

nädelchen. Beim Umkrystallisieren aus Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 164° (k. Th.) ohne Zersetzung. Das aus Allantoxidin vor einiger Zeit erhaltene Präparat war schon bei 158° geschmolzen. Es zeigte sich aber, daß sein Schmelzpunkt durch nochmaliges Umkrystallisieren ebenfalls auf 164° gebracht werden kann. Ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches beider Präparate. Auch ihre Löslichkeitsverhältnisse waren gleich.

#### Versuch zur Darstellung von 1-Methyl-oxonsäure.

Das als Ausgangsmaterial dienende 1-Methyl-allantoin ist viel schwerer zugänglich als sein Isomeres. Wir stellten es nach der Vorschrift von E. Fischer und Fr. Ach<sup>1)</sup> her; nur gingen wir von » $\alpha$ -Methyl-harnsäure« aus, statt von » $\zeta$ -Methyl-harnsäure«. Wir erhielten aus 40 g nur 4 g Rohprodukt, das nach Umkrystallisieren aus Wasser 2 g reines 1-Methyl-allantoin lieferte. Schmp. 256° (k. Th.) unter Zersetzung; Fischer und Ach gaben 255–259° (korr.) für schnelles Erhitzen an.

2 g 1-Methyl-allantoin wurden in 22 ccm *n*-Kalilauge und 5 ccm Wasser gelöst. Unter Kühlung durch Eis wurde eine Lösung von 1.2 g Kaliumpermanganat in 5 ccm Wasser hinzugesetzt, worauf bald Farbumschlag zu grün erfolgte. Nach zwei Stunden Kühlens wurde vom Mangandioxydhydrate abgesogen, und das farblose Filtrat bei Unterdruck auf dem Wasserbade stark eingengt. Beim Abkühlen schied sich 0.9 g Kaliumsalz ab, aus dem mit Salzsäure die freie Säure erhalten wurde. Sie erwies sich als Oxalsäure. Zu weiteren Versuchen fehlte es uns an 1-Methyl-allantoin.

Breslau, Chemisches Institut der Universität.

### 278. Heinrich Biltz und Fritz Max: Allantoin und seine Methyl-derivate.

(Eingegangen am 13. Juli 1921.)

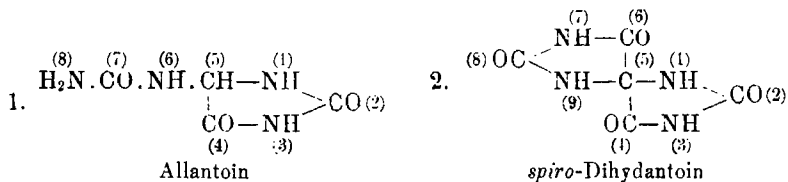
Zur sicheren Aufklärung der Formel des Allantoins (1.) erscheint eine genaue Kenntnis seiner Methyl-Abkömmlinge erwünscht. Über diese ist erst verhältnismäßig spät gearbeitet worden; und ihre Reihe ist auch jetzt noch recht lückenhaft. Zuerst wurde das 1-Methyl-allantoin von Hill<sup>2)</sup> durch Oxydation der 3-Methyl-harnsäure erhalten. Fast ein Vierteljahrhundert später entdeckten E. Fischer und Fr. Ach<sup>3)</sup> das 3-Methyl-allantoin und stellten die interessante Tatsache fest, daß es sowohl bei der Oxydation der 1-Methyl-

<sup>1)</sup> E. Fischer und Fr. Ach, B. 32, 2748 [1899].

<sup>2)</sup> H. B. Hill, B. 9, 1090 [1876].

<sup>3)</sup> E. Fischer und Fr. Ach, B. 32, 2745 [1899]

harnsäure wie der 7-Methyl-harnsäure entsteht, während 3-Methyl-harn-



säure und 9 Methyl-harnsäure das Hillsche 1-Methyl-allantoin liefern. Für alle Versuche zur Aufklärung des Mechanismus, nach dem sich die Allantoine aus den Harnsäuren bilden, ist dieser Fund grundlegend geblieben. Wichtig für die Formulierung des 3-Methyl-allantoins wurde seine Reduktion zu 3-Methyl-hydantoin und seine Synthese<sup>1)</sup> aus 3-Methyl-hydantoin, Harnstoff und Brom.

Der bis dahin benutzte Weg bestand in der alkalischen Oxydation von Harnsäuren. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Methyl-allantoinen war die Methylierung methylärmerer Allantoine. So kann Allantoin über sein Silbersalz mit Methyljodid zu 3-Methyl-allantoin methyliert<sup>2)</sup> werden; als Methylierungsmittel eignet sich auch für präparative Zwecke besser das Dimethylsulfat<sup>3)</sup>. Wie im Folgenden beschrieben ist, kann 1.6-Dimethyl-allantoin mit Diazo-methan zu 1.3.6-Trimethyl-allantoin, und 1.8-Dimethyl-allantoin auf die gleiche Weise zu dem bisher unbekanntem 1.3.8-Trimethyl-allantoin methyliert werden. Bei diesen Methylierungen tritt das neue Methyl an den in 3 stehenden Stickstoff zwischen die beiden CO.

Zu weiteren Methyl-allantoinen führte ein Studium des Kaffein-Abbaus. Es konnte gezeigt werden, daß ein bis dahin rätselhaftes Abbauprodukt, nämlich E. Fischers »Kaffolin«, als 1.3.6-Trimethyl-allantoin aufzufassen<sup>4)</sup> ist. Es wurde erhalten aus 1.3.9-Trimethyl-*spiro*-dihydantoin (E. Fischers »Hypo-Kaffein«); synthetisch konnte es aus 1.3-Dimethyl-5-methylamino-hydantoin aufgebaut werden. In entsprechender Synthese oder auch durch Aufspaltung des 1.3.7.9-Tetramethyl-*spiro*-dihydantoin (E. Fischers »Oxy-tetramethyl-harnsäure«) wurde das 1.3.6.8-Tetramethyl-allantoin<sup>5)</sup> gewonnen. Mit diesen Aufspaltungen der *spiro*-Dihydantoinen war ein neuer Weg zur Gewinnung von Allantoinen entdeckt. Auf ihm gelang es, Allantoin aus *spiro*-Dihydantoin<sup>6)</sup>, 3.8-Dimethyl-allantoin aus

1) L. Siemonsen, A. 333, 101 [1904].

2) H. Biltz, B. 43, 2000 [1910].

3) R. Behrend und R. Zieger, A. 410, 372 [1915].

4) H. Biltz, B. 44, 282 [1911]. 5) H. Biltz, B. 44, 302 [1911]

6) H. Biltz und M. Heyn, A. 413, 39 [1916].



## Der Mechanismus der Allantoin-Bildung.

Durch die im Vorstehenden beschriebenen Versuche ist die Zahl der alkylierten Allantoine vermehrt und für einige von ihnen ein neuer Weg der Darstellung geschaffen worden. Wichtiger erscheint aber, daß dieser neue Weg zugleich in sehr erwünschter Weise Licht auf das öfter bearbeitete, aber immer noch nicht gelöste Problem der Allantoin-Bildung wirft.

Die Bildung von Allantoin ist mit der der Uroxansäure eng verbunden. Sie entstehen bekanntlich beide bei alkalischer Oxydation von Harnsäure; und es hängt von den Bedingungen der Aufarbeitung ab, ob man den einen oder den anderen Stoff erhält. Aber der Weg, der von der Harnsäure zu ihnen führt, ist trotz vieler Bemühungen noch nicht ganz klar gelegt; er scheint weit und gewunden zu sein.

Als erstes Glied der Umsetzungsreihe nahmen Sundwik<sup>1)</sup> und R. Behrend<sup>2)</sup> gleichzeitig und unabhängig von einander das damals noch nicht bekannte Harnsäureglykol an. Behrend stützte diese Annahme durch den Vergleich mit der unter gleichen Bedingungen erfolgenden Oxydation des Methyluracils zu Trioxy-dihydro-methyluracil, bei der ebenfalls zwei Hydroxyle an die Doppelbindung angelagert werden. Ein wesentlicher Einwand gegen ihre Auffassung ergab sich aber aus der Tatsache, daß das später gefundene<sup>3)</sup> Harnsäureglykol unter den Bedingungen der Allantoin-Bildung gar nicht in Allantoin- oder Uroxansäure übergeht<sup>4)</sup>, und als Zwischenglied somit nicht in Betracht kommt. Hier setzen nun die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ein. Sie zeigen, daß ein ganz naher Verwandter des Harnsäureglykols bei milden Versuchsbedingungen in Allantoin, und daß verschiedene seiner Alkylderivate leicht in alkylierte Allantoine übergeführt werden können, wie das gleiche für die Uroxansäure-Bildung letzthin von uns nachgewiesen wurde<sup>5)</sup>. Dadurch wird die Möglichkeit, daß bei der normalen Herstellung von Allantoinen aus Harnsäuren zunächst eben diese Harnsäureglykole entstehen, wieder näher gerückt.

Nach allem, was wir über die Umsetzungsfähigkeit der Harnsäure wissen, ist in der Tat gar nicht daran zu zweifeln, daß auch bei der Allantoin-Bildung die Oxydation an der Doppelbindung 4, 5 einsetzt. Hier ist die angreifbare Stelle der Harnsäure. Nur wenn hier die Oxydation einsetzt, ist zu verstehen, wie das Carbonyl an Stelle 4 der

<sup>1)</sup> E. E. Sundwik, H. 41, 343 [1904].

<sup>2)</sup> R. Behrend, A. 333, 141 [1904].

<sup>3)</sup> H. Biltz und M. Heyn, B. 45, 1677 [1912]; 47, 459 [1914].

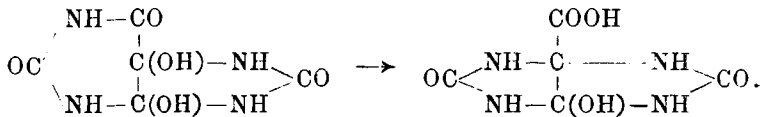
<sup>4)</sup> Eigene Versuche und Versuche von R. Behrend, A. 410, 338 [1915].

<sup>5)</sup> H. Biltz und Fr. Max, B. 53, 1964 [1920].

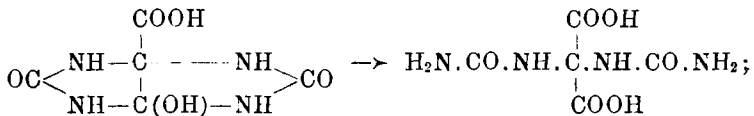


und entsprechend aus 9-Methyl-harnsäure das 3-Methyl-allantoin. Die früher einmal gehegte Vermutung<sup>1)</sup>, daß die methylierten Allantoine auf anderem Wege aus den methylierten Harnsäuren entstünden als das Allantoin aus Harnsäure selbst, ist in Anbetracht der sonstigen Analogie nicht aufrecht zu erhalten: ebenso wie Harnsäure zu Allantoin werden die vier Monomethyl-harnsäuren zu Monomethyl-allantoinen oxydiert; ebenso wie Harnsäureglykol-dimethyläther gehen verschiedene alkylierte Harnsäureglykoläther in die alkylierten Allantoine über.

Das für die Bildung von Allantoin und Uroxansäure anzunehmende Zwischenprodukt müßte aus dem Harnsäureglykole durch eine »Austausch-Umlagerung« von der Art der Pinakolin-Umlagerungen entstanden sein. Denn in ihm müssen, wie wir nach Feststellung der Uroxansäureformel mit Sicherheit wissen, die beiden Harnstoffe an das zentrale Kohlenstoffatom gebunden sein. *spiro*-Dihydantoin stellt die eine Möglichkeit dafür dar; bei seinem Entstehen ist das in 3 stehende Stickstoffatom nach 5 gewandert. Es ergibt sich noch eine zweite Möglichkeit, die in einer Wanderung des in 1 stehenden Stickstoffs nach 5 besteht. Dabei würde sich eine Oxy-acetylendiurein-carbonsäure ergeben:



Es ist ein großes Verdienst von Behrend<sup>2)</sup>, die Oxy-acetylendiurein-carbonsäure zuerst als Zwischenglied zum Allantoin und zur Uroxansäure vorgeschlagen zu haben. Aus ihr kann Uroxansäure glatt durch doppelte, hydrolytische Aufspaltung am unteren Kohlenstoffatome entstehen.



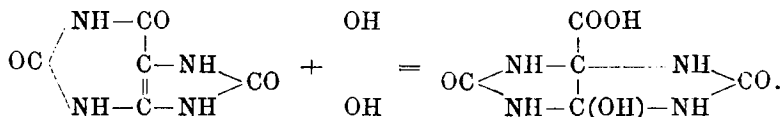
eine hydrolytische Spaltung des Salzes zur freien Säure muß dabei vermieden werden; zu diesem Zwecke und zur Absättigung des entstehenden Carboxyls ist der, wie Behrend ausführlich gezeigt hat, beträchtliche Überschuß an Alkali erforderlich. Allantoin andererseits bildet sich beim Ansäuern durch Austritt des Carboxyls und geeignete Aufspaltung des einen Ringsystems. Mit vollem Rechte wies Behrend darauf hin, daß der symmetrische Bau der Oxy-acetylen-

<sup>1)</sup> H. Biltz und M. Heyn, A. 413, 12—13 [1916].

<sup>2)</sup> R. Behrend, A. 333, 144 [1904].

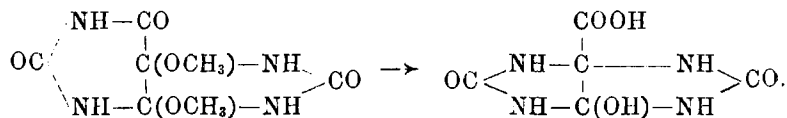
diurein-carbonsäure das Entstehen von 3-Methyl-allantoin aus 1-Methyl-harnsäure und aus 7-Methyl-harnsäure, und ferner das Entstehen von 1-Methyl-allantoin aus 3-Methyl-harnsäure und aus 9-Methyl-harnsäure erklärt. Ebenso erklärt sich die in dieser Abhandlung beschriebene Bildung von 1.3-Dimethyl-allantoin aus den Glykoläthern der 1.3-Dimethyl-harnsäure und der 7.9-Dimethyl-harnsäure.

Nach unserer Auffassung ist die Oxy-acetylendiurein-carbonsäure überhaupt das erste und einzige Zwischenprodukt, das bei der Oxydation von Harnsäure in alkalischer Lösung entsteht. Wir denken uns den Vorgang der Oxydation so, daß ein Hydroxyl an das in 4 stehende Kohlenstoffatom der Harnsäure tritt; dadurch wird an 5 eine Bindung frei, die den in 1 stehenden Stickstoff an sich zieht, womit eine Verkleinerung des Sechsrings um ein Glied verbunden ist; und ein zweites Hydroxyl tritt an das Carbonyl in 6:



Auch hier folgen sich nach unserer Auffassung die einzelnen Stufen der Umsetzung unmittelbar aufeinander, so daß der Gesamtvorgang als ein gewisses »Abrollen der Umsetzung«<sup>1)</sup> aufgefaßt werden kann. Wir glauben nicht, daß das Harnsäureglykol ein Vorprodukt der Oxy-acetylendiurein-carbonsäure ist. Trotz vieler Erfahrungen ist Harnsäureglykol noch niemals bei Oxydation von Harnsäure als unmittelbares Oxydationsprodukt gefunden worden. Sein Interesse für die Oxy-acetylendiurein-carbonsäure-Bildung besteht darin, daß es die Stelle der Harnsäure-Molekel zeigt, an der ein oxydativer Eingriff möglich ist.

Leicht verständlich ist schließlich das Entstehen von Oxy-acetylendiurein-carbonsäure aus Harnsäureglykol-dimethyläther. Es liegt einfach eine der Pinakolin-Umlagerung entsprechende Austausch-Umlagerung vor, die mit einer Verseifung der Alkoxyde verbunden ist:



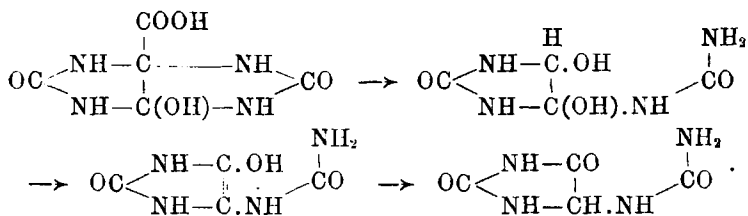
Die Umlagerung muß der Verseifung wenigstens des in 4 stehenden Alkoxyls vorangehen, weil sonst das in 4 entstehende Hydroxyl einen Kaffolid-Abbau veranlassen würde.

<sup>1)</sup> H. Biltz und R. Robl, vergl. die zweitvoranstehende Mitteilung.

Für unsere Anschauung ist besonders wichtig, daß Harnsäureglykol-dimethyläther durch Aufnehmen mit wäßriger Kalilauge und Einengen in Uroxansäure überzuführen ist<sup>1)</sup>; und daß, wie in dieser Abhandlung gezeigt wird, Harnsäureglykol-dimethyläther durch Lösen in Laugen, Ansäuern mit Essigsäure und darauffolgendes Einengen in guter Ausbeute Allantoin liefert. In beiden Fällen herrschen genau dieselben Bedingungen wie bei der Darstellung aus Harnsäure, nur daß nicht oxydiert wird; die Oxydation ist bei der Herstellung des Harnsäureglykoläthers vorausgegangen.

Oxy-acetylendiurein-carbonsäure ist anscheinend keine starke Säure. Wir folgern das aus der Behrendschen<sup>2)</sup> Erfahrung, daß beim Erwärmen der wäßrigen Lösung ihres Kaliumsalzes ein starker Überschuß von Kaliumhydroxyd erforderlich ist, um Bildung von Uroxansäure zu ermöglichen. In neutraler oder schwach alkalischer Lösung wird offenbar Oxy-acetylendiurein-carbonsäure durch Hydrolyse frei und verliert alsbald ihr Carboxyl; Behrend<sup>3)</sup> wies in seinem Versuche Nr. 9 nach, daß schon durch Einleiten von Kohlendioxyd eine reichliche Allantoin-Bildung hervorgerufen wird, während Uroxansäure nicht mehr zu gewinnen ist.

Die Behrendsche Erklärung der Allantoin-Bildung über Oxy-acetylendiurein-carbonsäure hat in weiteren Kreisen die ihr gebührende Beachtung vielleicht deswegen nicht gefunden, weil sie ursprünglich reichlich hypothetisch war, und weil in der gewählten Darstellung die Umsetzung der Oxy-acetylendiurein-carbonsäure zu Allantoin umständlicher erschien, als sie in der Tat ist. Er formulierte:



Dabei handelt es sich um zweierlei. Die Bildung des zweiten Formelbildes aus dem ersten erfolgt unter Abgabe von Kohlendioxyd und Aufspaltung des einen Ringsystems. Beim weiteren Verlaufe handelt es sich um eine einfache Austausch-Umlagerung, bei der das oben in der Mitte stehende Wasserstoffatom den Platz mit dem unten stehenden Hydroxyle wechselt. Solche Pinakolin-Umlagerungen mit

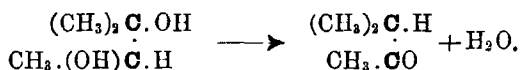
<sup>1)</sup> H. Biltz und Fr. Max, B. 53, 1964 [1920].

<sup>2)</sup> R. Behrend, A. 333, 148 [1904].

<sup>3)</sup> R. Behrend, A. 333, 156 [1904].



wanderndem Wasserstoff sind in größerer Zahl bekannt, wenschon sie nicht immer als solche erkannt sind. Hier sei nur auf einige Beispiele hingewiesen; so auf die Umsetzung von Trimethyl-äthylenglykol zu Methyl-isopropyl-eton<sup>1)</sup>:



Ferner auf den entsprechenden Übergang von  $\alpha, \alpha$ -Diäthyl- $\beta$ -methyl-äthylenglykol und  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl- $\beta$ -methyl-äthylenglykol in  $\alpha, \alpha$ -Diäthyl-aceton und  $\alpha, \alpha$ -Diphenyl-aceton<sup>2)</sup>:



und schließlich auf das Entstehen von Phenyl-acetaldehyd aus Phenyl-äthylenglykol<sup>3)</sup>:



Das Treibende bei allen diesen Umsetzungen ist die Wasserabspaltung, durch die das »Abrollen« des Umlagerungsverlaufes nach unserer Auffassung eingeleitet wird.

Unsere Auffassung vom Entstehen des Allantoins stimmt im wesentlichen mit der Behrend'schen überein, verzichtet aber auf den Versuch einer Erklärung der durch die oben genannten und sonstige Beispiele belegten Austausch-Umlagerung durch Zwischenglieder, die vielleicht möglich, jedenfalls aber nicht erwiesen sind, und an deren Stelle wohl besser die von uns angedeutete Anschauung zu setzen wäre.

Behrend hat des weiteren seine Erklärung der Allantoin-Bildung mit einer nach unserer Auffassung nicht erforderlichen Komplizierung belastet, indem er annahm, daß sich in der alkalischen Lösung aus Oxy-acetylendiurein-carbonsäure unter Kohlendioxydabgabe ein weiteres Zwischenprodukt bilde<sup>4)</sup>, aus dem dann beim Ansäuern Allantoin entstehe. In der alkalischen Lösung seien also zwei Zwischenprodukte vorhanden, aus deren einem Uroxansäure, aus dem anderen Allantoin entstünde. Begründet wird diese Anschauung damit, daß bei Teilung der Oxydationslauge und Aufarbeitung der einen Hälfte auf Uroxan-

<sup>1)</sup> A. Bauer, A. 125, 91 [1860]; F. Flawitzky, B. 10, 2240 [1877].

<sup>2)</sup> M. Tiffeneau und Dorlencourt, C. r. 143, 126 [1906].

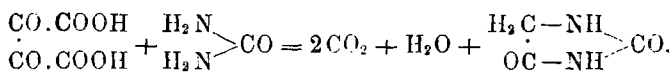
<sup>3)</sup> A. Breuer und Th. Zincke, B. 11, 1402 [1878]; Th. Zincke, A. 216, 301 [1883].

<sup>4)</sup> R. Behrend, A. 333, 149 [1904]; R. Behrend und R. Schultz, A. 365, 21 [1909]; R. Behrend und R. Zieger, A. 410, 365–366 [1915].

säure, der anderen Hälfte auf Allantoin, die prozentischen Ausbeuten beider zusammen nie 100% übersteigen, während bei Annahme ein und desselben Zwischenproduktes dieses entweder in Uroxansäure oder in Allantoin überginge, wodurch die Gesamtausbeute über 100% steigen könnte. Nun erhält man rund 26% Uroxansäure und rund 74% Allantoin. Da Verluste unvermeidlich sind, sehen wir hierin keine ausreichende Begründung der Behrend'schen Annahme; auch halten wir die späteren Kohlendioxydbestimmungen<sup>1)</sup> nicht für ausreichend zur Begründung eines vier Kohlenstoffe enthaltenden Zwischenproduktes bei der Allantoin-Bildung.

Wir nehmen in der alkalischen Oxydationslauge und ebenso in der Auflösung des Harnsäureglykoläthers in Laugen das Alkalisalz der Oxy-acetylendiurein-carbonsäure als vorhanden an. Bisher ist es noch nicht geglückt, die Säure oder nähere Verwandte zu fassen. So mißglückten Versuche, ihren Ester durch Schütteln der aus Harnsäure gewonnenen Oxydationslauge mit Dimethylsulfat zu bekommen<sup>2)</sup>, was nach neueren Erfahrungen über die Veresterung der Uroxansäure<sup>3)</sup> verständlich erscheint. Beim Ansäuern verliert Oxy-acetylendiurein-carbonsäure sofort 1 Mol. Kohlendioxyd. Das lehrten uns Versuche, bei denen eine solche Lösung nach dem Ansäuern bei Zimmertemperatur durch einen Luftstrom von Kohlensäure befreit wurde; als dann erwärmt wurde, entwich kein Kohlendioxyd mehr; und aus der eingedampften Lösung krystallisierte Allantoin. Als kohlenstoff-ärmeres Zwischenprodukt, wie es Behrend zwischen Oxy-acetylendiurein-carbonsäure und Allantoin annimmt, käme wohl nur ein Oxy-acetylendiurein in Betracht. Damit erscheinen die bisherigen Erfahrungen<sup>4)</sup> kaum vereinbar.

Die leichte Abspaltung von Kohlendioxyd, aus Oxy-acetylendiurein-carbonsäure, die wir bei ihrem Freiwerden aus dem Natriumsalze annehmen, ist durch ältere Versuche von Anschütz<sup>5)</sup> gestützt. Anschütz stellte fest, daß Dioxo-bernsteinsäure bei Umsetzung mit Harnstoff in salzsaurer Lösung schon bei Zimmertemperatur beide Carboxyle verliert, und daß unter Austausch-Umlagerung Hydrantoin entsteht:



<sup>1)</sup> R. Behrend und R. Zieger, A. 410, 365–366 [1915].

<sup>2)</sup> Gleiche Erfahrungen machte R. Behrend und R. Zieger, A. 410, 371 [1915].

<sup>3)</sup> H. Biltz und R. Robl, B. 53, 1950 [1920].

<sup>4)</sup> Vergl. R. Behrend und R. Zieger, A. 410, 364–366, vergl. Versuch 7 [1915].

<sup>5)</sup> R. Anschütz, A. 254, 260 [1889].

Bei 50—60° geht diese Umsetzung schnell vor sich. Der Vergleichspunkt zu der uns beschäftigenden Umsetzung liegt darin, daß in beiden Fällen der Austritt von Kohlendioxyd mit einer Austauschumlagerung verbunden ist. Fehlt eine solche, so wird Carboxyl fester gehalten. Aber auch andere Beispiele lehren, daß ein Carboxyl in Stellung 5 eines Tetrahydroimidazol-Systems nur wenig fest hält. So verliert die 3-Methyl-hydantoin-5-carbonsäure das Carboxyl leicht bei erhöhter Temperatur<sup>1)</sup>, während die Carboxyle an dem Zweiringssysteme der Acetylendiurein-dicarbonensäure etwas fester gebunden sind, wie aus den Angaben von Geisenheimer und Anschütz<sup>2)</sup> zu folgern ist.

In kurzer Zusammenfassung ergibt sich für die Bildung von Allantoin und Uroxansäure aus Harnsäure folgendes Bild: .

Die Harnsäure geht bei Oxydation in alkalischer Lösung zunächst in Oxy-acetylendiurein-carbonsäure über. Wird diese Lösung stark alkalisch eingeeengt, so krystallisiert beim Abkühlen uroxansaures Kalium, das einfach durch hydrolytische Aufspaltung entsteht. Erwärmen ist dazu nicht erforderlich; auch bei Zimmertemperatur geht die Hydrolyse, wie im Versuchsteile gezeigt ist, wenn auch langsam vor sich. Die letzthin gemessenen Krystalle<sup>3)</sup> waren so ohne Erwärmen entstanden.

Wird die Lösung des Oxy-acetylendiurein-carbonsäuresalzes aber angesäuert, so spaltet das Carboxyl der freien Säure ab. Wahrscheinlich bildet sich kein weiteres Zwischenprodukt, sondern sofort setzt Aufspaltung des einen Ringes, und zwar des nach Möglichkeit methyلفreien, und Austausch-Umlagerung zum Allantoine ein. Zum Ansäuern dienen zweckmäßig schwache Säuren, wie Essigsäure, weil Allantoin beim Eindampfen seiner, Mineralsäuren enthaltenden Lösungen abgebaut wird<sup>4)</sup>.

Daß Austausch-Umlagerungen in der Purin-Chemie recht häufig vorkommen, ist durch die neueren Untersuchungen des Gebietes immer wieder gezeigt worden. Unter ihrer Berücksichtigung klärt sich das alte Problem der Allantoinbildung zwanglos auf.

#### Die Konstitutionsformel des Allantoins.

Für Allantoin sind vier Formeln vorgeschlagen worden. Zunächst die Formel A von Grimaux<sup>5)</sup> mit einer offenen Harnstoffkette und

<sup>1)</sup> H. Biltz, B. 46, 3409 [1913].

<sup>2)</sup> H. Geisenheimer und R. Anschütz, A. 306. 62 [1899].

<sup>3)</sup> H. Biltz und R. Robl, B. 53, 1952 [1920].

<sup>4)</sup> vgl. H. Biltz und M. Kobel, B. 54, 1807 [1921].

<sup>5)</sup> E. Grimaux, A. ch. [5] 11, 396 [1877].



toine, die die Grimaux-Formel als möglich erscheinen läßt, bisher nicht erhalten werden konnten. Die symmetrische Oxy-acetylendiurein-Formel läßt als möglich erscheinen:

1. 2 Monomethyl-allantoine (nach Grimaux 4; es fehlen die Monomethyl-allantoine mit Methyl in 6 und 8),
2. 4 Dimethyl-allantoine (nach Grimaux 6; es fehlen 3.6 und 6.8),
3. 2 Trimethyl-allantoine (nach Grimaux 4; es fehlen 1.6.8, 3.6.8).

Nun ist ein solcher Schluß aus negativen Befunden äußerst bedenklich; er kann jeden Tag durch eine neue Erfahrung umgestoßen werden. Wichtiger erscheint, daß eine Reihe von Tatsachen bekannt ist, die gegen die Oxy-acetylendiurein-Formel sprechen.

Zunächst einige Abbauten: Durch Hypochlorit kann sowohl Allantoin wie 3-Methyl-allantoin abgebaut werden, wobei zwei Stickstoffatome austreten<sup>1)</sup>. Der entsprechende Abbau in saurerer Lösung wurde beim Allantoin neuerdings mit salpetriger Säure durchgeführt<sup>2)</sup>; auch hier traten zwei Stickstoffatome elementar aus; die gleichzeitigen Erfahrungen mit 3-Methyl-allantoin und 1.3.6-Trimethyl-allantoin bedürfen noch der Erklärung. Nun wurde durch ein reiches Versuchsmaterial festgestellt, daß mit salpetriger Säure nie ringförmig gebundener Stickstoff herausgelöst wird, sondern nur der Stickstoff offener Ketten abgespalten wird. Somit können diese Erfahrungen wesentlich zur Stützung der Grimaux-Formel herangezogen werden.

Dann die Reduktion mit Jodwasserstoff: Bei Verwendung der Grimaux-Formel ist einleuchtend, daß die offene Harnstoffkette als Harnstoff oder methylierter Harnstoff, die in einigen Fällen gefaßt wurden, abgespalten wird, und daß ein Hydantoin zurückbleibt. Gezwungen wird die Erklärung bei Annahme der Doppelringformel: man müßte davon ausgehen, daß der weniger methylierte Ring auf- und abgespalten wird. So entstände aus 1-Methyl-allantoin das 1-Methyl-hydantoin, und ebenso aus 3-Methyl-allantoin das 3-Methyl-hydantoin; ferner aus 1.3-Dimethyl-allantoin das 1.3-Dimethyl-hydantoin. Bei symmetrischer Stellung der Methyle würde die Annahme zu machen sein, daß nur der eine Ring aufspaltet. Nicht einzusehen ist aber, daß bei dem unsymmetrischen 1.8-Dimethyl-allantoin gerade der Ring aufgespalten und abgebaut wird, in dem das Methyl dem Hydroxyle benachbart steht und nicht ebensogut der andere. Es sei bemerkt, daß die glatte Reduktion von Allantoin zu Acetylendiurein

<sup>1)</sup> H. Biltz und O. Behrens, B. 43, 1997 [1910].

<sup>2)</sup> H. Biltz und R. Robl, B. 53, 1962 [1920].

mit Natriumamalgam sich auf alkylierte Allantoine bislang nicht übertragen ließ und für Konstitutionsfragen deshalb wohl nicht in Frage kommt.

Ferner die bei Methylierungen gemachten Erfahrungen: Bekannt ist, daß Allantoin im Einklange mit der Grimauxschen Formel leicht in ein Monosilbersalz übergeführt werden kann, aus dem mit Methyljodid 3-Methyl-allantoin entsteht. Ebenso entsteht mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung nur dasselbe 3-Methyl-allantoin. Die symmetrische Oxy-acetylendiurein-Formel verlangt aber den Eintritt zweier Substituenten in die beiden gleichwertigen Stellen 3 und 8; sie ist also nicht imstande, die Tatsachen zu veranschaulichen. Ebenso versagt sie bei unserer Beobachtung, daß 1.6-Dimethyl-allantoin mit Diazomethan glatt 1.3.6-Trimethyl-allantoin liefert; auch hier würde sie Eintritt noch eines weiteren Methyls in die symmetrische Stelle 8 voraussehen lassen. Nach der Grimaux-Formel ist dagegen nur der Eintritt eines Methyls an dem zwischen den beiden CO stehenden Stickstoffatome zu erwarten. Im Einklange mit der Grimaux-Formel wird 1.3-Dimethyl-allantoin durch Diazomethan nicht verändert, während die Zweiringformel eine Aufnahme von Methyl in Stellung 8 erwarten läßt. Daß Allantoin selbst sich mit Diazomethan nicht umsetzen läßt, erklärt sich wohl durch zu geringe Löslichkeit.

Schließlich versagten, ebenso wie früher, alle neueren Versuche, ein Hydroxyl im Allantoin nachzuweisen. Das spricht nicht nur gegen die Oxy-acetylendiurein-Formel, auch wenn man sie als im Gleichgewichte mit der Grimauxschen Formel annimmt, sondern auch gegen die von Widman angeführte Formel und gegen die Formulierung von Mendel und Dakin. Keines der eben angeführten Allantoine, auch nicht das Tetramethyl-allantoin, das seiner erhöhten Löslichkeit wegen besonders reaktionsfähig hätte sein müssen, reagiert mit Diazomethan zu einer Methoxylverbindung. Auch gelang es nicht, durch halbstündiges Kochen einer Lösung von 2 g Tetramethyl-allantoin in 10 g Essigsäureanhydrid eine Acetylverbindung zu erhalten. Mit Phosphorpentachlorid war keine glatte Umsetzung zu erreichen; in geringer Menge wurde ein aus Wasser umkrystallisierbarer Stoff gefunden, der ohne Zersetzung bei 270° schmolz; seine Aufklärung steht noch aus.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die schon bekannten, ebenso wie die neu gefundenen Tatsachen sich ohne Ausnahme mit der Grimauxschen Formel zwanglos darstellen lassen. Auch die Fenton'sche Reaktion<sup>1)</sup> mit Monomethyl-furil scheint für die offene Kette zu

<sup>1)</sup> H. J. H. Fenton und W. A. R. Wilks, Proc. Cambridge Philosoph. Soc. 16, 64 [1911].

sprechen. Mit der Oxy-acetylendiurein-Formel würde sich das Tatsachenmaterial nur schwer oder gar nicht vereinigen lassen. Die optische Inaktivität erklärt sich wohl durch besonders schnelle Racemisierung<sup>1)</sup>.

Eine Erweiterung der Erfahrungen ist erwünscht, wird zurzeit aber durch äußere Schwierigkeiten gehindert; doch ist in Aussicht genommen, nach Möglichkeit auf diesem Gebiete weiter zu arbeiten. Dabei wäre eine Vermehrung der Methylderivate anzustreben; oder, wenn das nicht möglich ist, festzustellen, ob die Bildung weiterer Methylderivate durch eine, bislang durch keine Tatsachen belegte Tautomerisation der Grimaux-Formel zur Oxy-acetylendiurein-Formel verhindert wird.

### Beschreibung der Versuche.

#### Allantoin aus Harnsäureglykol-dimethyläther.

Eine Lösung von 5 g Harnsäureglykol-dimethyläther in 50 ccm Wasser wurde 2 Stdn. unter gelegentlichem Ersatze des verdampften Wassers im Sieden gehalten; dann wurde auf 10 ccm eingekocht. Beim Abkühlen krystallisierten 2.3—2.5 g Allantoin (ber. 3.4 g), Schmp. 232—233° (k. Th.) unter Zersetzung. Bei weiterer Reinigung stieg der Zersetzungspunkt auf 238—240° (k. Th.). Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reinem Allantoin. Auch die Krystallform beider Präparate war gleich.

0.1284 g Sbst.: 0.1446 g CO<sub>2</sub>, 0.0405 g H<sub>2</sub>O. — 0.1494 g Sbst.: 46.5 ccm N (19°, 757 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 30.4, H 3.8, N 35.5.

Gef. » 30.7, » 3.5, » 35.6.

Die Ausbeute an Allantoin änderte sich nicht, als zur wäßrigen Lösung etwas Essigsäure gesetzt wurde. Dagegen entstand kein Allantoin, als die Lösung mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt war. Da aus der beim Einengen entstehenden Schmiere Ammoniumchlorid zu erhalten war, ist wohl Verseifung zum Harnsäureglykole und Kaffolid-Abbau eingetreten; und etwa entstandenes Allantoin ist zu Glyoxylharnstoff abgebaut.

#### 3-Methyl-allantoin aus

#### 7-Methyl-harnsäureglykol-dimethyläther.

Durch 4-stündiges Kochen einer wäßrigen Lösung von 1 g 7-Methyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>2)</sup> wurde in gleicher Weise 0.4 g 3-Methyl-allantoin erhalten. Vierseitige Prismen mit schräger, fast

<sup>1)</sup> H. J. Dakin, C. 1910, II 553.

<sup>2)</sup> H. Biltz, K. Marwitzky und M. Heyn, A. 423, 133 [1921].

rechteckig angesetztter Endfläche; öfters waren die Krystalle auch flach ausgebildet; gelegentlich war eine zweite schräge Endfläche vorhanden. Schmp. 220—222° (k. Th.) unter schwachem Aufschäumen zu einer gelblich-grünlichen Schmelze. Die Krystalle enthielten ein Mol. Krystallwasser.

0.1212 g Subst. verlor bei 130° bei Unterdruck 0.0114 g H<sub>2</sub>O. — 0.0943 g Subst.: 24.7 ccm N (20°, 754 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 9.5, N 29.5.  
Gef. > 9.4, > 29.7.

Reduktion. 0.5 g gab bei Reduktion mit rauchender Jodwasserstoffsäure auf siedendem Wasserbade 0.2 g 3-Methyl-hydantoin, Schmp. 185—186° (k. Th.). Der Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparate zeigte keine Erniedrigung.

### 3-Methyl-allantoin aus 1-Methyl-harnsäureglykol-dimethyläther.

Die als Ausgangsmaterial dienende 1-Methyl-harnsäure wurde nach der Vorschrift von E. Fischer und Clemm<sup>1)</sup> aus 1-Methyl-uramil hergestellt. 1-Methyl-uramil erhielten wir bequem aus Methyl-violursäure durch Reduktion. Dieser Weg ist namentlich für die Gewinnung kleiner Mengen zu empfehlen.

1-Methyl-uramil: Methyl-violursäure wurde aus Methyl-alloxan und Hydroxylamin quantitativ erhalten<sup>2)</sup>. 2 g Methyl-violursäure wurde nach und nach in eine bei Zimmertemperatur bereitete Lösung von 4 g kryst. Stannochlorid in 4 ccm konz. Salzsäure so schnell eingetragen, daß die Mischung durch die starke Reaktionswärme warm blieb, aber nicht zum Aufkochen kam; sonst sinkt die Ausbeute. Wenn nötig wurde unter der Wasserleitung etwas abgekühlt. Nach Zugabe der dreifachen Raummenge Wasser schied sich beim Anreiben der Gefäßwandung 1.4 g 1-Methyl-uramil ab. Auch mit dem Natriumsalze der hydroschwefligen Säure konnte reduziert werden; doch war die Ausbeute geringer.

Eine wäßrige Lösung von 1 g 1-Methyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>3)</sup> wurde 4 Stdn. im Kochen gehalten. Nach dem Einengen krystallisierte 0.3 g 3-Methyl-allantoin; es war mit dem obigen Präparate gleich.

<sup>1)</sup> E. Fischer und H. Clemm, B. 30, 3091—3092 [1897].

<sup>2)</sup> H. Biltz und T. Hamburger, B. 49, 644 [1916].

<sup>3)</sup> H. Biltz und K. Strufe, A. 413, 128 [1916].



3-Äthyl-allantoin aus  
7-Äthyl-harnsäureglykol-dimethyläther.

Eine wäßrige Lösung von 1 g 7-Äthyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>1)</sup> wurde 4 Stdn. gekocht. Die schließlich stark eingekochte Lösung gab beim Eindunsten im Vakuum-Exsiccator einen zähen, glasigen Rückstand, der beim Krystallisieren aus Methylalkohol 0.4 g lange, feine Prismen mit dachförmiger Endigung lieferte. Schmp. 189—190° (k. Th.) unter schwachem Aufschäumen und Niedergehen zu einer gelblichen Schmelze.

0.1091 g Sbst.: 0.1541 g CO<sub>2</sub>, 0.0502 g H<sub>2</sub>O. — 0.1026 g Sbst.: 27.9 ccm N (18°, 735 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 38.7, H 5.4, N 30.1.

Gef. » 38.5, » 5.1, » 30.3.

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser; weniger in Äthyl- und Methylalkohol (Löslichkeit etwa 2—3), Eisessig; sehr wenig oder überhaupt nicht in Aceton, Benzol, Essigester, Chloroform, Äther, Petroläther.

Reduktion: Da 3-Äthyl-allantoin noch nicht bekannt war, wurde die Stellung des Äthyls durch Reduktion mit rauchender Jodwasserstoffsäure bestimmt. Aus 1 g wurde 0.35 g 3-Äthyl-hydantoin erhalten. Schmp. 101—102° (k. Th.).

1.3-Dimethyl-allantoin aus 1.3-Dimethyl-harnsäureglykol-  
dimethyläther und aus 7.9-Dimethyl-harnsäureglykol-  
dimethyläther.

Das bis jetzt noch nicht beschriebene 1.3-Dimethyl-allantoin wurde aus den Glykoläthern der beiden Dimethylharnsäuren erhalten, die die Methylene im selben Ringe tragen. Die Ausbeute war wesentlich besser, als von 7.9-Dimethyl-harnsäureglykoläther ausgegangen wurde.

Durch 4-stündiges Kochen wurde eine Lösung von 1.5 g 1.3-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>2)</sup> umgesetzt. Beim Eindunsten der eingekochten Lösung im Vakuumexsiccator entstand eine glasige Masse, die beim Verreiben mit etwas Alkohol und Äther 0.3 g Krystalle lieferte. Umkrystallisieren aus Alkohol gab vierseitige Prismen; aus Wasser kamen flache, vierseitige Doppelpyramiden mit abgestumpften Spitzen. Schmp. 214° (k. Th.) zu klarer Schmelze; einige Grade vorher begann leichtes Sintern.

<sup>1)</sup> H. Biltz, K. Marwitzky und M. Heyn, A. 423, 151 [1921].

<sup>2)</sup> H. Biltz und K. Strafe, A. 413, 162 [1916].

0.1031 g Sbst.: 0.1452 g CO<sub>2</sub>, 0.0474 g H<sub>2</sub>O. — 0.1054 g Sbst.: 27.8 ccm N (17°, 749 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 38.7, H 5.4, N 30.1.

Gef. » 38.4, » 5.1, » 30.1.

Der Stoff löste sich sehr reichlich in Wasser; weniger in Alkohol (Löslichkeit etwa 3), Methylalkohol, Eisessig; sehr wenig in Aceton, Petroläther; und kaum in Benzol, Chloroform, Äther. Die wäßrige Lösung neigt zur Übersättigung.

Dasselbe 1.3-Dimethyl-allantoin entstand, als 7.9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>1)</sup> umgesetzt wurde. Aus 2 g wurde 1.1 g erhalten. Das Präparat war mit dem eben beschriebenen in jeder Beziehung gleich.

Reduktion: 1 g 1.3-Dimethyl-allantoin wurde mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure auf dem Wasserbade reduziert, und die Lösung in der früher beschriebenen Weise<sup>2)</sup> aufgearbeitet. Es wurde 0.45 g 1.3-Dimethyl-hydantoin erhalten; d. h. 60 % der berechneten Menge. Schmp. 44—45°. Ebenso schmolz ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate. Als Nebenprodukt der Reduktion entstand Harnstoff, der als Nitrat (0.4 g) gefaßt wurde.

Eine kristallographisch-optische Beschreibung des aus Wasser umkrystallisierten 1.3-Dimethyl-allantoin verdanken wir Hrn. Dr. S. Riedel. Er berichtete:

Krystallform: Triklin, pinakoidal.

Achsenverhältnis: a:b:c = 2.398:1:1.306.

Winkel der Achsen und Achsenebenen im vorderen, oberen, rechten Oktanten:

$\alpha = 89^\circ 7'$	A = 89° 45'
$\beta = 94^\circ 5'$	B = 94° 0'
$\gamma = 98^\circ 58'$	C = 98° 55'.

Beobachtete Formen: c {001}, a {100}, b {010}, m {110}, n {110}, q {101}, q {011}.

Winkeltabelle.

	berechnet	gemessen
a:c = (100):(001)	—	*86° 0'
a:q = (100):(101)	64° 24'	64° 24'
q:c = (101):(001)	—	*29° 36'
b:c = (010):(001)	—	*90° 15'
b:q = (010):(011)	—	*37° 5'
q:c = (011):(001)	52° 40'	52° 42'
a:b = (100):(010)	—	*81° 5'
a:m = (100):(110)	59° 52'	
m:b = (110):(010)	21° 13'	
a:n = (100):(110)	75° 5'	75° 1'
u:b = (110):(010)	23° 50'	23° 54'

<sup>1)</sup> H. Biltz und H. Bülow, A. 423, 168 [1921].

<sup>2)</sup> H. Biltz und M. Heyn, B. 45, 1670 [1912].

### 3.8-Dimethyl-allantoin aus 1.7-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther.

Eine wäßrige Lösung von 1 g 1.7-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>1)</sup> wurde 4 Stdn. gekocht. Die dabei durch Einkochen schließlich eingeengte Lösung gab bei weiterem Einengen im Exsiccator 0.5 g 3.8-Dimethyl-allantoin<sup>2)</sup>. Umkrystallisiert wurde aus Wasser, wobei derbe Prismen, meist mit dachförmigem Ende, kamen. Schmp. 222—223° (k. Th.) unter Gelbfärbung und schwachem Aufschäumen; ein Gemisch mit dem früheren Präparate verhielt sich ebenso.

0.1035 g Sbst.: 27.2 ccm N (15°, 754 mm).

$C_6H_{10}O_2N_4$ . Ber. N 30.1. Gef. N 30.5.

Unser Präparat gab bei Reduktion mit Jodwasserstoff im Einklange mit den früheren Erfahrungen 3-Methyl-hydantoin; und zwar 0.2 g aus 0.5 g, Schmp. 184° (k. Th.).

### Verhalten des 3.9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläthers.

Nach den bisherigen Erfahrungen hätten sich die Glykoläther der 1.7-Dimethyl-harnsäure und der 3.9-Dimethyl-harnsäure entsprechend verhalten können. Der Versuch zeigte aber, daß 3.9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther nicht in 1.6-Dimethyl-allantoin übergeht; er erwies sich als beständiger und erlitt schließlich andersartige Zersetzung.

Eine wäßrige Lösung von 2.5 g 3.9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>3)</sup> wurde 4 Stdn. gekocht. Beim Einengen war deutlich Methylamin zu riechen: ein Zeichen für Kaffolidabbau. Aus der Lösung wurde 0.9 g unverändertes Ausgangsmaterial zurück-erhalten. Zu seiner Charakterisierung wurde 1 g mit Jodwasserstoff reduziert; dabei entstand 0.5 g 1.9-Dimethyl-pseudoharnsäure, Schmp. 252° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Bräunung; alles im Einklange mit den Erfahrungen von Hrn. Krzikalla.

Die Umwandlung in ein Allantoin glückte auch nicht, als eine wäßrige Lösung von 3.9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther im Rohre 12 Stdn. im Wasserbade erhitzt wurde. Als eine weitere Probe von 1.5 g mit Wasser im Rohre 4 Stdn. durch ein Kochsalzbad auf 103—104° erhitzt wurde, war wieder reichlich Methylamin wahrzunehmen; und aus der Lösung wurde 0.3 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

<sup>1)</sup> H. Biltz und P. Damm, A. 413, 145 [1916].

<sup>2)</sup> H. Biltz, M. Heyn und M. Bergius, A. 413, 83 [1916].

<sup>3)</sup> H. Biltz und H. Krzikalla, A. 423, 265 [1921].

## Verhalten der 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-dialkyläther.

Anders als die bisher besprochenen Glykoläther verhielten sich die Glykoläther der 3.7-Dimethyl-harnsäure. Sie erfuhren beim Kochen ihrer wäßrigen Lösungen einfach Verseifung zu den entsprechenden Halbäthern. Dieser eigenartige Umsetzungsverlauf hängt offenbar mit der bemerkenswert hohen Beständigkeit dieser Halbäther <sup>1)</sup> zusammen, durch die ihr Entstehen bei sehr verschiedenen Bedingungen ermöglicht wird.

Eine wäßrige Lösung von 10 g 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther wurde 4 Stdn. gekocht. Durch Einengen und Aufarbeiten der Mutterlauge wurden 7.3 g 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther erhalten.

0.1005 g Sbst.: 0.1459 g CO<sub>2</sub>, 0.0458 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 39.3, H 5.0.

Gef. > 39.6, > 5.1.

Unser Präparat schmolz bei 242—243° (k. Th.) ohne Zersetzung; der früher angegebene <sup>2)</sup> Schmp. 247—248° wurde auch durch mehrfaches Umkrystallisieren nicht erreicht. Daß aber der genannte Halbäther vorlag, zeigte die Reduktion mit Jodwasserstoff, bei der aus 0.5 g 0.2 g 1-Methyl-hydantoin erhalten wurde. Und ferner die Methylierung zu 3.7.9-Trimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther, die sich mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung glatt durchführen ließ; Ausbeute 1.4 g aus 2 g. Das erhaltene Präparat schmolz ebenso wie sein Gemisch mit einem Vergleichspräparate <sup>3)</sup> bei 185°, enthielt 22.1% N (ber. 21.7%) und ließ sich mit Jodwasserstoff zu 1.3-Dimethyl-hydantoin (0.5 g aus 1.5 g) und Methylharnstoff (0.4 g) reduzieren.

Ebenso wie der Dimethyläther verhielt sich der 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-diäthyläther. Aus 2 g wurden durch 4-stündiges Kochen seiner wäßrigen Lösung 1.4 g 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol-äthylhalbäther als glänzende Blättchen vom Schmp. 228—229° (k. Th.) erhalten. Ber. N 21.7. Gef. N 21.6. Reduktion mit Jodwasserstoff lieferte die Hälfte der angewendeten Menge 1-Methyl-hydantoin; Methylierung mit Dimethylsulfat führte 1 g in 0.7 g 3.7.9-Trimethyl-harnsäureglykol-äthylhalbäther vom Schmp. 176° (k. Th.) über.

## Verhalten der Tri- und Tetramethyl-harnsäureglykol-äther.

Die Glykoläther der 3.7.9-Trimethyl-harnsäure sind noch nicht bekannt. Versuche mit den neuerdings beschriebenen Glykoläthern

<sup>1)</sup> Vergl. H. Biltz und P. Damm, A. 406, 43 [1914].

<sup>2)</sup> H. Biltz und P. Damm, A. 406, 50 [1914].

<sup>3)</sup> H. Biltz und P. Damm, A. 413, 194 [1916].

der 1.7.9-Trimethyl-harnsäure<sup>1)</sup> wurden unterlassen, da nach dem bekannten Verhalten dieser Stoffe Abbau zu Trimethyl-kaffolid (Allocaffein) mit Sicherheit zu erwarten war. Der von uns vor kurzem beschriebene 1.3.9-Trimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>2)</sup> lag nicht in ausreichender Menge vor. Wir begnügten uns deshalb mit einem Studium der Glykoläther der 1.3.7-Trimethyl-harnsäure.

1.3.7-Trimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther veränderte sich bei 4-stündigem Kochen seiner wäßrigen Lösung nicht. Er wurde größtenteils zurückerhalten und durch seine Reduktion mit Jodwasserstoff zu 1.3.7-Trimethyl-harnsäure als unverändert erwiesen. Ebenso war das Ergebnis, als die Lösung im Rohre 4 Stdn. auf etwa 103° erhitzt wurde.

Auch Tetramethyl-harnsäureglykol-dimethyläther<sup>3)</sup> veränderte sich bei vierstündigem Kochen seiner wäßrigen Lösung nicht.

### Verhalten einiger Harnsäureglykole.

Nach den eben mitgeteilten Erfahrungen interessierte es, das Verhalten der Harnsäureglykole beim Kochen ihrer wäßrigen Lösungen kennen zu lernen. Ihre nahe Beziehung zu den Glykoläthern ließ es nicht ausgeschlossen erscheinen, daß sich wenigstens einige von ihnen gleich verhielten. Das war aber nicht der Fall. Eine Überführung in ein Allantoin gelang bei keinem der zur Prüfung herangezogenen Glykole. Vielmehr wurde regelmäßig Ammoniak oder Methylamin abgegeben; und zwar Methylamin, wenn in Stellung 3 ein Methyl stand. Daraus ist zu folgern, daß die Harnsäureglykole einfach den bekannten Kaffolidabbau<sup>4)</sup> erleiden. Harnsäureglykole verhalten sich gegen heißes Wasser somit ebenso wie gegen Laugen. Vom Verhalten gegen Laugen wissen wir, daß Harnsäureglykol damit Kaffolid gibt<sup>5)</sup> und daß 9-Methyl-harnsäureglykol, ebenso wie 3.9-Dimethyl-harnsäureglykol, zu 3-Methylkaffolid führen<sup>6)</sup>. Da die Kaffolide mit kochendem Wasser in 5-Oxyhydantoylamide übergehen, waren diese bei unseren Versuchen als Produkte zu erwarten. In der Tat konnte aus der verkochten Lösung des 3.7-Dimethyl-harnsäureglykols 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid, das bekanntlich leicht aus 1-Methyl-kaffolid entsteht<sup>7)</sup>, reichlich herausgearbeitet werden.

<sup>1)</sup> H. Biltz und H. Krzikalla, A. 423, 181—183 [1921].

<sup>2)</sup> H. Biltz und Fr. Max, B. 53, 2340 [1920].

<sup>3)</sup> H. Biltz und K. Strufe, A. 413, 200 [1916].

<sup>4)</sup> H. Biltz, B. 43, 1589 [1910].

<sup>5)</sup> H. Biltz und M. Heyn, A. 413, 56 [1916].

<sup>6)</sup> H. Biltz und H. Krzikalla, A. 423, 277 [1921].

<sup>7)</sup> H. Biltz und E. Topp, B. 44, 1531 [1911].

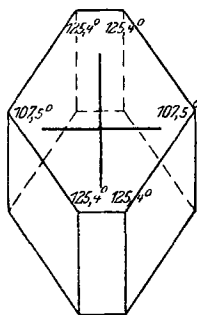
Beim Kochen einer wäßrigen Lösung von Harnsäureglykol wurde Ammoniak abgespalten. Nach etwa einer Stunde bräunte sich die Lösung. Durch Eindampfen im Vakuumexsiccator wurde eine schmierige, braune Masse erhalten, aus der Allantoin nicht herauszuarbeiten war. Ebenso verhielt sich 9-Methyl-harnsäureglykol.

Als eine wäßrige Lösung von 10 g 3.7-Dimethyl-harnsäureglykol<sup>1)</sup> gekocht wurde, entwich Methylamin, das als solches und als frei von Ammoniak erwiesen wurde. Beim Einengen, zuletzt im Vakuumexsiccator, hinterblieb eine braune, glasige Masse, die beim Verreiben mit etwas Alkohol und Äther teilweise fest wurde. Sie wurde mit 20 ccm Alkohol aufgenommen. Aus dieser Lösung kristallisierte langsam 1.4 g 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid als derbe, meist sechsseitige Tafeln, die bei 203—204° (k. Th.) unter Aufschäumen und schwacher Gelbfärbung schmolzen.

0.1007 g Sbst.: 21.4 ccm N (17°, 749 mm).

$C_5H_7O_4N_3$ . Ber. N 24.3. Gef. N 24.3.

Eine Beschreibung der Krystalle verdanken wir Hrn. Prof. Dr. Beutell:



Die kleinen Krystalle sind ziemlich dick und gedrungen. Unter der Lupe erscheinen sie modellähnlich monoklin ausgebildet. Neben einer Tafelfläche herrscht eine Fläche senkrecht zur Symmetrieebene und ein Prisma vor, welche mit der Tafelfläche schiefe Winkel bilden. Die ebenen Winkel betragen bei Messungen im Mikroskope 107,5° und 125,4°. Die Auslöschung ist symmetrisch. Die Krystalle zeigen durchweg nur das Weiß der höheren Ordnung. Nach ihrer Ausbildung scheinen sie monoklin zu sein.

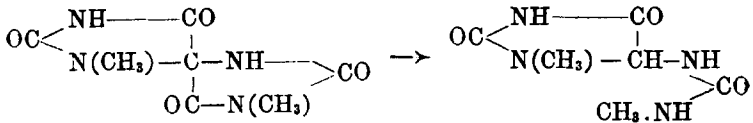
Oxydation lieferte in Bestätigung der Formel bei guter Ausbeute Methyl-parabansäure. 0.5 g wurde mit 0.5 g Kaliumpyrochromat, 0.7 g konz. Schwefelsäure und 5 ccm Wasser 2 Stdn. gelind gekocht. Durch Ausäthern ließ sich der Lösung 0.25 g Methyl-parabansäure (ber. 0.37 g) entziehen; Schmp. 152—153° (k. Th.); ebenso schmolz ein Gemisch mit reiner Methyl-parabansäure.

### 1.8-Dimethyl-allantoin.

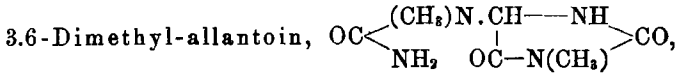
Das noch nicht bekannte 1.8-Dimethyl-allantoin konnte durch Aufspaltung des neuerdings beschriebenen 1.7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin<sup>2)</sup> erhalten werden.

<sup>1)</sup> H. Biltz und E. Topp, B. 44, 1525 [1911].

<sup>2)</sup> H. Biltz und H. Krzikalla, A. 423, 279 [1921].



Das unsymmetrische *spiro*-Dihydantoin hätte auch im linken Kern unter Verlust des in 4 stehenden Kohlenstoffs aufspalten können. Dabei hätte sich das ebenfalls noch nicht bekannte



bilden können. Und diese Aufspaltung erschien sogar wahrscheinlicher, weil 1.3.9-Trimethyl-*spiro*-dihydantoin (Hypo-kaffein) neben dem nicht methylierten Stickstoffatome aufspaltet und 1.3.6-Trimethylallantoin liefert<sup>1)</sup>. Da die Reduktion unseres Präparats aber zu 1-Methyl-hydantoin führte, muß das Methyl im Kern ebenfalls in Stellung 1 stehen. Und damit erscheint die Formel eines 1.8-Dimethyl-allantoins bewiesen.

Eine heiße Lösung von 2 g 1.7-Dimethyl-*spiro*-dihydantoin in 20 ccm Wasser wurde mit 6 g basischer Bleiacetat-Lösung<sup>2)</sup> 2 Stdn. im lebhaft siedenden Wasserbade erhitzt. Bald schied sich Bleicarbonat ab. Das Filtrat wurde durch Schwefelwasserstoff von Blei befreit, und das nun erhaltene Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Der klare, zähe Rückstand wurde beim Verreiben mit etwas Alkohol krystallinisch. Ausbeute 1.2 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurden derbe Krystalle von sechseckigem Umriss erhalten. Schmp. 220—223° (k. Th.), unter Entwicklung von Blasen und Gelbfärbung.

0.1017 g Sbst.: 26.9 ccm N (17°, 752 mm). — 0.1021 g Sbst.: 26.7 ccm N (15°, 750 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 30.1. Gef. N 30.4, 30.2.

Der Stoff löste sich gut in Wasser; weniger in Eisessig; und kaum oder gar nicht in den anderen üblichen Lösungsmitteln.

Reduktion: Aus 1 g Dimethyl-allantoin wurde mit rauchender Jodwasserstoffsäure bei Wasserbadtemperatur 0.45 g 1-Methyl-hydantoin erhalten. Es schmolz, ebenso wie sein Gemisch mit einem Vergleichspräparate bei 158—159° (k. Th.). Dieser wichtige Versuch wurde zweimal mit gleichem Erfolge ausgeführt.

### 1.3.8-Trimethyl-allantoin.

(Nach Versuchen von Hrn. Dr. R. Robl.)

Die Methylierung von 1.8-Dimethyl-allantoin zu 1.3.8-Trimethylallantoin bereitete besondere Schwierigkeiten und gelang zunächst

<sup>1)</sup> H. Biltz, B. 44, 282 [1911].    <sup>2)</sup> E. Fischer, A. 215, 292 [1882].

nicht. Erst nach Abschluß unserer Untersuchungen hatte Hr. Dr. Robl, der auf unsere Bitte die Versuche freundlichst fortsetzte, Erfolg. Er stellte fest, daß Diazo-methan nur sehr langsam auf das 1.8-Dimethyl-allantoin einwirkt, daß die Methylierung sich aber bei genügend langer Einwirkung befriedigend durchführen läßt. Wie die Reduktion des Produkts zu 1.3-Dimethyl-hydantoin lehrte, ist ein neues Methyl in das Ringsystem des Allantoins getreten, also an Stelle 3. Damit ist ein weiterer, erwünschter Beweis dafür geschaffen, daß das im vorigen beschriebene 1.8-Dimethyl-allantoin wirklich die ihm zugewiesene Formel besitzt.

In einem Erlenmeyer-Kölbchen wurde 0.5 g fein gepulvertes 1.8-Dimethyl-allantoin mit ätherischer Diazo-methan-Lösung, die aus 5 ccm Nitroso-methylurethan bereitet war, übergossen. Nur langsam erfolgte Umsetzung. Als die Lösung nach etwa 2 Tagen entfärbt war, wurde die Hauptmenge Äther weggedunstet, neue Diazo-methan-Lösung zugegeben, und das je nach Entfärbung noch zweimal wiederholt, bis nach etwa 14 Tagen keine Umsetzung mehr erfolgte. Die Probe war nicht in Lösung gegangen. Durch Absaugen wurde 0.5 g Rohprodukt vom Schmp. 140° erhalten.

Dieses Rohprodukt wurde mit 40 ccm Essigester aufgenommen. Dabei blieb etwa 0.1 g 1.8-Dimethyl-allantoin zurück, das — ebenso wie sein Gemisch mit reinem 1.8-Dimethyl-allantoin — bei 220—223° (k. Th.) unter Zersetzung schmolz. Aus dem eingengten Filtrate schied sich beim Anreiben der Gefäßwandung 0.3 g Krystalle vom Schmp. 145° ab. Bei nochmaligem Umkrystallisieren aus 20 ccm Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 152° (k. Th.); Sintern von 149° ab. Ausbeute 0.2 g. Schmale, flache Prismen.

0.1119 g Sbst.: 0.1732 g CO<sub>2</sub>, 0.0560 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 42.0, H 6.0.

Gef. » 42.2, » 5.6.

Reduktion: 0.2 g wurde mit 3 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure auf siedendem Wasserbade unter gelegentlicher Zugabe eines Kryställchens Phosphoniumjodid reduziert. Nach beendigter Reduktion wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit 10 ccm Wasser aufgenommen, und die Lösung durch Bleioxyd und etwas Bleicarbonat ausgefällt. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff von Blei befreit, wieder eingedampft, und der Rückstand durch mehrfaches Abrauchen mit entwässertem Alkohol völlig vom Wasser befreit. Nun wurde mit Benzol ausgekocht. Der Abdampfungsrückstand des Filtrats wurde aus Äther krystallisiert. Es kamen die uns bekannten flachen, spießigen Nadeln des 1.3-Di-



methyl-hydantoin, Schmp. 39°; ein Gemisch mit reinem 1.3-Dimethyl-hydantoin schmolz bei 41°.

#### Über die Bildung von Allantoin aus Harnsäureglykol-dimethyläther mit Lauge.

2 g Harnsäureglykol-dimethyläther löste sich bei Zimmertemperatur leicht in einer Lösung von 2 g Kali in 20 ccm Wasser. Die Lösung wurde alsbald mit Essigsäure angesäuert und auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Ausbeute 0.8 g Allantoin; ber. 1.4 g. Schmp. 232—233° (k. Th.) unter Zersetzung.

Folgender Versuch lehrt, daß für die Allantoin-Bildung aus dem Glykoläther ein Erwärmen nicht erforderlich ist. Eine in der eben beschriebenen Weise aus 2 g Harnsäureglykol-dimethyläther, 2 g Kali und 20 ccm Wasser bereitete Lösung wurde im Vakuumexsiccator eingedunstet. Der schmierige Rückstand lieferte beim Ansäuern mit Essigsäure ebenfalls Allantoin.

Ein Versuch, die als Zwischenprodukt angenommene Oxy-acetylendiurein-carbonsäure zu Acetylendiurein zu reduzieren, führte nicht zum Ziele. Ein Gemisch von 0.5 g Harnsäureglykol-dimethyläther und 30 ccm Wasser wurde unter Schütteln nach und nach mit 5 g Natriumamalgam versetzt. Die klare Lösung wurde mit Essigsäure angesäuert. Dabei schied sich 0.05 g Harnsäure aus. Das Filtrat lieferte beim Einengen 0.15 g Allantoin. Ein Teil des Glykoläthers ist also in bekannter Weise unmittelbar reduziert worden; der Rest wurde durch die gebildete Lauge in Allantoin übergeführt.

#### Bildung von Allantoin aus Harnsäure bei Zimmertemperatur.

Folgende Versuche, die wir Hrn. Dr. Robl verdanken, lehren, daß sich Allantoin auch aus Harnsäure bei Zimmertemperatur bilden kann.

Eine Lösung von 20 g Harnsäure und 3 Mol. Kaliumhydroxyd in 250 ccm Wasser wurde bei Zimmertemperatur durch zweimonatliches Durchleiten von Luft oxydiert. Beim Ansäuern schied sich jetzt keine Harnsäure mehr ab. Nun wurde mit Essigsäure angesäuert, worauf sich in einigen Stunden 3.7 g oxonsaures Kalium<sup>1)</sup> abschieden. Bei weiterem Stehenlassen krystallisierte in 2 Tagen 4.6 g Allantoin aus. Bei anderen, in gleicher Weise angestellten Versuchen wurden aus 15 g Harnsäure 3.6 bzw. 3.5 g oxonsaures Kalium und 3.0 bzw. 3.6 g Allantoin erhalten.

<sup>1)</sup> H. Biltz und R. Robl, B. 53, 1974 [1920].

Auch für die Darstellung von Uroxansäure<sup>1)</sup> ist es gleichgültig, ob die alkalische Lösung bei erhöhter oder bei Zimmertemperatur eingeeengt wird. Im ersteren Fall erhielten wir aus 10 g Harnsäure 4.1, im zweiten 4.3 g uroxansaures Kalium.

Über die Kohlensäure-Abgabe bei der Allantoin-Bildung.

20 g Harnsäure wurden in 300 ccm Wasser durch vorsichtige Zugabe der erforderlichen Menge Natronlauge gelöst. Unter Kühlung mit kaltem Wasser wurden nach und nach 12.5 g Kaliumpermanganat in konz. wäßriger Lösung hinzugegeben. Das farblose Filtrat wurde mit Essigsäure angesäuert, und alle freie Kohlensäure durch einen mit Bariumhydroxydlösung gewaschenen Luftstrom entfernt. Nach 2 Stdn. entwich kein Kohlendioxyd mehr. Nun wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingeeengt, wobei zwischen Vorlage und Saugpumpe eine Flasche mit Bariumhydroxydlösung eingeschaltet war. Ihr Inhalt blieb klar, wodurch bewiesen ist, daß schon beim Ansäuern — jedenfalls nicht später — alle Kohlensäure, die bei der Allantoinbildung frei wird, abgegeben worden ist. Aus der eingeeengten Lösung krystallisierten 11 g Allantoin, also fast die übliche Ausbeute.

Wenn Allantoin dargestellt werden soll, wird die Oxydationslauge der Harnsäure gewöhnlich mit Essigsäure angesäuert. Auch Kohlensäure erfüllt den gleichen Zweck, wie ein in den eben angeführten Verhältnissen durchgeführter Versuch zeigte. Statt mit Essigsäure wurde mit Kohlensäure angesäuert, und die Lösung unter weiterem Einleiten von Kohlendioxyd eingeeengt. Es krystallisierte 10.5 g Allantoin aus. Entsprechendes beobachtete auch Behrend.

Methylierung von 1.6-Dimethyl-allantoin mit Diazo-methan.

Ätherische Diazo-methan-Lösung wirkte auf 1.6-Dimethyl-allantoin lebhaft ein. Nach Beendigung der Umsetzung wurde die Lösung eingedampft, und der krystallisierte Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. In guter Ausbeute wurde 1.3.6-Trimethyl-allantoin erhalten. Schmp. 197° (k. Th.) ohne Zersetzung; etwas vorher setzte Sintern ein. Der Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparate lag ebenso.

Breslau, Chemisches Institut der Universität.

---

<sup>1)</sup> H. Biltz und R. Robl, B. 53, 1951 [1920].