

Diese Erfahrungen zeigen, daß der Umsetzungsverlauf kompliziert ist. Schon bei einer verhältnismäßig niedrigen, unterhalb des Schmelzpunktes von Phenyl-harnstoff liegenden Temperatur erleidet dieser in Gegenwart von Methylisocyanat Spaltungen; und es folgen Umsetzungen dieser Spaltstücke mit den vorhandenen Stoffen, wie entsprechende Spaltungen von Davis und Underwood³⁾ untersucht sind.

Im Anschlusse wurde in der oben beschriebenen Weise Phenylisocyanat auf Äthyl-harnstoff zur Einwirkung gebracht. Das Umsetzungsprodukt war in organischen Lösungsmitteln sehr löslich, in Wasser wenig löslich und konnte nicht krystallinisch erhalten werden. Auch hier zeigte sich die Neigung zu Spaltungen und Nebenreaktionen.

Breslau, Chemisches Institut der Universität.

401. **Heinrich Biltz und Ernst Peukert: 3-Äthyl-harnsäure und 3-Äthyl-xanthin.**

(Eingegangen am 24. Juli 1925.)

Bei Untersuchung der 3-Methyl-harnsäure hatte sich ergeben, daß von ihr nach sonst bewährten Methoden nur auffallend wenig nahestehende Abkömmlinge zu gewinnen waren; weder das Glykol, noch die Glykol-dialkyläther noch 5(4)-Alkoxy-isoharnsäure-Verbindungen. Erhalten wurde nur die 3-Methyl-5(4)-chlor-isoharnsäure und die 3-Methyl-harnsäureglykol-halbäther¹⁾. Um festzustellen, ob das mit der Stellung des Alkyls in 3 zusammenhängt, haben wir jetzt die homologe 3-Äthyl-harnsäure bereitet und in gleicher Weise geprüft.

3-Äthyl-harnsäure ist zuerst von Biilmann und Bjerrum²⁾ hergestellt worden, einmal durch Äthylieren von Harnsäure und dann synthetisch nach Behrend. In beiden Fällen war die Ausbeute gering, so daß es aussichtslos erschien, die für unsere Zwecke erforderliche Menge in gleicher Weise zu gewinnen. Nach den ausgezeichneten Erfahrungen, die wir mit Traubes Synthese gemacht hatten³⁾, haben wir nun die 3-Äthyl-harnsäure auf diesem Wege bereitet.

Eine eingehende Prüfung lehrte, daß von 3-Äthyl-harnsäure nur die gleichen Verbindungstypen abzuleiten waren wie von der 3-Methyl-harnsäure; die gewonnenen Halbäther und die Chlorisoverbindung ähneln den entsprechenden Verbindungen der 3-Methyl-harnsäure weitgehend. Mit Diazo-methan wurde die bereits bekannte 3-Äthyl-1.7.9-trimethyl-harnsäure erhalten.

Nach bekannten Methoden wurde 3-Äthyl-harnsäure in 3-Äthyl-8-chlor-xanthin, und dieses in 3-Äthyl-xanthin und in 3-Äthyl-8-thioharnsäure übergeführt. Mit Dimethylsulfat wurde 3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-chlor-xanthin und daraus 3-Äthyl-1.7-dimethyl-xanthin und 3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-thio-harnsäure erhalten. 3-Äthyl-chlor-

³⁾ T. L. Davis, H. W. Underwood, Am. Soc. **44**, 2595 [1922].

¹⁾ H. Biltz, M. Heyn, A. **413**, 115 [1916]; B. **52**, 771—773 [1919].

²⁾ E. Biilmann, J. Bjerrum, B. **50**, 844 [1917].

³⁾ H. Biltz, M. Heyn, B. **52**, 768 [1919].

xanthin ließ sich mit Bromäthyl zu einem Diäthyl-chlor-xanthin äthylisieren, das zu 3,7-Diäthyl-harnsäure⁴⁾ umgesetzt wurde und die Äthyle also in den gleichen Stellen 3,7 enthält. Das Diäthyl-chlor-xanthin ließ sich zum 3,7-Diäthyl-xanthin reduzieren.

Beschreibung der Versuche.

ω-Cyanacetyl-*ω*'-äthyl-harnstoff.

Die Ausgangsmaterialien, Cyan-essigsäure und Äthyl-harnstoff, wurden durch mehrtägiges Aufbewahren im Vakuum-Exsiccator sorgfältig getrocknet; das Essigsäure-anhydrid wurde durch Destillation gereinigt. Ein Gemisch von 10 g Äthyl-harnstoff, 10 g Cyan-essigsäure und 20 g Essigsäure-anhydrid⁵⁾ wurde unter Abschluß durch ein Chlorcalcium-Rohr im Erlenmeyer-Kolben mittels Wasserbades auf 75° erwärmt. Die anfangs klare Lösung ging in 1½ Stdn. in einen dicken Brei über. Nach einer weiteren ½ Stde. wurde mit Eiswasser gekühlt. Die feste Masse (13 g) wurde zerrieben, abgesogen und mit Äther gewaschen. Aus dem Filtrate wurden noch 4–5 g erhalten durch Abdunsten des Äthers, mehrfaches Abrauchen mit je 20 ccm Wasser auf dem Wasserbade bei Unterdruck und Absaugen des kaum mehr nach Essigsäure-anhydrid riechenden Rückstandes und Waschen mit Äther. Durch Umkrystallisieren des Rohproduktes aus 300 ccm siedenden Wassers wurden 16 g reiner Cyanacetyl-äthyl-harnstoff erhalten. Nach der gleichen Vorschrift ließen sich auch größere Mengen, z. B. 30 g, bei entsprechender Ausbeute verarbeiten. Farblose Prismen, die oft parallel verwachsen sind. Schmp. 167° (k. Th.⁶⁾, ohne Zersetzung).

0.1064 g Sbst.: 0.1816 g CO₂, 0.0570 g H₂O. — 0.0869 g Sbst.: 20.6 ccm N (19°, 750 mm)⁷⁾.

C₈H₉O₂N₃. Ber. C 46.4, H 5.8, N 27.1. Gef. C 46.5, H 6.0, N 26.9.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser wenig, in siedendem mit der ungefähren Löslichkeit 6; mäßig in heißem, sehr wenig in kaltem Alkohol; sehr wenig in Essigester, Benzol, Aceton; nicht in Äther, Petroläther.

1-Äthyl-6-amino-uracil.

Die Umlagerung des Cyanacetyl-äthyl-harnstoffs zum monocyclischen Isomeren gelang auf die in der Literatur angegebenen Weisen⁸⁾ nur unvollkommen. Schließlich erwies sich Ammoniak als geeignetes Umlagerungsmittel.

In einem ½-l-Erlenmeyer-Kolben wurden 10 g gepulverter Cyanacetyl-äthyl-harnstoff, der nicht umkrystallisiert zu sein brauchte, mit 50 ccm 2-n. Ammoniaklösung durchgeschüttelt und dann in einem siedenden Wasserbade erwärmt. Wenn freies Ammoniak nicht mehr zu riechen war, wurden 2 ccm konz. Ammoniaklösung hinzugegeben und das wiederholt, bis der Ammoniakgeruch blieb. Die Umlagerung erfolgte, ohne daß alles in Lösung ging, in 3–5 Stunden. Man verfolgt den Verlauf unter dem Mikroskope, wobei man erkennt, daß die nadelförmigen Prismen nach und nach verschwinden und statt ihrer derbe Krystalle mit meist achteckigem Umriß auftreten. Da

⁴⁾ H. Biltz, K. Sedlatschek, B. 57, 179 [1924].

⁵⁾ vergl. Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer u. Co. D. R. P. 175415. C. 1906, II 1590.

⁶⁾ = kurzes Thermometer.

⁷⁾ Der Stickstoff wurde bei allen Analysen dieser Arbeit über 33-proz. Kalilauge abgelesen.

⁸⁾ W. Traube, B. 33, 3044 [1900], 46, 3843 [1913].

heißes Wasser das Ausgangsmaterial leicht, kaltes wenig löst, das Umsetzungsprodukt aber auch in heißem Wasser wenig löslich ist, kann man den Umsetzungsverlauf auch an einem Tropfen der klaren Lösung beurteilen, der auf ein Uhrglas gebracht wird: er erstarrt sofort zu einem Brei, wenn noch Cyanacetyl-äthyl-harnstoff vorhanden ist, bleibt aber klar oder trübt sich erst langsam und schwach, wenn die Umlagerung beendet ist. Nun wurde mit Eiswasser gekühlt, abgesogen und mit Äther gewaschen. Ausbeute 6.5 g. Zers.-Pkt. 282° (k. Th.). Bemerkte sei, daß auf diese Weise die freie cyclische Verbindung, und nicht ein Ammoniumsalz erhalten wird. Zur völligen Reinigung, die für eine Weiterverarbeitung des Präparates nicht erforderlich ist, kann aus viel Wasser umkrystallisiert werden.

0.1246 g Sbst.: 0.2119 g CO₂, 0.0668 g H₂O. — 0.1004 g Sbst.: 23.4 ccm N (18°, 757 mm).

C₈H₉O₂N₃. Ber. C 46.4, H 5.8, N 27.1. Gef. C 46.4, H 6.0, N 26.8.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser sehr wenig, in heißem mit der Löslichkeit etwa 2; sehr wenig in Alkohol; kaum in Essigester; und fast nicht in Aceton, Benzol, Äther, Petroläther.

1-Äthyl-5-nitroso-6-amino-uracil.

In ein Gemisch von 10 g gepulvertem 1-Äthyl-6-amino-uracil und einer Lösung von 5 g Natriumnitrit in 200 ccm heißem Wasser wurde bei 60° unter Umrühren innerhalb 1/2 Stde. 50 ccm 10-proz. Essigsäure getropft. Aus der sofort hellroten, bald prachtvoll rotvioletten Lösung krystallisierte das rotviolette Nitrosierungsprodukt als kleine Krystallnadeln aus. Währenddessen war ein schwacher Geruch nach Isonitril wahrnehmbar. Nach Kühlen mit Eiswasser wurde abgesogen und mit Äther gewaschen. Ausbeute 11 g, d. h. fast quantitativ. Umkrystallisiert wurde aus siedendem Wasser. Lange, vierseitige, spröde Prismen mit dachförmigen Enden. Zers.-Pkt. 249° (k. Th.). 0.0912 g Sbst.: 24.0 ccm N (19°, 756 mm). — C₈H₈O₃N₄. Ber. N 30.4. Gef. N 30.1.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser sehr wenig, in siedendem mit der Löslichkeit etwa 1; sehr wenig in Alkohol; kaum oder nicht in Essigester, Aceton, Benzol, Äther, Petroläther; leicht in Säuren und Laugen, in letzteren zu einer gelben Lösung.

Ammoniumsalz: 1 g wurde mit konz. Ammoniaklösung zum Kochen erhitzt, bis eine gelbe Lösung entstanden war. Dazu reichten etwa 8 ccm aus. Beim Kühlen mit Eiswasser kamen 0.5 g ziegelrote, sechsseitige Prismen mit schrägen, einander parallelen Endflächen. Ein im Vakuum-Exsiccator getrocknetes Präparat erwies sich bei mehrtägigem Stehen an der Luft als beständig; feuchte Präparate gingen in die Nitrosoverbindung über, was man an einem Gemische von einer Probe mit einem Tropfen Wasser unter dem Mikroskop schön beobachten kann: die Krystalle werden nach einigen Minuten trüb, und rotviolette Kryställchen wachsen aus ihnen heraus, bis schließlich alles umgesetzt ist. Zers.-Pkt. 255° (k. Th.).

0.1276 g Sbst.: 38.7 ccm N (20°, 745 mm). — C₈H₁₁O₃N₅. Ber. N 34.8. Gef. N 34.0.

Leicht löslich in Wasser, Alkohol; kaum oder nicht in Chloroform, Benzol, Äther, Petroläther.

1-Äthyl-5,6-diamino-uracil.

Die Reduktion gelingt nur dann gut, wenn umkrystallisierte Nitrosoverbindung und frisches, aus konz. Ammoniaklösung bereitetes Diammoniumsulfid verwendet werden. 10 g 1-Äthyl-5-nitroso-6-amino-uracil lösten sich in 100 ccm Ammoniumsulfid-Lösung beim Umschütteln zu mattgelbroter Lösung, aus der sich alsbald das eben beschriebene Ammoniumsalz abschied.

Bei $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen im Wasserbade auf 80° erfolgte Lösung, die Farbe wurde gelb, und etwas Schwefel schied sich ab. Länger zu erhitzen, erwies sich als nicht zweckmäßig, da die Ausbeute dabei sinkt. Beim Kühlen mit Eiswasser kamen glänzende, hellgelbe Kryställchen, die sich schnell zu Boden setzten. Zur weiteren Verarbeitung genügt das schwefel-haltige Rohprodukt. Da der Stoff durch Luft-Sauerstoff leicht zur Nitrosoverbindung zurückoxydiert wird, ist er bald zu verarbeiten. Ausbeute 7 g. Zur Analyse wurde er aus ausgekochtem Wasser umkrystallisiert. Kurze, gelbe Krystallsäulen von rhombischem Querschnitte mit rechtwinklig angesetzten Endflächen. Zers.-Pkt. 270° (k. Th.), nachdem von 250° ab langsam Dunkelfärbung begonnen hatte.

0.1047 g Sbst.: 0.1619 g CO_2 , 0.0565 g H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$. Ber. C 42.3, H 5.9. Gef. C 42.2, H 6.0.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser kaum, in kochendem mit der Löslichkeit etwa 0.8, wobei eine gelbe, nach Grün fluoreszierende Lösung entstand; kaum in Alkohol, Essigester, Benzol; nicht in Aceton, Äther, Petroläther. Säuren und Laugen lösten leicht.

1-Äthyl-6-amino-uracil-5-äthylurethan.

In eine Lösung von 5 g frischem Äthyl-diamino-uracil in 50 ccm 2-n. Salzsäure, die mit 11 g Chlor-ameisensäure-äthylester versetzt war, wurde unter kräftigem Umrühren innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. 100 ccm 2-n. Natronlauge getropft. Es schieden sich glänzende Blättchen ab. Nach einer weiteren halben Stunde Umrührens wurde abgesogen und das Filtrat stark eingeeengt, wobei ein weiterer Anteil auskrystallisierte. Ausbeute 6.5 g, d. h. 90% der berechneten. Umkrystallisiert wurde aus der 15-fachen Menge kochenden Wassers. Flach, öfter übereinander gelagerte, zugespitzte Prismen. Ein Schmelzpunkt war nicht festzustellen, weil oberhalb 150° Ringschluß zu 3-Äthyl-harnsäure erfolgt.

0.0931 g Sbst.: 0.1519 g CO_2 , 0.0494 g H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4$. Ber. C 44.6, H 5.8. Gef. C 44.5, H 5.9.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser wenig, in siedendem mit der Löslichkeit etwa 0.67; die wäßrige Lösung zeigte schwache Fluorescenz nach Grün. Sehr wenig löslich in Alkohol, Aceton; nicht in Äther, Petroläther, Benzol. Säuren und Laugen lösten leicht.

3-Äthyl-harnsäure.

Anteile von je 5 g wurden im 200-ccm-Erlenmeyer-Kolben, also in flacher Schicht, mittels des Ölbad, in das die Kolben tief eintauchten, 5 Stdn. auf $230-240^{\circ}$ erhitzt. Der kaum gefärbte Rückstand wurde aus siedendem Wasser, dem einige Tropfen Salzsäure und etwas Tierkohle zugesetzt waren, umkrystallisiert. Anscheinend monokline, flache, durch parallele Endflächen abgeschrägte Prismen, deren gegenüberliegende spitze Ecken durch weitere, kleine Flächen abgestumpft waren. Bei 360° erfolgte langsam Zersetzung und Schwärzung. Die Krystalle enthalten 1 Mol. Wasser, das bei 140° entweicht.

0.0880, 0.1123 g Sbst.: 0.1269, 0.1624 g CO_2 , 0.0379, 0.0494 g H_2O . — 0.1094 g Sbst.: 24.6 ccm N (18° , 757 mm). — 2.8810 g Sbst. verloren bei 140° 0.2433 g H_2O .

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 39.2, H 4.7, N 26.2, H_2O 8.4.

Gef. „ 39.3, 39.4, „ 4.8, 4.9, „ 25.9, „ 8.4.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser sehr wenig, in heißem mit der Löslichkeit etwa 0,5; löslich in Eisessig; kaum oder nicht in Alkohol, Essigester, Aceton, Chloroform, Äther, Petroläther.

Löslichkeit der 3-Äthyl-harnsäure: Gemessen wurde in zweierlei Weise⁹⁾. Einmal wurde in 300 ccm siedendes Wasser fein gepulverte, entwässerte Äthyl-harnsäure in sehr kleinen Anteilen bis zur Sättigung eingetragen, d. h. bis ein minimaler Überschuss eine leichte, gleichmäßige Trübe erzeugt hatte. 278 g Lösung enthielten 1,45 g; 287 g enthielten 1,47 g. Löslichkeit: 1:192 und 1:195.

Da bei dieser einfacheren Arbeitsweise eine Übersättigung zu Irrtümern führen kann, wurde auch das genauere Verfahren angewendet. 4 g Äthyl-harnsäure und $\frac{1}{2}$ l reines Wasser wurden in einem ausgedämpften 1-l-Erlenmeyer-Kolben 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit einer angewärmten, mit siedendem Wasser gezeichneten Pipette mit Filteransatz je 100 ccm entnommen. Die Lösung wurde in einer Platinschale eingedampft, und der Rückstand 10 Min. bei 105° getrocknet. Dabei wurden 0,5884 g und 0,5961 g Äthyl-harnsäure-Monohydrat ausgewogen. Unter Berücksichtigung der Dichte von siedendheißem Wasser berechnen sich daraus für 1 g wasserfreie Äthyl-harnsäure die Wassermengen 1:194 und 1:191. Unter Berücksichtigung, daß die erste Bestimmungsreihe durch einen geringen Überschuss an Äthyl-harnsäure, die letzten Bestimmungen durch Auflösen von Glasbestandteilen einen geringen Plusfehler haben können, ist als Endergebnis die Löslichkeit 1:190 für entwässerte Äthyl-harnsäure anzusetzen.

Trotz des langen Weges kann 3-Äthyl-harnsäure in 2 Tagen hergestellt werden, wenn die Mutterlauge von der Darstellung des Cyanacetyl-äthyl-harnstoffs und des Urethans für spätere Verarbeitung beiseite gestellt werden. Am ersten Tage wird Cyanacetyl-äthyl-harnstoff (2 $\frac{1}{2}$ Stdn.), 1-Äthyl-6-amino-uracil (4—5 Stdn.) und die Nitroverbindung (1 Stde.) hergestellt; diese krystallisiert über Nacht im Eisschranke aus. Am zweiten Tage wird reduziert (1 Stde.), das Urethan bereitet (2 Stdn.) und dieses in 5 Stdn. zur Äthyl-harnsäure verbacken. So wurden die beträchtlichen Mengen, die für eine nähere Untersuchung der Umsetzungen nötig waren, gewonnen.

3-Äthyl-1.7.9-trimethyl-harnsäure.

Die Methylierung mit Diazo-methan erfolgte glatt. 0,3 g waren in 2 Tagen umgesetzt, ohne daß ersichtlich Lösung erfolgt wäre. Ausbeute 0,3 g. Umkrystallisiert wurde 2-mal aus Alkohol. Sehr gut ausgebildete Rhomboederchen. Schmilzt, ebenso wie ein Präparat von Max, das aus 1.7.9-Trimethyl-harnsäure mit Diazo-äthan gewonnen war¹⁰⁾, bei 240° (k. Th.) ohne Zersetzung. Bei höherer Temperatur erfolgt Sublimation. Auch die Löslichkeiten waren ebenso wie bei dem Maxschen Präparate.

0,0912 g Sbst.: 18,5 ccm N (19°, 758 mm). — C₁₀H₁₄O₃N₄. Ber. N 23,5. Gef. N 23,3.

Durch Abrauchen mit konz. Salzsäure auf dem Wasserbade ließ sich weder das in 9 stehende Methyl noch das Äthyl aus 3 entfernen¹¹⁾.

3-Äthyl-5(4)-chlor-isoharnsäure.

Zur Herstellung dieses sehr hygroskopischen Stoffes ist schnelles, sorgfältiges Arbeiten erforderlich. In ein Gemisch von 1 g feingepulverter, bei 140° entwässerter 3-Äthyl-harnsäure, 8 ccm Eisessig und 2 ccm Essigsäureanhydrid, die frisch destilliert waren, wurde unter Kühlung durch Eiswasser und Umschwenken lebhaft Chlor geleitet, bis in 2—3 Min. alles gelöst war. Unter weiterem Kühlen kamen beim Anreiben der Wandung kleine, farb-

⁹⁾ H. Biltz, M. Heyn, A. 413, 120 [1916]; B. 52, 783 [1919].

¹⁰⁾ H. Biltz, Fr. Max, B. 53, 2338 [1920].

¹¹⁾ vergl. H. Biltz, K. Sedlatschek, B. 57, 179, 182 [1924].

lose Kryställchen. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde abgesogen, mit etwas Eisessig und dann reichlich mit entwässertem Äther gewaschen und im Vakuum-Exsiccator getrocknet. Im Schmelzpunkts-Röhrchen wurde von 150° ab Rötung und weiterhin Dunkelfärbung beobachtet.

Die Analyse gelang, als eine Probe eben abgesogenes, ätherfeuchtes Präparat in ein gewogenes Schiffchen gebracht und nach Trocknung im Vakuum-Exsiccator gewogen wurde.

0.1205 g Sbst.: 0.1601 g CO_2 , 0.0355 g H_2O , 0.0187 g Cl.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl}$. Ber. C 36.4, H 3.1, Cl 15.4. Gef. C 36.2, H 3.3, Cl 15.5.

Gegen Wasser ist der Stoff außerordentlich unbeständig. Schon Spuren veranlassen Zerfließen und Zersetzung. Zur näheren Untersuchung der Umsetzung wurden 0.5 g in einem Schälchen offen über Nacht stengelassen. Der Sirup wurde mit Wasser aufgenommen und mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Äther-Auszug ließ keinen Rückstand: also war kein Kaffolid entstanden; ebensowenig, als die Chlorisoverbindung mit Eiswasser umgesetzt wurde. Dagegen ließen sich aus einer Lösung von 0.5 g in 3 ccm Wasser mit Schwefelwasserstoff 0.15 g Diäthyl-alloxantin¹²⁾ niederschlagen. Es wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert. Schmp. 209° (k. Th.). Mit Ferrosulfat und Ammoniak gab es Tiefschwarzblau-Färbung. Hieraus folgt, daß die Äthyl-chlor-isoharnsäure durch Wasser zu Harnstoff und Äthyl-alloxan umgesetzt ist.

Reduktion: 0.3 g 3-Äthyl-chlor-isoharnsäure wurden mit 5 ccm 10-proz. Kaliumjodid-Lösung übergossen. Sofort schied sich 3-Äthyl-harnsäure unter Freiwerden von Jod ab. Ausbeute 0.2 g.

3-Äthyl-harnsäureglykol-methylhalbäther.

0.5 g frisch bereitete Äthyl-chlor-isoharnsäure wurden mit 5 ccm entwässertem Methylalkohol, der durch eine Kältemischung gekühlt war, übergossen. Nach Eindunsten der Lösung im Vakuum-Exsiccator blieb eine klebrige Krystallmasse, die beim Verreiben mit 5 ccm eiskaltem Wasser 0.3 g Halbäther hinterließ. Umkrystallisiert wurde aus wenig siedendem Wasser. Anscheinend monokline, meist vierseitige Prismen, die durch zwei parallele Endflächen schief abgeschnitten sind; zuweilen sind zwei Längskanten durch zwei weitere Flächen abgestumpft. Leichte Rötung von 180° ab; Zers.-Pkt. 195° (k. Th.).

0.0967 g Sbst.: 0.1394 g CO_2 , 0.0432 g H_2O . — 0.1224 g Sbst.: 24.5 ccm N (19° , 750 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4$. Ber. C 39.3, H 5.0, N 23.0. Gef. C 39.3, H 5.0, N 22.7.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser wenig, in siedendem mit der Löslichkeit etwa 5; löslich in Alkohol; wenig in Essigester, Aceton; nicht in Äther, Benzol, Petroläther.

Reduktion: 0.3 g wurde mit 3 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure unter wiederholtem Zusatze von einem Körnchen Phosphoniumjodid auf dem Wasserbade reduziert. Eindampfen bei Unterdruck auf dem Wasserbade und Krystallisieren des sirupösen Rückstandes aus wenig Alkohol lieferte 0.1 g Hydantoin.

¹²⁾ H. Biltz, K. Sedlatschek, B. 57, 179 [1924].

3-Äthyl-harnsäureglykol-äthylhalbäther: In gleicher Weise wurde der Äthylhalbäther hergestellt. Krystallform ähnlich; anscheinend ebenfalls monoklin. Von 160° ab Rötung; Zers.-Pkt. 189° (k. Th.).

0.1004 g Sbst.: 18.8 ccm N (18°, 754 mm). — $C_9H_{12}O_6N_4$. Ber. N 21.7. Gef. N 21.4.

Die Löslichkeiten waren wie beim Methylhalbäther; in siedendem Wasser ebenfalls 5.

Um Volläther des 3-Äthyl-harnsäureglykols herzustellen, wurde die Chlorisoverbindung in ein Gemisch von entwässertem Methylalkohol und Pyridin, das durch Eis und Kochsalz oder durch festes Kohlendioxyd gekühlt war, eingetragen. Aber auch unter diesen besonders milden Bedingungen entstand nur der Halbäther. Ebenso bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von Äthyl-harnsäure und entwässertem Methylalkohol.

3-Äthyl-8-chlor-xanthin.

5 g gepulverte, wasserfreie 3-Äthyl-harnsäure wurden mit 50 g Phosphoroxychlorid in einem weiten Einschmelzrohre 8 Stdn. im Schüttelofen auf 130—135° Ofentemperatur erhitzt. Wenn noch nicht alles gelöst war, wurde das Erhitzen noch 4 Stdn. weiter fortgesetzt. Beim Öffnen war kein Druck im Rohre. Der braune Inhalt wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mit 100 ccm entwässertem Alkohol im selben Kolben 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei verschwand die pechartige Masse, und statt ihrer fiel 3-Äthyl-8-chlor-xanthin als hellbräunliche Krystallmasse aus. Nach Kühlen mit Eiswasser wurde abgesogen und aus dem Filtrate durch Einengen der Rest gewonnen; insgesamt 4 g Rohprodukt. Umkrystallisiert wurde aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle. Sternförmig angeordnete Nadeln. Zers.-Pkt. 295° (k. Th., unter schwach rötlicher Färbung).

0.1203 g Sbst.: 0.1722 g CO_2 , 0.0363 g H_2O , 0.0197 g Cl.

$C_9H_7O_2N_4Cl$. Ber. C 39.1, H 3.3, Cl 16.5. Gef. C 39.0, H 3.4, Cl 16.4.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser sehr wenig, in kochendem mit der Löslichkeit etwa 0.77; wenig in Alkohol, Aceton, Essigester; kaum in Benzol, Äther; nicht in Chloroform, Petroläther. Eisessig löste schon bei Zimmertemperatur leicht. Verdünnte Laugen, auch Ammoniak, lösten leicht und ließen beim Übersättigen mit Mineralsäuren wieder fallen. Auch heiße Mineralsäuren lösten; aus diesen Lösungen krystallisierte das Chlor-xanthin beim Abkühlen unverändert wieder aus. So auch aus 30-proz. Überchlorsäure-Lösung: ein Perchlorat entstand nicht. Neigung zur Salzbildung war nicht festzustellen.

Durch Erhitzen mit Laugen, auch mit stark verdünnten, wird 3-Äthyl-harnsäure zurückgebildet. Schon $n/5$ -Natronlauge bewirkte die Umsetzung.

3-Äthyl-xanthin.

1 g 3-Äthyl-8-chlor-xanthin wurde auf dem Wasserbade mit 5 ccm rauchender Jodwasserstoffsäure reduziert, wobei frei werdendes Jod von Zeit zu Zeit durch Zugabe von etwas Phosphoniumjodid gebunden wurde. Nach starkem Eindampfen bei Unterdruck auf dem Wasserbade krystallisierte das Hydrojodid als ziemlich derbe Kryställchen aus. Es wurde durch Abrauchen mit Ammoniaklösung in die freie Base übergeführt. Diese wurde aus Wasser unter Zugabe von etwas Tierkohle umkrystallisiert; nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser reinigte vollkommen. Feine, zugespitzte, nadelartige Prismen. Rötlich von 275° ab; Zers.-Pkt. 299° (k. Th.).

0.1231 g Sbst.: 0.2101 g CO₂, 0.0506 g H₂O. — 0.1110 g Sbst.: 30.4 ccm N (20°, 741 mm).

C₇H₈O₃N₄. Ber. C 46.6, H 4.5, N 31.1. Gef. C 46.5, H 4.6, N 30.6.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser kaum, in siedendem mit der Löslichkeit etwa 0.4; noch weniger in Alkohol, Aceton, Benzol, Äther; Chloroform löste leicht. Mineralsäuren und Laugen, auch Ammoniak, nahmen schon bei Zimmertemperatur auf.

3-Äthyl-8-thio-harnsäure.

3 g 3-Äthyl-8-chlor-xanthin wurden mit 50 ccm *n*-Kaliumhydrosulfid-Lösung 3 Stdn. in siedendem Wasserbade erhitzt. Die klare Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei ein Gemisch von Äthyl-thio-harnsäure und Schwefel unter Entweichen von Schwefelwasserstoff ausfiel. Nach Kühlen durch Eiswasser wurde abgesogen und das Filtrat auf etwa 30 ccm eingedampft, wobei sich der Rest abschied. Das Rohprodukt (3 g) wurde zur Trennung von Schwefel mit heißer verd. Natronlauge aufgenommen und das Filtrat durch Ansäuern gefällt. Schließlich wurde aus der 50-fachen Menge Wasser umkrystallisiert. Zu Büscheln vereinigte, anscheinend monokline Prismen. Zers.-Pkt. 365—370° (k. Th.).

0.1003 g Sbst.: 23.1 ccm N (19°, 752 mm). — C₇H₈O₂N₄S. Ber. N 26.4. Gef. N 26.2.

Der Stoff löste sich in kaltem Wasser sehr wenig, in siedendem mit der Löslichkeit etwa 2; sehr wenig in Alkohol, Benzol; kaum oder nicht in Aceton, Essigester, Chloroform, Petroläther. Laugen, auch Ammoniak, lösten schon bei Zimmertemperatur, verd. Mineralsäuren beim Erhitzen auf.

3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-chlor-xanthin.

Eine Lösung von 2 g 3-Äthyl-8-chlor-xanthin in 25 ccm 10-proz. Natronlauge wurde mit 6 ccm Dimethylsulfat $\frac{1}{2}$ Stde. kräftig geschüttelt. Nach 3 Stdn. wurden die derben Krystallnadeln der Dimethylverbindung aus der noch alkalischen Lösung abgesogen; ein Rest von 0.5 g schied sich aus dem Filtrate auf Zusatz von 5 g Natriumacetat oder mit konz. Natronlauge ab. Das Rohprodukt wurde 2-mal aus Wasser, das erste Mal unter Zugabe von etwas Tierkohle, umkrystallisiert. Feine Krystallnadeln; unter dem Mikroskope lange, anscheinend monokline, vierseitige Prismen mit schrägen, einander parallelen Endflächen oder mit spitzer Endigung. Schmp. 112° (k. Th., ohne Zersetzung).

0.1142 g Sbst.: 0.1729 g CO₂, 0.0504 g H₂O, 0.0154 g Cl.

C₉H₁₁O₂N₄Cl + H₂O. Ber. C 41.4, H 5.0, Cl 13.6. Gef. C 41.3, H 4.9, Cl 13.5.

Löslich in kaltem Wasser, bei Siedehitze mit der Löslichkeit etwa 7; leicht löslich in Alkohol, Essigester, Äther; sehr leicht in Aceton, Benzol, Chloroform, Mineralsäuren. Wenig löslich in 10-proz. Natronlauge. Bemerkenswert ist, daß der Stoff sich auch in Dimethylsulfat löst; deshalb ist bei seiner Darstellung zu warten, bis alles Dimethylsulfat umgesetzt ist.

Ein Perchlorat bildet er ebensowenig wie 3-Äthyl-chlor-xanthin. Aus einer Lösung von 0.5 g in 1 ccm heißer, 30-proz. Überchlorsäure krystallisierte beim Abkühlen nichts. Erst nach starkem Eindunsten schied sich das freie Chlor-xanthin in Krystallen ab.

Ein Versuch, das Chlor durch Hydroxyl zu ersetzen, führte nicht zum Ziel. Wahrscheinlich erfolgte ein Abbau durch Lauge ähnlich wie beim Kaffein.

3-Äthyl-1.7-dimethyl-xanthin.

Aus 1 g 3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-chlor-xanthin wurde durch Reduktion mit Jodwasserstoff 0.5 g reines Äthyl-dimethyl-xanthin erhalten. Aus der Reduktionslösung krystallisierte nach starkem Einengen bei Unterdruck auf dem Wasserbade zunächst das Hydrojodid als leicht zerfließliche Krystalle von rhombischem Umriss, das durch Abrauchen mit Ammoniaklösung in die freie Base übergeführt wurde. Umkrystallisiert wurde 2-mal aus je 3 ccm Alkohol unter Zusatz von entwässertem Äther. Feine, biegsame Krystallnadeln, die dem Kaffein ähneln. Schmp. 128° (k. Th., ohne Zersetzung). 0.0946 g Sbst.: 22.1 ccm N (20°, 748 mm). — $C_9H_{12}O_2N_4$. Ber. N 26.9. Gef. N 26.3.

Leicht löslich in den üblichen Lösungsmitteln; weniger in Äther, Petroläther. Sublimierbar.

Perchlorat: 0.5 g Äthyl-dimethyl-xanthin wurden in 2 ccm heißer, 30-proz. Überchlorsäure-Lösung gelöst. Beim Kühlen mit Eiswasser krystallisierte das Perchlorat. Sechseckige Täfelchen. Beim Versuch einer Schmelzpunkts-Bestimmung erfolgte oberhalb 300° eine heftige Explosion, die den Apparat völlig zertrümmerte.

3-Äthyl-1.7-dimethyl-8-thio-harnsäure.

Eine Lösung von 1 g Äthyl-dimethyl-chlor-xanthin in 15 ccm frischer *n*-Kaliumhydrosulfid-Lösung wurde 1 Stde. im Wasserbade erhitzt. Beim Erkalten krystallisierte etwas Äthyl-dimethyl-thio-harnsäure aus. Beim Ansäuern fiel der Rest mit etwas Schwefel aus. Abgesaugt wurde nach Kühlen mit Eiswasser und gereinigt durch Lösen in verdünnter, warmer Natronlauge, Abfiltrieren von Schwefel, Fällen des Filtrats mit Salzsäure und Umkrystallisieren aus heißem Wasser mit etwas Tierkohle. Ausbeute 0.8 g. Anscheinend monokline Prismen mit rhombischem Querschnitt und schrägen, einander parallelen Endflächen. Schmp. 272° (k. Th., ohne Zersetzung).

0.1044 g Sbst.: 0.1715 g CO_2 , 0.0479 g H_2O , 0.1006 g $BaSO_4$.

$C_9H_{12}O_2NS$. Ber. C 45.0, H 5.0, S 13.4. Gef. C 44.8, H 5.1, S 13.2.

In kaltem Wasser löste sich der Stoff sehr wenig, in heißem Wasser leichter; löslich in heißem Eisessig; mäßig löslich in Alkohol, Essigester, Chloroform; wenig in Aceton; nicht in Äther, Petroläther. Laugen, auch Ammoniak lösten leicht und ließen auf Säurezusatz wieder fallen. Auch heiße verdünnte Mineralsäuren lösten.

3.7-Diäthyl-8-chlor-xanthin.

Beim Äthylieren wurde — anders als bei Einführung von Methyl — nur 1 Äthyl aufgenommen. Eine Lösung von 1 g 3-Äthyl-8-chlor-xanthin in 50 ccm 10-proz. Kalilauge wurde im Einschmelzrohr mit 8 ccm Bromäthyl 4 Stdn. im Schüttelofen auf 100° erhitzt. Beim Öffnen etwas Druck. Der saure Rohrinhalt wurde auf dem Wasserbade eingedampft und der feingepulverte Rückstand mit 50 ccm Chloroform ausgekocht. Der Abdampfungsrückstand des Auszuges wurde in 5 ccm entwässertem Alkohol gelöst und durch Zugabe von 10 ccm entwässertem Äther zur Krystallisation gebracht. Ausbeute 0.7 g. Asbestartige, biegsame Nadeln. Schmp. 238° (k. Th., ohne Zersetzung).

0.1113 g Sbst.: 0.1812 g CO_2 , 0.0463 g H_2O , 0.0161 g Cl.

$C_9H_{11}O_2N_4Cl$. Ber. C 44.5, H 4.6, Cl 14.6. Gef. C 44.4, H 4.7, Cl 14.5.

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol; kaum in Äther, Petroläther. Mineralsäuren und Laugen lösten leicht.

Überführung in 3.7-Diäthyl-harnsäure.

Der Nachweis der Stellung des bei Äthylierung von 3-Äthyl-8-chlor-xanthin eingetretenen Äthyls gelang durch Überführung in die zugehörige Diäthyl-harnsäure. Es entstand die von Sedlatschek¹³⁾ dargestellte 3.7-Diäthyl-harnsäure. 0.05 g 3.7-Diäthyl-8-chlor-xanthin wurden mit 1 ccm verd. Natronlauge 20 Min. im siedenden Wasserbade erhitzt. Aus der schwach angesäuerten Lösung krystallisierten Blättchen von rhombischem Umrisse. Schmp. 350° (k. Th., ohne Zersetzung). Das Präparat stimmte in seinen Eigenschaften mit dem Sedlatschekschen Präparate überein und unterschied sich von der sonst noch in Betracht kommenden 1.3-Diäthyl-harnsäure, die Sembritzki¹⁴⁾ beschrieben hat.

3.7-Diäthyl-xanthin.

1 g 3.7-Diäthyl-8-chlor-xanthin wurde mit 5 ccm Jodwasserstoffsäure und etwas Phosphoniumjodid auf dem Wasserbade reduziert. Aus der bei Unterdruck auf dem Wasserbade eingedampften Lösung krystallisierte das Hydrojodid, das durch Abrauchen mit Ammoniaklösung auf dem Wasserbade in die freie Base übergeführt wurde. Zur Trennung von Ammoniumjodid wurde mit 30 ccm Chloroform ausgezogen und der sirupöse Abdampfungsrückstand der Chloroformlösung mit einigen Tropfen Alkohol verrieben, worauf Krystallisation einsetzte. Umkrystallisiert wurde aus wenig Wasser. Feine, sechsseitige Prismen mit schräger Endfläche. Ausbeute 0.5 g. Schmelzpunkt 183° (k. Th., ohne Zersetzung). Bei höherer Temperatur Sublimation.

0.0996 g Sbst.: 0.1890 g CO₂, 0.0537 g H₂O.

C₈H₁₂O₂N₄. Ber. C 51.9, H 5.8. Gef. C 51.8, H 6.0.

Der Stoff löste sich sehr leicht in Wasser, Alkohol, Essigester; leicht in Benzol, Aceton, Chloroform; wenig in Äther, Petroläther. Säuren und Laugen nahmen leicht auf.

Breslau, Chemisches Institut der Universität.

¹³⁾ H. Biltz, K. Sedlatschek, B. 57, 197 [1924].

¹⁴⁾ K. Sembritzki, B. 30, 1823 [1897].