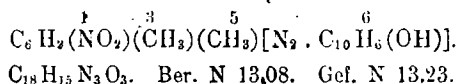


mit Harz durchsetztes Nitramin ausfällt (0.3 g). Das Filtrat wird bei niedriger Temperatur sofort erschöpfend ausgeäthert (Extrakt A) und dann in eine alkalische Lösung von 0.7 g β -Naphthol gegossen. Der sich alsbald ausscheidende, rote Farbstoff (0.45 g) krystallisiert aus Xylol oder Alkohol in roten, glimmerglänzenden Nadeln mit grünem Reflex vom Schmp. 194.5° und erweist sich identisch mit einem aus diazotiertem Nitroxylidin (NO_2 , CH_3 , CH_3 , NH_2) und β -Naphthol vergleichshalber hergestellten Präparat von



Extrakt A enthält neben wenig Nitramin Spuren einer von diesem (durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Natronlauge) trennbaren, primären Base, die ungereinigt bei 66° schmilzt und sehr wahrscheinlich identisch ist mit dem bei 69° schmelzenden Nitroxylidin (NO_2 , CH_3 , CH_3 , NH_2).

Ein Umlagerungsprodukt des Nitramins war nicht auffindbar.

Zürich. Analyt.-chem. Laborat. des Eidgenöss. Polytechnikums.

270. Heinrich Biltz und Fritz Max: Methylierungen mit Diazo-methan in der Harnsäure-Reihe.

(Eingegangen am 7. Oktober 1920.)

Wenige Umsetzungen sind in der Harnsäure-Reihe so eingehend studiert worden wie die Methylierung. Durch ein systematisches Studium der Methylharnsäuren hat E. Fischer die Harnsäure-Formel festgelegt. Es war nicht zu erwarten, daß weitere Methylierungen wesentlich Neues ergeben würden. Und doch haben uns jetzt Methylierungen der Harnsäure, der Methylharnsäuren und nahestehender Derivate zu Ergebnissen geführt, die geeignet sind, einen tieferen Einblick in die Natur der Harnsäure zu geben.

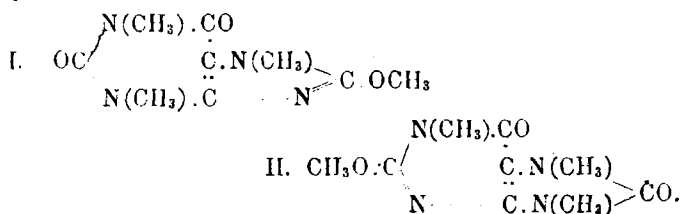
E. Fischer hatte vorwiegend Jodmethyl oder auch Chlormethyl verwendet und sie auf feste Salze der Harnsäuren oder auf ihre alkalischen Lösungen einwirken lassen; wir haben in den letzten Jahren vielfach das ähnlich wirkende Dimethylsulfat bevorzugt. Diazo-methan ist unseres Wissens niemals versucht worden. In der Tat war bei der Schwerlöslichkeit der Harnsäuren kaum ein Erfolg zu hoffen, um so weniger, als nur wenige Beispiele bekannt sind, bei denen Methyl durch Diazo-methan an Stickstoff geführt wird; auch

lockte der Preis, die Umständlichkeit des Verfahrens und die Unmöglichkeit, größere Mengen auf einmal umzusetzen, wenig zu Versuchen mit Diazo-methan. Überraschenderweise zeigte sich aber, daß Diazo-methan auf mehrere Harnsäuren recht lebhaft einwirkt. Diese Beobachtung veranlaßte uns zu einem systematischen Studium, zu dem wir die Harnsäure selbst und alle ihre Methyl-derivate heranzogen, was nach den hiesigen ausgedehnten Untersuchungen über die alkylierten Harnsäuren wesentlich erleichtert war; andernfalls wäre es kaum möglich gewesen, das zum Teil nur schwer zu beschaffende Ausgangsmaterial an methylierten Harnsäuren zur Verfügung zu haben. Bei der milden Wirkungsweise des Diazo-methans, das Umlagerungen nicht begünstigt, waren aus seiner Umsetzung mit den verschiedenen, aber nabestehenden Harnsäuren besonders interessante Ergebnisse zu erwarten.

In der Tat gelang es, ein altes Problem zu lösen. Harnsäure ist bekanntlich eine schwache, zweibasische Säure. Zwei ihrer vier an Stickstoffatomen stehenden Wasserstoffatome lassen sich durch Metalle ersetzen, wobei das Metall zweifellos unter einer Art von Enolisierung an den Sauerstoff eines benachbarten Kohlenstoffs tritt. Völlig unbekannt ist aber, welche zwei Wasserstoffatome bei der Salzbildung durch Metall ersetzt werden. Aus der Formel ist das nicht abzuleiten: alle vier sind durch verschiedenartige Umgebung in verschiedener Weise beeinflußt. Als besonders acid könnte man das in Stellung 1 zwischen zwei Carbonylen stehende Wasserstoffatom ansehen. Andererseits wäre aber auch zu verstehen, daß die drei übrigen Wasserstoffatome durch die Nachbarschaft je eines Carbonyls und einer C-C-Doppelbindung reaktionsfähig gemacht sind. Diese Überlegungen würden zu den Möglichkeiten führen, daß Harnsäure entweder eine einbasische oder eine dreibasische Säure ist. Sie ist aber zweibasisch. Zur Erklärung dieser zweibasischen Natur der Harnsäure war weiteres Tatsachenmaterial nötig.

Diese Aufgabe könnte durch eine unmittelbare Messung der Acidität der einzelnen Wasserstoffatome gelöst werden. Darüber wird im hiesigen Institute schon seit einiger Zeit gearbeitet. Klärung könnte aber auch dadurch erhalten werden, daß in anderer Weise die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Wasserstoffatome geprüft wird, z. B. durch Alkylierung. Und dazu schien uns die Einwirkung von Diazo-methan besonders geeignet, weil sie sich bei allen zu vergleichenden Stoffen, nämlich der Harnsäure und den Methyl-harnsäuren, unter gleichen Bedingungen durchführen läßt. Nur der verschiedene Grad von Löslichkeit könnte gewisse Verschiedenheiten bedingen, die sich vorwiegend in der Geschwindigkeit der Umsetzung geltend machen würden.

Die Ergebnisse seien vorweggenommen: Eine Einwirkung von Diazo-methan blieb völlig aus bei den Harnsäuren, die in Stellung 3 und 9 Alkyle tragen; also bei den Harnsäuren 3.9, 1.3.9, 3.7.9¹⁾. Alle Harnsäuren dagegen, die in Stellung 9 nicht alkyliert sind, dort also ein Wasserstoffatom enthalten, gehen in das bekannte 1.3.7-Trimethyl-8-methoxy-xanthin oder 8-Methoxy-caffeïn (I.) über. So die Harnsäure selbst und die folgenden sieben methylierten Harnsäuren 1, 3, 7, 1.3, 1.7, 3.7, 1.3.7, denen sich die 1.3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure anschließt.



Alle übrigen, in Stellung 9 alkylierten, in Stellung 3 aber nicht alkylierten und somit dort noch ein Wasserstoffatom tragenden Harnsäuren liefern einen Stoff, der als 1.7.9-Trimethyl-2-methoxy-6.8-dioxy-purin (II.) aufgeklärt wurde. Beide Isomere können durch Erhitzen auf etwa 180—205° zu Tetramethyl-harnsäure isomerisiert werden, was von dem Methoxy-caffeïn schon seit längerer Zeit bekannt war²⁾. Wir erhielten 1.7.9-Trimethyl-2-methoxy-6.8-dioxy-purin aus den vier methylierten Harnsäuren 9, 1.9, 7.9, 1.7.9.

Durch diese Erfahrungen werden die Wasserstoffatome der Harnsäure in interessanter Weise charakterisiert. Auffallend ist die geringe Umsetzungsfähigkeit der in den Stellungen 1 und 7 stehenden Wasserstoffatome, die sich am Ausbleiben jeder Methylierung bei den Harnsäuren 3.9, 1.3.9, 3.7.9 zeigt.

Alle übrigen Harnsäuren liefern mit Diazo-methan eine der zwei isomeren Methoxyverbindungen. Daraus folgt, daß für das Eintreten einer Umsetzung mit Diazo-methan ein Wasserstoffatom entweder in Stellung 3 oder in Stellung 9 erforderlich ist. Wir denken uns den Vorgang so, daß zunächst dieses Wasserstoffatom unter Enolisierung die Bildung einer Methoxyverbindung ermöglicht; und daß diese dann — vielleicht infolge ihrer gesteigerten Löslichkeit — weiter durchmethyliert wird, wobei die nunmehr eintretenden Methylgruppen ihren

¹⁾ Im Folgenden sind zur Bezeichnung einer methylierten Harnsäure nur die Ziffern der Stellen angeführt, an denen Methylgruppen stehen. Unter 3.9 sei 3.9-Dimethyl-harnsäure verstanden.

²⁾ W. Wislicenus und H. Körber, B. **35**, 1991 (1902). Vergl. auch H. Biltz und K. Strufe, A. **413**, 199 [1916].

Platz an den Stickstoffatomen bekommen. Bevorzugt durch seine Reaktionsfähigkeit ist das in 9 stehende Wasserstoffatom. Das ergibt sich daraus, daß alle diejenigen Harnsäuren, die beide Wasserstoffatome 3 und 9 besitzen, in 8-Methoxy-kaffein übergehen. Somit scheint das in Stellung 9 befindliche Wasserstoffatom am reaktionsfähigsten von allen Wasserstoffatomen der Harnsäure zu sein. Ihm folgt in der Wirksamkeit das Wasserstoffatom 3, das unter Enolisierung stets dann methyliert wird, wenn das Wasserstoffatom 9 schon durch Alkyl ersetzt ist. In größerem Abstände folgen die Wasserstoffatome 1 und 7.

Zur gleichen Anschauung führt das Verhalten der Harnsäuresalze. Auch hier sind es die in den Stellungen 3 und 9 stehenden Wasserstoffatome, auf deren Vorhandensein in erster Linie die saure Natur der Harnsäure beruht. Zum Belege seien an dieser Stelle nur zwei Tatsachen angeführt. Einmal die Erfahrungen von Hrn. Dr. Krzikalla¹⁾, der feststellte, daß das feste Dikaliumsalz der Harnsäure mit Dimethylsulfat recht glatt 3.9-Dimethyl-harnsäure liefert. Da bei dieser Umsetzung wesentliche Umlagerungen ausgeschlossen erscheinen, ist anzunehmen, daß im Kaliumsalze ebenfalls die Wasserstoffatome 3 und 9 durch Kalium ersetzt sind. Daß diesen Stellen eine größere Acidität zukommt als den übrigen zwei Stellen 1 und 7, ergibt sich des weiteren aus älteren Beobachtungen E. Fischers. Während nämlich die Ammoniumsalze der Harnsäure und aller alkylierten Harnsäuren, in denen die Stelle 3 oder 9 von Alkyl frei ist, beim Kochen ihrer wäßrigen Lösungen beständig sind, erfahren die Ammoniumsalze derjenigen Harnsäuren, die in Stellung 3 und 9 alkyliert sind, hydrolytische Spaltung, wobei sich die betreffende schwerlösliche Harnsäure ausscheidet. Das ist der Fall bei der 3.9-Dimethyl-harnsäure²⁾, der 1.3.9-Trimethyl-harnsäure³⁾ und der 3.7.9-Trimethyl-harnsäure⁴⁾. Auch die in Stellung 1 und 7 stehenden Wasserstoffatome können somit durch Metall, und auch durch Ammonium, ersetzt werden; an Acidität stehen sie aber den Wasserstoffatomen 3 und 9 wesentlich nach. Wahrscheinlich erfahren sie eine Abschwächung, wenn die Wasserstoffatome 3 und 9 durch Metall ersetzt sind, so daß sie dann überhaupt keine saure Natur mehr äußern; woraus sich erklärt, daß die Harnsäure trotz vierer reaktions-

¹⁾ H. Biltz und H. Krzikalla in Nr. 12 einer demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

²⁾ E. Fischer, B. 17, 1779 [1884].

³⁾ E. Fischer, B. 17, 1783 [1884].

⁴⁾ E. Fischer und L. Ach, B. 28, 2478 [1895].

fühiger Wasserstoffatome nur als zweibasische Säure mit ihren vorwiegend sauren Wasserstoffatomen 3 und 9 wirkt.

Weitere Untersuchungen über die Säurenatur der Harnsäure sind, wie gesagt, im Gange und stehen — soweit Ergebnisse vorliegen — mit diesen Anschauungen im Einklange. Bei ihrer Veröffentlichung soll auch über das sonstige, zugehörige, reichliche aber zerstreute Material gehandelt werden, wobei sich Gelegenheit geben wird, die älteren Alkylierungen der Harnsäure zusammenfassend zu besprechen.

Die von uns gefundene Bildung der Methoxyverbindungen aus den Harnsäuren beweist die Fähigkeit der in Stellung 3 und 9 stehenden Wasserstoffatome zur Wanderung an die benachbarten Sauerstoffatome. Dadurch ist ein experimenteller Beleg für die Auffassung der Harnsäure als eines Purin-Derivates geliefert. Bisher war das nur von der 1.3.7-Trimethyl-harnsäure bekannt, die E. Fischer¹⁾, und zwar nur über ihr Silbersalz mit Jodmethyl oder Jodäthyl in 8-Methoxy-kaffein oder 8-Äthoxy-kaffein verwandelt hatte. Unsere Versuche lehren, daß zahlreiche Harnsäuren selbst als Monooxy-purine wirken können.

Mit Diazo-äthan haben wir einen Versuch gemacht, bei dem es ebenso wie Diazo-methan wirkte. Wir ließen es auf 1.7.9-Trimethyl-harnsäure einwirken. Es entstand 1.7.9-Trimethyl-2-äthoxy-6.8-dioxy-purin, das sich durch Erhitzen in die noch nicht bekannte 3-Äthyl-1.7.9-trimethyl-harnsäure umlagern ließ. Damit ist die dritte der vier möglichen Äthyl-trimethyl-harnsäuren bekannt geworden; schon früher war die 1-Äthyl-3.7.9-trimethyl-harnsäure aus Theobromin, die 9-Äthyl-1.3.7-trimethyl-harnsäure aus Kaffein erhalten worden. Weiterhin gelang es uns jetzt auch noch, das vierte Isomere, die 7-Äthyl-1.3.9-trimethyl-harnsäure zu gewinnen, und zwar aus 7-Äthyl-1.3-dimethyl-harnsäure mit Diazo-methan: zunächst entstand 1.3-Dimethyl-7-äthyl-8-methoxy-xanthin, das sich thermisch in die 7-Äthyl-1.3.9-trimethyl-harnsäure umlagern ließ.

Im Anschlusse an diese Untersuchung ließen wir Diazo-methan auf nahe Abkömmlinge der Harnsäuren einwirken. Wir wählten die drei Klassen der Harnsäureglykole, der Harnsäureglykol-dialkyläther und der Harnsäureglykol-halbäther. Auf sie wirkt Diazo-methan durchaus anders als auf die Harnsäuren, und zwar bei den genannten drei Stoffklassen je in verschiedener Weise.

¹⁾ E. Fischer, B. 30, 569 [1897]; A. 215, 271 [1882].

Die Harnsäureglykol-halbäther nehmen unter dem Einfluß von Diazo-methan nur ein neues Methyl auf; dies tritt in Stellung 9; ist Stellung 9 schon alkyliert, so bleibt eine Umsetzung aus. Das steht im Einklange mit den früheren Erfahrungen, nach denen die Methylierung mit Dimethylsulfat und Natroulauge ebenfalls nur ein neues Methyl und zwar ebenfalls nach Stellung 9 bringt; so waren aus den 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-halbäthern die entsprechenden Halbäther der 3.7.9-Trimethyl-harnsäure¹⁾ erhalten worden; ferner aus den 3-Methyl-harnsäureglykol-halbäthern²⁾ die der 3.9-Dimethylharnsäure und aus den 1.3-Dimethyl-harnsäureglykol-halbäthern³⁾ die der 1.3.9-Trimethyl-harnsäure.

Interessant ist, daß bei der Einwirkung von Diazo-methan auf die Halbäther das Methyl stets an Stickstoff tritt. Methoxylverbindungen, wie sie die Harnsäuren liefern, entstehen dabei nicht. Das hängt wohl damit zusammen, daß ein 2-Oxy-dihydro-imidazolsystem mit nur einer Doppelbindung in Stellung 1.2 oder 2.3 überhaupt weniger begünstigt erscheint. Somit ist es verständlich, daß es bei unseren Harnsäure-Derivaten nicht auftritt. Das abweichende Verhalten der Harnsäure selbst hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß zwei Doppelbindungen im Imidazol — die eine in Stellung 4.5, die andere in Stellung 1.2 oder 2.3 — eine begünstigte Verteilung der Atome und ihrer — konjugierten — Doppelbindungen ermöglichen. Wir sehen hierin einen erneuten Hinweis darauf, daß bei den Harnsäuren das Verhalten einer Imidgruppe nicht nur durch den Charakter der Nachbarn, sondern auch durch die Art des Ringsystems, dem sie angehört, bedingt ist. Damit hängt wohl auch die an und für sich auffällige Tatsache zusammen, daß in den Harnsäureglykol-halbäthern die nicht in 9 stehenden Imidgruppen durch Diazo-methan nicht verändert werden.

Ein Methyl wurde in Stellung 9 aufgenommen von den Äthyl-halbäthern des 7-Methyl- und 7-Äthyl-harnsäureglykols; ferner von den Dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäthern 1.3, 3.7. Dagegen blieb die Methylierung aus bei den Halbäthern 3.9, 7.9, ferner bei 1.3.9, 3.7.9 und beim 7-Äthyl-9-methylharnsäureglykol-äthylhalbäther.

Ganz anders verläuft die Methylierung der Harnsäureglykoldialkyläther mit Diazo-methan. Bei ihnen wird zwar auch nur ein

¹⁾ H. Biltz und P. Damm, A. 413, 192—195 [1916].

²⁾ H. Biltz und K. Strufe in Nr. 9 einer demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

³⁾ H. Biltz und K. Strufe in Nr. 11 einer demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

Methyl aufgenommen: es tritt aber in Stellung 1. Wenn in 1 schon ein Alkyl steht, so unterbleibt eine weitere Methylierung. Ein Methyl nehmen auf: der Harnsäureglykol-dimethyläther selbst und die Glykol-dimethyläther 3.7, 3.9, 7.9; unverändert bleiben die Glykol-dimethyläther 1, 1.3, 1.3.7, 1.3.9, 1.7.9.

Wieder anders verhalten sich die Harnsäureglykole, soweit sie sich überhaupt mit Diazo-methan umsetzen. Eine Umsetzung unterblieb beim Harnsäureglykol-halbhydrate und beim entwässerten Harnsäureglykole, ferner beim 9-Methyl-harnsäureglykole und beim 3.9-Dimethyl-harnsäureglykole. Andere Harnsäureglykole werden an dem in Stellung 5 stehenden Hydroxyle methyliert; der so gebildete Halbäther wurde gewonnen, falls er gegen Diazo-methan beständig ist, so beim 7.9-Dimethyl-harnsäureglykole; wenn der mit Diazo-methan gebildete Halbäther aber in Stellung 9 ein Wasserstoffatom trug, wurde auch dieses in üblicher Weise durch Methyl ersetzt, so bei der Methylierung des 3.7-Dimethyl-harnsäureglykols.

Ersichtlich liegen Gesetzmäßigkeiten vor, die den Eintritt von Methyl in die Harnsäureglykole und ihre Äther regeln. Wie es scheint, wirken in jedem Falle verschiedene Ursachen, die sich mehr oder weniger aufheben können, so daß es zurzeit aussichtslos erscheint, einen klaren Einblick zu erhalten. Jedenfalls wird die Reaktionsfähigkeit der in 3 und 9 stehenden Wasserstoffatome in den Harnsäuren sehr wesentlich durch die Doppelbindung 4 5 mitbedingt; denn wenn sie fehlt (Glykoläther), fehlt auch die Reaktionsfähigkeit dieser zwei Wasserstoffatome. Einen ähnlichen, wenn auch geringeren Einfluß als die Doppelbindung scheint ein in 4 stehendes Hydroxyl auf einen an 9 stehenden Wasserstoff auszuüben, wie die Methylierbarkeit der Halbäther an dieser Stelle 9 zeigt. Sehr eigenartig ist die Methylierbarkeit des Wasserstoffatoms 1 in den Volläthern der Harnsäureglykole, die bei den Glykolen und den Halbäthern fehlt und deshalb mit dem *para*-ständigen Methoxyl in 4 zusammenzuhängen scheint.

Wenn es somit auch nicht geglückt ist, alle Ursachen der Umsetzungen klar zu erkennen, so sind doch die aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten von Interesse. Gerade bei einem so reichen Untersuchungsmaterialie, als es die Chemie der Harnsäuren geliefert hat, waren solche Gesetzmäßigkeiten zu erwarten. Sie zu finden war wesentlich ein Grund dafür, die Experimentaluntersuchung in der Harnsäure-Reihe so stark in die Breite auszudehnen, als es von uns in den letzten Jahren geschehen ist.

Beschreibung der Versuche.

Diazo-methan wurde entweder nach v. Pechmann¹⁾ aus Nitroso-methyl-urethan oder nach Staudinger und Kupfer²⁾ aus Hydrazinhydrat hergestellt. Von der ätherischen Diazo-methan-Lösung wurden 10—15 ccm mit 0.3—0.5 g. des getrockneten, sehr feinen Substanzpulvers in einen kleinen Erlénmeyer-Kolben gebracht. An der Stärke der Stickstoff-Entwicklung wurde die Reaktionsfähigkeit der Probe erkannt. Die Kölbchen blieben lose verstopft bei Zimmertemperatur über Nacht stehen. War jetzt Entfärbung eingetreten, so wurde der Äther bei Zimmertemperatur größtenteils weggedunstet, der Rückstand aufgelockert und zerrieben und mit neuer Diazo-methan-Lösung übergossen. Wenn die gelbe Farbe auch über Nacht blieb, wurde bei Zimmertemperatur eingedunstet und der Rückstand untersucht.

Harnsäuren und methylierte Harnsäuren.

a) 8-Methoxy-kaffein wurde geliefert von:

1.3.7-Trimethyl-harnsäure. Diazo-methan wirkte lebhaft ein. Das quantitativ erhaltene Umsetzungsprodukt wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert. Schmp. 176° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit E. Fischers Methoxy-kaffein aus Kaffein. Es lagerte sich bei 1/2 stündigem Erhitzen auf 200° in 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure um, Schmp. 228° (k. Th.). Ebenso verhielten sich 1.3-Dimethyl-harnsäure, 1.7-Dimethyl-harnsäure und 3.7-Dimethyl-harnsäure; die aus der letzteren entstandene Tetramethyl-harnsäure wurde analysiert.

0.1006 g Sbst.: 21.7 ccm N (13°, 756 mm).

$C_9H_{12}O_3N_4$. Ber. N 25.0. Gef. N 25.3.

7-Methyl-harnsäure brauchte bis zur völligen Umsetzung mehrfacher Zugabe von Diazo-methan-Lösung; auch war es empfehlenswert, den festen Rückstand dabei jedesmal zu zerreiben. Wenn der Schmelzpunkt unter 200° gesunken war, wurde aus Wasser umkrystallisiert. Dabei wurde reines 8-Methoxy-kaffein erhalten. Ebenso verhielt sich 1-Methyl-harnsäure.

3-Methyl-harnsäure setzte sich mit Diazo-methan besonders langsam um. Durch mehrfache Behandlung mit Diazo-methan wurde ein bei etwa 200° schmelzendes Rohprodukt erhalten. Es ließ beim Aufnehmen mit Chloroform etwas 3-Methyl-harnsäure zurück. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch Erhitzen in

¹⁾ H. v. Pechmann, B. 28, 856 [1895].

²⁾ H. Staudinger und O. Kupfer, B. 45, 505 [1912].

1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure übergeführt. Diese wurde aus Alkohol umkrystallisiert und an der Krystallform, dem Schmelz- und Mischschmelzpunkte erkannt.

Harnsäure wirkte lebhaft auf Diazo-methan-Lösung, verbrauchte von ihr aber naturgemäß viel; es war unbedingt nötig, vor Zugabe neuer Diazo-methan-Lösung jedesmal sorgfältig zu zerreiben. Auch hier entzogen sich geringe Mengen der Umsetzung; deshalb wurde das Umsetzungsprodukt, wie eben bei der 3-Methyl-harnsäure beschrieben wurde, durch Aufnehmen mit Chloroform gereinigt und als Tetramethyl-harnsäure identifiziert.

b) 1.7.9-Trimethyl-2-methoxy-6.8-dioxy-purin wurde erhalten aus:

1.7.9-Trimethyl-harnsäure. Sie setzte sich mit Diazo-methan lebhaft um. Das Umsetzungsprodukt war aber nicht einheitlich. Unter dem Mikroskope waren derbe Täfelchen von rhombischem oder sechsseitigem Umriss und anderseits ährenförmige Zusammenlagerungen von Nadelchen zu erkennen. Die letzteren herrschten weit aus vor. Eine Trennung erfolgte beim Umkrystallisieren aus Alkohol, wobei die Täfelchen zuerst zur Abscheidung kamen; sie erwiesen sich nach Aufnehmen in Chloroform und Umkrystallisieren des Abdampfungsrückstandes der Chloroformlösung aus Alkohol als Tetramethyl-harnsäure. Die aus dem Filtrate sich abscheidenden ährenförmigen Gebilde wurden noch einmal aus Alkohol umkrystallisiert. Sie erwiesen sich als 1.7.9-Trimethyl-2-methoxy-6.8-dioxy-purin. Schmp. 186—197° (k. Th.) ohne Zersetzung. Aus 0.5 g 1.7.9-Trimethyl-harnsäure wurde ungefähr 0.1 g Tetramethyl-harnsäure und 0.4 g Methoxylverbindung erhalten.

0.1557 g Subst.: 33.9 ccm N (14.5°, 754 mm).

$C_9H_{12}O_8N_4$. Ber. N 25.0. Gef. N 25.3.

Der Stoff löste sich reichlich in Eisessig, Chloroform; etwas weniger in Alkohol, Benzol, Essigester, Wasser; kaum in Äther. Durch viertelstündiges Erhitzen auf 205° wurde er glatt in 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure umgelagert. Die Isomerisierung erfolgte leichter als beim 8-Methoxy-kaffein, wie schon aus der Bildung einer geringen Menge Tetramethyl-harnsäure bei der Methylierung zu folgern ist.

7.9-Dimethyl-harnsäure verhielt sich ebenso.

1.9-Dimethyl-harnsäure wurde durch Diazo-methan nur langsam verändert. Bei unseren Versuchen blieb der weitaus größte Teil unverändert. Daß aber Methylierung in gleichem Sinne, wie bei den

beiden vorhergehenden Beispielen erfolgt war, wurde durch Isomerisieren des methylierten Auteiles zu 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure erwiesen.

9-Methyl-harnsäure zeigte sich ebenfalls nur sehr wenig reaktionsfähig. Sie wirkte noch langsamer als 3 Methyl harnsäure. Nach mehrfacher Behandlung mit Diazo-methan wurde das Rohprodukt mit Chloroform ausgezogen; die geringe Menge des dabei in Lösung gegangenen wurde bei 205° isomerisiert und nach Umkristallisieren aus Alkohol als 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure identifiziert.

Die Reaktionsfähigkeit gegen Diazo-methan war am lebhaftesten bei 1.7.9, geringer bei 7.9, noch viel geringer bei 1.9 und ganz besonders schwach bei 9.

c) Keine Umsetzung erlitten:

3.7.9-Trimethyl-harnsäure, 1.3.9-Trimethyl-harnsäure, 3.9-Dimethyl-harnsäure. Sie entwickelten aus Diazo-methan-Lösung keinen Stickstoff und blieben, wie besonders festgestellt wurde, auch bei mehrmaliger Behandlung mit frischer Diazo-methan-Lösung völlig unverändert zurück. Die wiedererhaltene 3.9-Dimethyl-harnsäure wurde durch Überführung in ihren Glykoldimethyläther vom Schmp. 223° (k. Th.)¹⁾ charakterisiert.

Methylierung der 1.3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure.

Die während unserer Untersuchung von Frau Dr. Zellner²⁾ erhaltene 1.3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure mußte sich nach unseren bisherigen Erfahrungen wie 1.3.7-Trimethyl-harnsäure verhalten. Das war in der Tat der Fall; nur bildete sich neben der Methoxyverbindung schon ein wenig 1.3.9-Trimethyl-7-äthylharnsäure. Die Einwirkung von Diazo-methan verlief — wohl infolge größerer Löslichkeit in Äther — sehr lebhaft. Nach vollendeter Methylierung wurde die ätherische Lösung vom Bodensatz abgegossen; sie hinterließ beim Einengen derbe Prismen, die bei 135° (k. Th.) zu einer klaren Schmelze schmolzen. Der Bodensatz der ätherischen Lösung erwies sich als die entsprechende 7-Äthyl-trimethyl-harnsäure. Aus 0.5 g wurden etwa 0.3 g 1.3-Dimethyl-7-äthyl-8-methoxy-xanthin und 0.2 g 7-Äthyl-1.3.9-trimethyl-harnsäure erhalten.

¹⁾ H. Biltz und H. Krzikalla in Nr. 12 einer demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

²⁾ H. Biltz und G. Zellner in Nr. 7 einer demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

1.3-Dimethyl-7-äthyl-8-methoxy-xanthin.

Der bei 135° schmelzende Stoff wurde aus Alkohol umkrystallisiert, wodurch sein Schmelzpunkt nicht verändert wurde.

0.1060 g Sbst.: 22.0 ccm N (15°, 743 mm).

$C_{10}H_{14}O_2N_4$. Ber. N 23.5. Gef. N 23.7.

Er löste sich leicht in Alkohol, Eisessig, Benzol, Aceton, Essigester; weniger in Wasser; sehr wenig in Äther. Seine Konstitution ergab sich unter Berücksichtigung seiner Bildung daraus, daß er durch Erwärmen in 1.3.9-Trimethyl-7-äthyl-harnsäure umgelagert werden konnte; die Umlagerung gelang am besten dadurch, daß eine mit einem Tropfen Methylalkohol befeuchtete Probe in einem kleinen Einschmelzrohre 1—2 Stdn. auf etwa 200° erhitzt wurde.

1.3.9-Trimethyl-7-äthyl-harnsäure.

Der bei der Methylierung von 1.3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure erhaltene, in Äther wenig lösliche Bodenkörper besteht ebenso wie das eben erwähnte Umlagerungsprodukt aus 7-Äthyl-1.3.9-trimethyl-harnsäure. Zur seiner Gewinnung kann man das gesamte Methylierungsprodukt ohne Trennung in der eben beschriebenen Weise der Umlagerung unterwerfen. Zur Reinigung wurde aus Alkohol umkrystallisiert, wobei etwa noch vorhandenes Dimethyl-äthyl-methoxy-xanthin als viel leichter löslich in der Mutterlauge verbleibt. Schmp. 215° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0.1055 g Sbst.: 21.8 ccm N (17°, 756 mm).

$C_{10}H_{14}O_2N_4$. Ber. N 23.5. Gef. N 23.8.

Der Stoff löste sich sehr reichlich in Eisessig, Chloroform; leicht in Alkohol, Essigester; weniger in Benzol; kaum in Äther

Mit ihm ist die dritte der vier möglichen Äthyl-trimethyl-harnsäuren bekannt geworden. Vorher wurden beschrieben die 1-Äthyl-3.7.9-trimethyl-harnsäure¹⁾ und die 9-Äthyl-1.3.7-trimethyl-harnsäure²⁾. Die nunmehr noch fehlende 3-Äthyl-1.7.9-trimethyl-harnsäure wurde aus 1.7.9-Trimethyl-harnsäure und Diazo-methan erhalten. Darüber sei jetzt berichtet.

Äthylierung der 1.7.9-Trimethyl-harnsäure.

1.7.9-Trimethyl-2-äthoxy-6.8-dioxy-purin.

0.4 g getrocknete 1.7.9-Trimethyl-harnsäure setzte sich mit einer ätherischen Lösung von Diazo-äthan, die aus käuflichem Nitroso-äthyl-urethan bereitet war, lebhaft um. Dabei blieb etwa 0.1 g

¹⁾ H. Biltz und Fr. Max, A. 414, 68 [1917].

²⁾ H. Biltz und M. Bergius, A. 414, 54 [1917].

3-Äthyl-trimethyl-harnsäure ungelöst. Die Lösung wurde abgedunstet und bei Zimmertemperatur eindunsten gelassen. Es kamen etwa 0.3 g feine Nadelchen, die sich in den üblichen Lösungsmitteln sehr leicht lösten und deshalb nur schwer umzukristallisieren waren. Schmp. 149° (k. Th.) zu klarer Schmelze.

0.1003 g Subst.: 20.8 ccm N (17°, 753 mm).

$C_{10}H_{14}O_3N_4$. Ber. N 23.5. Gef. N 23.8.

Der Stoff löste sich außerordentlich leicht in Chloroform; sehr leicht in Alkohol, Wasser, Essigester, Benzol; wenig in Äther; kaum in Petroläther.

1.7.9-Trimethyl-3-äthyl-harnsäure.

Die eben beschriebene Verbindung lagerte sich bei einfachem Erhitzen im offenen Röhrchen nur sehr langsam und unvollständig in die 3-Äthyl-trimethyl-harnsäure um. Dagegen gelang die Umlagerung, als eine Probe im Einschmelzröhrchen 2 Stdn. auf 230° erhitzt wurde. Der Rohrinhalt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Nicht sehr gut ausgebildete Täfelchen von rhombischem Umrisse. Schmp. 240–241° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0.0891 g Subst.: 18.9 ccm N (23°, 757 mm).

$C_{10}H_{14}O_3N_4$. Ber. N 23.5. Gef. N 23.8.

Der Stoff löst sich sehr reichlich in Chloroform, Eisessig; leicht in Alkohol, Wasser; weniger in Benzol, Essigester; kaum in Äther, Petroläther.

Sämtliche Äthyl-trimethyl-harnsäuren schmelzen ohne Zersetzung. Der Schmelzpunkt steigt in der Reihenfolge 1, 9, 7, 3, wenn mit diesen Ziffern die Stellung des Äthyls bezeichnet wird, von 176–177° über 203–204° und 215° zu 240–241°.

Harnsäureglykol-halbäther.

Sämtliche Methylierungen der Halbäther mit Diazo-methan verliefen, soweit überhaupt Umsetzung erfolgte, glatt und ohne Nebenreaktionen. Da die entstehenden Stoffe bekannt waren, machte ihre Untersuchung keine Schwierigkeiten.

1.3-Dimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther] nahm leicht Methyl auf. Nach Abdunsten des Äthers wurde der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Lange, vierseitige Prismen mit dachförmiger Endigung. Sintern von 185° ab. Schmp. 194° (k. Th.) ohne Zersetzung. Alles in Übereinstimmung mit den Angaben Strufes¹⁾

¹⁾ H. Biltz und K. Strufe in Nr. 11 einer demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

über den 1.3.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther]. Auch der Schmelzpunkt eines Gemisches lag ebenso.

1.3-Dimethyl-[harnsäureglykol-äthylhalbäther] wurde ebenfalls mit Diazo-methan umgesetzt, um ein Vergleichspräparat von 1.3.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-äthylhalbäther] zu erhalten. Das war erwünscht, weil Strufe für diesen Stoff den auffallend niedrigen Schmp. 138° (k. Th.), Sintern von etwa 130° ab, angegeben hatte. Die Methylierung wurde genau, wie eben beschrieben wurde, durchgeführt: es wurde ein mit Strufes Angaben übereinstimmendes Präparat erhalten. Schmale, lange, rechteckige Blättchen.

3.7-Dimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther] verhält sich wie die beiden eben besprochenen Halbäther. Es wurde der bekannte 3.7.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther] gewonnen. Schmp. 186—187° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit einem nach Damm¹⁾ hergestellten Präparate.

7-Methyl-[harnsäureglykol-äthylhalbäther]. Ein Marwitzkysches Präparat²⁾ wurde durch Diazo-methan leicht zu 7.9-Dimethyl-[harnsäureglykol-äthylhalbäther] methyliert. Schmp. 185° (k. Th.). Das Präparat wurde mit einem von Hrn. Dr. Bülow aus 7.9-Dimethyl-harnsäure hergestellten³⁾ verglichen.

7-Äthyl-[harnsäureglykol-äthylhalbäther] lieferte ein Präparat von 7-Äthyl-9-methyl-[harnsäureglykol-äthylhalbäther], das sich als gleich mit dem von Frl. Dr. Heidrich⁴⁾ aus 7-Äthyl-9-methyl-harnsäure gewonnenen Präparate erwies. Schmp. 193° (k. Th.) ohne Aufschäumen.

Durch Diazo-methan wurden nicht verändert 3.9-Dimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther], 7.9-Dimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther] und 3.7.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther].

Harnsäureglykol-dimethyläther.

Die Harnsäureglykol-volläther setzten sich mit Diazo-methan ohne Ausnahme um, wenn in Stellung 1 ein Wasserstoffatom stand;

¹⁾ H. Biltz und P. Damm, A. 413, 194 [1916].

²⁾ H. Biltz und K. Marwitzky in Nr. 2 einer demnächst in Liebigs Annalen darüber erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

³⁾ H. Biltz und H. Bülow in Nr. 4 einer in Liebigs Annalen demnächst erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

⁴⁾ H. Biltz und D. Heidrich in einer unter dem Namen »7-Äthyl-9-methyl-[desoxy-harnsäure]« demnächst in Liebigs Annalen erscheinenden Abhandlung.

dieses wurde durch Methyl ersetzt. War Stellung 1 alkyliert, so erfolgte keine Umsetzung.

Harnsäureglykol-dimethyläther lieferte glatt 1-Methyl-[harnsäureglykol-dimethyläther]. Sechsseitige Täfelchen. Schmp. 225° (k. Th.) unter Aufschäumen und Gelbrotfärbung. Ebenso lag der Zersetzungspunkt des Gemisches mit einem aus 1-Methyl-harnsäure bereiteten Präparate¹⁾. Zur Erhärtung des Befundes wurde eine Probe mit konz. Salzsäure verrieben: es entstand 1-Methyl-5-methoxy-*pseudo*-harnsäure, Schmp. 192° (k. Th.) unter Zersetzung und Dunkelrotfärbung.

3.7-Dimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther] ging mit Diazo-methan in den wohlbekannten 1.3.7-Trimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther] über, Schmp. 178–179° (k. Th.) ohne Zersetzung.

7.9-Dimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther] wurde mit Diazo-methan umgesetzt. Nachdem die Einwirkung beendet war, wurde eingedampft und der Rückstand mit einigen Kubikzentimetern Wasser aufgenommen. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuum-Exiccator hinterblieb eine halb feste Masse, die beim Verreiben mit Äther krystallinisch wurde. Schmp. 152° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit einem Vergleichspräparate von 1.7.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther]²⁾. Die Konstitution der Präparate wurde des weiteren durch Erhitzen einer Probe mit konz. Salzsäure erwiesen: es entstand 1.3.7-Trimethyl-kaffolid (Allokafein).

3.9-Dimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther] interessierte uns, weil der bei der Methylierung zu erwartende 1.3.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther] noch nicht bekannt ist. Die Umsetzung mit Diazo-methan vollzog sich langsam. Da das Methylierungsprodukt dabei in Lösung geht, empfiehlt es sich, die ätherische Lösung am nächsten Tage abzugießen und den Rückstand mit neuer Diazo-methan-Lösung reagieren zu lassen. Beim Eindunsten der ätherischen Lösung blieb ein farbloser, glasiger Rückstand, der bei öfterem Verreiben mit Alkohol und Äther langsam krystallinisch wurde. Er wurde abgesogen und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0.6 g aus 1.0 g. Große Tafeln von rhombischem Umriss. Sintern von 120° ab; Schmp. 128° (k. Th.) ohne Zersetzung.

¹⁾ H. Biltz und K. Strufe, A. 413, 128 [1916].

²⁾ H. Biltz und H. Krzikalla in Nr. 5 einer in Liebigs Annalen demnächst erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

0.1045 g Sbst.: 18.7 ccm N (17°, 754 mm). — 0.1209 g Sbst.: 21.4 ccm N (13°, 756 mm).

$C_{10}H_{16}O_5N_4$. Ber. N 20.6. Gef. N 20.6, 20.8.

Eine Probe von 0.5 g 1.3.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-dimethyläther] wurde mit etwas konz. Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Unter Abscheidung von Jod erfolgte Reduktion. Nach deren Beendigung wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft, der Rückstand in gleicher Weise mit Alkohol abgeraucht und aus Wasser umkrystallisiert. Es kamen derbe Prismen, die sich bei 347° (k. Th.) unter Bräunung zersetzten. Ebenso verhielt sich eine gleichzeitig erhitzte Probe von 1.3.9-Trimethylharnsäure und ein Gemisch beider. 3.7.9-Trimethylharnsäure, die in Frage kommen könnte, hat die erheblich höhere Zersetzungstemperatur 370—380°.

Unverändert blieben bei Einwirkung von Diazo-methan Proben von den Glykoldimethyläthern der 1-Methylharnsäure, der 1.3-Dimethylharnsäure und der 1.3.7-Trimethylharnsäure.

Harnsäureglykole.

Einige Harnsäureglykole nahmen Methyl an dem in Stellung 5 stehenden Hydroxyle auf. Wenn der dabei entstehende Halbäther in Stellung 9 ein Wasserstoffatom trug, wurde auch dieses durch ein Methyl ersetzt. Einige andere Harnsäureglykole wurden durch Diazo-methan nicht verändert. Zur Aufstellung einer Gesetzmäßigkeit reicht die Zahl der Einzelfälle nicht aus.

7.9-Dimethylharnsäureglykol gab mit Diazo-methan in glatter Umsetzung den 7.9-Dimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther], Schmp. 185° (k. Th.) ohne Zersetzung. Der Schmelzpunkt eines Gemisches mit einem Bülow'schen Präparate¹⁾ lag ebenso.

3.7-Dimethylharnsäureglykol ging unter Aufnahme zweier Methyl in 3.7.9-Trimethyl-[harnsäureglykol-methylhalbäther] über. Das Präparat wurde aus Wasser umkrystallisiert. Sechseckige Blättchen, Schmp. 185° (k. Th.) ohne Zersetzung. Ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate²⁾.

Durch Diazo-methan wurden nicht verändert: Harnsäureglykolhalbhydrat und sein Anhydrid, 9-Methylharnsäureglykol und 3.9-Dimethylharnsäureglykol.

¹⁾ H. Biltz und H. Bülow in Nr. 4 einer in Liebigs Annalen demnächst erscheinenden Reihe von Abhandlungen.

²⁾ H. Biltz und P. Damm, A. 413, 195 [1916].

Methylierung von 1,7-Dimethyl-*spiro*-5,5'-dihydantoin.

Anhangsweise sei das Ergebnis der Einwirkung von Diazomethan auf das aus 3,9-Dimethyl-harnsäure erhaltliche 1,7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin wiedergegeben. Es war zu erwarten, daß nur das eine der zwei, nämlich das zwischen zwei CO stehende NH methyliert wird, wobei das noch nicht bekannte 1,3,7-Trimethyl-*spiro*-dihydantoin hätte entstehen können. Das war aber nicht der Fall, Es wurden in lebhafter Reaktion beide an Stickstoff stehende Wasserstoffatome durch Methyl ersetzt und das bekannte Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin¹⁾ erhalten. Schmp. 228—229° (k. Th.).

0.1007 g Sbst.: 20.5 ccm N (15°, 754 mm).

C₉H₁₂O₄N₄. Ber. N 23.3. Gef. N 23.6.

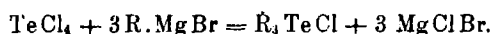
Chemisches Institut der Universität Breslau.

271. Karl Lederer:

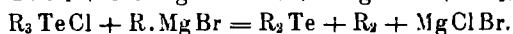
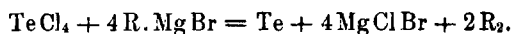
Zur Kenntnis der Tri-*o*-anisyl-tellurioniumsalze.

(Eingegangen am 15. Oktober 1920.)

Die Tri-*o*-anisyl-tellurioniumverbindungen wurden wie die andern entsprechenden Verbindungen bei der Einwirkung von Tellur-tetrachlorid auf *o*-Anisylmagnesiumbromid erhalten²⁾:



Die Reaktion verläuft aber auch hier nicht vollständig im Sinne der eben angeführten Gleichung. Ein Teil des Tetrachlorides wird zu Tellur reduziert. Die Ausbeute wird auch hier wesentlich dadurch vermindert, daß ein Teil der Tellurioniumverbindung vom Grignard-Reagens zum Tellurid reduziert wird:



Bei der Einwirkung der Grignard-Lösung auf Tellurtetrachlorid bildet sich vorerst das Chlorid der hier beschriebenen Verbindung, welches jedoch ganz oder teilweise zum Bromid umgesetzt wird. Ferner entsteht auch etwas Jodid, da zur Einleitung der Reaktion zwischen dem Magnesium und dem Anisylbromid der ätherischen Lösung etwas Jod zugesetzt wurde. Das Gemisch der Salze wurde daher in Wasser gelöst und durch Zusatz einer wäßrigen Lösung Kaliumjodid in das schwerer lösliche Jodid verwandelt. Letzteres

¹⁾ H. Biltz, B. 44, 294 [1911].

²⁾ B. 44, 2287—2292 [1911]; 49, 1385—1389, 2529—2531 [1916].