

Ich versuchte die mit der Amidoazobenzoldisulfosäure erhaltenen Combinationen auch mit der Amidoazobenzoltrisulfosäure zu erhalten. Resultate wurden jedoch nur mit Phenol, mit  $\beta$ -Naphtol und mit *p*-Tolyl- $\beta$ -Naphtylamin erzielt. Die färberrischen Eigenschaften der erhaltenen Combinationen sind den analogen, vom Echtgelb sich ableitenden ausserordentlich ähnlich. Die Nuancen spielen indessen immer mehr in's Gelbliche oder Bräunliche.

Zum Schlusse sei noch bemerkt, dass der Eine von uns (M. N.) einige weitere Derivate der Amidoazobenzoltrisulfosäure und der *p*-Phenylendiamindisulfosäure hergestellt und untersucht hat, worüber demnächst berichtet werden wird.

Charlottenburg, Technisch-Chemisches Laboratorium der Kgl. Technischen Hochschule, April 1900.

## 221. Wilhelm Traube: Ueber eine neue Synthese des Guanins und Xanthins.

[Aus der chemischen Abtheilung des pharmakologischen Instituts zu Berlin.]  
(Vorgetragen in der Sitzung am 9. April.)

Durch die classischen Untersuchungen, welche wir Emil Fischer verdanken, ist die Chemie der Xanthin- und Harnsäure-Gruppe im Wesentlichen zum Abschluss gekommen, nachdem es E. Fischer gelungen ist, alle dahin gehörenden Verbindungen synthetisch durch einfache Reactionen zu gewinnen, die Beziehungen der Körper zu einander aufzuklären und damit alle in dieses Gebiet fallenden Constitutionsfragen zu lösen.

Wie ich neuerdings gefunden habe, kann man das zu der Xanthingruppe zählende Guanin auch auf einem anderen, als dem von E. Fischer<sup>1)</sup> eingeschlagenen Wege durch Synthese bereiten, nämlich von der Cyanessigsäure aus.

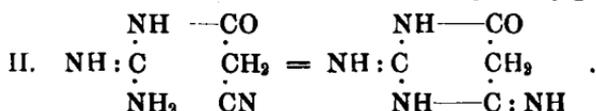
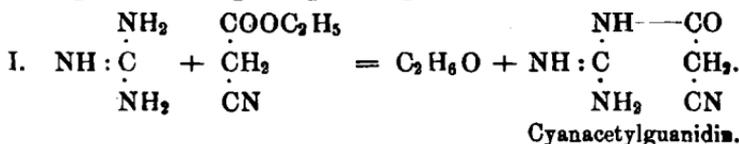
Da weiterhin das Guanin sich bekanntlich leicht durch salpetrige Säure in Xanthin überführen lässt, so ist damit auch für dieses und für die aus ihm durch Methylierung direct darstellbaren Basen Theobromin und Caffein ein neuer Zugang gefunden.

Die Cyanessigsäure in Gestalt ihres Aethylesters condensirt sich mit Guanidin zu dem Cyanacetylguanidin, welches zum Theil freiwillig gleich weiter eine Veränderung erleidet, indem [es unter Ringschliessung in ein Pyrimidinderivat sich umlagert.

Diese Umwandlung, die auch durch Behandeln des Cyanacetylguanidins mit Alkalien bewirkt werden kann, beruht darauf, dass die

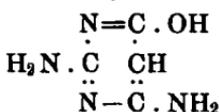
<sup>1)</sup> Diese Berichte 80, 2251.

Amidgruppe desselben mit der Cyangruppe unter Amidinbildung und Schliessung eines sechsgliedrigen Ringes zusammentritt.



Es ist die letztere Umwandlung eine ähnliche Reaction, wie die von R. Pschorr<sup>1)</sup> beobachtete interessante Umlagerung der *o*-Amidozimmtsäurenitrile in die isomeren Amidochinoline.

Das obige Pyrimidin kann als Imino-Malonylguanidin oder zweckmässiger unter Zurückführung auf die tautomere Formel:



als 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidin bezeichnet werden.

In ihren chemischen Eigenschaften schliesst sich die neue Verbindung bis zu einem gewissen Grade an die Barbitursäure und mehr noch an das von Michael<sup>2)</sup> und mir<sup>3)</sup> dargestellte Malonylguanidin an.

Zwar ist das 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidin eine Base, während die Barbitursäure und auch das Malonylguanidin saure Eigenschaften besitzen; die besonders charakteristische Eigenschaft der letzteren beiden Verbindungen, mit salpetriger Säure unter Bildung entweder selbst oder in ihren Salzen lebhaft gefärbter Isonitrosoverbindungen zu reagiren, findet sich jedoch auch beim 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidin wieder.

Das Isonitrosoderivat desselben scheidet sich momentan beim Versetzen einer Lösung eines Salzes der Pyrimidinbase mit Natriumnitrit als schön rosenrother, in Wasser fast gänzlich unlöslicher Niederschlag aus, der weder basische noch saure Eigenschaften zeigt.

Durch Reduction mit Schwefelammonium geht dieser Isonitrosokörper fast quantitativ in das 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin,



über.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 21, 1289.

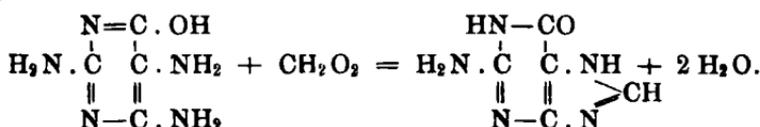
<sup>2)</sup> Am. Chem. Journ. 9, 219.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 26, 2551.

Diese Verbindung ist eine kräftige zweisäurige Base, die mit den meisten Säuren schwer lösliche Salze bildet. Die Base selbst ist in Wasser verhältnissmässig leicht löslich und lässt sich daraus umkrystallisiren, ist aber schwer ganz rein zu gewinnen, da sie sich einerseits sehr leicht durch den Luftsauerstoff oxydirt, andererseits stets etwas Ammoniak aus ihr beim Lösen in heissem Wasser sich abspaltet.

In trockenem Zustande dagegen und ebenso in Gestalt ihrer Salze ist die Base unverändert haltbar.

Dieses 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin geht nun beim Kochen mit starker Ameisensäure glatt über in Guanin nach der bekannten Reaction der Orthodiamine, beim Kochen mit Fettsäuren Anhydrobasen zu bilden.



Das Guanin ist hiernach die Methenylverbindung des 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidins.

Die Identität des synthetischen Productes mit dem Guanin wurde durch eine Vergleichung mit einer Probe der natürlichen Base festgestellt, ferner durch die für das Guanin als charakteristisch angegebenen Reactionen, sowie durch die Analyse der freien Base und ihres Sulfates.

Beim Behandeln mit salpetriger Säure nach der Methode von Strecker-Fischer ging das synthetische Product in einen Körper über, welcher sich in nichts vom natürlichen Xanthin unterschied. Er gab bei der Analyse die dafür berechneten Zahlen, gab mit Silbernitrat und Ammoniak eine gelatinöse, sich beim kurzen Kochen nicht verändernde Fällung u. s. w.

Um schliesslich jeden Zweifel an der Identität der durch Synthese erhaltenen Körper zu beheben, wurde dieselbe Methode befolgt, deren sich E. Fischer gelegentlich der von ihm ausgeführten Xanthinsynthesen<sup>1)</sup> zur Identificirung der gewonnenen Producte bediente; es wurde das synthetische Product in Derivate des Caffeins von charakteristischem Schmelzpunkt übergeführt.

Es wurde zunächst Bromxanthin gewonnen und dieses nach der Methode von E. Fischer durch Methylierung in wässrig-alkalischer Lösung in Bromcaffein übergeführt, welches den dafür angegebenen Schmelzpunkt zeigte. Das Bromcaffein wurde dann einerseits in Aethoxycaffein, andererseits durch Reduction in Caffein selbst umgewandelt.

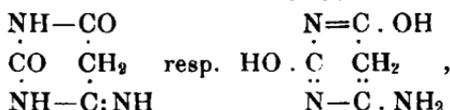
<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2232 und 31, 2563.

Die vorstehend kurz skizzirte Synthese verläuft in ihren einzelnen Phasen sehr glatt und ist so leicht auszuführen, dass sie direct zur Darstellung des Guanins sowohl wie Xanthins Anwendung finden kann. Ich glaube, dass so diese beiden, in der organischen Welt weit verbreiteten, aber bisher schwer in grösserer Menge rein zu gewinnenden Körper nunmehr zu bequem erreichbaren Stoffen geworden sind.

Die Gewinnung von Caffein und Theobromin aus der Cyanessigsäure hat dagegen keinen praktischen Werth.

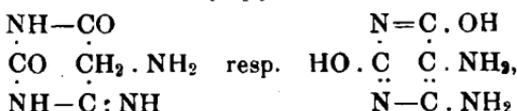
Ich habe ferner versucht, auch noch eine directe Synthese des Xanthins aus der Cyanessigsäure zu bewerkstelligen.

Man erhält, wie ich gefunden habe, durch Einwirkung von Phosphorychlorid auf ein Gemenge von Harnstoff und Cyanessigsäure den Cyanacetylharnstoff,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ , der auf einem etwas umständlicheren Wege schon vor längerer Zeit von Mulder<sup>1)</sup> dargestellt wurde. Diesen Cyanacetylharnstoff kann man nun durch Einwirkung nicht zu verdünnten Alkalis in eine isomere cyclische Verbindung in ein 4-Amino-2.6-dioxy-pyrimidin:



umwandeln, das auch als Iminobarbitursäure bezeichnet werden kann.

Diese Letztere giebt mit salpetriger Säure eine Isonitrosoverbindung sauren Charakters, welche schliesslich ihrerseits bei der Reduction das 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin,



liefert.

Dasselbe ist trotz der zwei Amidogruppen eine einsäurige Base, die ähnlich dem oben erwähnten 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin sehr empfindlich gegen Oxydationsmittel ist.

Beim Kochen mit starker Ameisensäure geht dieses Diamin nicht in die zugehörige Methenylbase, das Xanthin, über, sondern es entsteht eine um ein Molekül Wasser reichere Verbindung, ein Formyl-derivat der Diaminobase, das sich seinerseits zweifellos noch wird in Xanthin verwandeln lassen.

Praktische Bedeutung für eine bequeme Darstellung dieses Letzteren würde diese Synthese indessen gegenüber der oben beschriebenen, welche über das Guanin führt, nicht besitzen, da sich einerseits die Bildung des Cyanacetylguanidins und isomeren 2.4-Diamino-6-oxy-pyr-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 12, 466.

imidins viel leichter vollzieht, als diejenige des Cyanacetylharnstoffs resp. 4-Amino-2,6-dioxy-pyrimidins, und andererseits die Ueberführung des Guanins in Xanthin nach der von E. Fischer verbesserten Streckerschen Methode ein ohne wesentliche Verluste verlaufender Process ist.

Ich habe ferner aus dem Methylharnstoff und symmetrischen Dimethylharnstoff den Cyanacetylmethyl- und Cyanacetyldimethylharnstoff dargestellt und beide in die isomeren Pyrimidine übergeführt, um von diesen aus eventuell direct zu methylirten Xanthinen zu gelangen.

Eine neue Synthese des Hypoxanthins würde sich vielleicht ebenfalls von der Cyanessigsäure aus, unter Verwendung des Formamidins, nach einer der zur Synthese des Guanins führenden, analogen Reactionsfolge erreichen lassen.

#### Cyanacetylguanidin; 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin.

40 g Guanidinchlorhydrat werden in nicht zu viel absolutem Alkohol gelöst und diese Flüssigkeit mit einer Auflösung von 10 g Natrium in ebenfalls absolutem Alkohol vermischt. Zu der vom ausfallenden Chlornatrium getrennten Lösung des freien Guanidins setzt man darauf ungefähr 48 g Cyanessigeste<sup>1)</sup>.

Die Flüssigkeit erwärmt sich bald ziemlich stark und die Ausscheidung eines krystallinischen Niederschlages beginnt. Nach fünf bis sechs Stunden filtrirt man diesen, der aus fast reinem Cyanacetylguanidin besteht, ab und gewinnt durch Eindampfen des Filtrats das gleichzeitig entstandene 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin.

Sowohl das Cyanacetylguanidin wie das Pyrimidinderivat können durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt werden. Der letztere Körper scheidet sich dabei in Krystallen ab, welche ein Molekül Krystallwasser enthalten; die Krystalle der ersteren Verbindung sind wasserfrei. Keine der beiden Verbindungen besitzt einen charakteristischen Schmelzpunkt.

Analyse des Cyanacetylguanidins:

0.1915 g Sbst.: 0.2609 g CO<sub>2</sub>, 0.0920 g H<sub>2</sub>O. — 0.1191 Sbst.: 44.8 ccm N (14°, 760 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O. Ber. C 38.09, H 4.75, N 44.44.

Gef. » 37.73, » 5.34, » 44.27.

Analyse des 2,4-Diamino-6-oxypyrimidins:

0.2242 g Sbst.: 0.2723 g CO<sub>2</sub>, 0.1161 g H<sub>2</sub>O. — 0.0964 g Sbst.: 32.4 ccm N (12°, 743 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O + H<sub>2</sub>O. Ber. C 33.33, H 5.55, N 38.88.

Gef. » 33.07, » 5.75, » 38.90.

<sup>1)</sup> Man kann an Stelle des Guanidinchlorhydrats fast ebenso gut das wohlfeilere Rhodanat, gleichfalls unter Zusatz der äquivalenten Menge Natriumäthylat, anwenden; das Natrium scheidet sich in diesem Falle natürlich nicht aus, sondern bleibt mit Rhodanwasserstoff verbunden in der alkoholischen Lösung.

Giebt man zu der mit einem Molekül Salzsäure versetzten wässrigen Lösung des Cyanacetylguanidins Natriumnitrit hinzu, so scheidet sich allmählich ein intensiv gelb, bisweilen gelbgrün, gefärbter Niederschlag ab.

Die Analyse der aus Wasser umkrystallisirten Substanz ergab:  
0.1906 g Subst.: 0.2176 g CO<sub>2</sub>, 0.0615 g H<sub>2</sub>O. — 0.0885 g Subst.: 33.2 ccm N (11°, 763 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 30.97, H 3.23, N 45.16.

Gef. » 31.14, » 3.58, » 44.94.

Die salpetrige Säure reagirt also unter Austritt von einem Molekül Wasser mit dem Guanidinderivat; ob hierbei die CH<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>- oder NH-Gruppe angegriffen wird, bleibt weiterer Untersuchung vorbehalten.

Zur Ueberführung des Cyanacetylguanidins in das isomere Pyrimidinderivat trägt man Ersteres in stark verdünnte, heisse, wässrige Natronlauge ein und erhitzt rasch weiter bis zum Sieden, kühlt dann ab und versetzt mit Schwefelsäure in geringem Ueberschuss, wodurch das in kaltem Wasser sehr schwer lösliche Sulfat der cyclischen Base gefällt wird. Auch das bei der Reaction zwischen Guanidin und Cyanessigester direct entstehende Pyrimidin gewinnt man für die weitere Verarbeitung zweckmässig ebenfalls als Sulfat, indem man die, wie oben erwähnt, nach dem Abfiltriren des Cyanacetylguanidins verbleibende alkoholische Flüssigkeit eindampft und dann mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser versetzt. Das aus Wasser umkrystallisirte Sulfat enthält ein Molekül Krystallwasser, welches bei 100° noch nicht entweicht.

0.2085 g Subst.: 0.2012 g CO<sub>2</sub>, 0.0727 g H<sub>2</sub>O. — 0.0972 g Subst.: 24.5 ccm N (17°, 770 mm). — 0.1536 g Subst.: 0.0992 g BaSO<sub>4</sub>.

(C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 26.09, H 4.35, N 30.04, S 8.70.

Gef. » 26.32, » 3.88, » 29.64, » 8.87.

Dieser Analyse zu Folge ist das 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidin eine einsäurige Base. Das salzsaure und salpetersaure Salz derselben sind in Wasser leicht löslich. Von den Salzen des isomeren Cyanacetylguanidins ist auch das Sulfat leicht löslich.

Löst man das Sulfat des 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidins in siedendem Wasser und fügt überschüssige Natriumnitritlösung zu, so scheidet sich fast augenblicklich ein schön rosenrother Niederschlag der Isosnitroso-Verbindung aus. Derselbe besteht aus mikroskopisch feinen Nadelchen und ist gleich chemisch rein. In Wasser ist er kaum löslich, ebensowenig in Alkohol oder ähnlichen Lösungsmitteln. Er löst sich bei gewöhnlicher Temperatur auch weder in Säuren noch in Alkalien, während beim Erwärmen damit Zersetzung eintritt.

0.2528 g Sbst.: 0.2852 g CO<sub>2</sub>, 0.0774 g H<sub>2</sub>O. — 0.1163 g Sbst.: 44.4 ccm N (12°, 751 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 30.96, H 3.22, N 45.16.  
Gef. » 30.78, » 3.41, » 44.78.

Da das schwefelsaure Salz des 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidins auch von heissem Wasser grosse Mengen zur Lösung bedarf, so kann man bei der Verarbeitung grösserer Quantitäten zur Vermeidung allzu erheblicher Flüssigkeitsmengen dem Lösungswasser Natriumacetat zusetzen, was die Löslichkeit des Sulfats bedeutend erhöht. Die Reaction der salpetrigen Säure tritt dann aber erheblich langsamer ein, und es ist in manchen Fällen nöthig, zur Vervollständigung derselben zum Schlusse noch etwas verdünnte Schwefelsäure der Flüssigkeit zuzufügen.

Aus 40 g Guanidinchlorhydrat und der nöthigen Menge Cyanessigester erhält man im Ganzen 45 g 2.4-Diamino-6-oxy-pyrimidinsulfat — etwa 60 pCt. der theoretisch möglichen Ausbeute — die ihrerseits ungefähr 37—38 g Isonitrosoverbindung liefern, d. h. annähernd die theoretisch berechnete Menge.

#### 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin.

Zur Reduction des Isonitrosokörpers trägt man denselben feingepulvert in die etwa 15—20-fache Menge heissen Wassers ein und fügt allmählich die dreifache Menge (auf angewendete Isonitrosoverbindung berechnet) käuflicher Ammoniumsulfidlösung kalt hinzu. Man erhitzt dann vorsichtig weiter bis zur beginnenden Reaction, die unter lebhaftem Aufwallen und Abscheidung von viel Schwefel eintritt, bevor der Siedepunkt der Flüssigkeit erreicht ist. Schliesslich erhitzt man zum Sieden und kocht bis zur Verjagung des Schwefelwasserstoffs, doch muss man sich überzeugen, ob der Schwefelniederschlag rein gelb ist, oder noch Theilchen des rothen Isonitrosokörpers beigemischt enthält. Ist dies der Fall, so muss noch etwas Schwefelammonium zugesetzt werden. Ist die Reduction beendet, so saugt man vom Schwefel ab und lässt das Filtrat erkalten. Es scheidet sich dann aus demselben, falls es nicht zu verdünnt ist, der grösste Theil der Triaminoverbindung als schweres, mehr oder weniger gelb gefärbtes Krystallpulver ab.

Aus dem Filtrat von diesem gewinnt man den Rest des gebildeten Triamins als schwer lösliches Sulfat durch Zusatz verdünnter Schwefelsäure.

Aus 20 g Isonitrosoverbindung wurden 10.5 g freie Triaminobase und die gleiche Menge Sulfat erhalten, was ca. 90 pCt. der theoretisch berechneten Ausbeute entspricht.

Hat man bei der Reduction des Isonitrosokörpers die letzten Reste des Schwefelwasserstoffs durch Kochen entfernt, so nimmt die

ammoniakalische Lösung bei der Berührung mit der Luft durch Oxydation augenblicklich eine intensiv violette Farbe, ähnlich der einer Permanganatlösung an, was man vermeiden kann, wenn man der Lösung wieder eine Spur Schwefelammonium zufügt.

Man kann das 2.4.5-Triamino-6-oxypyrimidin aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle und ein wenig eines passenden Reductionsmittels, z. B. farblosen Schwefelammoniums, umkrystallisiren und erhält es dann in fast farblosen Krystallen, die jedoch, wie die davon ausgeführten Analysen zeigten, noch nicht ganz rein sind. Es ist eben eine Oxydation durch den Luftsauerstoff nicht gänzlich zu vermeiden und ebenso wenig die Entwicklung von etwas Ammoniak aus der Base beim Erwärmen mit Wasser.

Für die weitere Verarbeitung auf Guanin ist die Base übrigens, wie man sie nach den obigen Angaben bei der Reduction direct erhält, genügend rein. Auch ist sie, einmal getrocknet, beliebig lange haltbar.

Sehr leicht lassen sich in völlig reinem Zustande ihre Salze, z. B. das oben schon erwähnte, in Wasser schwer lösliche Sulfat darstellen. Man erhält es nach dem Umkrystallisiren in fast farblosen, feinen Nadelchen, die je ein Molekül Schwefelsäure und Base und ausserdem ein Molekül Krystallwasser enthalten.

0.2619 g Sbst.: 0.1795 g CO<sub>2</sub>, 0.1069 g H<sub>2</sub>O. — 0.1174 g Sbst.: 26.9 ccm N (18°, 769 mm). — 0.1983 g Sbst.: 0.1796 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 18.28, H 4.28, N 27.23, S 12.45.

Gef. » 18.69, » 4.54, » 26.81, » 12.44.

Das Krystallwasser entweicht beim Erhitzen des Salzes auf 130°. 1.1725 g Sbst verloren 0.0831 g H<sub>2</sub>O.

Ber. für 1 Mol. Krystallwasser 7.00. Gef. H<sub>2</sub>O 7.10.

Analyse des wasserfreien Salzes:

0.2094 g Sbst.: 0.1542 g CO<sub>2</sub>, 0.0730 g H<sub>2</sub>O. — 0.1091 g Sbst.: 26.8 ccm N (9°, 756 mm). — 0.1665 g Sbst.: 0.1645 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ber. C 20.08, H 3.77, N 29.29, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 41.01.

Gef. » 20.08, » 3.87, » 29.38, » 41.55.

### Guanin.

Zur Ueberführung in das Guanin kann man sich entweder des freien, wie schon gesagt, nicht nothwendig reinen 2.4.5-Triamino-6-oxypyrimidins, wie man es direct bei der Reduction der Isonitroseverbindung erhält, bedienen, oder aber des schwefelsauren Salzes.

Man löst die Base resp. das Sulfat unter Zusatz der äquivalenten Menge ameisensauren Natriums, in der 8—10-fachen Menge etwa 90-procentiger Ameisensäure und kocht 4—5 Stdn. in einem Kolben am Rückflusskühler. Bisweilen scheidet sich ein Theil des gebildeten Guanins schon während des Kochens, vermuthlich an Ameisensäure

gebunden, aus und verursacht dann heftiges Stossen. Man thut in diesem Falle gut, vom Niederschlage abzufiltriren und das Filtrat von Neuem zu kochen.

Will man untersuchen, ob alles Triaminoxypyrimidin in Guanin übergegangen ist, so verdampft man eine kleine Probe des Reactionsgemisches auf einem Uhrglase auf dem Wasserbade zur Trockne, setzt zum Rückstand einige Tropfen rauchender Salpetersäure und dampft von Neuem ein, um zu sehen, ob nunmehr ein rein gelb gefärbter Rückstand hinterbleibt. Ist dies der Fall, so ist kein Triamin mehr vorhanden, dessen Gegenwart sich vielmehr dadurch zu erkennen giebt, dass der beim Abdampfen mit Salpetersäure verbleibende Rückstand nicht rein gelb, sondern an den Rändern namentlich roth und violett gefärbt ist.

Ist die Umwandlung des Triamins in Guanin beendet, so wird der Inhalt des Kolbens in einer Schale auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht, der Rückstand in nicht zu verdünnte Schwefelsäure eingetragen und erhitzt, bis völlige Lösung erfolgt ist. Darauf wird noch einige Zeit unter Zusatz von Thierkohle weiter gekocht, schliesslich filtrirt und aus dem Filtrat durch Ammoniak noch etwas gelb gefärbtes Guanin ausgefällt. Zur völligen Reinigung wird dieses abermals unter Zusatz von Thierkohle in verdünnter Schwefelsäure gelöst und aus der filtrirten Flüssigkeit beim Erkalten als Sulfat gewonnen.

Aus der Lösung des Letzteren wird nunmehr durch Ammoniak chemisch reines Guanin niedergeschlagen.

Aus 10 g 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin erhält man 7–8 g Guanin.

Analyse der bei 120° getrockneten Verbindung:

0.2027 g Sbst.: 0.2929 g CO<sub>2</sub>, 0.0692 g H<sub>2</sub>O. — 0.1083 g Sbst.: 43.2 ccm N (15.5°, 755 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O. Ber. C 39.74, H 3.31, N 46.36.

Gef. » 39.41, » 3.79, » 46.31.

Die Krystallwasserbestimmung des lufttrocknen Sulfats ergab:

1.5917 g Substanz verloren bei 120° 0.1297 g H<sub>2</sub>O. — 1.3226 g Substanz verloren bei 120° 0.1092 g H<sub>2</sub>O.

(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 2 H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 8.26. Gef. H<sub>2</sub>O 8.15, 8.25.

Analyse des getrockneten Sulfats:

0.2340 g Sbst.: 0.255 g CO<sub>2</sub>, 0.0692 g H<sub>2</sub>O. — 0.1004 g Sbst.: 29.8 ccm N (14°, 756 mm). — 0.2002 g Sbst.: 0.1197 g BaSO<sub>4</sub>.

(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ber. C 30.00, H 3.00, N 35.00, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 24.50.

Gef. » 29.73, » 3.29, » 34.73, » 25.08.

Das synthetische Guanin lieferte, wie die natürliche Base, beim Abdampfen mit rauchender Salpetersäure einen gelben, glänzenden Rückstand, der beim Betupfen mit Kali gelbroth wurde und sich beim darauf folgenden Erhitzen violettroth färbte.

Die Lösung des salzsauren Salzes der Base wurde durch Kaliumchromat und Kaliumferricyanid gefällt unter Bildung der entsprechenden Guaninsalze.

Zur Ueberführung des Guanins in Xanthin wurde nach der von E. Fischer<sup>1)</sup> verbesserten Strecker'schen Methode verfahren. Es wurde das Guanin in heisser, verdünnter Schwefelsäure gelöst, Natriumnitrit zugesetzt, das ausgeschiedene, noch gefärbte Xanthin zur Reinigung in heisser, verdünnter Natronlauge gelöst und sodann bei Siedehitze durch Essigsäure als schwerer, leicht zu filtrirender, farbloser Niederschlag wieder gefällt.

0.2037 g Sbst.: 0.2925 g CO<sub>2</sub>, 0.0524 g H<sub>2</sub>O. — 0.1083 g Sbst.: 34.7 ccm N (12°, 735 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 39.47, H 2.63, N 36.84.

Gef. » 39.16, » 2.86, » 36.78.

Das synthetische Xanthin gab die für das natürliche Product angegebenen Reactionen; es gab beim Abdampfen mit Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.4 einen gelblichen Rückstand, der sich mit Alkalien gelbroth und beim darauf folgenden Erhitzen violetroth färbte. Die ammoniakalische Lösung gab mit Silbernitrat den charakteristischen gelatinösen Niederschlag, der sich beim kurzen Kochen nicht färbte.

Schliesslich wurde das synthetische Product noch in Caffein und Caffeinderivate übergeführt.

Es wurden nach der Vorschrift von E. Fischer<sup>2)</sup> 2 g des Präparates mit 5 g Brom im geschlossenen Rohr 12 Stunden lang auf 100° erhitzt, das gebildete Bromxanthin in Wasser, welches drei Mol.-Gew. Kalihydrat enthielt, gelöst und mit drei Molekülen Jodmethyl mehrere Stunden unter steter Bewegung auf 80° erhitzt. Es wurde so Bromcaffein vom Schmp. 206° erhalten. Ein Theil desselben wurde dann noch durch Erwärmen mit alkoholischem Kali in Aethoxycaffein, Schmp. 140°, verwandelt, ein anderer mit Zinkstaub reducirt und so ein Präparat von dem Schmelzpunkt und den sonstigen Eigenschaften des Caffeins erhalten

#### Cyanacetylharnstoff.

Zur Gewinnung des Cyanacetylharnstoffs verfuhr Mulder<sup>3)</sup> in der Weise, dass er zuerst durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Cyanessigsäure das Cyanacetylchlorid, wenn auch nicht in reinem Zustande, als ein in Schwefelkohlenstoff lösliches, nicht destillirbares Oel darstellte und dieses dann mit Harnstoff zusammenbrachte. Einfacher kann man zur Gewinnung des Cyanacetylcarbamins in der Weise verfahren, dass man das Säurechlorid nicht erst gesondert darstellt, sondern zu einem Gemenge von Phosphoroxychlorid und Cyan-

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 215, 309.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 2563.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 12, 466.

essigsäure Harnstoff zufügt, wobei das sich bildende Cyanessigsäurechlorid gleich zur Bildung des Harnstoffderivats verbraucht wird. Es ist dies ein Verfahren, welches dem von Grimaux bei der Synthese der Barbitursäure aus Malonsäure, Phosphoroxychlorid und Harnstoff angewendeten nachgebildet ist.

Cyanessigsäure wird in einem Becherglase mit der gleichen Gewichtsmenge Phosphoroxychlorid bis zur Lösung auf dem Wasserbade erwärmt und zu dem wieder erkalteten Gemisch allmählich feingepulverter, getrockneter Harnstoff zugefügt und zwar etwa die dreifache Gewichtsmenge der angewandten Cyanessigsäure. Die Masse verflüssigt sich allmählich unter gelindem Erwärmen, bis in den meisten Fällen spontan eine Reaction erfolgt, in deren Verlauf die ganze Masse wieder erstarrt. Tritt dies nicht freiwillig ein, so muss man das Gefäss sehr vorsichtig auf dem Wasserbade erwärmen bis zum Festwerden des Inhaltes. Man lässt darauf erkalten und versetzt das fast farblose Reactionsproduct mit nicht zu viel Wasser, arbeitet die Masse damit durch und lässt einige Stunden ruhig stehen. Hierbei bleibt der gebildete Cyanacetylharnstoff fast rein zurück, während die anderen Stoffe in Lösung gehen. Der Körper wird zur völligen Reinigung aus Wasser umkrystallisirt und dabei in farblosen Krystallen vom Schmp. 209° erhalten.

0.1979 g Sbst.: 0.2716 g CO<sub>2</sub>, 0.0741 g H<sub>2</sub>O. — 0.0921 g Sbst.: 26 ccm N (18°, 769 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 37.79, H 3.94, N 33.07

Gef. » 37.43, » 4.16, » 33.03.

Man thut gut, nicht zu grosse Quantitäten Cyanessigsäure auf einmal zu verarbeiten — höchstens etwa 25 g —, da sonst die Reaction leicht zu heftig werden kann unter Beeinträchtigung der Ausbeute.

Aus 25 g Cyanessigsäure wurden durchschnittlich etwa 29 g Cyanacetylharnstoff erhalten.

#### 2.6-Dioxy-4-amino-pyrimidin.

Zur Ueberführung in das Aminodioxy-pyrimidin trägt man Cyanacetylharnstoff, etwa 5 g in jedem einzelnen Versuch, in die zwei- bis dreifache Gewichtsmenge 33-procentiger Natronlauge ein. Es erfolgt zuerst Lösung, dann unter gelinder Erwärmung Ausscheidung der Natriumverbindung des Harnstoffs; doch bald fängt die Masse an, sich von Neuem und zwar jetzt stärker zu erwärmen, verflüssigt sich wieder, um zum zweiten Male fest zu werden, nunmehr unter Bildung des Natriumsalzes des Dioxyaminopyrimidins.

Um dieses Letztere selbst zu gewinnen, versetzt man das Reactionsproduct bis zur deutlich sauren Reaction mit Essigsäure, wobei das Pyrimidin als farbloses Krystallpulver ungelöst bleibt. Durch

Umkrystallisiren aus Wasser erhält man es in gut ausgebildeten, durchsichtigen, farblosen Krystallen, die verkohlen, ohne vorher zu schmelzen.

0.2518 g Sbst.: 0.3478 g CO<sub>2</sub>, 0.0942 g H<sub>2</sub>O. — 0.1200 g Sbst.: 34.5 ccm N (15°, 754 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 37.79, H 3.94, N 33.07.

Gef. » 37.61, » 4.18, » 33.37.

Die Verbindung reagirt sowohl als schwache Base, die sich sehr leicht in Mineralsäuren, aber nicht in Essigsäure löst, als auch als Säure, indem sie, wie schon angegeben, ein Natriumsalz zu bilden im Stande ist.

Zur Nitrosirung löst man die Verbindung in stark verdünnter Natronlauge, versetzt mit einem geringen Ueberschuss von salpetrigsaurem Natrium und giebt zu der abgekühlten und in steter Bewegung gehaltenen Flüssigkeit allmählich verdünnte Schwefelsäure. Es entsteht zuerst eine rothe Lösung und dann in dieser ein violetter Niederschlag.

Sobald salpetrige Säure anfängt zu entweichen, übersättigt man mit Ammoniak, worauf Lösung und nach kurzer Zeit die Abscheidung eines rosenrothen Niederschlages, des Natriumsalzes der gebildeten Isonitrosoverbindung, erfolgt.

#### 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin.

Zur Reduction trägt man die eben erwähnte rothe Natriumverbindung, ohne sie weiter zu reinigen, in heisses Wasser ein, fügt Ammoniumsulfidlösung zu, kocht bis zum Verschwinden des Schwefelwasserstoffs und filtrirt schliesslich vom ausgeschiedenen Schwefel ab. Da das Diaminodioxypyrimidin in Wasser leicht löslich ist, so scheidet sich aus dem Filtrat nichts ab. Hat man die Reduction in concentrirter Lösung vorgenommen, so kann man aus dem Filtrat vom Schwefel die Base, zum Theil wenigstens, durch Zusatz von Alkohol und Aether als farbloses, sehr leichtes Krystallpulver ausfällen. Man gewinnt die Verbindung jedoch besser und zwar fast quantitativ durch Zusatz von Schwefelsäure zu der, wie angegeben, vom Schwefel getrennten Flüssigkeit, als in Wasser äusserst schwer lösliches, schwefelsaures Salz.

Es wird durch Umkrystallisiren aus viel heissem Wasser leicht völlig rein erhalten. Der Analyse dieses Salzes zu Folge ist das 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin eine einsäurige Base.

0.1972 g Sbst.: 0.1689 g CO<sub>2</sub>, 0.0787 g H<sub>2</sub>O. — 0.1096 g Sbst.: 24.2 ccm N (14°, 763 mm). — 0.2022 g Sbst.: 0.1157 g BaSO<sub>4</sub>.

(C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 1½ H<sub>2</sub>O. Ber. C 23.47, H 4.16, N 27.38, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 23.96.

Gef. » 23.36, » 4.43, » 27.33, » 24.04.

Die Verbindung reducirt ammoniakalische Silberlösung bei gelindem Erwärmen unter Spiegelbildung und wird auch durch den Luftsauerstoff oxydirt, unter Bildung eines rostbraunen, flockigen Niederschlages.

Kocht man das Sulfat der Base, unter Zusatz der äquivalenten Menge Natriumformiat, mit der 10—15-fachen Gewichtsmenge etwa 90-procentiger Ameisensäure, so erfolgt nach einiger Zeit Auflösung und später Bildung eines Niederschlages.

Zur Reinigung kann man diesen entweder aus Wasser umkrystallisiren, oder ihn in verdünntem Alkali lösen und mit Essigsäure wieder fällen. Er ist der Analyse nach ein Formylderivat des 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidins.

0.2015 g Sbst.: 0.2468 g CO<sub>2</sub>, 0.0756 g H<sub>2</sub>O. — 0.0964 g Sbst.: 25.6 ccm N (15°, 764 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + 1/2 H<sub>2</sub>O. Ber. C 33.54, H 3.91, N 31.28.

Gef. » 33.40, » 4.17, » 31.28.

Durch Erhitzen auf 150° wird die Substanz wasserfrei.

0.1420 g Sbst.: 39 ccm N (13°, 766 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Ber. N 32.94. Gef. N 32.71.

Dieselbe Verbindung entsteht auch, wenn man das freie Diaminodioxypyrimidin mit wasserfreier Ameisensäure kocht.

Die Formylverbindung besitzt saure Eigenschaften und bildet z. B. ein gut krystallisirendes Natriumsalz.

Beim Erwärmen mit Mineralsäuren wird sie unter Abspaltung von Ameisensäure in das 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin zurückverwandelt.

Hrn. Dr. Felix Heinemann, der mich bei der Ausführung der vorstehend beschriebenen Versuche mit grossem Eifer und Geschick unterstützte, sage ich hierfür meinen verbindlichsten Dank.

## 222. Wilhelm Traube und Ernst v. Wedelstädt:

### Zur Kenntniss des Phenyloyanamids.

[Aus der chemischen Abtheilung des pharmakologischen Instituts zu Berlin.]

(Eingegangen am 2. Mai.)

Die kürzlich veröffentlichte Arbeit von Julius Stieglitz und Ralph H. Mc. Kee: »Ueber die Sauerstoffäther der Harnstoffe«<sup>1)</sup>, die sich unter Anderem auch mit der Einwirkung des Natriumäthylats auf Cyanamide beschäftigt, veranlasst uns, einige Versuche, ebenfalls die Cyanamide betreffend, schon jetzt vor ihrem Abschlusse, kurz zu veröffentlichen.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 807.