup>2)</sup> auch die Krystalle von der Allozimtsäure untersucht und findet dabei, daß die beiden Säuren wahrscheinlich identisch sind. Diese Identität scheint mir absolut nicht zu existieren; denn erstens müßten dann die Prismen von der Isozimtsäure die ziemlich unwahrscheinlichen Symbole (310) und (320) (nicht (530), wie von Fock angegeben wird) bekommen, welche Formen bei den wohl ausgebildeten Krystallen von der Allosäure nicht vorkommen; zweitens stimmen die gemessenen Winkel bei der Isosäure sehr schlecht mit dem für (310) der Allosäure berechneten  $56^{\circ} 2'$ , und endlich zeigt der Umstand, der von Fock als ein Identitätsbeweis angeführt wird, nämlich, daß eine optische Achse durch die Prismenflächen in beiden Substanzen austritt, direkt das Entgegengesetzte, nämlich, daß die optischen Achsen in beiden Fällen nicht gleich orientiert sein können; denn die betreffenden Prismen stehen ja von einander um  $30^{\circ}$  ab, und nach meinen Beobachtungen ist der Unterschied in der Lage der optischen Achsen in beiden Substanzen wenigstens ebenso groß. Dasselbe Resultat hat auch Fock<sup>3)</sup> erreicht bei einer näheren Untersuchung der optischen Eigenschaften einer Isozimtsäure.«

b) Isozimtsäure vom Schmp.  $41^{\circ}$ . Diese Form der Allozimtsäure entsteht, wie schon gesagt, wenn Allozimtsäure (Schmp.  $68^{\circ}$ ) in einem mit Wattestopfen verschlossenen Glase über ihren Schmelzpunkt — z. B. im Dampftrockenschranke — erhitzt wird und dann durch Kühlung in Eis oder im Kältegemisch zur Krystallisation gebracht wird. Auf ganz dieselbe Weise kann die Isosäure mit dem Schmp.  $58^{\circ}$  in die Isosäure mit dem Schmp.  $41^{\circ}$  verwandelt werden. Das Gelingen der Umwandlung ist ausschließlich von der Zuverlässigkeit des Schutzes gegen Krystallkeime der anderen Arten abhängig. Wie Umwandlung in die anderen Formen durch Schmelzen und Impfen ist schon erwähnt worden. Eigentümlich verhält sich die Isosäure gegen Petroläther. Aus diesem Lösungsmittel konnte sie nicht erhalten werden: eine übersättigte Lösung, welche mit Isosäure, Schmelzpunkt  $41^{\circ}$ , geimpft wurde, gab nur Isosäure mit dem Schmp.  $58^{\circ}$ .

<sup>1)</sup> Liebermann, diese Berichte **23**, 147 [1890].

<sup>2)</sup> Liebermann, diese Berichte **27**, 2048 [1894].

<sup>3)</sup> Erlenmeyer und Barkow, diese Berichte **39**, 1571 [1906].

Und als etwas Isosäure mit dem Schmp.  $41^{\circ}$  mit ein wenig Petroläther übergossen wurde, fing sie anscheinend an sich aufzulösen; aber nach wenigen Sekunden krystallisierte die Isosäure mit dem Schmp.  $58^{\circ}$  aus. Die Umwandlung in diese Säure wird also vom Petroläther beschleunigt.

Jeder wird nun wohl die Säure mit dem Schmp.  $41^{\circ}$  als identisch mit den von Erlenmeyer sen. und von Michael beobachteten niedrig schmelzenden Säuren betrachten. Nach den Winkeln der Krystalle stimmt sie — wie es von Hrn. Dozent Böggild freundlich ermittelt wurde — tatsächlich auch mit den Angaben überein, welche Haushofer über Erlenmeyer sen.'s. Säuren gemacht hat. Dagegen haben die optischen Achsen eine andere Lage. Aber dieses entkräftet nicht die Annahme; denn Erlenmeyer sen. hat die Säure auf zwei Weisen erhalten, nämlich erstens aus Glasers sogenannter  $\beta$ -Bromzimtsäure und zweitens aus Allozimtsäure (beim Stehenlassen mit Alkohol und Zinkbromid und Ausfällen mit Wasser); aber die Krystalle des zweiten Ursprungs waren matt und konnten deshalb auch nur nach den Winkeln mit den vollständig untersuchten verglichen werden. Analysen findet man in Erlenmeyers Mitteilung nicht, und die Schmelzpunktangaben ( $38-46^{\circ}$ ) gestatten begreiflicherweise nicht, auf eine Identität seiner beiden Säuren zu schließen. Doch wie dies auch sein mag, die hier nachgewiesene Trimorphie gibt die endgültige Lösung der bisher so dunklen Isomerief Frage der Zimtsäuren, und zwar ohne daß man Spekulationen über neue Arten von Isomerien heranzuziehen braucht.

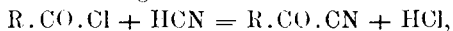
Die Wahl zwischen der *cis*- und der *trans*-Formel hat schon Liebermann getroffen. In einer später erscheinenden Mitteilung werde ich dieser Frage näher treten und sie von ganz neuer Seite aus beleuchten (vergl. diese Berichte **41**, 4341 [1908]).

## 24. F. Mauthner:

### Zur Kenntnis der Claisenschen Säurecyanid-Synthese.

(Eingegangen am 5. Januar 1909.)

Die von Claisen entdeckte Synthese aromatischer Säurecyanide <sup>1)</sup> besteht in der Einwirkung von Säurechloriden auf wasserfreie Blausäure in ätherischer Lösung:



wobei als säurebindendes Mittel Pyridin in Anwendung kommt. Bei dem sehr reaktionsfähigen Benzoylchlorid führt die obige Synthese

<sup>1)</sup> Diese Berichte **31**, 1023 [1898].