

dabei ein Kohlenwasserstoff, Sdp. 167—170° ( $d_{20} = 0.8038$ ), erhalten, der von dem Nitrierungsgemisch gar nicht angegriffen wurde, im übrigen aber ganz ähnliche Eigenschaften wie das Menthan aus Pinen besaß.

0.1780 g Subst.: 0.5392 g  $\text{CO}_2$ , 0.2316 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}$ . Ber. C 85.71, H 14.29.

Gef. » 85.22, » 14.46.

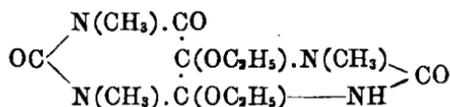
St. Petersburg,  $\frac{12.}{25}$ . September 1910, Chemisches Laboratorium der Artillerie-Akademie.

#### 549. Heinrich Biltz: Derivate einer Ischarnsäure.

[Bearbeitet in Gemeinschaft mit Hrn. Dr. P. Krebs.]

(Eingegangen am 10. Dezember 1910.)

Bei seinen Arbeiten über Kaffein<sup>1)</sup> usw. fand E. Fischer die auffallende und lange Zeit einzig dastehende Reaktion, daß Trimethylharnsäure mit Alkohol und Brom glatt unter Aufnahme zweier Alphoxyle reagiert. Offenbar treten diese an die Kohlenstoff-Doppelbindung<sup>2)</sup>:



1.3.7-Trimethyl-harnsäureglykol-diäthyläther.

Als Ausgangsmaterial für das interessante Apokaffein und seine Abbaustoffe einerseits, für Hypokaffein und seine Spaltungsprodukte andererseits beansprucht dieser eigenartige Stoff besonderes Interesse.

Die angeführte Formel gibt das Verhalten des Stoffes befriedigend wieder. Auffallend ist nur das Ausbleiben einer allen analogen Glykoläthern von Glyoxalonen gemeinsamen Reaktion, die ich vor etwa Jahresfrist beschrieb<sup>3)</sup>. Diese Glykoläther verlieren bei der Temperatur ihres Schmelzpunktes und vielfach schon bei niedrigerer Tem-

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 272 [1882].

<sup>2)</sup> E. Fischer, diese Berichte **30**, 552 [1897]; **32**, 495 [1899].

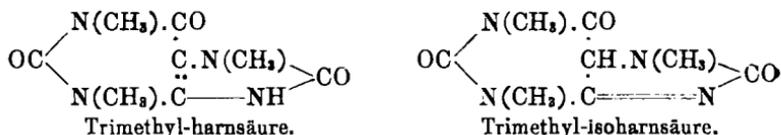
<sup>3)</sup> H. Biltz, Ann. d. Chem. **368**, 169 [1909].

peratur leicht 1 Mol. Alkohol, indem ein Alphoxyl mit dem Wasserstoff des benachbarten Imids als Alkohol austritt:



Diese Reaktion blieb, wie verständlich ist, nur bei den Glyoxalonyglykoläthern aus, bei denen beide Imidwasserstoffe durch Alphenyl ersetzt sind. Hiernach war es sehr auffallend, daß der Trimethylharnsäureglykol-äther, der als substituierter Glyoxalon-glykoläther aufzufassen ist, nicht zu dieser Umsetzung veranlaßt werden konnte: er schmolz ohne Zersetzung und veränderte sich auch bei längerem Geschmolzenhalten nicht wesentlich<sup>1)</sup>.

Erst neuerdings wurden die Bedingungen aufgefunden, unter denen sich die besprochene Reaktion ermöglichen läßt. Sie gelingt, und zwar recht glatt, beim Kochen einer Lösung der Trimethylharnsäure-glykoläther in Eisessig. Dabei entstehen 5-Alphoxyverbindungen einer der gewöhnlichen Trimethylharnsäure isomeren »Trimethyl-isoharnsäure«:



Ebenso wie die 5-Alphoxy-Derivate des Diphenyl-isoglyoxalons lassen sich die der Trimethyl-isoharnsäure aus Alkohol unverändert umkrystallisieren, nehmen aber beim Kochen oder längerem Stehenlassen mit säurehaltigem Methyl- oder Äthylalkohol 1 Mol. Alkohol auf, wobei Trimethylharnsäureglykol-äther zurückgebildet werden. Bei Reduktion, z. B. mit Zink und Eisessig, lagern sich zwei Wasserstoffatome in Stellung 4 und 9 an; sofort spaltet sich aber das in Stellung 4 aufgenommene Wasserstoffatom wieder mit dem Alphoxyl in Stellung 5 als Alkohol ab: und Trimethylharnsäure entsteht. Damit ist ein neuer Weg<sup>2)</sup> gefunden, die Glykoläther der Trimethylharnsäure in Trimethylharnsäure zurück zu verwandeln, für den ich spätere Verwendbarkeit in analogen Fällen erhoffe.

<sup>1)</sup> H. Biltz, Ann. d. Chem. 368, 172, 241 [1909].

<sup>2)</sup> Vergl. E. Fischer und L. Reese, Ann. d. Chem. 221, 337 [1883].

Die neu gewonnenen Trimethyl-5-alphoxy-isoharnsäuren stehen somit in voller Analogie zu den Diphenyl-5-alphoxy-isoglyoxalonen. Dadurch gewinnt die von mir<sup>1)</sup> vermutungsweise für die große Beständigkeit der Trimethyl-harnsäure-glykoläther geäußerte Erklärung an Wahrscheinlichkeit: nämlich daß das Alphoxyl in Stellung 4 und der Imidwasserstoff in Stellung 9 sich auf verschiedenen Seiten der Ebene des Glyoxalringes befinden; erst bei energischer Einwirkung findet Umlagerung und weiterhin Alkoholabspaltung statt.

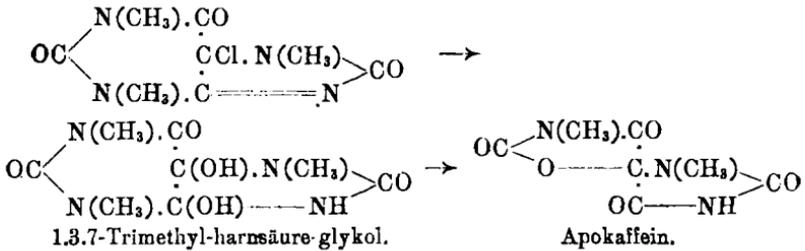
1.3.7-Trimethyl-5-äthoxy-isoharnsäure und 1.3.7-Trimethyl-5-methoxy-isoharnsäure ließen keine wesentliche pharmakodynamische Wirkung erkennen.

Im weiteren Verlaufe unserer Arbeiten wurde noch ein Derivat der 1.3.7-Trimethyl-isoharnsäure aufgefunden, nämlich ein Chlorderivat, dessen Chlor in Stellung 5 steht. Es bildet sich beim Einleiten von Chlor in ein Gemisch von Trimethyl-harnsäure und Chloroform. Dabei löst sich die Trimethyl-harnsäure zunächst, und weiterhin scheidet sich das Chlorierungsprodukt feinkristallinisch ab; aus dem Filtrate kann der Rest mit Äther gefällt werden.

Der nächstliegende Gedanke, daß dabei das einzige reaktionsfähige Wasserstoffatom der Trimethyl-harnsäure in Stellung 9 ohne jeden Bindungswechsel einfach durch Chlor ersetzt sei, konnte als nicht zutreffend erwiesen werden. Zwar zeigte sich der neue Stoff als sehr reaktionsfähig, wie das nach den neueren, im hiesigen Laboratorium an ähnlichen Stoffen ausgeführten Untersuchungen<sup>2)</sup> bei einem Imidchlorid zu erwarten war; doch waren seine Umsetzungen ganz anders als bei diesen. Ein Imidchlorid hätte mit Alkohol neben Aldehyd und elementarem Chlor Trimethylharnsäure geben müssen. Statt dessen bildete sich, vorausgesetzt, daß die Einwirkung auf kurze Dauer beschränkt wurde, in guter Ausbeute die im Vorstehenden beschriebene 1.3.7-Trimethyl-5-alphoxy-isoharnsäure; bei längerer Einwirkungsdauer wurde unter dem Einfluß des entstandenen Chlorwasserstoffs ein weiteres Mol. Alkohol addiert, und Trimethylharnsäure-glykoläther entstand. Hieraus folgt, daß das Chlorid der Isoharnsäurereihe angehört. Zu der gleichen Anschauung führte die Beobachtung, daß das Chlorid mit Wasser leicht in Apokaffein übergeht, wahrscheinlich über das unbeständige Trimethylharnsäure-glykol:

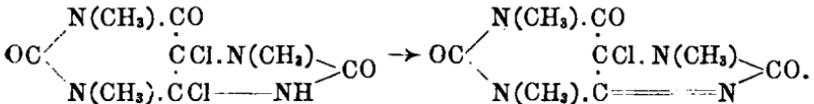
<sup>1)</sup> H. Biltz, Ann. d. Chem. **368**, 172 [1909].

<sup>2)</sup> H. Biltz und O. Behrens, diese Berichte **43**, 1984 [1910].



Schließlich ist das Verhalten gegen Kaliumjodidlösung sehr charakteristisch. Wird eine Probe des festen Stoffes mit Kaliumjodidlösung übergossen, so wird sofort Jod reichlich in Freiheit gesetzt; dagegen bildet sich keine Spur freien Jods, wenn eine frisch bei Zimmertemperatur bereitete wäßrige Lösung des Stoffes mit Kaliumjodid versetzt wird. Im letzteren Falle ist offenbar die eben beschriebene Apokaffeinbildung vor sich gegangen, wobei das Chlor in Salzsäure übergeht und nunmehr kein Grund zur Jodabscheidung vorhanden ist; im ersteren wird die der Bildung entgegengesetzte Reaktion einsetzen, wobei das entstehende Chlor Jod frei macht. Imidchloride mit am Stickstoff stehenden Chlor verhalten sich ganz anders: sie scheiden aus Kaliumjodidlösung jedesmal Jod ab, gleichgültig, ob sie vorher mit Wasser übergossen sind oder nicht, da sie durch Wasser unter Bildung von unterchloriger Säure hydrolytisch gespalten werden.

Die Bildung des Chlorids erklärt sich folgendermaßen: Zunächst entsteht durch Anlagerung eines Mols Chlor an die Kohlenstoffdoppelbindung der Trimethylharnsäure ein in Chloroform leicht lösliches Dichlorid; dieses ist unbeständig und verliert alsbald 1 Mol. Chlorwasserstoff:



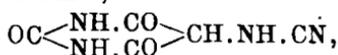
Daß die fragliche Kohlenstoffdoppelbindung zur Halogenaddition befähigt ist, haben meine früheren Untersuchungen über Glyoxalone<sup>1)</sup> und die neueren über Harnsäuren, speziell über die Bildung von Apokaffein aus Trimethyl-harnsäure<sup>2)</sup>, gezeigt.

Ich habe für die den neuen Stoffen zugrunde liegende, bisher unbekannte isomere Harnsäure den Namen »Isoharnsäure« gewählt, trotzdem Mulder den gleichen Namen für ein aus Cyanamid

<sup>1)</sup> Vergl. Bisbromphenyl-glyoxalon-4.5-dibromid, diese Berichte **41**, 1754 [1908]; Diphenyl-glyoxalon-4.5-dichlorid, Ann. d. Chem. **368**, 185 [1909].

<sup>2)</sup> H. Biltz, diese Berichte **43**, 1623 [1910].

und Alloxantin erhaltenes Präparat<sup>1)</sup> benutzt hat. Mulders Stoff hat zwar die gleiche Bruttozusammensetzung wie Harnsäure, kann auch in sie über die Pseudoharnsäure übergeführt werden, steht ihr aber doch recht fern, da in ihm nur das eine der beiden Ringsysteme der Harnsäure vorhanden ist. Nach seiner Synthese und wegen seiner Verseifbarkeit zu Pseudoharnsäure ist er als Cyanamido-barbitursäure bezw. Cyan-uramil,



aufzufassen<sup>2)</sup>. Für ihn stehen diese beide Namen oder, wie es jetzt schon üblich ist, der Name »Mulders Isoharnsäure« zur Verfügung. Unter diesen Umständen ist es wohl gerechtfertigt, den Namen »Isoharnsäure« für einen Stoff zu wählen, der sich von der Harnsäure nur durch den Platz der Doppelbindung unterscheidet, und dessen Derivate zu den Harnsäurederivaten in denselben Beziehungen stehen, wie die Derivate des Isoglyoxalons zu denen des Glyoxalons.

Sollten weitere Isomere der Harnsäure gefunden werden, in denen die Doppelbindung an noch anderer Stelle sich befindet, so könnten diese Isomeren durch Angabe der Doppelbindungsstelle leicht unterschieden werden. Da die Kohlenstoffatome 4 und 5 zwei Ringsystemen angehören, würde es nicht genügen, in üblicher Weise zur Bezeichnung der Stelle der Doppelbindung ein Atom mit vorgesetztem  $\Delta$  anzuführen, sondern es erscheint zweckmäßig, die Ziffern der beiden doppelt gebundenen Atome etwa in Gestalt eines Bruches mit vorgesetztem  $\Delta$  zu nennen, z. B. 1.3.7-Trimethyl- $\Delta^4/9$ -isoharnsäure.

## Experimenteller Teil.

### 1.3.7-Trimethyl-5-äthoxy-isoharnsäure.

Eine Lösung von 20 g 1.3.7-Trimethylharnsäure-4.5-glykoldiäthyläther in 50 g Eisessig wurde 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Stehen über Nacht krystallisierten aus der hellgelben Lösung 6.0 g farblose Nadelchen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf dem Wasserbade eingedampft, der feste, schwach rotstichige, krystallisierte Rückstand nach dem Erkalten mit wenig Alkohol aus dem Kolben gespült und mit Äther gewaschen: 8.5 g. Die 14.5 g Rohprodukt wurden aus 190 g absolutem Alkohol umkrystallisiert, wobei 13.2 g (ber. 16.9 g) farblose, dünne, lange Nadeln gewonnen wurden. Schmp. 174—176°: etwa 5° vorher begann Sintern. Der Stoff löste sich leicht in heißem Alkohol (Löslichkeit etwa 8), Methylalkohol, Aceton, Eis-

<sup>1)</sup> E. Mulder, diese Berichte **6**, 1236 [1873]; **7**, 1633 [1874].

<sup>2)</sup> C. Matignon, Ann. chim. phys. [6] **28**, 375 [1893].

essig, Benzol, Chloroform, Essigester und Wasser, dagegen sehr wenig in Äther und Ligroin.

0.1387 g Sbst.: 0.2419 g CO<sub>2</sub>, 0.0721 g H<sub>2</sub>O. — 0.1750 g Sbst.: 33.5 ccm N (19.5°, 763 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 47.2, H 5.5, N 22.1.

Gef. » 47.6, » 5.8, » 22.1.

Zur Prüfung auf Beständigkeit kochendem Alkohol gegenüber wurden 0.5 g mit 5 ccm wasserfreiem Alkohol 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten krystallisierte die Hauptmenge und nach Einengung des Filtrates der Rest quantitativ unverändert wieder aus.

Als der Versuch aber unter Zugabe eines Tropfens konzentrierter Salzsäure wiederholt wurde, krystallisierten langsam die bekannten, unter dem Mikroskope rhomboederähnlich erscheinenden, kurzen Krystalle des 1.3.7-Trimethyl-harnsäureglykol-diäthyläthers (0.4 g); aus der eingeeengten Mutterlauge kam noch etwas Gemisch beider Stoffe.

Reduktion. 1.3.7-Trimethyl-5-äthoxy-isoharnsäure ließ sich durch Kochen ihrer Lösung in Eisessig mit Zinkstaub leicht reduzieren. Aus dem Filtrate krystallisierte beim Abkühlen 1.3.7-Trimethyl-harnsäure in Büscheln feiner Nadelchen und war nach Absaugen und Waschen mit viel Wasser rein. Schmp. 345° (k. Th.) ohne wesentliche Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt einer Mischung mit reiner 1.3.7-Trimethyl-harnsäure. Aus 1.2 g wurden 0.6 g erhalten.

#### *1.3.7-Trimethyl-5-methoxy-isoharnsäure.*

Bei der Darstellung von Trimethyl-5-methoxy-isoharnsäure darf nur kürzere Zeit gekocht werden, weil sich sonst als Produkt einer weiteren Umsetzung ein tiefgelber, nicht zur Krystallisation neigender Stoff bildet; bei Krystallisationsversuchen solcher Massen ließ sich etwas Trimethyl-harnsäure herausarbeiten.

Zweckmäßig erwies sich folgende Vorschrift. Eine Lösung von 9 g 1.3.7-Trimethylharnsäureglykol-dimethyläther in 27 g Eisessig wurde eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach zwei Stunden hatten sich 4.5 g des neuen Stoffes abgeschieden, der abfiltriert und mit Äther gewaschen wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum auf dem Wasserbade rasch eingekocht, der Rückstand kalt mit wenig wasserfreiem Alkohol gemischt, abgesaugt (1.7 g) und das Filtrat nochmals in gleicher Weise eingeeengt, wobei sich noch etwa 0.7 g ausschieden. Rohausbeute 6.9 g. Durch Krystallisation aus Alkohol wurden 5 g (ber. 7.2 g) reines Präparat in Gestalt prächtig glänzender, schräg abgeschnittener, sechsseitiger Säulen erhalten; aus der Mutterlauge konnte noch 1.1 g vom Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Der Stoff

löste sich leicht in warmem Äthyl- und Methylalkohol, Aceton, Benzol, Eisessig, Essigester und Chloroform und krystallisierte beim Abkühlen wieder aus, da seine Löslichkeit in den genannten Lösungsmitteln mit fallender Temperatur stark sinkt. In Äther und Ligroin löste er sich kaum. In Wasser löste er sich, zersetzte sich aber beim Kochen der Lösung unter Kohlendioxyd-Entwicklung. Schmp. 205°.

0.1638 g Sbst.: 33.7 ccm N (17°, 738.4 mm).

$C_9H_{12}O_4N_4$ . Ber. N 23.4. Gef. N 23.2.

Als eine Lösung von 0.5 g in 3 ccm Methylalkohol nach Zugabe eines Tropfens konzentrierter Salzsäure über Nacht stehen gelassen wurde, krystallisierte 0.5 g 1.3.7-Trimethyl-harnsäure-glykoldimethyläther in den bekannten, derben, flächenreichen Kryställchen aus.

Reduktion. Die Reduktion der 1.3.7-Trimethyl-5-methoxy-isoharnsäure verlief in gleicher Weise wie bei der Äthoxyverbindung; aus 1 g wurden 0.5 g Trimethyl-harnsäure erhalten.

#### *1.3.7-Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure.*

In ein Gemisch von 30 g feingepulverter, bei 120° getrockneter Trimethyl-harnsäure und 200 g trockenem Chloroform wurde ohne Kühlung durch ein weites Einleitungsrohr ein lebhafter Strom trocknen Chlors bis zur Sättigung eingeleitet. Zunächst löste sich alles, und zwar ohne wesentliche Wärmeentwicklung; später erstarrte die Lösung zu einem dicken Brei feiner, farbloser Krystallnadelchen. Durch Absaugen, Waschen mit Tetrachlorkohlenstoff und Äther und Trocknen im Vakuumexsiccator wurden so 19 g erhalten. Weitere 14 g fielen aus, als das Chloroform-Filtrat mit wasserfreiem Äther auf den vierfachen Raum verdünnt wurde. Gesamtausbeute 33 g (ber. 35 g). Beide so erhaltenen Portionen waren rein. Ein weniger reines Produkt entstand, als die Mutterlauge nicht mit Äther gefällt, sondern unter Einleiten von Kohlendioxyd auf dem Wasserbade eingengt wurde; solche Präparate enthielten stets etwas Trimethyl-harnsäure.

Der neue Stoff hielt sich in vollkommen trockner Atmosphäre, am besten im Vakuumexsiccator, längere Zeit. An der Luft zerflossen kleine Proben unter Zersetzung in einigen Stunden. Er löste sich leicht in warmem Eisessig, Essigester, Aceton, Chloroform, wenig in Benzol und Tetrachlorkohlenstoff und kaum in Äther und Ligroin. Beim Kochen seiner Lösungen spaltete er Chlorwasserstoff unter Eintritt einer tiefgreifenden Zersetzung ab. Mit Wasser und Alkohol setzte er sich, wie gleich beschrieben werden soll, chemisch um. Durch rasches Umkrystallisieren aus getrocknetem Essigester wurden farblose, flache Nadeln oder Prismen mit rechteckigem Querschnitte und schräger Endfläche erhalten. Er schmolz bei 158° unter Zersetzung.

0.1674 g Sbat.: 33.5 ccm N (21°, 756.5 mm). — 0.3348 g Sbat.: 0.1996 g Ag Cl.

$C_8H_9O_3N_4Cl$ . Ber. N 22.9, Cl 14.5.

Gef. » 22.7, » 14.7.

Zur Chlorbestimmung genügte es, die abgewogene Substanzprobe in Wasser zu lösen, die Lösung zu erwärmen und bei Zimmertemperatur mit Silbernitrat — zweckmäßig unter Zusatz von etwas Äther<sup>1)</sup> — auszufällen.

Wie in der Einleitung erwähnt wurde, folgt die Konstitution des Chlorids ganz wesentlich aus seiner Überführung in Trimethyl-5-alphoxy-isoharnsäure. Sie ging schon vor sich, wenn ein Gemisch von 0.5 g mit 5 ccm wasserfreiem Alkohol unter gelegentlichem Umschütteln 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen blieb; dann wurde abgesaugt, sehr sorgfältig mit wasserfreiem Alkohol gewaschen und aus solchem umkrystallisiert. So wurden 0.4 g reine 1.3.7-Trimethyl-5-äthoxy-isoharnsäure, Schmp. 175—176°, erhalten. In gleicher Weise entstand mit Methylalkohol die entsprechende, oben beschriebene Methylverbindung.

Wurde das Gemisch des Chlorids mit Alkohol 24 Stunden stehen gelassen oder eine Stunde gekocht, so lagerte sich unter dem Einfluß des entstandenen Chlorwasserstoffs 1 Mol. Alkohol an, und der entsprechende Glykoläther der Trimethyl-harnsäure krystallisierte beim Erkalten aus.

Es gelang nicht, das Chlor durch die Amidogruppe zu ersetzen. Als 1 g Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure mit 20 ccm wasserfreiem Alkohol, der mit Ammoniak gesättigt war, übergossen wurde, schied sich zwar unter lebhafter Erwärmung Ammoniumchlorid ab; aus dem Filtrate konnte aber nur Trimethyl-harnsäureglykol-diäthyläther (0.9 g) gewonnen werden. Als trocknes Ammoniak in eine Benzol-Lösung des Chlorids geleitet wurde, fiel ein Gemisch von Ammoniumchlorid und Trimethyl-harnsäure aus. Die Bildung von Trimethyl-harnsäure beruht auf einer komplizierten Umsetzung, bei der ein Teil des Chlorids zu Trimethyl-harnsäure reduziert wird; nebenher bilden sich rote Zersetzungs- bzw. Oxydationsprodukte, die nicht krystallisiert werden konnten. Die gleiche Umsetzung erfolgte beim Kochen der Lösung des Chlorids in irgend einem indifferenten Lösungsmittel und entspricht der analogen, bei der Darstellung von Trimethyl-5-methoxy-isoharnsäure erwähnten Umsetzung.

Apokaffein aus Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure. 2 g Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure wurden in einer flachen Schale mit 10 ccm

<sup>1)</sup> E. Alefeld, Ztschr. f. analyt. Chem. **48**, 79 [1909]. Die Alefeldsche Methode, Silberchlorid in Gegenwart von etwas Äther zu fällen, hat sich im hiesigen Laboratorium sehr bewährt.

Wasser übergossen. Nach etwa 7 Minuten war alles gelöst. Nun wurde im Vakuumexsiccator zum Sirup eingedunstet; auf Zugabe einiger Tropfen Wasser schieden sich beim Anreiben langsam Apokaffein-Kryställchen (0.6 g) ab. Diese wurden in üblicher Weise aus wenig warmem Wasser krystallisiert. Schmp. 153—154°. Aus der Rohmutterlauge krystallisierte bei mehrtägigem Stehen noch 0.1 g Isoapokaffein, Schmp. 174° (Zersetzung).

Die Apokaffein-Bildung erfolgt mit Wasser sofort. Das geht aus einem weiteren Versuche hervor, bei dem die Lösung von 2 g des Chlorids in Wasser sofort viermal ausgeäthert wurde. Aus den ätherischen Auszügen wurde 0.5 g Apokaffein erhalten.

Reduktion von Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure. Mit Zink und Eisessig wird Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure glatt in Trimethyl-harnsäure übergeführt. In der Absicht, Trimethyl-isoharnsäure zu erhalten, haben wir einige Versuche mit anderen Reduktionsmitteln angestellt, aber ohne Erfolg: es entstand stets die bekannte Trimethyl-harnsäure.

Eine lauwarmlöse Lösung von 2 g Chlorid in wasserfreiem Benzol wurde mit trockenem Jodwasserstoff gesättigt, wobei sofort reichlich Jod frei wurde. Der entstandene Niederschlag wurde durch Waschen mit Äther von Jod befreit und aus Alkohol krystallisiert. So wurde 1.6 g Trimethyl-harnsäure (ber. 1.7 g) erhalten, Schmp. 345° (k. Th.) ohne wesentliche Zersetzung.

Ebenfalls schied sich Trimethyl-harnsäure ab, als eine Lösung von 1 g Chlorid in 30 g Essigester mit Aluminiumspänen, die mit Quecksilbersalzlösung angeätzt waren, versetzt wurde.

#### Versuche zur

#### Darstellung einer 1.3.7-Trimethyl-5-brom-isoharnsäure.

Es gelang nicht, Trimethyl-harnsäure in der gleichen Weise, wie bei der Chlorierung beschrieben ist, mit Brom in Reaktion zu bringen. Weder bei Zimmertemperatur noch bei vielstündigem Kochen wirkten sie in Gegenwart von Chloroform auf einander ein: stets wurde die angewandte Trimethyl-harnsäure unverändert und unvermindert zurückerhalten.

Nun erschien es möglich, daß sich die Reaktion unter energischeren Bedingungen doch ermöglichen ließ. E. Fischer<sup>1)</sup> hatte beobachtet, daß bei der Bildung von Trimethyl-harnsäure-4.5-dibromid aus Trimethyl-harnsäure und einem reichlichen Überschuß an Brom bei Wasserbad-Temperatur etwas Bromwasserstoff abgespalten wird; es lag nahe, anzunehmen, daß der Bromwasserstoff an den Stellen 4 und 9 des Dibromids austräte.

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. d. Chem. 215, 272 [1882].

Wir stellten zunächst fest, daß die frei werdende Bromwasserstoffmenge außerordentlich gering ist. Durch Abrauchen von 2 g Trimethyl-harnsäure mit 30 g trockenem Brom bei Wasserbad-Temperatur, zuletzt unter Evakuieren, erhielten wir nur 0.07 g Bromwasserstoff, während sich für 1 Mol. 0.77 g berechnet. Jedenfalls ist seine Bildung durch Spuren Feuchtigkeit zu erklären. Als das Gemisch dann im Ölbade unter Evakuieren auf 150° erhitzt wurde, ging noch 0.63 g Bromwasserstoff über; dabei war der Rückstand aber tiefgehend verändert; teilweise hatte Verkohlung begonnen, und mit Alkohol wurde keine Spur Trimethyl-5-äthoxy-isoharnsäure erhalten. Also war keine Trimethyl-5-brom-isoharnsäure entstanden.

Nach einigen Vorversuchen lassen sich auch andere methylierte Harnsäuren in entsprechende Derivate von Isoharnsäuren überführen; voraussichtlich werden sich daraus die noch unbekanntenen Harnsäureglykol-äther gewinnen lassen, die für die Abbauten als Ausgangsmaterial von hohem Interesse sind. Darüber soll später berichtet werden.

Hrn. Dr. P. Krebs sei für seine eifrige und erfolgreiche Mitarbeit bei dieser Untersuchung bester Dank gesagt.

Kiel, Chemisches Universitätslaboratorium.

### 550. H. Kiliani: Über Digltonin, Digitogensäure und deren Oxydationsprodukte.

[Aus der Medizin. Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]  
(Eingegangen am 10. Dezember 1910.)

Der Digitogensäure hatte ich ursprünglich, irregeleitet durch eine Molekulargewichtsbestimmung von Klobukows<sup>1)</sup>, die Formel  $C_{14}H_{22}O_4$  gegeben; die im hiesigen Laboratorium ausgeführten Bestimmungen Edingers<sup>2)</sup> veranlaßten dann eine Verdoppelung:  $C_{28}H_{44}O_8$ , deren Richtigkeit durch alle späteren Beobachtungen bestätigt wurde. Leider haben aber die Bestimmungen Edingers in einem anderen sehr wichtigen Fall wiederum versagt: Die Digitsäure müßte nach ihm  $C_{20}H_{32}O_8$  sein und wäre demnach als weitgehendes Abbau-Produkt der Digitogensäure aufzufassen gewesen. Erhebliche Bedenken in dieser Hinsicht habe ich schon früher ausgesprochen<sup>3)</sup>; jetzt betrachte ich es als sicher, daß die Digitsäure  $C_{28}H_{42}O_{11}$  ist, und die Mehrzahl der im Folgenden zu beschreibenden Oxydationsprodukte

<sup>1)</sup> Diese Berichte **24**, 343 [1891].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **32**, 339 [1899].

<sup>3)</sup> Diese Berichte **37**, 1221 [1904].