

In analoger Weise wie die eben beschriebenen Derivate des 4-Nitro-phenanthrenchinons wurden dargestellt:

Aus 3-Brom-phenanthrenchinon das 3-Brom-phenanthrenchinon-monoxim-monosemicarbazon (hellgelbe Kryställchen aus Alkohol vom Schmp. 274—275°) und aus letzterem das 7-Brom-3-oxy-phenantriazin (gelbe Kryställchen, die bei 304° schmelzen)¹⁾.

Aus 3-Nitro-phenanthrenchinon das 3-Nitro-phenanthrenchinon-monoxim-monosemicarbazon (grüngelbe Kryställchen aus Alkohol vom Schmp. 249—250° unter Zersetzung) und aus letzterem das 7-Nitro-3-oxy-phenantriazin (ockergelbe Kryställchen, die bei 273—274° unter Zersetzung schmelzen)²⁾.

Stuttgart, Labor. f. reine u. pharmaz. Chemie an der Techn. Hochschule.

37. Heinrich Biltz: Hypokaffein und sein Abbau.

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

(Eingegangen am 26. Januar 1911.)

Durch Auffinden der Harnsäureglykole und ihrer Synthese war es mir möglich, eine Anzahl schon seit fast 30 Jahren bekannter Abbauprodukte von Harnsäuren aufzuklären und die neue Auffassung durch die Umsetzungen und die Synthese der Stoffe zu erhärten. Darüber habe ich im Sommer vorigen Jahres³⁾ berichtet. Zu den einer Neubearbeitung bedürftigen Stoffen gehört auch E. Fischers Hypokaffein und die aus ihm gewonnenen Stoffe Kaffolin und Acekaffin⁴⁾. Für Acekaffin konnte seinerzeit überhaupt keine Konstitutionsformel abgeleitet werden; die Konstitutionsformeln für Hypokaffein und Kaffolin erklärte E. Fischer später⁵⁾ in seinem zusammenfassenden Vortrage über die Puringruppe für zweifelhaft: erst weiteres Tatsachenmaterial könne zu besseren führen.

¹⁾ Näheres hierüber s. Inaug.-Dissertation von Ernst Fischer, Stuttgart 1910, S. 52.

²⁾ Näheres hierüber s. Inaug.-Dissertation von O. Geiger, Stuttgart 1910, S. 59. In diesen Dissertationen ist für die Bezifferung der Phenantriazine die übliche Numerierung des Phenanthrenkernes beibehalten worden. Nunmehr haben wir auf Veranlassung von Hrn. Prof. Dr. P. Jacobson die Bezifferung der Phenantriazine so abgeändert, daß als Anfangspunkt für die Numerierung der heterocyclische Kern gewählt wurde (s. Formel IV, S. 276).

³⁾ H. Biltz, B. 43, 1511, 1589, 1600, 1618 [1910].

⁴⁾ E. Fischer, A. 215, 277 [1882]. ⁵⁾ E. Fischer, B. 32, 496 [1899].

Hypokaffein ist ebenso wie Apokaffein ein Abbauprodukt der 1.3.7-Trimethylharnsäure; beide konnten durch Oxydation einer stark gekühlten salzsauren Lösung von Trimethylharnsäure mit Chlor (E. Fischer) erhalten werden. Für präparative Zwecke wurde vorgezogen, den Oxydations- und Spaltungsprozeß zu trennen dergestalt, daß Trimethylharnsäure in Gegenwart von Alkohol zunächst zu Trimethylharnsäure-glykoläther oxydiert und dieser Äther dann durch Erwärmen mit starker Salzsäure gespalten wurde. Durch mehrfach wiederholte Krystallisation aus Wasser ließen sich Apokaffein und Hypokaffein — wenn auch schwierig — trennen. Für die Hypokaffein-Darstellung war es bequemer, das Apokaffein durch Kochen einer wäßrigen Lösung des Gemisches in die leicht lösliche Kaffursäure überzuführen, worauf Hypokaffein beim Abkühlen rein auskrystallisierte. So wurden annähernd 30% der theoretisch berechneten Menge Hypokaffein erhalten. Nach dieser Vorschrift haben auch wir längere Zeit Hypokaffein dargestellt, bis es sich zeigte, daß die Ausbeute auf mehr als das Doppelte gesteigert werden kann, wenn Wasser bei der Spaltung ausgeschlossen und in alkoholischer Lösung gearbeitet wird. Über die Einzelheiten ist im experimentelle Teile Näheres angegeben.

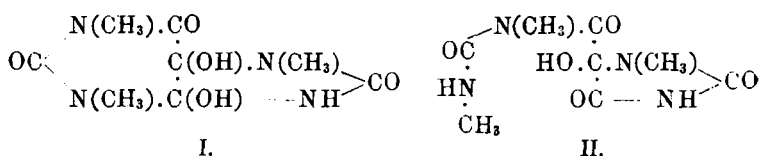
E. Fischer schrieb dem Hypokaffein die Bruttoformel $C_8H_7O_3N_3$ zu; durch Erhitzen mit einer Lösung von basischem Bleiacetat oder Bariumhydroxyd verlor es unter Aufnahme eines Mols Wasser ein Mol Kohlendioxyd und ging in Kaffolin $C_8H_9O_2N_3$ über. Dieses konnte durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und Verseifen der zunächst gebildeten Acetylverbindung schließlich in eine Base $C_8H_{11}O_2N_3$ übergeführt werden, die Acekaffin genannt wurde. Die Zunahme des Kaffolins bei der Acekaffin-Bildung um ein Kohlenstoffatom ist im höchsten Maße auffällig und erweckte die lebhaftesten Zweifel an der Richtigkeit der angeführten Bruttoformeln. Diese Zweifel richteten sich weniger gegen die Formel des Acekaffins, die durch die Analyse seiner Acetylverbindung gestützt erschien, als gegen die Formeln des Hypokaffeins und Kaffolins. In der Tat ergab eine Neuberechnung der alten Analysen, daß die gefundenen Werte beim Hypokaffein ebenso gut auf eine Formel $C_8H_{10}O_4N_4$ und beim Kaffolin fast ebenso gut auf $C_7H_{12}O_3N_4$ stimmen. Hiernach wäre Hypokaffein $C_8H_{10}O_4N_4$ aus Trimethylharnsäure $C_3H_{10}O_3N_4$ einfach durch Aufnahme eines Sauerstoffatoms entstanden. Beim Übergang in Kaffolin $C_7H_{11}O_3N_4$ wäre ein Mol Wasser hinzutreten und ein Mol Kohlendioxyd abgespalten; und beim Übergange des Kaffolins in Acekaffin $C_8H_{11}O_2N_3$ wiederum unter Aufnahme eines Mols Wassers ein Mol Kohlendioxyd und ein Mol Ammoniak ausgetreten. Die Richtigkeit dieser Überlegungen vorausgesetzt, würde Hypokaffein in einer interessanten

Beziehung zu einem bislang ganz isolierten Stoffe, nämlich zur »Oxytetramethylharnsäure«¹⁾ $C_9H_{12}O_4N_4$, stehen, die bei geeigneter Oxydation von Tetramethylharnsäure $C_9H_{12}O_2N_4$ mit Chlor erhalten worden ist; auch hierbei wird ein Sauerstoffatom aufgenommen.

Jetzt konnte der Versuch entscheiden. Nach der zur Zeit der E. Fischerschen Untersuchung noch nicht bekannten Molekelgewichtsbestimmungsmethode in Lösung konnte das Molekelgewicht des Hypokaffeins unschwer festgestellt werden: es führte zu meiner neuen Formel. Ferner gelang es Hypokaffein zu methylieren: es entstand in der Tat Oxytetramethylharnsäure. Eine erneute Stickstoffbestimmung beseitigte schließlich die geringe analytische Differenz, die beim Kaffolin bestanden hatte. Der merkwürdige Zufall, daß sowohl beim Hypokaffein als auch bei seinem Abbauprodukte Kaffolin die prozentuale Zusammensetzung fast gleich gut auf die alte wie auf die neue Formel paßt, hat die Wahl der richtigen Formeln verzögert.

Hypokaffein hat saure Natur. Die Analyse des Silber- und Bariumsalzes führte E. Fischer seinerzeit zu komplizierten Formeln, während sich bei Berücksichtigung der neuen Formel $C_9H_{10}O_4N_4$ aus den Analysen die einfachen Formeln $Ag_2C_9H_9O_4N_4$ und $Ba(C_9H_9O_4N_4)_2$ ergeben.

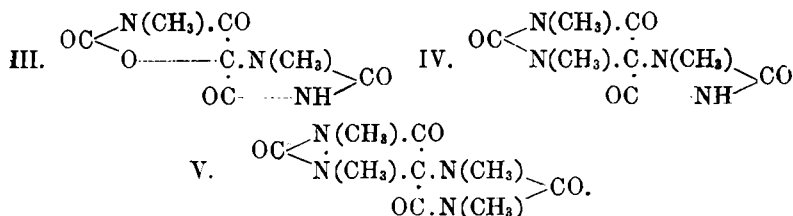
Nun zur Konstitution! Aus der Bildung des Hypokaffeins aus Trimethylharnsäure-glykoläther, ferner aus den Resultaten der eingehenden Untersuchung über Harnsäureglykole und über die Apokaffein-Bildung ist zu schließen, daß auch für die Hypokaffein-Bildung das Trimethylharnsäureglykol (I.) ein wichtiges Zwischenprodukt ist. Wie früher gezeigt wurde, ist es aber äußerst unbeständig, so daß seine Darstellung nicht gelang. Es spaltet sich an der Bindung 3.4 auf, wobei sich als weiteres, ebenfalls unbeständiges — aber bei der Untersuchung des Abbaues anderer Harnsäureglykole nachweisbares — Zwischenprodukt 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-7.9-dimethylharnstoff (II.) bildet.



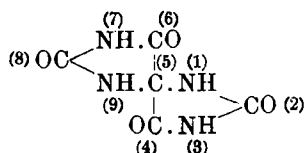
Dieser kann einmal an der Stelle 8.9 hydrolytisch gespalten werden, worauf die entstandene Säure Lactonbildung eingeht, und Apokaffein (III.) gebildet wird; eine weitere Möglichkeit ist die, daß unter Wasseraustritt Ringschluß zwischen dem Stickstoffatome 9 und

¹⁾ E. Fischer, B. 30, 3012 [1897].

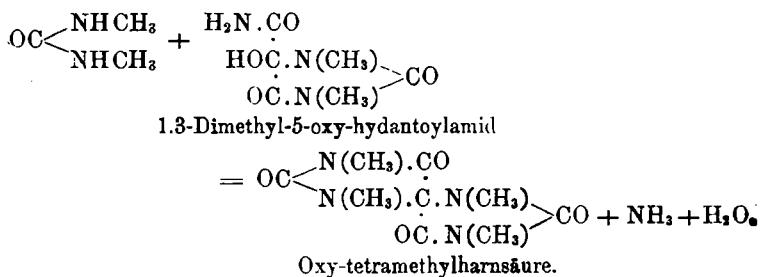
dem Kohlenstoffatome 5 eintrete. Der so entstehende Stoff IV könnte das Hypokaffein sein. Der Oxytetramethylharnsäure käme dann die Formel V zu.



Für diese Formulierung des Hypokaffeins und der Oxytetramethylharnsäure spricht die neuerdings in der Harnsäuregruppe mehrfach festgestellte Neigung zur Bildung von Zweiringsystemen mit einem gemeinsamen Kohlenstoffatome. Beim Hypokaffein und der Oxytetramethylharnsäure wären es zwei Hydantoinringe, denen beiden das Kohlenstoffatom 5 gemeinsam ist. Zur Benennung käme unter Berücksichtigung eines A. v. Baeyerschen¹⁾ Vorschlages für den Grundstoff der Name »Spiro-5.5-dihydantoin« in Betracht und als Bezifferung die in folgender Formel wiedergegebene, die sich der Bezifferung des Kaffolids anschließt:



Ein Beweis für die eben entwickelten Konstitutionsformeln des Hypokaffeins und der Oxytetramethylharnsäure ergab sich aus der Synthese. Oxytetramethylharnsäure wurde beim Verschmelzen von 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylamid oder von 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoin-methylamid (Allokaffursäure) mit Dimethylharnstoff erhalten — allerdings, wie bei solchen Schmelzsynthesen erklärlich ist, in mäßiger Ausbeute:



¹⁾ A. v. Baeyer, B. 33, 3771 [1900].

Größere Schwierigkeit machte die entsprechende Synthese von Hypokaffein. Es bildete sich weder beim Verschmelzen von 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylamid mit Methylharnstoff, noch beim Verschmelzen von 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid (Kaffursäure) mit Dimethylharnstoff, noch beim Erhitzen dieser Gemische mit Lösungsmitteln. Schließlich wurde Hypokaffein erhalten, als 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid mit Dimethylharnstoff unter Durchleiten von Chlorwasserstoff im Ölbad kurze Zeit bei 150° zusammengeschmolzen wurde; neben Hypokaffein entstand in fast gleicher Menge Oxytetramethylharnsäure.

Bemerkenswert ist, daß der Abbau des 7.9-Dimethylharnsäureglykols keinen dem Hypokaffein entsprechenden Spiro-dihydantoinstoff lieferte¹⁾; 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylharnstoff wurde vielmehr unter der Einwirkung von Chlorwasserstoff völlig an der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung 8.9 gespalten, und es entstand ausschließlich ein Kaffolid. Im Sinne meiner Anschauungen²⁾ über die Festigkeit der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung erklärt sich dieser Unterschied leicht: bei dem aus Trimethylharnsäureglykol sich zunächst bildenden 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-7.9-dimethylharnstoff ist durch das am Stickstoffatom 9 stehende Methyl die Bindung eben dieses Stickstoffatoms zum Kohlenstoffatom in Stellung 8 gefestigt, so daß es weniger leicht abspaltet, und Hypokaffein-Bildung dadurch möglich wird; auch wird durch eben dieses Methyl das Entstehen einer neuen Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung zwischen dem Stickstoffatom 9 und dem Kohlenstoffatom 5 erleichtert. So erklärt sich das Zustandekommen vom Spiro-dihydantoin-System beim Abbau der 1.3.7-Trimethylharnsäure und der Tetramethylharnsäure, während bei fehlendem Methyl in Stellung 9 Verseifung der Säureamidgruppe 8.9 und weiterhin Kaffolid-Bildung erfolgt. Hiernach wird die Bildung weiterer Spiro-dihydantoinen nur aus Harnsäuren zu erwarten sein, die an Stellung 3 (der Harnsäure-Zählung) alkyliert sind.

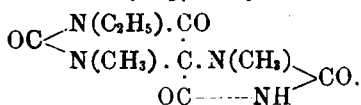
Verständlich wird bei der neu gewählten Formulierung die auffallende Beständigkeit von Hypokaffein und Oxytetramethylharnsäure. Sie lassen sich destillieren: ersteres unter geringer, letztere — entsprechend der vollkommenen Methylierung — ohne Zersetzung. Hypokaffein kann, wie E. Fischer feststellte, mit rauchender Salpetersäure, Chlor oder Bromwasser, Kaliumchromat und verdünnter Schwefelsäure, sogar mit Permanganatlösung ohne Veränderung gekocht werden; ebensowenig wird es durch rauchende Jodwasserstoff-

¹⁾ H. Biltz, B. 43, 1589 [1910].

²⁾ H. Biltz, B. 43, 1632 [1910].

säure, starke Salzsäure, durch Zinn und Salzsäure, Essigsäureanhydrid oder durch Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid verändert¹⁾.

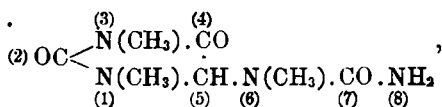
Dem Hypokaffein und der Oxytetramethylharnsäure reiht sich als drittes Spiro-dihydantoin-Derivat das Hypo-äthyltheobromin²⁾ an, das als 7-Äthyl-1.9-dimethyl-spirodihydantoin anzusehen ist:



Wie nicht anders zu erwarten ist, war der Stoff dem Hypokaffein, auch in seiner Beständigkeit, sehr ähnlich.

Die oben erwähnte Verbesserung in der Darstellung von Hypokaffein aus Trimethylharnsäure-glykoläther ergab sich aus der Erkenntnis seines Bildungsvorganges. Offenbar mußte die hydrolytische Abspaltung von Methylamin aus 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-7.9-dimethylharnstoff zurückgedrängt werden, da diese zu Apokaffein führt. Zu diesem Zwecke wurde Wasser ausgeschaltet und mit alkoholischer Salzsäure umgesetzt: wie gesagt mit Erfolg.

Die im Vorstehenden entwickelte neue Anschauung über die Konstitution des Hypokaffeins wird durch seinen Abbau gestützt, der unter dem Einflusse von Basen, am bequemsten durch Erhitzen mit Bariumhydroxydlösung, erfolgt; dabei wird ein Mol Wasser aufgenommen und ein Mol Kohlendioxyd abgespalten. Da das entstehende Kaffolin einmal zu Dimethylharnstoff bezw. Cholesterophan, das andre Mal zu Monomethylharnstoff gespalten werden kann, kann nur das neben dem Imid in Stellung 4 stehende Kohlenstoffatom ausgetreten sein. Kaffolin wäre demnach



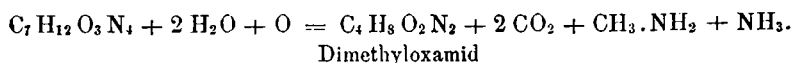
d. h. es wäre 1.3.6-Trimethyl-allantoin. Für diese Formel sprechen die von E. Fischer eingehend studierten Umsetzungen des Kaffolins.

E. Fischer fand, daß Kaffolin durch Jodwasserstoff sehr leicht reduziert wird. Dabei wurden etwa 40% Methylharnstoff erhalten, während aus obiger Formel bei Abspaltung des rechts gezeichneten Harnstoff-Teiles 37% Methylharnstoff austreten können. Als zweites Produkt muß sich 1.3-Dimethylhydantoin gebildet haben. Über diesen interessanten Stoff und den Grund, weshalb es nicht gelang, ihn zu

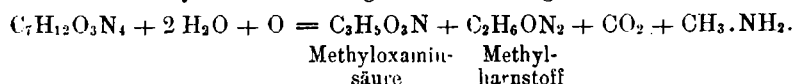
¹⁾ E. Fischer, A. 215, 291 [1892]. ²⁾ E. Fischer, A. 215, 308 [1892].

fassen, soll später berichtet werden. Die gleiche Spaltung zum Hydantoin und Harnstoff ist beim Allantoin selbst und den beiden bisher bekannten Monomethyl-allantoinen mit gleichem Erfolge durchgeführt¹⁾.

Energischer wirkte Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung. Es wurde — ebenso wie bei der Kaffeidin-Bildung — das in Stellung 2 stehende Kohlenstoffatom weghydrolysiert, und als Rest des Dimethylhydantoinringes 22% Dimethyloxamid (ber. 58%) gefaßt. Nebenher entstand reichlich Kohlendioxyd und Ammoniak. Wahrscheinlich ist der Verlauf:



Ähnlich verlief die Oxydation mit Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung: Es wurden, neben Methylamin, 42½% Methylharnstoffnitrat (ber. 68%) und 47½% methyloxaminsaures Kalium (ber. 70%) gefaßt. Da nachgewiesenermaßen ein Atom Sauerstoff verbraucht wurde, verläuft die Oxydation nach folgender Gleichung:



Oxydation mit Kaliumpyrochromat in verdünnter Schwefelsäure schließlich lieferte unter Abspaltung und Zerstörung des Methylharnstoff-Restes das gegen saure Oxydation höchst beständige Cholesterophan in 40% Ausbeute (ber. 71%).

Im Gegensatz zu Hypokaffein bildet Kaffolin kein gegen Kohlen-säure beständiges Bariumsalz, ist also keine stärkere Säure mehr. Auch besitzt es nicht die beim Hypokaffein auffallend große Beständigkeit gegen starke Mineralsäuren.

Wie man sieht, lassen sich sämtliche Umsetzungen mit der von mir aufgestellten Formel bestens erklären. Die Ausbeuten an den gefaßten Umsetzungsprodukten entsprechen unter Berücksichtigung der unvermeidlichen Verluste durchaus dem, was zu erwarten ist; in einzelnen Fällen sind sie direkt quantitativ, so bei der Reduktion mit Jodwasserstoff. Auch die Resultate der vollkommenen Zersetzung von Kaffolin, die durch tagelanges Kochen mit Barytwasser erreicht wurde, stehen mit dem Vorstehenden im Einklange: nachgewiesen wurden Ammoniak, Methylamin, Kohlensäure, Oxalsäure und ein Silber-ammoniaksalzlösung reduzierender Stoff, offenbar Glyoxylsäure. Mesoxalsäure wurde nicht gefunden.

Wie mir Hr. E. Fischer mitteilte, war es sehr wesentlich das Ausbleiben von Mesoxalsäure bei der hydrolytischen Spaltung von

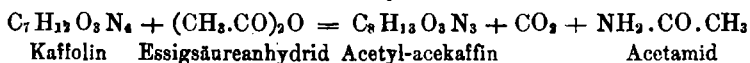
¹⁾ E. Fischer, Fr. Ach, B. 32, 2745 [1899].

Hypokaffein und Kaffolin, das ihn seinerzeit zu der Auffassung brachte, im Hypckaffein sei nicht mehr die Kette der drei Kohlenstoffatome der Trimethylharnsäure vorhanden, wodurch die von ihm gewählte Bruttoformel gestützt erschien. Wie wir jetzt wissen, besitzt sowohl Apokaffein wie Hypokaffein diese drei Kohlenstoffatome; ersteres gibt bei Hydrolyse Mesoxalsäure, letzteres aber nicht, weil bei der eigenartigen Kaffolin-Bildung das eine dieser drei Kohlenstoffatome verloren geht, ehe die weitere hydrolytische Spaltung einsetzt.

Oxytetramethylharnsäure wurde von uns mit gleichem Erfolge durch Bariumhydroxyd gespalten. Bei ihrer symmetrischen Struktur ist es gleich, ob die Öffnung des Systems an der Bindung 3.4 oder 6.7 erfolgt. Es wurde festgestellt, daß genau 1 Mol. Kohlendioxyd austritt, und in reichlicher Ausbeute wurde das noch unbekanntes Tetramethyl-allantoin erhalten. Tetramethyl-allantoin krystallisiert ebenso wie 3-Methyl-allantoin mit einem Mol. Krystallwasser.

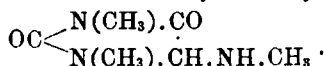
Vielleicht ist es nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß sich auch bei der Bildung von Kaffolin mein oben erwähntes Prinzip über die Festigkeit der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bewährt. Das Spirodihydantoin-System öffnet sich an der wenigst widerstandsfähigen Stelle; und das ist bei dem nicht methylierten Stickstoffatome in Stellung 3.

Sehr eigenartig ist die von E. Fischer gefundene Überführung von Kaffolin in Acekaffin. Durch Kochen von Kaffolin mit Essigsäureanhydrid wurde zunächst Acetyl-acekaffin erhalten,



Dieses wurde durch Abrauchen mit konzentrierter Salzsäure in chlorwasserstoffsäures Acekaffin übergeführt; und daraus konnte die freie Base mit Silberoxyd gewonnen werden. Eine große Zahl von Versuchen, diesen Weg abzukürzen, führte nicht zum Ziele. Die einzige Verbesserung, die wir fanden, war die, daß wir das salzsaure Salz mit Magnesiumoxyd statt mit Silberoxyd in Acekaffin überführten, was namentlich für die Verarbeitung größerer Mengen bequem war und quantitativ verlief.

Wie ein Vergleich der Zusammensetzung von Kaffolin und Acekaffin zeigt, ist bei der Bildung des letzteren Ammoniak und Kohlendioxyd ausgetreten und Wasser aufgenommen. Zweifellos ist die offene Kette des Allantoins dabei beteiligt. Daraus ergibt sich für das Acekaffin die Formel eines 1.3-Dimethyl-5-methylamido-hydantoins:

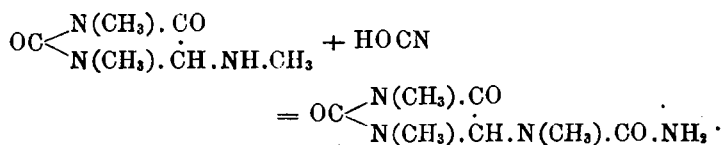


Für diese Formel spricht die basische Natur des Stoffes; ferner, daß er mit guter Ausbeute durch Chromsäure zu Cholesterophan oxydiert werden kann. Beim Erwärmen mit Bariumhydroxydlösung entweicht ausschließlich Methylamin; außerdem bildet sich, wie schon E. Fischer fand, Dimethylharnstoff und eine durch Silberammoniumsalszlösung leicht zu oxydierende Säure, ersichtlich Glyoxylsäure.

Das Entstehen von Cholesterophan aus Hypokaffein ist insofern noch von Interesse, als dadurch der Nachweis geliefert wird, daß im Hypokaffein außer dem ursprünglich schon in der Trimethylharnsäure enthaltenen, einfach methylierten Glyoxalonringe noch ein zweiter, erst beim Entstehen des Hypokaffeins gebildeter, zweifach methylierter Glyoxalonring vorhanden ist.

Sehr interessant ist, daß Acekaffin wieder in Kaffolin zurückverwandelt werden kann. Auch kann es in Tetramethylallantoin und sonstige höher substituierte Allantoine übergeführt werden. Dadurch ist ein neuer Weg zur Synthese von Allantoinen geschaffen, der sehr anwendungsfähig erscheint.

Kaffolin wurde aus salzsaurem Acekaffin durch Eindunsten seiner wäßrigen Lösung mit Kaliumcyanat auf dem Wasserbade fast quantitativ gewonnen:



Entsprechend wurde aus freiem Acekaffin und Methylisocyanat Tetramethylallantoin erhalten; mit Phenylisocyanat bildete sich 1.3.6-Trimethyl-8-phenylallantoin, mit Methylsenföl ein Tetramethyl-7-thioallantoin, mit Äthylsenföl ein 1.3.6-Trimethyl-8-äthyl-7-thioallantoin. Zweifellos werden sich weitere substituierte Allantoine aus niedriger methyliertem oder sonst substituiertem 5-Amidohydantoin gewinnen lassen, wodurch die bislang recht dürftige Reihe der alkylierten Allantoine — man kennt bisher nur das 1-Methylallantoin und das 3-Methylallantoin — in sehr erwünschter Weise vervollständigt werden kann. Entsprechende Versuche sind in Aussicht genommen.

Die im Vorstehenden beschriebene Untersuchung behebt meines Erachtens jeden Zweifel an der Berechtigung der jetzt meist angenommenen, aber nicht bewiesenen Allantoin-Formel und steht somit im besten Einklange mit den Resultaten einer im vorigen Sommer veröffentlichten Ar-

beit¹⁾ über die Konstitution des Allantoin. Allantoin besitzt zweifellos nur ein Ringsystem.

Nachdem Kaffolin als Trimethylallantoin erkannt war, lag der Gedanke nahe, anzunehmen, daß die Bildung des Allantoin selbst und seiner eben genannten Monomethylsubstitutionsprodukte in entsprechender Weise aus den Harnsäuren erfolge. Bei der Allantoin-Bildung wäre dann Spiro-dihydantoin als Zwischenprodukt anzunehmen, bei der Bildung der Methylallantoin aber eines der zwei denkbaren Methyl-spirodihydantoin; da sich diese letzteren voraussichtlich im nicht methylierten Hydantoinkerne aufspalten, wäre verständlich, daß bei der Oxydation der verschiedenen Methylharnsäuren sich nur solche Monomethylallantoin bilden, die Methyl im Hydantoinkerne, nicht aber in der offenen Harnstoffkette tragen. Trotzdem kann das Entstehen der zwei bekannten Methyl-allantoin aus den Monomethyl-harnsäuren nicht auf diese Weise erklärt werden, weil ihr zufolge aus 1-Methylharnsäure und aus 9-Methylharnsäure ein und dasselbe 3-Methylallantoin, und andererseits aus 3-Methylharnsäure und aus 7-Methylharnsäure das 1-Methylallantoin entstehen müßte; was, wie E. Fischer und Fr. Ach²⁾ in ausführlicher Untersuchung einwandfrei gezeigt haben, nicht der Fall ist. 3-Methylallantoin bildet sich nämlich nur aus 1-Methylharnsäure und aus 7-Methylharnsäure, 1-Methylallantoin aber aus 3-Methylharnsäure und aus 9-Methylharnsäure.

Hieraus folgt, daß die Oxydation der Monomethylharnsäuren und zweifellos auch der Harnsäure selbst zu den Allantoinen nicht über ein Spirodihydantoin verläuft, sondern daß hier noch ein weiterer, bisher nicht aufgeklärter Weg des Abbaues von Harnsäuren vorliegen muß. Versuche, auf ihm durch Oxydation von Trimethylharnsäure zu einem 1.3.8-Trimethyl-allantoin zu gelangen, führten nicht zum Ziele; es fand selbst bei vorsichtiger Reaktionsleitung stets weitgehende Spaltung statt, worüber im experimentellen Teile berichtet ist.

Experimenteller Teil.

1.7.9-Trimethyl-spiro-5.5-dihydantoin. (Hypokaffein.)

Zur Darstellung von Hypokaffein wurden je 10 g 1.3.7-Trimethylharnsäureglykol-diäthyläther, der von einer geringen Verunreinigung an Trimethylharnsäure, wie sie dem Rohprodukte meist anhaftet, durch Krystallisation aus Alkohol befreit war, mit 50 g wasserfreiem

¹⁾ H. Biltz, B. 43, 1999 [1910].

²⁾ E. Fischer, Fr. Ach, B. 32, 2721 [1899].

Alkohol in einem mit Gaseinleitungsrohr und Chlorcalciumrohr versehenen Kolben übergossen. Beim Einleiten eines raschen Stromes von trockenem Chlorwasserstoff ging alles in Lösung. Nun wurde die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung auf freier Flamme stark eingekocht, die konzentrierte Lösung erkalten gelassen und durch Aureiben mit einem Glasstabe zur Krystallisation gebracht; es entstand ein dicker Krystallbrei. Dieser wurde abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 5 g (ber. 7.5 g). Die Mutterlauge aufzuarbeiten, lohnte sich nicht. Das Rohprodukt wurde fast ohne Verlust durch Krystallisation aus 18 g siedendem Wasser gereinigt. Schmp. 185—186° am kurzen Thermometer. E. Fischer gab 182° an. Größere Portionen als 10 g zu verarbeiten, ist nicht zu empfehlen, da die Ausbeute dabei sinkt.

In gleicher Weise kann Hypokaffein aus 1.3.7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure¹⁾ und aus den 1.3.7-Trimethyl-5-alphoxyisoharnsäuren gewonnen werden, doch bieten beide Wege vor dem zuerst beschriebenen keinen Vorteil. Da die genannten Stoffe mit Alkohol und Säure leicht in Trimethylharnsäure-glykoläther übergehen, handelt es sich in allen diesen Fällen um die gleiche Reaktion.

Aus 2 g 1.3.7-Trimethyl-5-chlorisoharnsäure und 30 g absolutem Alkohol wurden durch Sättigen mit Chlorwasserstoff und Aufarbeiten in der beschriebenen Weise 0.9 g reines Hypokaffein (50 % der Theorie) erhalten.

Aus 1 g 1.3.7-Trimethyl-5-methoxyisoharnsäure entstand in entsprechender Weise mit 10 g Alkohol 0.55 g Hypokaffein (60 % der Theorie).

Bemerkenswert ist, daß Trimethylharnsäure-glykoläther mit konzentrierter Schwefelsäure kein Hypokaffein, sondern nur Apokaffein geben. 5 g des Äthyläthers lösten sich beim Verreiben mit 8 g konzentrierter Schwefelsäure zu einer farblosen, dicken Lösung. Nach Mischen mit 16 ccm Wasser krystallisierte langsam 1.8 g Apokaffein aus. Um dieses Apokaffein, außer durch seinen Schmelzpunkt, auch sonst zu charakterisieren, haben wir es durch dreistündiges Kochen seiner wäßrigen Lösung und Umkrystallisieren des Abdampfungsrückstandes aus Alkohol in Kaffursäure übergeführt, die in 1.4 g Ausbeute vom richtigen Schmelzpunkte erhalten wurde.

Die prächtigen Krystalle von Hypokaffein zeigten nach einer Untersuchung von Hrn. Prof. A. Johnsen den von K. Haushofer²⁾ nach einem E. Fischerschen Präparate beschriebenen Habitus und die gleichen Flächen, nämlich (111), ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$), (110) und waren monoklin. Gemessen wurde Winkel $(11\bar{1}) : (110) = 52^\circ 10'$

¹⁾ H. Biltz, B. 43, 3559 [1910].

²⁾ K. Haushofer, Z. Kr. 6, 139 [1882].

(Haushofer: $51^{\circ} 2'$) und (111):(110) = $41^{\circ} 30'$ (Haushofer: $41^{\circ} 46'$).

Die Analysen E. Fischers stimmen gleich gut für die von ihm angenommene Formel $C_6H_7O_3N_3$ wie für unsere Formel $C_8H_{10}O_4N_4$.

| | | | | | | | |
|---------------------|--------|-------|--------------|------|-------------|-------|--------------|
| $C_6H_7O_3N_3$. | Ber. C | 42.6, | H | 4.2, | N | 24.9. | |
| $C_8H_{10}O_4N_4$. | » | » | 42.5, | » | 4.4, | » | 24.8. |
| (E. Fischer.) | Gef. | » | 42.2, | » | 4.4, | » | 24.8. |

Einen Entscheid gibt die Molekelgewichtsbestimmung. In 24.9 g Eisessig gaben 0.1763 g Subst. die Erniedrigung 0.115° und 0.3478 g Subst. die Erniedrigung 0.225° .

$C_8H_{10}O_4N_4$. Ber. Mol.-Gew. 226. Gef. 240, 242.

Da Hypokaffein meiner Auffassung nach ein substituiertes Hydantoin mit einem Imidwasserstoff in Stellung 3 ist, sind seine sauren Eigenschaften und seine Fähigkeit zur Salzbildung verständlich¹⁾.

Das von E. Fischer dargestellte Bariumsalz wurde von uns nicht weiter untersucht. Die Analysen hatten ihm die komplizierte Formel $(C_6H_6O_3N_3)_2Ba + C_6H_7O_3N_3$ ergeben. Jetzt ist das Salz einfach als normales Bariumsalz des Hypokaffeins, $(C_8H_9O_4N_4)_2Ba$, anzusprechen.

| | | | | | | | |
|--------------------------|--------|-------|--------------|------|-------------|-------|--------------------|
| $C_{18}H_{19}O_9N_9Ba$. | Ber. C | 33.6, | H | 3.0, | Ba | 21.4. | |
| $(C_8H_9O_4N_4)_2Ba$. | » | » | 32.7, | » | 3.1, | » | 23.4. |
| (E. Fischer.) | Gef. | » | 33.2, | » | 3.7, | » | 21.5, 21.5. |

Die Bariumbestimmung hat zwar einen etwas zu niedrigen Wert gegeben; doch erscheint das nach meinen Erfahrungen nicht bedenklich, da auch in anderen Fällen, so bei dem gleich zu besprechenden Silbersalze ebenso wie bei dem früher beschriebenen 1.3-Dimethylkaffoldisilber²⁾ die Metallbestimmung keine scharfen Werte ergibt.

Das von E. Fischer ebenfalls schon dargestellte Silbersalz ist ganz entsprechend als normales Silbersalz des Hypokaffeins, $C_8H_9O_4N_4Ag$, aufzufassen.

| | | | | | | | |
|--------------------|--------|-------|--------------|------|-------------|-------|--------------------|
| $C_8H_9O_4N_4Ag$. | Ber. C | 28.8, | H | 2.7, | Ag | 32.4. | |
| (E. Fischer.) | Gef. | » | 28.8, | » | 2.8, | » | 31.7, 31.8. |

Unter Annahme der alten Hypokaffein-Formel $C_6H_7O_3N_3$ war für das Silbersalz überhaupt keine Formel zu berechnen, auf die die Analyse gestimmt hätte.

Wir hatten Gelegenheit, dies prachtvoll krystallisierende und durch seine Beständigkeit ausgezeichnete Silbersalz des Hypokaffeins wiederholt darzustellen. Dazu erwies es sich am einfachsten, eine etwa 10-proz. wäßrige Lösung von Hypokaffein mit einem Über-

¹⁾ H. Biltz, B. **41**, 1382 [1908]. ²⁾ H. Biltz, B. **43**, 1607 [1910].

schusse von Silberoxyd einige Minuten zu kochen. Filtrat und Waschwasser wurden in einer flachen Schale auf dem Wasserbade stark eingengt und ergaben beim Erkalten schön glänzende Krystalle und zwar farblose, schräg abgeschnittene, flache Prismen von rechteckigem Querschnitte. Aus 5 g Hypokaffein wurden 7.2 g (ber. 7.36 g) erhalten. Zu beachten ist, daß aus der Mutterlauge neben dem Reste Silbersalz zuweilen etwas unverändertes Hypokaffein krystallisiert, was unter dem Mikroskope leicht zu erkennen ist.

0.2842 g Sbst.: 0.0903 g Ag.

$C_8H_9O_4N_4Ag$. Ber. Ag 32.4. Gef. Ag 31.8.

1.3.7.9-Tetramethyl-spiro-5.5-dihydantoin.

(Oxy-tetramethylharnsäure.)

Im Hypokaffeinsilber kann das in Stellung 3 stehende Silber leicht durch Methyl ersetzt werden. Dabei entsteht »Oxytetramethylharnsäure«, die nach dieser Synthese und den im weiteren zu beschreibenden Synthesen aus Allokaffursäure oder aus 1.3-Dimethyl-5-oxyhydantoylamid und Dimethylharnstoff als 1.3.7.9-Tetramethyl-spiro-5.5-dihydantoin aufzufassen ist. Sie ist zuerst von E. Fischer¹⁾ bei der Chlorierung von Tetramethylharnsäure in Chloroform, Eindunsten der Lösung und Umkrystallisieren des sirupösen Rückstandes aus Alkohol erhalten und seitdem nicht wieder untersucht worden.

Die Umsetzung zwischen Hypokaffeinsilber und Jodmethyl verläuft nicht quantitativ; gewöhnlich wurden 25—30% Ausbeute erhalten, doch war es möglich, den nicht in Umsetzung getretenen Rest Hypokaffein wiederzugewinnen. 7.0 g Hypokaffeinsilber wurden mit 20 g Jodmethyl vier Stunden im geschlossenen Rohre auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft, und der Rückstand mehrfach mit Alkohol ausgekocht. Aus dem stark eingengten Filtrate krystallisierten zunächst etwa 2 g Oxytetramethylharnsäure, die durch wenig Hypokaffein verunreinigt war. Die Mutterlauge gab nach Verkochen mit Wasser 2.7 g Hypokaffein, das seinerseits etwas Oxytetramethylharnsäure enthielt. Dies letztere Gemisch ließ sich durch fraktionierte Krystallisation aus Wasser oder Alkohol nur unbequem aufarbeiten; am besten wurde es gelegentlich in Hypokaffeinsilber übergeführt und zu weiteren Methylierungen verbraucht. Die zuerst auskrystallisierte Oxytetramethylharnsäure ließ sich dagegen durch zweimaliges Krystallisieren aus Alkohol leicht völlig reinigen. Farblose Nadeln. Sie schmolz entsprechend E. Fischers Angabe bei 228—229° (k. Th.).

¹⁾ E. Fischer, B. 30, 3012 [1897].

Ein Vergleichspräparat wurde nach E. Fischers Vorschrift aus Tetramethylharnsäure hergestellt. Seine Beobachtungen wurden dabei vollkommen bestätigt; die Ausbeute war sogar um eine Kleinigkeit höher. Die Eigenschaften beider Präparate waren dieselben; auch zeigte der Schmelzpunkt eines Gemisches keine Depression.

Wir haben viele Versuche angestellt, bei der Umsetzung von Hypokaffeinsilber mit Jodmethyl die Rückbildung von Hypokoffein zu vermeiden. Aber ohne Erfolg. Feuchtigkeit wurde selbstverständlich völlig fern gehalten; das Jodmethyl wurde von etwaigen Spuren Alkohol befreit. Bei einigen Versuchen wurden Lösungsmittel, z. B. trocknes Benzol, angewandt; es wurde bei Zimmertemperatur oder bei Siedehitze des Jodmethyls bzw. seines Gemisches mit dem Lösungsmittel gearbeitet. Ebenso wenig wurde die Ausbeute verbessert, als Jodmethyl-Dampf über Hypokaffeinsilber, das auf 100° erhitzt war, geleitet wurde, oder als das fein gepulverte Silbersalz mit Wasser und Jodmethyl geschüttelt wurde. Bei allen Versuchen war die Ausbeute an Oxytetramethylharnsäure etwa gleich wie bei dem zuerst beschriebenen Versuche. Ähnliche Erfahrungen machten wir schon früher¹⁾ bei der Methylierung von Kaffursäure zu Allokaffursäure.

Da bei den meisten der eben erwähnten Versuche Wasser und sonstige störende Fremdstoffe völlig ausgeschlossen waren, kann das Wasserstoffatom, das bei der Bildung von Hypokoffein an Stelle des Silbers tritt, nicht von außen gekommen sein. Zur Erklärung ist deshalb anzunehmen, daß ein Teil des Jodmethyls Jodwasserstoff verliert, der sich mit Hypokaffeinsilber umsetzt, und daß Äthylen entsteht. Diese Annahme wird durch eine Beobachtung von Brauner²⁾ gestützt, der zufolge bei Einwirkung von Isobutyljodid auf Silbercyanat Butylen frei wird.

Anschließend sei mitgeteilt, daß eine Äthylierung von Hypokoffein durch Einwirkung von Jodäthyl auf das Silbersalz völlig unmöglich war: es entstand ausschließlich freies Hypokoffein, Silberjodid und — was nicht nachgewiesen werden konnte — jedenfalls Äthylen.

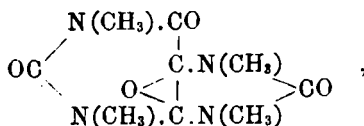
Oxytetramethylharnsäure löste sich in den üblichen Lösungsmitteln bei Siedetemperatur leicht, bei Zimmertemperatur schwer, mit Ausnahme von Äther, Ligroin, Tetrachlorkohlenstoff, in denen sie sich sehr wenig löste; in kochendem Wasser löste sie sich mit der Löslichkeit 2.2; in kaltem Wasser war die Löslichkeit sehr gering. Am bequemsten wurde sie aus Alkohol krystallisiert. Ihre große Beständigkeit zeigte sich darin, daß sie ohne Zersetzung destilliert bzw. sublimiert werden konnte.

Synthese von Oxy-tetramethylharnsäure aus 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylamid oder 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylmethylamid.

Einen wertvollen Beweis für die Konstitution der Oxytetramethylharnsäure erblicke ich in ihrer Synthese aus den eben in der Über-

¹⁾ H. Biltz, B. 43, 1627 [1910]. ²⁾ B. Brauner, B. 12, 1875 [1879].

schrift genannten zwei Stoffen und Dimethylharnstoff. Sie spricht im Verein mit dem Abbau des Hypokaffeins zu Cholesterophan gegen die ihr von E. Fischer gelegentlich seines Vortrags »Synthesen in der Puringruppe«¹⁾ vermutungsweise zugewiesene Formel einer Tetramethyl-4.5-endoxo-harnsäure,



und gegen eine entsprechende Formel, die man dem Hypokaffein zuerkennen könnte.

0.5 g 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylmethylamid (Allokaffursäure) und 0.3 g Dimethylharnstoff wurden im Probierglase über kleiner Flamme vorsichtig zusammengeschmolzen. Während des einige Minuten dauernden Schmelzens entwich deutlich Wasser und reichlich Methylamin, das an der Krystallform seines platinchlorwasserstoffsäuren Salzes erkannt wurde. Die erkaltete Schmelze wurde mit wenig Alkohol aufgenommen. Beim Anreiben krystallisierte nach und nach Oxytetramethylharnsäure aus, die durch Umkrystallisieren aus Alkohol leicht völlig zu reinigen war. Ausbeute etwas über 0.1 g. Sie wurde durch die Löslichkeits- und Krystallisationsverhältnisse, den Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert.

In gleicher Weise wurde 0.5 g 1.3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylamid mit 0.3 g Dimethylharnstoff kombiniert. Hierbei entwich neben Wasser ausschließlic Ammoniak, das an der Krystallform seines platinchlorwasserstoffsäuren Salzes als solches und als methylaminfrei erkannt wurde. Ausbeute etwas über 0.1 g Oxytetramethylharnsäure.

Synthese von Hypokaffein aus 1-Methyl-5-oxy-hydantoylmethylamid.

1-Methyl-5-oxy-hydantoylmethylamid (Kaffursäure) konnte nicht in gleicher Weise mit Dimethylharnstoff in Reaktion gebracht werden. Als 1 g Kaffursäure mit 0.5 g Dimethylharnstoff, wie beschrieben, verschmolzen wurden, konnte aus der in wenig Alkohol gelösten Schmelze nur 0.8 g Kaffursäure zurückgewonnen werden. Auch war beim Schmelzen keine irgend in Betracht kommende Methylamin-Entwicklung zu bemerken. Ebenso wenig trat Reaktion ein, als gleich viel des Gemenges mit 10 g Eisessig 1 Stunde unter Rückfluß gekocht wurde; auch hier krystallisierte aus der stark eingeeengten Lösung Kaffursäure (0.8 g) unverändert wieder aus. Wurde schließlich Kaffursäure mit Dimethylharnstoff und etwas Alkohol im Rohre auf 180° erhitzt, so trat völlige Zersetzung ein.

¹⁾ E. Fischer, B. **32**, 496 [1899].

Erst durch Anwendung eines eigenartigen Kunstgriffes gelang es, die gewünschte Synthese zu ermöglichen: und zwar dadurch, daß Kaffursäure und Dimethylharnstoff in Gegenwart von trockenem Chlorwasserstoff zusammengeschmolzen wurden. Dabei bildete sich Hypokaffein und daneben Oxytetramethylharnsäure.

Je 0.5 g Kaffursäure wurden mit je 0.6 g Dimethylharnstoff im Probierglase im Ölbad auf 150° erhitzt; gleichzeitig wurde durch die Masse ein Strom trocknen Chlorwasserstoffgases geleitet. Nach 8—10 Minuten Schmelzdauer wurde abkühlen gelassen und die Schmelze mit wenig Wasser aufgenommen; beim Kühlen mit Eis schieden sich aus der Lösung 0.4—0.5 g farblose Krystalle ab. Das aus vier solcher Versuche erhaltene Gemisch von Hypokaffein und Oxytetramethylharnsäure wurde vereint weiter verarbeitet; es war schwer zu trennen. Die Trennung gelang in diesem Falle durch Krystallisation aus Wasser, wobei Oxytetramethylharnsäure schnell, Hypokaffein langsam auskrystallisiert, also in der Mutterlauge verbleibt, wenn nach Ausscheiden einer Krystallpartie schnell abfiltriert wird. Durch mehrfache Wiederholung der fraktionierten Krystallisation wurden 0.7 g reines Hypokaffein und 0.5 g reine Oxytetramethylharnsäure erhalten. Außerdem blieb 0.5 g Gemisch beider, von dessen Aufarbeitung Abstand genommen wurde. Die schließlich noch aus Alkohol umkrystallisierten Reinpräparate wurden durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, Löslichkeitsverhältnisse usw., die Oxytetramethylharnsäure auch durch die Analyse identifiziert.

Sehr wichtig für die Erkenntnis der Konstitution von Hypokaffein wäre es gewesen, wenn es gelungen wäre, es aus 1,3-Dimethyl-5-oxyhydantoylamid und Monomethylharnstoff synthetisch zu erhalten; also aus einem Ausgangsmaterial, das den Dimethylhydantoin-Ring schon enthält. In der Tat entwich Ammoniak und Wasser, als je 0.5 g des ersteren mit je 0.2 g Methylharnstoff verschmolzen wurden; auch kamen aus der mit wenig salzsäurehaltigem Wasser erhaltenen Lösung beim Anreiben Krystallnadelchen in geringer Ausbeute, die nach Krystallisation aus Wasser bei etwa 188—190° schmolzen. Sie waren aber kein Hypokaffein.

Ebenso wenig Erfolg hatten Versuche, Hypokaffein oder Oxytetramethylharnsäure aus Dimethylalloxan und Methylharnstoff bzw. Dimethylharnstoff zu erhalten. Beide Reaktionen waren von uns zwar schon eingehend studiert worden¹⁾: sie hatten zu Apokaffein bzw. Allokaffein geführt. Es wäre aber möglich gewesen, daß unter den neu gefundenen Bedingungen der Hypokaffein-Bildung die Kondensation

¹⁾ H. Biltz, B. 43, 1631, 1604 [1910].

zu Spiro-dihydantoin-Derivaten führte. Deshalb wurden beide Versuche unter Verwendung von chlorwasserstoff-gesättigtem absoluten Alkohol als Lösungsmittel wiederholt. Aus den stark eingekochten Lösungen wurden aber nur Apokaffein und Allokaffein, letztere in fast quantitativer Ausbeute, gewonnen.

1.3.6-Trimethyl-allantoin. (Kaffolin.)

Wie schon erwähnt wurde, ist Hypokaffein außerordentlich beständig, zumal gegen Säuren. Nur durch Basen wird es leicht verändert und in Kaffolin übergeführt. Zur präparativen Darstellung von Kaffolin empfahl E. Fischer¹⁾ in erster Linie, seine wäßrige Lösung mit einer Lösung von basischem Bleiacetat auf dem Wasserbade einige Stunden zu erwärmen. Da es uns einige Male nicht gelang, nach dieser Vorschrift Hypokaffein völlig umzusetzen, zogen wir ein anderes, ebenfalls von E. Fischer aufgefundenes Verfahren vor, das sich durch Sicherheit und bequeme Ausführung auszeichnet. Heiße, konzentrierte, wäßrige Lösungen von 10 g Hypokaffein und 30 g krystallisiertes Bariumhydroxyd wurden gemischt und 10 Minuten auf lebhaft siedendem Wasserbade erhitzt. Dann wurde mit Kohlendioxyd ausgefällt, abfiltriert und der Bariumcarbonat-Niederschlag sorgfältig mit heißem Wasser ausgewaschen. Die Filtrate wurden auf dem Wasserbade eingedampft; die zurückbleibende, strahlige Krystallmasse wurde mit wenig heißem Wasser gelöst, filtriert und durch wenig verdünnte Schwefelsäure (etwa 2—3 ccm 2-n) sorgfältig vom Reste Barium befreit. Aus dem Filtrate kamen nach starkem Einengen schöne, derbe Krystalle von Kaffolin. Die Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade weiter sehr stark eingeengt und dann mit heißem Alkohol versetzt, wobei der Rest Kaffolin in feinen Nadeln auskrystallisierte. Ausbeute 7.3 g (83° der Theorie). Schmp. 197° (k. Th.); beim Schmelzen fand keine Zersetzung statt; die Schmelzpunktbestimmung konnte mit der gleichen Probe mehrfach wiederholt werden. E. Fischer hatte am langen Thermometer 194—196° gefunden.

1.3.6-Trimethylallantoin löste sich leicht in Eisessig und Wasser, weniger in Methylalkohol, schwerer in Äthylalkohol und Chloroform und kaum in Benzol, Äther, Ligroin, Essigester und Aceton. Es wurde am bequemsten aus wenig Wasser, eventl. unter Versetzen der Mutterlauge mit etwas Alkohol, krystallisiert.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung E. Fischers stimmt auf die Formel eines Trimethylallantoins; seine Stickstoffbestimmung war um 1% zu hoch; doch liegt eine zweite Stickstoffbestimmung von ihm vor,

¹⁾ E. Fischer, A. 215, 292 [1882].

die nur um 0.6% zu hoch ist, aber als weniger zuverlässig angesehen wurde. Wir haben den Stickstoffgehalt in einem besonders gereinigten Präparate festgestellt.

0.1670 g Sbst.: 40.9 ccm N (22.0°, 764 mm).

$C_7H_{12}O_3N_4$. Ber. C 42.0, H 6.0, N 28.0.
Gef. » 42.0 (E. Fischer), » 6.1 (E. Fischer), » 27.9.

Das Verhalten von Kaffolin gegen Oxydations- und Reduktionsmittel ist von E. Fischer eingehend untersucht und beschrieben worden. Dies Tatsachenmaterial ist in der Einleitung dieser Arbeit im Zusammenhange mit der Konstitutionsfrage behandelt worden. An dieser Stelle seien zwei weitere Beobachtungen hinzugefügt. Kaffolin geht beim Abrauchen mit konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade in eine sirupöse Masse über, aus der auf keine Weise Krystalle erhalten werden konnten; vermutlich entsteht 1.3-Dimethyl-5-oxyhydantoin.

Salpetrige Säure wirkt auf Kaffolin nur wenig ein. In eine warme Lösung von 1 g 1.3.6-Trimethylallantoin in 5 ccm *n*-Salzsäure floß aus einem Capillarrohre, das tief in die Flüssigkeit eintauchte, langsam eine konzentrierte Lösung von 0.32 g Natriumnitrit. Die Mischung wurde schließlich $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei entwich nur wenig Gas, das Kohlendioxyd enthielt. Aus dem Abdampfungsrückstande wurde durch Alkohol 0.6 g unverändertes Kaffolin zurückgewonnen.

Versuche zur Gewinnung eines Trimethyl-allantoins durch Oxydation von Trimethyl-harnsäure.

Harnsäure kann bekanntlich durch neutrale oder basische Oxydationsmittel zu Allantoin oxydiert werden; gleich verhalten sich die Monomethylharnsäuren. Es lag nahe, die Trimethylharnsäure ebenso zu behandeln, um das eben beschriebene 1.3.6-Trimethyl-allantoin oder — wahrscheinlicher — das 1.3.8-Trimethyl-allantoin zu erhalten. Unsere Versuche führten nicht zum Ziele.

Durch ein Gemisch von 1 g 1.3.7-Trimethylharnsäure und 200 g Wasser wurde während 10 Stunden ein etwa 14-prozentiger Ozonstrom geleitet. Dabei veränderte sich die Trimethylharnsäure nicht; sie wurde, zum Teil aus der entstandenen Lösung, unverändert quantitativ zurückerhalten. Dagegen trat Umsetzung ein, als eine aus 5 g Trimethylharnsäure, 1 g Kaliumhydroxyd und 100 g Wasser bereitete Lösung 12 Stunden bei Zimmertemperatur in gleicher Weise ozonisiert wurde. Beim Ansäuern mit Salzsäure entwich Kohlendioxyd. Diese Lösung wurde auf dem Wasserbade zum Sirup eingedampft und wochenlang im Vakuumexsiccator aufbewahrt. Es schied sich nichts aus. Auch mit Phenylhydrazin konnte keine Fällung (Mesoxalsäure) erzeugt werden. Es war überhaupt kein festes Umsetzungsprodukt zu fassen. Als bei einem weiteren, im übrigen gleichen Ozonisierungsversuche mit Eis gekühlt wurde, trat keine Umsetzung ein.

Als dann wurde mit Bleidioxid oxydiert. Eine Suspension von 5 g Trimethylharnsäure in 200 g Wasser wurde unter Turbinieren nach und nach mit Bleidioxid versetzt, bis dieses nicht mehr verbraucht wurde (1½ Stunde). Das Filtrat wurde im Vakuum auf dem Wasserbade eingedampft, wobei ein sublimationsfähiger Krystallrückstand blieb. Dieser wurde nach Mischen mit etwas Alkohol abgesaugt. 0.3—0.4 g. Er bestand, wie Schmp. 217° und Analyse zeigte, aus Dimethyl-oxamid.

Als der Versuch in der Weise wiederholt wurde, daß andauernd durch das Gemisch Kohlendioxid geleitet wurde, ging die Oxydation viel schneller vor sich. Bei gleicher Aufarbeitung wurde 0.4 g Cholesterophan erhalten. Aus dem Filtrate wurde etwas Methylharnstoff isoliert und durch den Schmp. 102° und den seines Nitrats 128° identifiziert. Das bei dem vorhergehenden Versuche erhaltene Dimethyloxamid ist offenbar aus Cholesterophan entstanden, das bekanntlich gegen saure Agenzien äußerst widerstandsfähig, aber ebenso unbeständig gegen basische, auch die schwächsten basischen Einflüsse ist; nach einer Beobachtung von Maly wird es schon durch Bariumcarbonat in Dimethyloxamid übergeführt.

Als eine Lösung von 5 g Trimethylharnsäure und 5 g Kaliumhydroxyd in 250 cem Wasser unter Kühlung mit Eis bei starkem Rühren mit einer Lösung von 2.5 g Kaliumpermanganat tropfenweise versetzt wurde, trat Umsetzung ein. Aus dem Filtrate konnte aber nur etwa 1 g Methylammoniumchlorid isoliert werden.

Schließlich wurde fein zerriebene Trimethylharnsäure mit Wasser und frisch bereitetem Mangandioxydhydrat 8 Stunden mit der Turbine gerührt. Dabei wurde ein Teil der Trimethylharnsäure weitgehend zerstört, die Hauptmenge aber unverändert zurückerhalten.

1.3-Dimethyl-5-methylamino-hydantoin. (Acekaffin.)

Trotz vieler Bemühungen ist es uns nicht geglückt, die Darstellung von Acekaffin der E. Fischerschen Vorschrift gegenüber zu vereinfachen. Es blieb nichts anderes übrig, als Kaffolin durch längeres Kochen mit Essigsäureanhydrid¹⁾ in Acetyl-acekaffin überzuführen, dies durch Abrauchen mit konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbase in das salzsaure Salz des Acekaffins zu verwandeln und erst aus ihm die Base frei zu machen.

Wir kochten eine Lösung von 7 g 1.3.6-Trimethyl-allantoin in 35 g Essigsäureanhydrid 15 Stunden unter Rückfluß, dampften das

¹⁾ Allantoin verändert sich bei gleicher Behandlung nur unwesentlich; jedenfalls entstand kein dem Acekaffin entsprechendes 5-Amidohydantoin, als 2 g Allantoin mit 15 g Essigsäureanhydrid 15 Stunden gekocht wurden. Zwar löste sich alles Allantoin sehr langsam auf; aus der braunen Lösung wurde durch Eindampfen auf dem Wasserbade, Abrauchen mit Alkohol, Krystallisieren aus Chloroform und dann aus Alkohol nichts anderes als 1.5 g Allantoin zurückgewonnen.

Lösungsmittel auf dem Wasserbade unter Evakuieren ab und rauchten den Rückstand dreimal mit Alkohol, zuletzt unter Evakuieren ab. Dann lösten wir mit Chloroform, engten die Lösung stark ein und brachten sie durch vorsichtigen Zusatz von wasserfreiem Äther — je bis zur beginnenden Trübung — zur Krystallisation. Langsam kamen schön ausgebildete Krystalle¹⁾ in einer Ausbeute von 6.3 g, d. h. über 90% der berechneten Ausbeute. E. Fischer gab 75% an.

Weniger befriedigte die Ausbeute bei Überführung der Acetylverbindung in das salzsaure Salz durch Abdampfen mit konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbade. Wir verarbeiteten Portionen von 2—3 g. Dabei kamen etwa 60% der berechneten Ausbeute. Als alkoholische Salzsäure statt der wäßrigen verwandt wurde, ging die Verseifung nur unvollständig vor sich. Das salzsaure Salz löste sich sehr leicht in Wasser, leicht in heißem Alkohol, Methylalkohol, Eisessig und kaum in den übrigen üblichen Lösungsmitteln. Aus Alkohol kamen sechseckige Blättchen mit flach-dachförmiger Oberfläche. Es schmolz unter Zersetzung bei 191° (k. Th.).

Zur Gewinnung der freien Base war es zweckmäßiger, das salzsaure Salz mit Magnesiumoxyd statt mit Silberoxyd zu behandeln. Zu diesem Zwecke wurde die wäßrige Lösung mit reichlich dem Doppelten der erforderlichen Masse Magnesiumoxyd auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mit weiterem Magnesiumoxyd verrieben, bis eine staubtrockne Masse entstanden war. Diese wurde zwei- bis dreimal mit Benzol ausgekocht. Aus dem eingengten Filtrate krystallisierte Acekaffin in kurzen, derben, flächenreichen Prismen, die von K. Haushofer gemessen worden sind. Die Ergebnisse dieser krystallographischen Untersuchung und eine Abbildung finden sich auf S. 301 der E. Fischerschen Arbeit²⁾. Wir erhielten aus 5 g salzsaurem Acekaffin 3.9 g Acekaffin (ber. 4.0 g). Acekaffin schmolz der E. Fischerschen Angabe entsprechend bei 110—112°. Es löste sich sehr leicht in Wasser, Alkohol, Eisessig, Aceton, Essigester, Methylalkohol, leicht in Benzol, dagegen sehr wenig in Äther und Ligroin.

Beim Erwärmen mit Bariumhydroxydlösung wurde aus Acekaffin Methylamin und keine Spur Ammoniak frei; daß außerdem Dimethylharnstoff entsteht, hat E. Fischer nachgewiesen; und wahrscheinlich gemacht, daß sich als drittes Spaltungsprodukt Glyoxylsäure bildet.

Oxydation. Eine Lösung von 0.5 g Acekaffin, 0.5 g Kaliumpyrochromat, 0.7 g konzentrierter Schwefelsäure in 5 ccm Wasser wurde 1½ Stunden unter Rückfluß gekocht und dann stark eingengt.

¹⁾ Gemessen von K. Haushofer, Z. Kr. 7, 293 [1883].

²⁾ Vergl. auch K. Haushofer, Z. Kr. 7, 292 [1883].

Beim Erkalten krystallisierte Cholesterophan in charakteristischen, großen, glänzenden Blättchen aus. Nach Umkrystallisieren aus wenig Wasser war es völlig rein und schmolz bei 154—155°; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit reinem Cholesterophan, das aus Kaffein erhalten war. Ausbeute 0.3 g (ber. 0.44 g).

Dadurch ist die Zugehörigkeit des Acekaffins zur Glyoxalon- bzw. Hydantoin-Reihe erwiesen; daß eine Base und kein Säureamid vorliegt, zeigt das beständige salzsaure Salz; da die Base eine Acetylverbindung liefert, kann sie primär oder sekundär sein. Sie muß letzteres sein, weil sie bei der Oxydation oder beim Erwärmen mit Bariumhydroxyd Methylamin verliert und andererseits mit Cyansäure wieder in Kaffolin übergeht, das nach seiner Darstellung drei methylierte Stickstoffatome enthält. Hieraus ergibt sich die Formel eines 1.3-Dimethyl-5-methylamino-hydantoin.

Synthese höher alkylierter Allantoine und Thioallantoine aus Acekaffin.

Sehr wesentlich wird die neue Auffassung von Acekaffin und Kaffolin dadurch unterstützt, daß es leicht gelingt, an Acekaffin Cyansäure, Cyansäureester oder Senföle anzulagern. So wurde Kaffolin und eine Reihe noch unbekannter, höher substituierter Allantoine erhalten, die in sehr erwünschter Weise die bislang noch recht dürftige Reihe der Allantoine erweitern. Außer Allantoin kannte man bisher nur das in Stellung 1 und das in Stellung 3 methylierte Allantoin, während Allantoine mit Substituenten in der offenen Harnstoffkette völlig unbekannt waren. Es ist geplant, die Reihe der Allantoine weiter zu ergänzen.

Synthese von 1.3.6-Trimethyl-allantoin (Kaffolin).

Wäßrige Lösungen von 0.5 g salzsaurem Acekaffin und von 0.5 g frisch umkrystallisiertem Kaliumcyanat (2 Mol) werden gemischt und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zur Zersetzung überschüssigen Kaliumcyanats mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade abgeraucht, und der jetzt bleibende Rückstand mehrfach mit Alkohol ausgekocht. Es krystallisierten 0.4 g Kaffolin (Theorie 0.5 g). Schmp. 197°; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches.

1.3.6.8-Tetramethyl-allantoin.

In entsprechender Weise wurde Tetramethylallantoin aus Acekaffin und Methylisocyanat erhalten. Methylisocyanat wurde nach der

alten Vorschrift von Würtz¹⁾ dargestellt, indem ein Gemisch von 42 g frischem Kaliumcyanat mit 84 g methylschwefelsaurem Kalium unter peinlichem Ausschluß von Wasser aus einer Retorte, die im Öl-bade bis auf 180—200° erhitzt wurde, destilliert wurde. Das in einer eisgekühlten 1/2-l-Vorlage aufgefangene flüssige Destillat wurde von ausgeschiedenen Polymerisationsprodukten abgegossen und zweimal destilliert. Da weniger Wert auf gute Ausbeute als auf reines Produkt gelegt wurde, wurden nur 5 g reines Methylisocyanat, Siedepunkt scharf 45°, erhalten. Geruch sehr widerlich, an Methylamin erinnernd. Im zugeschmolzenen Glase begann es sich schon nach zwei Tagen zu polymerisieren und war nach einigen Wochen völlig fest geworden. Bei einiger Vorsicht ließ sich mit dem unerfreulichen Stoffe viel leichter arbeiten, als zuerst gedacht war.

Unter sorgfältigem Wasserausschluß wurden 1 g Acekaffin, 0.8 g Methylisocyanat (etwa 2 Mol) mit einigen Kubikzentimetern Benzol in ein Röhrchen eingeschmolzen. Bei Zimmertemperatur löste sich das Acekaffin bald; später kamen Krystalldrusen schräg, fast rechteckig endigender Prismen mit rechteckigem Querschnitte. Nach 12 Stunden wurde das Rohr geöffnet, die Flüssigkeit, die nichts Wesentliches mehr enthielt, weggegossen, und die Krystallmasse mehrfach mit wasserfreiem Äther nachgespült und getrocknet; Ausbeute 1.35 g, d. h. quantitativ.

Tetramethylallantoin nimmt ebenso wie 3-Methylallantoin sehr leicht 1 Mol Wasser auf. Das passiert schon an der Luft oder beim Krystallisieren aus Lösungsmitteln, die nicht sehr scharf getrocknet sind. Wir beobachteten es zuerst beim Umkrystallisieren aus gewöhnlichem Essigester. Am bequemsten wird es aus konzentrierter wäßriger Lösung krystallisiert, wobei Prismen von rechteckigem Querschnitte mit flacher Abschrägung am Ende oder flach dachförmiger Endigung kommen. Auch in warmem Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Benzol, Eisessig, Essigester und Chloroform löst es sich beim Erhitzen leicht auf; dagegen löst es sich nicht in Äther und Ligroin. Die krystallwasserhaltigen Krystalle begannen von 85° ab zu sintern und schmolzen unscharf bei etwa 92°; wasserfreies Tetramethylallantoin schmolz bei 112—113°.

0.1527 g Sbst.: 0.2314 g CO₂, 0.0986 g H₂O. — 0.1503 g Sbst.: 31.6 ccm N (21°, 759 mm).

C₈H₁₄O₃N₄ + H₂O. Ber. C 41.4, H 6.9, N 24.1.
Gef. » 41.3, » 7.2, » 23.9.

¹⁾ A. Würtz, A. ch. [3] 42, 43 [1854].

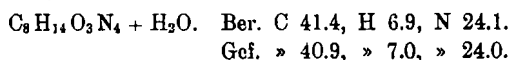
0.1503 g Sbst. verloren beim Erhitzen im Trockenschranke auf 105° bis zum konstanten Gewicht 0.0110 g H₂O.



Dasselbe Tetramethylallantoin entstand bei hydrolytischer Spaltung von Oxytetramethylharnsäure mit Bariumhydroxyd, also ebenso wie Trimethylallantoin aus Kaffolin. Eine Lösung von 3.2 g Oxytetramethylharnsäure in 150 ccm heißem Wasser wurde mit einer heißen wäßrigen Lösung von 9 g krystallisiertem Bariumhydroxyd gemischt und 10 Minuten auf lebhaft siedendem Wasserbade erhitzt. Dann wurde mit Kohlendioxyd gefällt, das Filtrat mit dem Waschwasser auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und mit wenig verdünnter Schwefelsäure sorgfältig von Barium befreit. Aus dem stark eingeeengten Filtrate kamen beim Stehen im Vakuumexsiccator schöne Krystalle, die nach erneuter Krystallisation aus wenig Wasser rein waren. Der Stoff erwies sich durch Krystallform, Schmelz- und Mischschmelzpunkt und Analyse mit dem vorstehend beschriebenen Präparate identisch. Ausbeute 2.3 g (ber. 2.8 g).

Bei einem solchen Versuche wurde festgestellt, daß bei der Hydrolyse genau 1 Mol Kohlendioxyd abgespalten wird. Bei Verwendung von 0.50 g Oxytetramethylharnsäure wurden nämlich 0.40 g Bariumcarbonat erhalten, während 1 Mol Kohlensäure 0.41 g verlangt.

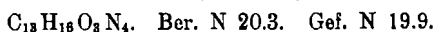
0.1651 g Sbst.: 0.2476 g CO₂, 0.1038 g H₂O. — 0.1485 g Sbst.: 31.8 ccm N (21.5°, 759 mm).



1.3.6-Trimethyl-8-phenyl-allantoin.

0.5 g Acekaffin, 0.7 g Phenylisocyanat (ber. 0.4 g) und 5 g Benzol wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in ein Röhrchen eingeschmolzen. In 2—3 Tagen schied sich das Reaktionsprodukt quantitativ in Gestalt von Drusen schöner, schräg abgeschnittener Prismen an den Wandungen der Röhre ab. Ausbeute 0.8—0.9 g. Jetzt wurde die Flüssigkeit abgegossen, und die Krystallmasse mehrfach mit wasserfreiem Äther gewaschen. Eine Spur Diphenylharnstoff wurde mit wenig warmem Alkohol schnell weggelöst, und das Präparat schließlich aus Essigester krystallisiert. Schmp. 197—198°. Der Stoff löste sich leicht in heißem Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Eisessig, Essigester und Chloroform; dagegen kaum in Benzol, Äther, Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff.

0.1515 g Sbst.: 26.2 ccm N (19°, 762 mm).



1.3.6.8-Tetramethyl-7-thio-allantoin.

Eine Lösung von 0.2 g Acekaffin und 0.15 g Methylsenföl in 4 ccm trockenem Benzol wurde $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluß gekocht und dann stark eingengt. Beim Anreiben der erkalteten Lösung krystallisierte Tetramethylthioallantoin in schräg oder dachförmig endigenden Prismen aus. Ausbeute quantitativ. Es schmolz nach Krystallisation aus Benzol scharf bei 158—159°. Es löste sich leicht in heißem Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Eisessig, Essigester, Chloroform und Benzol, dagegen kaum in Äther, Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff.

0.1484 g Sbst.: 32.2 ccm N (21°, 751 mm). — 0.1009 g Sbst.: 0.1020 g BaSO₄.

C₈H₁₄O₂N₄S. Ber. N 24.3, S 13.9.

Gef. » 24.4, » 13.9.

1.3.6-Trimethyl-8-äthyl-7-thio-allantoin.

Dieser Stoff wurde aus 0.3 g Acekaffin, 0.2 g Äthylsenföl und 4 g Benzol in genau gleicher Weise hergestellt. Ausbeute 0.4 g. Er krystallisierte aus konzentrierter Benzollösung in flach abgeschrägten Nadeln oder Prismen. Schmp. 135°. In den üblichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Äther, Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff löst er sich sehr leicht.

0.1418 g Sbst.: 28.8 ccm N (21°, 750.5 mm).

C₉H₁₆O₂N₄S. Ber. N 22.9. Gef. N 22.8.

Der Stoff ließ sich nicht entschwefeln. Als eine wäßrige Lösung mit etwas Quecksilberoxyd bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurde, trat Spaltung ein, die sich durch starken Senföl-Geruch bemerkbar machte.

Sehr großes Verdienst um die vorstehende Untersuchung hat sich Hr. Dr. P. Krebs erworben, der durch unermüdlichen Fleiß und große Sorgfalt die manchmal nicht geringen experimentellen Schwierigkeiten der Arbeit überwand. Ihm sei auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Kiel, Chemisches Universitätslaboratorium.