

Das führte mich zuerst zu der Annahme, dass Hydroxycaffein eine Trimethylharnsäure sei. Durch die Ueberführung der Verbindung in Tetramethylharnsäure wurde diese Vermuthung dann zur Gewissheit erhoben.

Harnsäure aus Pseudoharnsäure.

Feingepulverte Pseudoharnsäure löst sich in der 500-fachen Menge 20-procentiger Salzsäure beim Kochen nach 15—20 Minuten auf. Verdampft man dann die Flüssigkeit über freiem Feuer bis auf etwa $\frac{1}{16}$ ihres Volumens, so scheidet sich die gebildete Harnsäure schon in der Wärme zum allergrössten Theil krystallinisch ab. Nach dem Erkalten wird die Flüssigkeit mit Wasser verdünnt und filtrirt. Die Ausbeute an Harnsäure betrug 80 pCt. der angewandten Pseudoverbindung und das Product ist, wenn man reines Material angewandt hat, völlig farblos. Zur Analyse wurde dasselbe nochmals in warmer verdünnter Natronlauge gelöst, mit Salzsäure gefällt und bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_4N_4O_3$.

Procente: C 35.71, H 2.38, N 33.33.

Gef. » » 35.72, » 2.56, » 33.12.

Die so gewonnene Harnsäure krystallisirt sofort in den mikroskopischen rechtwinkligen Täfelchen, welche nach der Beobachtung von Behrend¹⁾ für die reine Verbindung charakteristisch sind. Zur weiteren Identificirung diente ihre Verwandlung in Allantoïn, welche bekanntlich das sicherste Unterscheidungsmittel für Harnsäure und Pseudoharnsäure ist. Bei Anwendung der früher gegebenen Vorschrift²⁾ lieferten wieder 1.5 g der synthetischen Harnsäure 1.05 g reines Allantoïn, dessen Analyse folgendes Resultat gab:

Analyse: Ber. für $C_4N_4H_6O_3$.

Procente: N 35.44.

Gef. » » 35.36.

Darstellung der 1,3-Dimethylharnsäure (γ -Dimethylharnsäure)³⁾.

3 g der von Techow beschriebenen Dimethylpseudoharnsäure werden mit 20 g Salzsäure von 20 Procent auf dem Wasserbade erhitzt. Die Verbindung geht bald in Lösung und nach etwa 15 Minuten beginnt die Krystallisation der 1,3-Dimethylharnsäure. Nach einstündigem Erwärmen lässt man erkalten, filtrirt und wäscht mit kaltem Wasser. Die Ausbeute betrug auch hier fast 80 pCt. der angewandten Pseudoverbindung. Für die Analyse wurde das Product aus heissem Wasser umkrystallisirt.

¹⁾ Ann. d. Chem. 251, 250.

²⁾ Diese Berichte 28, 2474.

³⁾ Diese Berichte 28, 2475.

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_3$.

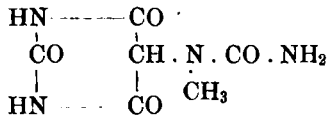
Procente: C 42.85, H 4.08.

Gef. » » 42.58, » 4.16.

Dasselbe zeigt auch die übrigen Eigenschaften der früher beschriebenen γ -Dimethylharnsäure.

Synthese der 7-Methylharnsäure (γ -Methylharnsäure)¹⁾ und der 3,7-Dimethylharnsäure (δ -Dimethylharnsäure)²⁾.

Die hierfür erforderliche und bisher unbekannte Monomethylpseudoharnsäure von der Structur:



lässt sich nach denselben Reactionen, wie die Pseudoharnsäure selbst gewinnen. Man combinirt zu dem Zwecke das Alloxan zuerst mit Methylamin nach dem alten Verfahren von Liebig und Wöhler zum Monomethyluramil und behandelt letzteres mit Kaliumcyanat. Leider verlaufen diese Vorgänge nicht ganz glatt und in Folge von Nebenreactionen entstehen neben den methylirten Producten in kleinerer Menge gewöhnliches Uramil und gewöhnliche Pseudoharnsäure. Die Scheidung dieser verschiedenen Producte erfordert deshalb besondere Operationen, welche die sonst so einfache Synthese etwas compliciren.

7-Methylpseudoharnsäure.

5 Theile käufliche 33-procentige Methylaminlösung werden unter Eiskühlung mit Schwefeldioxyd gesättigt und dann die Flüssigkeit mit derselben Methylaminlösung neutralisirt. Hierzu fügt man eine Lösung von 3 Theilen Alloxan in der doppelten Menge Wasser und erwärmt die Mischung 3 Stunden auf 70° — 75° . Dabei entsteht zunächst methylthionursaures Methylamin, welches erst in der Kälte sehr langsam krystallisirt. Man kann aber die methylirte Thionursäure durch Zusatz von Ammoniumcarbonat als ziemlich schwer lösliches Ammoniak Salz fällen. Für die Darstellung des Methyluramils ist diese Operation jedoch überflüssig. Man sättigt vielmehr die Flüssigkeit sofort unter guter Kühlung mit gasförmiger Salzsäure, wobei anfangs ein Niederschlag entsteht, der bald wieder verschwindet, und lässt die salzsaure Lösung 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Man verdampft dann den grössten Theil der Salzsäure im Vacuum bei etwa 40° und verdünnt den Rückstand mit Wasser, wobei das Methyluramil als farblose Krystallmasse zurückbleibt. Dasselbe wird filtrirt, mit kaltem Wasser und dann mit Alkohol und

¹⁾ Diese Berichte 28, 24 2.

²⁾ Diese Berichte 28, 2482.

Aether gewaschen. Die Ausbeute betrug ungefähr 70 pCt. des angewandten Alloxans. Dieses Product ist nicht rein, sondern bildet ein Gemenge von viel Methyluramil wahrscheinlich mit gewöhnlichem Uramil, wie die Analysen und auch die später beschriebene Wirkung des Kaliumcyanats anzeigen. Bei mangelhaft geleiteter Operation kann dem Product auch noch Alloxanthin beigemischt sein, welches sich übrigens durch Auskochen mit etwa 10 Theilen Wasser leicht entfernen lässt. Die Reinigung des Monomethyluramils ist recht schwierig, ich habe deshalb darauf verzichtet und das Rohproduct direct mit Kaliumcyanat behandelt.

6 g desselben werden mit 25 ccm Wasser und 4.6 g reinem Kaliumcyanat $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade unter häufigem Umrühren erwärmt. Die Lösung färbt sich anfangs namentlich dort, wo sie mit Luft in Berührung kommt, tief purpurroth, aber zum Schluss verschwindet die Farbe. Der grössere Theil des Niederschlages geht bei dieser Operation in Lösung und der Rest verwandelt sich in ein gelbliches krystallinisches Pulver. Man lässt erkalten und filtrirt. Der unlösliche Theil ist gewöhnliches pseudoharnsaures Kali, dessen Menge nach einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser 1.5 g betrug. Die daraus durch Salzsäure freigemachte Pseudoharnsäure gab bei der Analyse folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_5H_6N_4O_4$.

Procente: C 32.25, H 3.23.

Gef. » » 31.82, » 3.54.

Die Mutterlauge enthält das leicht lösliche Kaliumsalz der Methylpseudoharnsäure. Dieselbe scheidet sich beim Uebersättigen der Lösung mit Salzsäure sofort als farbloses krystallinisches Pulver aus. Ihre Menge betrug 4.2 g. Dieselbe wurde aus heissem Wasser umkrystallisirt und analysirt. Die lufttrockne Substanz enthält 1 Mol. Krystallwasser, welches bei 105^0 völlig entweicht, wobei nur schwache Rosafärbung stattfindet.

Analyse: Ber. für $C_6H_8N_4O_4 + H_2O$.

Procente: H_2O 8.26.

Gef. » » 8.73.

Die getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_6H_8N_4O_4$.

Procente: C 36.00, H 4.00, N 28.00.

Gef. » » 35.79, » 4.18, » 27.92.

Die Methylpseudoharnsäure unterscheidet sich von der Pseudoharnsäure durch die viel grössere Löslichkeit in heissem Wasser. Nach einer approximativen Bestimmung bedarf sie davon ungefähr 23 Theile. Sie scheidet sich daraus beim Erkalten in kleinen glänzenden, aber undeutlich ausgebildeten Krystallen ab.

Ein charakteristischer Unterschied der Verbindung von der Pseudoharnsäure ist ferner die leichte Löslichkeit des sauren Kaliumsalzes. Die freie Säure wird in Folge dessen auch schon von Kaliumcarbonat leicht gelöst.

Ueberführung der Monomethylpseudoharnsäure in 7-Methylharnsäure.

Dieselbe erfolgt viel rascher als bei der Pseudoharnsäure selbst oder bei der im Alloxankern zweifach methylylirten Verbindung. Die Reaction wird also offenbar hier durch die Stellung des Methyls stark beeinflusst. Erwärmt man die Monomethylverbindung mit der 20-fachen Menge 12-procentiger Salzsäure bis zum Sieden, so findet bald klare Lösung statt, und nach wenigen Minuten beginnt schon die Krystallisation der Methylharnsäure. Nach weiterem halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade ist der Vorgang beendet. Man lässt dann erkalten und filtrirt. Die Ausbeute beträgt etwa 90 pCt. der Theorie, und das Product ist fast chemisch rein. Zur Analyse wurde dasselbe noch einmal aus heissem Wasser umkrystallisirt.

Analyse: Ber. für $C_6H_6N_4O_3 + H_2O$.

Procente: H_2O 9.00.

Gef. » » 9.13.

Die getrocknete Substanz gab folgende Zahlen.

Analyse: Ber. für $C_6H_6N_4O_3$.

Procente: C 39.55, H 3.29, N 30.78.

Gef. » » 39.38, » 3.48, » 30.67.

Da auch das Aussehen der Krystalle und die Löslichkeit in heissem Wasser genau mit dem Verhalten der γ -Monomethylharnsäure übereinstimmen, so ist die Identität beider Producte nicht zweifelhaft.

Für die Anhydrisirung der Methylpseudoharnsäure genügt auch eine viel schwächere Mineralsäure, nur geht der Process dann erheblich langsamer von statten. Als der obige Versuch mit 1-procentiger Salzsäure angestellt wurde, begann die Krystallisation der Methylharnsäure nach ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde und nach $1\frac{1}{2}$ Stunden betrug ihre Menge erst $\frac{2}{3}$ der angewandten Pseudoverbindung. Ja die Mitwirkung der Mineralsäure ist hier nicht unbedingt nothwendig; denn die Reaction erfolgt auch beim Erwärmen der reinen wässrigen Lösung auf 100° , wobei die Anhydridbildung wohl durch Autokatalyse veranlasst wird. Nur geht der Process dann viel langsamer von Statten. Aus einer fast gesättigten wässrigen Lösung der Pseudoverbindung schieden sich erst nach $\frac{3}{4}$ stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade die ersten Krystalle von Methylharnsäure ab. Aber ihre Menge betrug selbst nach 3 Stunden noch nicht $\frac{1}{3}$ der angewandten Pseudoverbindung. Für die practische Ausführung der Reaction ist deshalb der Zusatz von Mineralsäure vorzuziehen.

Ueberführung der 7-Methylharnsäure in 3,7-Dimethylharnsäure.

Dieselbe wurde auf trockenem Wege mit Hilfe des Bleisalzes ausgeführt. Zur Bereitung desselben wurden 10 g der krystallwasserhaltigen Monomethylharnsäure in 100 ccm Normal-Kalilauge und 100 ccm Wasser gelöst und in der Siedehitze mit einer Lösung von 5 g Bleinitrat gefällt, dann das feinkörnige krystallinische Bleisalz abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und schliesslich bei 130° scharf getrocknet. Das Bleisalz wurde mit der je gleichen Menge Jodmethyl und Aether 12 Stunden auf 170—175° erhitzt und die trockne gelbe Masse mit 2 Litern Wasser ausgekocht. Nachdem das Blei in der Hitze durch Schwefelwasserstoff gefällt war, schied sich aus dem Filtrat beim Erkalten der grössere Theil der Dimethylharnsäure krystallinisch ab.

Die eingedampfte Mutterlauge gab eine zweite Krystallisation. Die Ausbeute betrug 75 pCt. der angewandten Monomethylverbindung. Für die Analyse wurde das Rohproduct in verdünnter Natronlauge gelöst, mit Thierkohle gekocht, mit Salzsäure gefällt und bei 110° getrocknet.

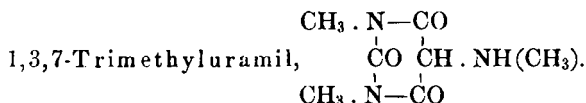
Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_3$.

Procente: C 42.85, H 4.08, N 28.57.
Gef. » 42.71, » 4.32, » 28.38.

Die Substanz zeigte in dem Aeussern der Krystalle und in der Löslichkeit in heissem Wasser völlige Uebereinstimmung mit der 3,7-Dimethylharnsäure. Für die völlige Identificirung diente dann endlich die Verwandlung in das β -Dioxydimethylpurin, dessen Schmelzpunkt ebenso wie früher bei ungefähr 370° gefunden wurde.

Synthese des Hydroxycaffeins.

Dasselbe Verfahren, welches die Synthese der 7-Methylharnsäure ermöglichte, lässt sich auch auf das Dimethylalloxan anwenden und führt dann über das Trimethyluramil und die Trimethylpseudoharnsäure zum Hydroxycafein.



Bei der Einwirkung von neutralem schwefligsaurem Methylamin auf Dimethylalloxan bildet sich zunächst ein Additionsproduct, welches den Verbindungen der Ketone mit den Bisulfiten entspricht¹⁾. Dasselbe ist in der Kälte beständig und lässt sich auf folgende Art krystallisirt erhalten. Man sättigt 5 g der käuflichen Lösung von Methyl-

¹⁾ Aehnliche Verbindungen des Alloxans sind von Pellizzari in grösserer Zahl dargestellt. Diese Berichte 19, 619.

amin, welche 33 pCt. Base enthält, mit Schwefeldioxyd, fügt dann ungefähr die gleiche Menge Methylamin wieder zu, bis der Geruch der Base wahrnehmbar ist, neutralisirt mit gasförmiger Kohlensäure und fügt zu der Flüssigkeit eine Lösung von 5 g Dimethylalloxan in 5 g Wasser. Dabei tritt eine schwache Rothfärbung ein. Bleibt die Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so scheiden sich bald farblose Nadeln in reichlicher Menge ab, welche aus wenig warmem Wasser umkrystallisirt werden. Die so erhaltenen ziemlich derben prismatischen Krystalle sind die oben erwähnte Verbindung mit Methylaminbisulfit. Sie wurden für die Analyse im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_6N_2O_4H_6 + NH_2CH_3 \cdot H_2SO_3$.

Procente: S 11.30, N 14.84.

Gef. • » 11.12, » 14.75.

Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren entwickelt die Substanz sehr bald schweflige Säure, aber keine Schwefelsäure.

Lässt man die oben erwähnte Mischung von Dimethylalloxan und Methylaminsulfit mit den abgeschiedenen Krystallen zusammen bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so gehen die Krystalle ungefähr im Laufe von 24 Stunden wieder in Lösung und die Flüssigkeit enthält jetzt offenbar thionursaures Salz, denn sie bildet beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure reichliche Mengen von Schwefelsäure. Rasch erfolgt die gleiche Umwandlung in thionursaures Salz beim einstündigen Erwärmen der Lösung auf 60–70°. Dabei findet aber schon in geringerem Maasse eine secundäre Reaction statt, welche zur Bildung von Trimethyluramil hinführt. Das Letztere scheidet sich beim Abkühlen der Flüssigkeit krystallinisch ab.

Als 50 g Dimethylalloxan in dem oben angegebenen Verhältniss mit schwefligsaurem Methylamin eine Stunde auf 65–70° erwärmt waren, betrug die Menge des in der Kälte auskrystallisirten Trimethyluramils 4 g. Auf die Isolirung des thionursauren Salzes, welches in der Mutterlauge blieb, habe ich verzichtet und dasselbe auf folgendem Wege in Trimethyluramil verwandelt. Die Flüssigkeit wurde zunächst im Vacuum aus einem Wasserbade bei 40° möglichst stark eingedampft, dann der Krystallbrei mit 50 ccm rauchender Salzsäure übergossen und das Gemisch noch bei 0° mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Die klare Lösung blieb 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde jetzt wiederum im Vacuum bei 40° bis zur Abscheidung eines Krystallbreies verdampft. Letzterer wurde in wenig kaltem Wasser gelöst und die Flüssigkeit vorsichtig mit Ammoniak und Ammoniumcarbonat neutralisirt. Ein Ueberschuss der Base muss sofort durch Essigsäure wieder abgestumpft werden. Bei dieser Operation schied sich das Trimethyluramil als schwach röthlich gefärbte, dicke krystallinische Masse ab. Seine Menge betrug 40 pCt. des an-

gewandten Dimethylalloxans, so dass die Gesamtausbeute auf ungefähr 50 pCt. des Ausgangsmaterials stieg. Das sorgfältig gewaschene Product kann aus heissem Wasser umkrystallisirt werden und bildet dann feine farblose Nadeln. Man verliert aber immerhin bei dieser Operation ungefähr die Hälfte des Materials. Sehr viel grösser sind die Verluste, wenn das Rohproduct noch Ammoniumsalze enthält. Für die Analyse wurde die Substanz im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

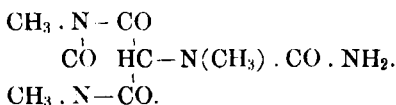
Analyse: Ber. für $C_7H_{11}N_3O_3$.

Procente: C 45.41, H 5.94, N 22.71.

Gef. » » 45.39, » 6.07, » 22.58.

Das reine Trimethyluramil hält sich bei gewöhnlicher Temperatur auch bei Berührung mit der Luft wochenlang unverändert. Im feuchten Zustand oder in wässriger Lösung färbt es sich dagegen bei Luftzutritt sehr bald purpurroth. Im Capillarrohr erhitzt, färbt es sich über 100° ebenfalls roth und erleidet ohne scharfe Schmelzung beim raschen Erhitzen gegen 200° eine totale Zersetzung. In heissem Wasser ist es verhältnissmässig leicht löslich und krystallisirt daraus wie erwähnt in farblosen Nadeln. Beim längeren Kochen der wässrigen Lösung an der Luft wird es grösstenteils zerstört. Beständiger ist es gegen kochenden Alkohol, wovon es übrigens erheblich schwerer gelöst wird. Es krystallisirt daraus ebenfalls in sehr feinen farblosen Nadeln. Es besitzt noch basische Eigenschaften, denn es wird von verdünnter Salzsäure sehr viel leichter, als von Wasser gelöst. Von verdünnten Alkalien wird es ebenfalls sehr leicht aufgenommen, kann aber daraus durch sofortige Neutralisation mit Essigsäure wieder abgeschieden werden. Beim Kochen mit Alkalien wird es dagegen zerstört. Die ammoniakalische Silberlösung reducirt es bereits in der Kälte.

1, 3, 7 - Trimethylpseudoharnsäure,



Dieselbe entsteht sehr leicht beim Erwärmen des Trimethyluramils mit einer wässrigen Lösung von Kaliumcyanat. Man kann dafür das Rohproduct, welches durch sorgfältiges Waschen mit kaltem Wasser von Ammoniumsalzen befreit ist, direct verwenden. 3 g Trimethyluramil werden mit 2 g reinem Kaliumcyanat, welches in 5 ccm Wasser gelöst ist, auf dem Wasserbade erwärmt; dabei tritt bald klare Lösung ein, und nach halbstündigem Erwärmen ist die Umwandlung beendet. Versetzt man nach dem Erkalten die farblose Flüssigkeit vorsichtig mit Salzsäure, so fällt die Trimethylpseudoharnsäure als krystallinisches Pulver aus. Dieselbe lässt sich aus wenig heissem Wasser

leicht umkrystallisiren und wird so in schönen farblosen Prismen erhalten. Die Ausbeute an reinem Product betrug nur 40 pCt. des angewandten Uramils; in Wirklichkeit beträgt aber die Ausbeute über 85 pCt., wie durch die Verwandlung in das schwer lösliche Hydroxycafein bewiesen werden konnte. Der Verlust ist durch die leichte Löslichkeit der Verbindung in Wasser verursacht.

Die Trimethylpseudoharnsäure krystallisirt mit 1 Mol. Wasser, welches bei mehrstündigem Erwärmen auf 110° völlig entweicht:

Analyse: Ber. für $C_8H_{12}N_4O_4 + H_2O$.

Procente: H_2O 7.31.

Gef. » » 7.45.

Die getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_8H_{12}N_4O_4$.

Procente: C 42.10, H 5.26, N 24.56.

Gef. » » 42.02, » 5.37, » 24.46.

Die Säure hat keinen constanten Schmelzpunkt. Bei sehr schnellem Erhitzen schmilzt sie unter Zersetzung gegen 195° . Bei langsamem Erwärmen findet zwischen 180° und 190° partielle Schmelzung statt, und es entsteht dann ein Zersetzungsproduct, welches bei 300° nicht schmilzt.

Die Säure löst sich in etwas weniger als 4 Theilen heissen Wassers auf und scheidet sich beim Erkalten bald in farblosen, manchmal recht grossen, schief abgeschnittenen Prismen aus. In Alkohol ist sie dagegen selbst in der Hitze sehr schwer löslich. In rauchender Salzsäure (vom spec. Gew. 1.19) löst sie sich schon bei gewöhnlicher Temperatur sehr leicht auf. Die wässrige Lösung reagirt und schmeckt sauer. Sie reducirt die ammoniakalische Silberlösung beim Kochen stark, wenn kein Ueberschuss von Ammoniak angewandt oder wenn derselbe durch Kochen entfernt ist. Sie reducirt die Fehling'sche Lösung beim kurzen Kochen garnicht.

Verwandlung der Trimethylpseudoharnsäure in Hydroxycafein.

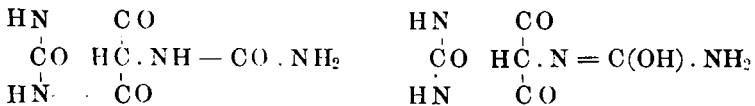
Dieselbe findet ausserordentlich leicht beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure statt, wie folgender Versuch beweist. Ein Theil krystallwasserhaltige Trimethylpseudoharnsäure wurde mit 10 Theilen 1-procentiger Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sehr bald klare Lösung eintrat. Nach 25 Minuten erfolgte schon die Krystallisation des Hydroxycafeins, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden wurde die Flüssigkeit abgekühlt und das ausgeschiedene Hydroxycafein filtrirt. Dasselbe zeigte den Schmelzpunkt und die übrigen Eigenschaften, welche für diese schöne Verbindung bekannt sind. Die Ausbeute betrug 88 pCt. der Theorie. Da noch ein kleiner Theil Hydroxycafein in der Mutterlauge gelöst war, so kann man sagen, dass der Vorgang quantitativ verläuft. Verwendet man an Stelle der 1-procentigen eine

5-procentige Salzsäure, so geht die Umwandlung ebenso glatt und viel rascher von statten.

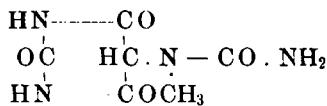
Für die Gewinnung des Hydroxycaffeins nach diesem Verfahren ist die Isolirung der Trimethylpseudoharnsäure nicht einmal nöthig. Man kann dafür vielmehr die Lösung direct verwenden, welche beim Erwärmen von Trimethyluramil mit Kaliumcyanat in dem oben angegebenen Mengenverhältniss resultirt. Dieselbe wird mit soviel Salzsäure versetzt, dass sie etwa 5 pCt. freie Säure enthält und eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Schon in der Wärme erfolgt die Krystallisation des Hydroxycaffeins, welches nach dem Erkalten filtrirt wird. Den in der Mutterlauge verbleibenden Rest gewinnt man durch Verdampfen und Auslaugen des Rückstandes mit kaltem Wasser.

Die Bildung des Hydroxycaffeins aus der Trimethylpseudoharnsäure erfolgt übrigens auch bei Abwesenheit von Mineralsäure gerade so wie bei der vorher beschriebenen Synthese der 7-Methylharnsäure. Nur erfordert sie viel längeres Erhitzen. Beim Erwärmen einer 10-procentigen wässrigen Lösung der Trimethylpseudoharnsäure auf dem Wasserbade trat nämlich die Krystallisation des Hydroxycaffeins erst nach mehreren Stunden ein, und selbst nach 5 Stunden betrug die Ausbeute nur 45 pCt. der Theorie.

Das übereinstimmende Verhalten der Trimethylpseudoharnsäure und der an der Aminogruppe methylirten Monomethylverbindung, bei welchen die Anhydridbildung so viel leichter und rascher stattfindet, als bei den übrigen Pseudoharnsäuren zeigt deutlich, dass die Wasserabspaltung durch die Anwesenheit des in Stellung 7 befindlichen Methyls sehr befördert wird. Diese Beobachtung erinnert an den bekannten Einfluss, welchen der Eintritt von Methyl in die Bernsteinsäure auf die Anhydridbildung ausübt, und man könnte versuchen, die Erscheinung bei den Pseudoharnsäuren ebenfalls auf räumliche Ursachen zurückzuführen. Ich halte es aber auch für möglich, dass bei der Pseudoharnsäure verschiedene sogenannte tautomere Formen folgender Art existiren:



welche verschieden grosse Neigung zur Wasserabspaltung besitzen, und dass mit dem Eintritt des Methyls nur die eine, zur Anhydridbildung geneigte Form



übrig bleibt.

Verwandlung des Hydroxycaffeins in Tetramethylharnsäure.

Diese für die Beurtheilung der Structur des Hydroxycaffeins entscheidende Reaction gelingt am besten durch Methylierung in wässrig-alkalischer Lösung¹⁾.

Hydroxycaffein wurde in der für 1 Mol. berechneten Menge Normalkalilauge gelöst und mit der gleichen Gewichtsmenge Jodmethyl unter Schütteln 1 Stunde auf 100° erwärmt, dann die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Chloroform ausgekocht. Letzteres hinterliess beim Verdampfen die rohe Tetramethylharnsäure, deren Menge etwa 90 pCt. des angewandten Hydroxycaffeins betrug. Zur Reinigung wurde das Product mit verdünnter Salzsäure abgedampft, der Rückstand mit etwas Alkali behandelt und die ungelöste Tetramethylharnsäure abermals mit Chloroform ausgelaut und schliesslich aus Alkohol unkrystallisirt. Das Präparat zeigte dann den Schmp. 223° (corr. 228°) und die sonstigen Eigenschaften der Tetramethylharnsäure. Der für diese früher²⁾ angegebene Schmp. 218° ist hiernach zu berichtigen.

Da nun die Behandlung des Hydroxycaffeins mit Jodäthyl früher nur Aethoxycaffein gegeben hatte³⁾, so schien es mit Rücksicht auf das ganz abweichende Resultat der nassen Methylierung interessant, auch die Wechselwirkung zwischen dem Silbersalz und dem Jodmethyl zu prüfen. Der Versuch hat ergeben, dass hier Tetramethylharnsäure und Methoxycaffein⁴⁾ gleichzeitig entstehen.

7 g feingepulvertes und bei 110° getrocknetes Hydroxycaffeinsilber wurden mit der äquimolekularen Menge Jodmethyl im geschlossenen Rohr 20 Stunden auf 100° erhitzt und dann die trockene Masse mit 100 ccm. Alkohol ausgekocht. Beim Verdampfen des Alkohols blieben 3.3 g eines krystallinischen Productes. Dasselbe war ein Gemenge von regenerirtem Hydroxycaffein, Tetramethylharnsäure und Methoxycaffein. Beim Auskochen mit 100 ccm Benzol lösten sich die beiden letzteren. Aus der Benzollösung schieden sich in der Kälte 0.75 g Tetramethylharnsäure aus, welche sofort den richtigen Schmelzpunkt zeigte, und welche aus Wasser in den grossen charakteristischen Krystallen ausfiel.

Die Benzolmutterlauge hinterliess beim Verdampfen das Methoxycaffein gemischt mit wenig Tetramethylharnsäure. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser konnte das erstere jetzt leicht gereinigt werden; seine Menge betrug ungefähr 1 g. Es schmolz bei

¹⁾ Wie ich später ausführlich mittheilen werde, lässt sich die Harnsäure auf dieselbe Art leicht in Mono-, Di-, Tri- und Tetra-Methylverbindungen überführen.

²⁾ Diese Berichte 17, 1784.

³⁾ Ann. d. Chem. 215, 271.

⁴⁾ Diese Berichte 17, 1785.

175°, verlangte zur Lösung etwas mehr als 30 Theile heisses Wasser und wurde durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in Hydroxycaffein verwandelt.

Analyse: Ber. für $C_9H_{12}N_4O_3$.

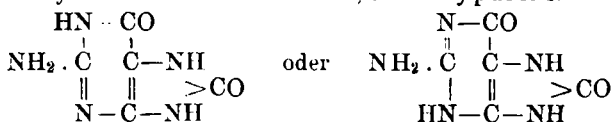
Procente: N 25.0.

Gef. » » 25.0.

Die wässrigen Mutterlaugen gaben beim Verdampfen den Rest der Tetramethylharnsäure, die durch Umkrystallisiren aus heissem Benzol gereinigt wurde. Die Gesamtmenge der Säure betrug ebenfalls 1 g.

Bemerkenswerth ist die Beobachtung, dass Methoxycaffein bei Gegenwart von Tetramethylharnsäure sich in heissem Wasser viel leichter löst und aus dieser Lösung auch verhältnissmässig schwer krystallisirt. Dadurch wird die Trennung beider Verbindungen sehr erschwert.

Synthese des 2-Amino-6,8-dioxypurins.



Die Verbindung entsteht ganz analog den Harnsäuren aus der durch die schöne Synthese von W. Traube¹⁾ bekannt gewordenen Imidopseudoharnsäure. Die Reaction erfolgt schon beim mehrstündigen Erhitzen mit 20-procentiger Salzsäure auf dem Wasserbade, aber die Ausbeute wird besser, wenn man noch concentrirtere Säure anwendet und die Temperatur auf 120° steigert.

1 Theil feingepulverte Imidopseudoharnsäure wird mit 3.5 Theilen Salzsäure von 1.19 spec. Gew. im geschlossenen Rohr gut gemischt und dann rasch in einem Bade auf 120° erhitzt. Beim wiederholten Umschütteln tritt klare Lösung ein, aber schon nach 10–15 Minuten beginnt die Krystallisation des salzsauren Aminodioxypurins. War deshalb die Pseudoharnsäure nicht zuvor gelöst, so kann sie von den ausfallenden Krystallen umbüllt werden und dann unverändert bleiben. Nach zweistündigem Erwärmen auf 120° lässt man erkalten. Beim Oeffnen des Rohres entweicht viel Gas. Man erwärmt dann wieder auf 100°, filtrirt das ungelöst bleibende salzsaure Aminodioxypurin ab und wäscht mit verdünnter Salzsäure. Die Ausbeute beträgt etwa 50 pCt. der angewandten Imidopseudoharnsäure. Der Rest der letzteren wird bei dem Prozess total zerstört, worauf auch die Gasentwicklung und die reichliche Bildung von Chlorammonium hinweisen. Das gelbliche Rohproduct wird in etwa 30 Theilen Wasser unter Zusatz von wenig Natronlauge heiss gelöst, mit Thierkohle

¹⁾ Diese Berichte 26, 2558.

entfärbt und durch Zusatz von Salzsäure in der Hitze wieder gefällt. Dabei scheidet sich das freie Aminodioxypurin als farbloses Pulver ab. Für die Analyse wurde es bei 100° getrocknet, wobei es aber kaum an Gewicht verlor.

Analyse: Ber. für $C_5H_5N_5O_2$.

Procente: C 35,9, H 3,0 N 41,9.

Gef. » » 35,6, » 3,3 » 41,5.

Die Verbindung zersetzt sich beim Erhitzen über 380° allmählich, ohne zu schmelzen. In Wasser ist sie ausserordentlich schwer löslich. Desgleichen wird sie von heisser Salzsäure nur in geringer Menge aufgenommen. In starker Schwefelsäure, welche aus gleichen Volumen Wasser und concentrirter Säure hergestellt ist, löst sie sich beim Erwärmen ziemlich leicht, und beim Erkalten scheidet sich dann eine krystallinische Masse aus, welche aus mikroskopisch kleinen, öfters zu complicirten Aggregaten vereinigten 4-seitigen Täfelchen besteht. Die Krystalle sind wahrscheinlich ein Sulfat, welches aber schon beim Waschen mit kaltem Wasser die Schwefelsäure verliert. Auch in heissem Ammoniak ist die Verbindung sehr schwer löslich; sie erfordert davon wenigstens fünfmal so viel, als das isomere 6-Amino-2,8-dioxypurin, welches ich aus der Harnsäure gewonnen habe und später beschreiben werde. Beim Wegkochen des Ammoniaks fällt sie aus dieser Lösung als undeutlich krystallinisches Pulver. Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich. Das Natriumsalz scheidet sich beim raschen Einkochen der Lösung in überschüssiger Natronlauge schon in der Hitze in farblosen mikroskopisch feinen, meist zu kugeligen Aggregaten vereinigten Nadeln ab. Das Barytsalz ist auch in heissem Wasser recht schwer löslich. Durch längeres Erhitzen mit starkem Alkali auf 100° wird viel Ammoniak gebildet. Beim Erwärmen mit Salpetersäure wird die Verbindung rasch zerstört, und die hierbei entstehende Lösung giebt beim Verdampfen nur schwach die Murexidreaction. Versetzt man die ammoniakalische Lösung mit wenig Silbernitrat, so entsteht ein amorpher, nur schwach gefärbter Niederschlag, welcher beim Kochen schwarz wird. Ueberschüssiges Silbernitrat erzeugt auch schon in der kalten ammoniakalischen Lösung eine schwarze Fällung. Ebenso empfindlich ist die Verbindung gegen Chlor, wie folgender Versuch zeigt:

2 g wurden mit 20 g Salzsäure (spec. Gew. 1,10) übergossen, und im Laufe von 2 Stunden in die Flüssigkeit bei Zimmertemperatur 0,5 g Kaliumchlorat in kleinen Portionen eingetragen. Zur Beförderung der Einwirkung diente häufiges Umschütteln. Zum Schluss entstand eine klare Lösung, welche im Vacuum bei 50° stark concentrirt wurde. Der mit wenig warmem Wasser aufgenommene Rückstand schied beim Abkühlen in geringer Menge ein krystallinisches Product

aus, das nicht näher untersucht wurde. Die Lösung, welche nur schwache Murexidreaction zeigte, enthielt eine beträchtliche Menge von salzsaurem Guanidin. Zum Nachweis desselben wurde die Flüssigkeit verdampft, der Rückstand mit warmem Alkohol aufgenommen, wobei der grösste Theil des Chlorkaliums zurückblieb, das Filtrat abermals verdampft, und dann die wässrige Lösung des Rückstandes wenn nöthig durch Natronlauge neutralisirt und mit einer kalten Lösung von Natriumpikrat gefällt. Der Niederschlag gab beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser die von Emich¹⁾ beschriebenen charakteristischen Krystalle des Guanidinpikrats und zeigte auch den Stickstoffgehalt desselben.

Analyse: Ber. für $\text{CN}_3\text{H}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$.

Procente: N 29.2.

Gef. » » 29.1.

Diese Beobachtung beweist in Uebereinstimmung mit der Synthese, dass das vorliegende Aminodioxypurin eine Guanidin-Gruppe enthält.

Bildung des 2-Amino-6,8-dioxypurins aus Bromguanin.

Der Austausch des Halogens gegen Hydroxyl bot bei dem Bromguanin grössere Schwierigkeiten, als in analogen Fällen dar. Beim Erhitzen der Verbindung mit rauchender Salzsäure auf 120° wird zwar etwas Aminodioxypurin gebildet, aber der grösste Theil der Substanz geht durch tiefergreifende Spaltungen verloren. Bessere Resultate erhält man bei 100° , aber die Reaction verläuft dann ausserordentlich langsam, wie folgender Versuch zeigt. Feingepulvertes Bromguanin wurde mit der 20-fachen Menge Salzsäure (spec. Gew. 1.19) im geschlossenen Rohr zunächst auf 130° erhitzt. Beim Umschütteln erfolgte rasch klare Lösung. Jetzt wurde das Rohr, ohne zuvor abzukühlen, 96 Stunden auf 100° gehalten. Während der Operation schied sich das Aminodioxypurin als schwach gelbe, krystallinische Masse ab. Die Ausbeute an Rohproduct betrug ungefähr die Hälfte des verwandten Bromguanins. Dasselbe wurde filtrirt, gepulvert und dann zur Entfernung kleiner Mengen einer halogenhaltigen Beimengung mit verdünntem Ammoniak, worin das Aminodioxypurin ausserordentlich schwer löslich ist, ausgekocht. Zur weiteren Reinigung diente Lösen in verdünnter Natronlauge, Kochen mit Thierkohle und Fällen der heissen Flüssigkeit mit Salzsäure.

Analyse. Ber. Procente: C 35.9, H 3.0, N 41.9.

Gef. » » 35.5, » 3.3, « 41.5.

Beim genauen Vergleich dieses Präparates mit dem synthetischen Aminodioxypurin konnte ich keinen Unterschied bemerken.

¹⁾ Monatshefte für Chemie 12, 23.

Allerdings ist der Beweis der Gleichheit hier nicht so scharf zu führen, wie bei Verbindungen mit festem Schmelzpunkt und deutlicher Krystallform. Trotzdem halte ich die Uebereinstimmung beider Producte in einer ganzen Reihe von Merkmalen für so vollkommen, dass man ihre Identität behaupten kann.

Bei diesen Versuchen bin ich von den Herren Dr. L. Beensch und Dr. G. Pinkus und ganz besonders von Herrn Dr. P. Hunsalz aufs Eifrigste unterstützt worden. Ich sage denselben für die werthvolle Hülfe auch hier besten Dank.

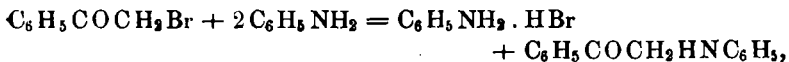
102. Franz Kunckell: Ueber einige Phenacylverbindungen.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universisät Rostock.]

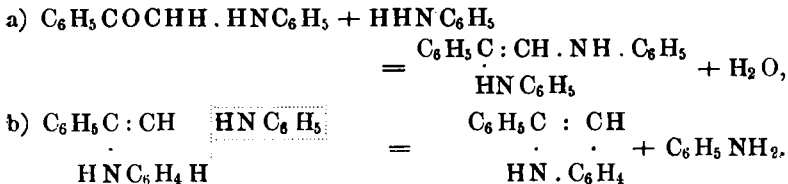
(Eingegangen am 9. März.)

Möhlau¹⁾, Donner²⁾, Bischler³⁾ und einige andere Chemiker berichten sehr eingehend über die Reactionsfähigkeit von Bromacetophenon. Alle diese fanden, dass das Bromatom leicht, sowohl durch Einwirken primärer, wie secundärer Amine der aromatischen Reihe den Phenacylrest verlässt unter Bildung eines Moleküls bromwasserstoffsäuren Salzes und eines Phenacylamins. Weiter theilen Möhlau und Bischler mit, dass beim Eintragen von Bromacetophenon in siedende, primäre aromatische Amine nicht nur das Brom, sondern auch der Ketonsauerstoff, unter Bildung von Phenylindolen, in die Reaction eingreift.

Den ersten Vorgang erklärt die Formel:



den zweiten zeigt folgendes Schema:



Ich habe die erste Reaction noch auf einige Amine ausgedehnt und berichte hierüber kurz.

¹⁾ Diese Berichte 14, 171 und 15, 2464.

²⁾ Diese Berichte 23, 169.

³⁾ Diese Berichte 25, 2860.