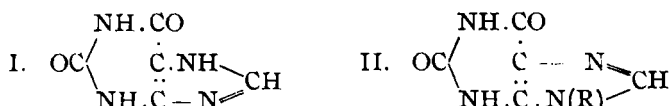


**111. Heinrich Biltz und Joachim Sauer:
Über die Reaktionsfähigkeit der Stellung 8 in Xanthenen und Iso-
xanthenen und über ihre Auffassung als aromatische Stoffe.**

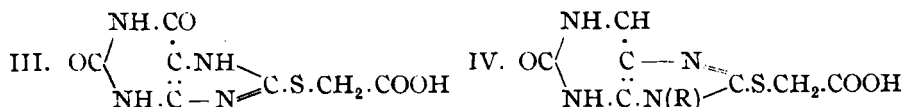
(Eingegangen am 26. Januar 1931.)

In einer größeren Reihe von Arbeiten war gezeigt worden, daß in den Harnsäuren die Doppelbindung 4.5 besonders reaktionsfähig ist. Bei Xanthenen fehlt eine Reaktionsfähigkeit an der gleichen Stelle; dagegen wird bei ihnen der Wasserstoff an Stellung 8 besonders angegriffen. Daß er durch Chlor und Brom ersetzt werden kann, ist seit langem bekannt; über die Bereitung von 8-Jod-xanthenen sammelte vor kurzem A. Beck¹⁾ Erfahrungen. Gelegentlich wurde seine Nitrierung erwähnt. Die Thioharnsäuren wirken vielfach als 8-Thio-xanthine. Im folgenden ist über weitere diesbezügliche Erfahrungen berichtet, wobei sich Unterschiede zwischen Xanthenen (I) und Iso-xanthenen (II) ergaben. Es werden zunächst



einige 9-Allyl-8-thio-harnsäuren beschrieben, die sich in bekannter Weise²⁾ leicht aus Uramilen mit Allylsenföhl über die zugehörigen 9-Allyl-8-thio-pseudoharnsäuren bereiten lassen.

Im zweiten und vierten Abschnitte ist berichtet über die Einwirkung von Monochlor-essigsäure auf 8-Thio-harnsäuren. Eine Einwirkung erfolgt glatt, wenn sie in die Thiol-Form übergehen können, d. h. wenn neben dem CS wenigstens ein Wasserstoff am Stickstoff steht. Dieser tritt mit dem Chlor aus, und der Essigsäure-Rest bindet sich an den Schwefel. Es entstehen 8-Thiolessigsäure-xanthine (III) bzw. -isoxanthine



(IV). Es sind das farblose, wohlbeständige Stoffe.

Die Bildung und die Beständigkeit dieser Stoffe ist überraschend. Nach den Erfahrungen amerikanischer Forscher³⁾ war dabei eine Entschwefelung zu Harnsäuren zu erwarten; und das wäre für die Bereitung einiger substituierter Harnsäuren erwünscht gewesen. Ebenso wie Thio-uracile und Thiohydantoine leicht entschwefelt werden konnten. Bei unseren Thioharnsäuren erwiesen sich aber die Thiol-essigsäure-Derivate, die wohl ganz allgemein als Zwischenprodukte der Entschwefelung anzusehen sind, als so beständig, daß eine hydrolytische Abspaltung von Thio-glykolsäure nur in geringem

¹⁾ H. Biltz, A. Beck, Journ. prakt. Chem. [2] **118**, 149 [1927].

²⁾ C. F. Boehringer & Söhne, C. **1901**, I 1219; H. Biltz, K. Strufe, A. **423**, 200 [1921].

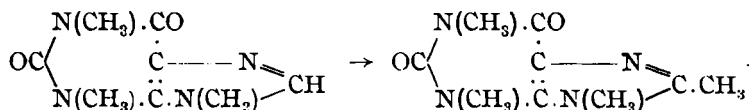
³⁾ H. L. Wheeler, L. M. Liddle, Amer. chem. Journ. **40**, 546 [1908], C. **1909**; I 447; T. B. Johnson, G. M. Pfau, W. W. Hodge, Journ. Amer. chem. Soc. **34**, 1041 [1912], C. **1912**, II 1531.

Maße zu erreichen war. Aus der 9-Methyl-Verbindung wurde nur ein wenig 9-Methyl-harnsäure, aus der 9-Allyl-Verbindung eine etwas größere Ausbeute an der bisher unbekanntem 9-Allyl-harnsäure erzielt (Abschnitt III).

Abschnitt V befaßt sich mit der Einwirkung von salpetriger Säure auf Thio-harnsäuren. Es war bekannt⁴⁾, daß aus 9-Alkyl-thioharnsäuren dabei der Schwefel herausgenommen wird, und 9-Alkyl-isoxanthine entstehen. Wir fanden nun im Anschlusse an eine damalige Beobachtung, daß bei energischerer Gestaltung der Umsetzungs-Bedingungen 8-Nitroso-isoxanthine entstehen. Dies sind gelbe, beständige Stoffe, die — wenn noch NH in der Molekel vorhanden ist — schöne, rote⁵⁾ Ammoniumsalze liefern. Da auch die freien Iso-xanthine nitrosiert werden können, ist anzunehmen, daß sie aus den Thio-harnsäuren zunächst entstehen und erst weiterhin nitrosiert werden. Bemerkenswert ist, daß weder Xanthine, noch Thio-harnsäuren mit freiem NH in Stellung 9 solche Nitroso-Derivate zu geben imstande sind. In den 8-Nitroso-isoxanthinen ist NO auffallend fest gebunden. Leicht abgespalten wird es durch Bromwasser, wobei die noch festeren 8-Brom-isoxanthine entstehen.

Aus dem gleichen Grunde lassen sich Thio-harnsäuren auch durch Bromwasser entschwefeln (Abschnitt VI.) Die Doppelbindung 4.5 reagiert dabei nicht, während z. B. 3.9-Dimethyl-harnsäure unter den gleichen Bedingungen 3.9-Dimethyl-harnsäure-glykol liefert. Auch solche Thio-harnsäuren, die in 7 und 9 alkyliert sind, lassen sich durch Brom entschwefeln, wobei unter anderem auch Desoxy-harnsäuren entstehen; diese Entschwefelung von 7.9-Dialkyl-harnsäuren bedarf noch weiterer Untersuchung.

Von besonderem Interesse war schließlich (Abschnitt VII), daß sich Iso-xanthine mittels Dimethylsulfats bequem am Kohlenstoff 8 methylieren lassen. So entstand aus 9-Methyl-isoxanthin das 8.9-Dimethyl-isoxanthin. Diese Methylierung war schon früher durchgeführt und das Produkt näher untersucht worden⁶⁾; es war aber damals eine Methylierung am Kohlenstoff nicht in Betracht gezogen und der Stoff als 3.9-Dimethyl-isoxanthin aufgefaßt worden, da er von dem gleichzeitig dargestellten 1.9-Dimethyl-isoxanthin verschieden war. Die 3.9-Dimethyl-isoxanthin-Formel ist aufzugeben. Bewiesen wurde die neue Auffassung dadurch, daß 1.3.9-Trimethyl-isoxanthin, also ein Iso-xanthin, das nur noch den fraglichen Wasserstoff in Stellung 8 reaktionsfähig hat, in gleicher Weise mit Dimethylsulfat methyliert werden konnte:



Auch bei der Methylierung unterscheiden sich Xanthine und Iso-xanthine: nur die letzteren sind in 8 methylierbar. Ein isomeres 1.3.7.8-Tetramethyl-

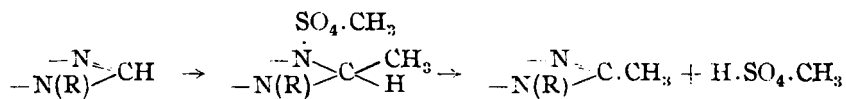
⁴⁾ vergl. H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 200 [1921].

⁵⁾ Analog ist die gelbe Farbe von Salzen solcher Nitro-imidazolone, die noch NH besitzen; vergl. A. Windaus, B. 42, 761 [1909].

⁶⁾ H. Biltz u. Mitarbeiter, A. 423, 211 [1921].

xanthin konnte aus Kaffein nicht erhalten werden, sondern nur nach dem Boehringerschen Verfahren aus 8-Methyl-xanthin.

Unsere Methylierung erfolgt zweifellos durch Anlagerung von $-\text{CH}_3$ und $-\text{SO}_4\cdot\text{CH}_3$ an die Doppelbindung 7.8 und darauffolgende Abspaltung von Methyl-schwefelsäure:



Dafür spricht, daß man -- wie schon früher beschrieben ist -- der Reaktionsmischung Zeit, und zwar zur Abspaltung von Methyl-schwefelsäure, lassen muß.

Das in 8 stehende Methyl kann in allen Fällen mit Brom herausgenommen werden, wobei 8-Brom-xanthine oder -isoxanthine entstehen. Auch hier zeigt sich die große Neigung zur Bildung der 8-Halogen-xanthine.

Die neuen Beobachtungen führen, ebenso wie frühere, zu der Anschauung, daß die 8-Thio-harnsäuren, soweit neben dem CS noch ein NH steht, als 8-Thiol-xanthine reagieren. Ihre Unfähigkeit, mit Säuren Salze zu bilden, spricht kaum gegen eine Thiol-xanthin-Formel für sie selbst. Die Salz-bildung der Xanthine beruht auf dem nach 8 hin doppelt gebundenen Stickstoff. Sie ist beträchtlich, wenn an 8 Wasserstoff oder Methyl steht; sie sinkt, wenn dort negative Substituenten stehen, wie Halogen; 8-Jod-xanthine bilden mit Säuren keine Salze mehr⁷⁾. Entsprechend sind Thiol-xanthine und Thiol-isoxanthine nicht mehr nur Salzbildung mit Säuren befähigt. Wohl aber die Thiol-essigsäure-Derivate.

Sehr bemerkenswert ist der Unterschied zwischen Harnsäuren und Xanthenen: Die ersteren zeigen in 4.5 das typische Verhalten ungesättigter Stoffe. Die Doppelbindung befähigt sie zu zahlreichen Anlagerungs-Reaktionen. In den Xanthenen fehlt der an gleicher Stelle stehenden Doppelbindung diese Anlagerungs-Fähigkeit vollkommen. Die in dieser Abhandlung niedergelegten Erfahrungen führen zu dem Schlusse, daß Xanthine, und in noch höherem Maße Iso-xanthine, aromatischen Charakter besitzen. Die zwei Doppelbindungen des Fünfringes sind durch Anlagerungs-Reaktionen nicht nachzuweisen. Dafür tritt in hohem Maße Substitutions-Fähigkeit zutage. Der in 8 stehende Wasserstoff kann durch Halogen ersetzt werden, und das eingetretene Halogen sitzt außerordentlich fest. Nitrierung und Nitrosierung sind möglich; die Nitro-Verbindung kann zur Amino-Verbindung reduziert werden. Vielleicht wird auch Sulfurierung glücken. Die Xanthine stehen den Harnsäuren viel ferner, als man auf Grund genetischer Beziehungen bisher angenommen hat. 8-Thio-harnsäuren mit freiem Wasserstoff in 7 oder 9 verhalten sich als Thiol-xanthine.

Ebenso wie die Xanthine sind auch die ihnen zugrunde liegenden Imidazole aromatisch; nicht aber die Imidazolone, die den Harnsäuren ent-

⁷⁾ H. Biltz, A. Beck, Journ. prakt. Chem. [2] 118, 151 [1928].

sprechen. Letztere zeigen Anlagerungs-Reaktionen⁸⁾. Bei den Imidazolen dagegen erfolgt Substitution, worüber von Wyss, Wallach, Pyman⁹⁾ und anderen berichtet ist. Gelegentlich wurde schon auf die Verwandtschaft von Imidazol mit Benzol hingewiesen; so von Pyman¹⁰⁾, dem die große Haftfestigkeit von Halogen in Halogenimidazolen auffiel; und im Lehrbuche von V. Meyer, P. Jacobson II, III, 441 (1920), wo bemerkt ist, daß Imidazol in geringerem Maße als Pyrazol Ähnlichkeit mit Benzol zeigt.

Es reizt, diese Gedanken bei den Xanthenen weiter zu verfolgen.

Beschreibung der Versuche.

I. 9-Allyl-8-thio-pseudoharnsäuren und -harnsäuren. 9-Allyl-8-thio-pseudoharnsäure.

Uramil wurde nach der Dammschen Vorschrift¹¹⁾ aus Harnsäure über Dialursäure hergestellt. Es erwies sich als zweckmäßig, die Dialursäure aus Wasser umzu-krystallisieren.

Ein Brei von 43 g Uramil und 60 ccm Wasser wurde mit 300 ccm 2-n. Kalilauge leicht erwärmt, bis alles gelöst war. Die Lösung wurde bei Zimmer-Temperatur mit 60 g Allylsenföl 20 Stdn. geschüttelt, wobei das Senföl fast völlig verbraucht wurde. Durch Zugabe von 300 ccm Wasser wurde eine mäßige Abscheidung vom Kaliumsalze der Allyl-thio-pseudoharnsäure gelöst. Nach Kühlen mit Eiswasser und vorsichtigem Ansäuern mit konz. Salzsäure krystallisierten 33 g Allyl-thio-pseudoharnsäure aus. Langgestreckte, zugespitzte Blättchen. Schmp. 264° (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelfärbung.

0.1399 g Sbst.: 0.2021 g CO₂, 0.0538 g H₂O.

C₈H₁₀O₃N₄S. Ber. C 39.6, H 4.2. Gef. C 39.4, H 4.3.

Der Stoff löste sich mäßig in heißem Wasser, wenig in Alkohol. Wie auch sonst 8-Thio-pseudoharnsäuren, schließt er leicht zu 8-Thio-harnsäure zusammen. Er entfärbt, ebenso wie die folgenden Stoffe, schnell Bronwasser. Die in der Mutterlauge verbliebenen Anteile wurden auf 9-Allyl-8-thio-harnsäure verarbeitet.

9-Allyl-8-thio-harnsäure: Eine, wie eben beschrieben, bereitete Lösung vom Kaliumsalze der 9-Allyl-8-thio-pseudoharnsäure wurde mit konz. Salzsäure stark angesäuert und 1 Stde. gekocht. Schon nach etwa 20 Min. begann Abscheidung von Krystallen. Wenn die Masse zu sehr stieß, wurde auf dem Wasserbade weiter erhitzt. Die stark eingeengte Masse wurde abgekühlt und abgesogen. Ausbeute: 48 g schmale, beiderseits dachförmig endigende Prismen. Schmp. 319° (k. Th.) unter Bräunung.

0.1085 g Sbst.: 0.1723 g CO₂, 0.0356 g H₂O.

C₈H₈O₂N₄S. Ber. C 42.8, H 3.6. Gef. C 43.3, H 3.7.

Wenig löslich in siedendem Wasser, nicht merklich in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

⁸⁾ vergl. z. B. H. Biltz, B. **41**, 1754 [1908]; A. **368**, 156 [1909].

⁹⁾ G. Wyss, B. **10**, 1370 [1877]; O. Wallach, B. **16**, 537 [1883]; F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London **97**, 1816 [1910].

¹⁰⁾ F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London **101**, 530 [1912].

¹¹⁾ H. Biltz, P. Damm, B. **46**, 3664, 3668 [1913].

7-Methyl-9-allyl-8-thio-pseudoharnsäure.

7-Methyl-uramil wurde aus umkrystallisierter Dialursäure bereitet¹²⁾. Die Ausbeute wechselte und stieg bis auf 34 g aus 40 g Dialursäure.

Genau in der beschriebenen Weise wurden 20 g 7-Methyl-uramil mit 13,5 g Allylsenföf umgesetzt. Die Lösung wurde mit Eiswasser gekühlt und mit 100 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Langsam krystallisierten 15,5 g 7-Methyl-9-allyl-8-thio-pseudoharnsäure aus. Derbe Prismen, die beiderseits dachförmig endigten. Schmp. 226⁰ (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelfärbung.

0.1178 g Sbst.: 23.1 ccm N (21⁰, 756 mm, 23-proz. KOH).

$C_9H_{12}O_3N_4S$. Ber. N 21.9. Gef. N 22.1.

In kaltem Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln kaum löslich; leichter in siedendem Wasser. Die Mutterlauge wurde auf 7-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure verarbeitet.

7-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure: Durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen der nach der vorstehenden Beschreibung hergestellten, stark salzsauren Lösung. Nach weiterem Einengen auf dem Wasserbade wurde gekühlt und abgesogen. Ausbeute: 19 g; derbe Prismen, die beiderseits rechtwinklig endigten. Schmp. 317⁰ (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelfärbung.

0.1166 g Sbst.: 0.1964 g CO₂, 0.0437 g H₂O.

$C_9H_{10}O_2N_4S$. Ber. C 45.3, H 4.2. Gef. C 45.9, H 4.2.

In Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln kaum löslich.

1-Methyl-9-allyl-8-thio-pseudoharnsäure.

1-Methyl-uramil wurde teils aus 1-Methyl-dialursäure hergestellt¹³⁾, wobei die Ausbeute wechselt und öfter wenig befriedigend ist. Es erwies sich als nützlich, die Methyl-dialursäure mit weniger Wasser, als damals vorgeschrieben war, anzusetzen, und 20-proz. Ammoniak-Lösung, die fast, aber nicht völlig mit Eisessig neutralisiert ist, zuzugeben. Erst nach 20 Min. Erhitzen auf dem Wasserbade wird mit Eisessig schwach angesäuert. So wurden auch bei Verarbeitung größerer Mengen 60—70% der ber. Ausbeute erhalten. Bequemer stellt man 1-Methyl-uramil über Methyl-violursäure her¹⁴⁾.

In der vorstehend beschriebenen Weise wurden 15,7 g 1-Methyl-uramil, 80 ccm 2-n. Kalilauge und 10 g Allylsenföf in 15 Stdn. umgesetzt. Die Flüssigkeit, aus der seidige Nadelchen vom Kaliumsalze abgeschieden waren, wurde ohne Filtration stark gekühlt und mit 100 ccm konz. Salzsäure nach und nach versetzt. Zunächst ging alles in Lösung, und dann schieden sich unregelmäßig begrenzte Täfelchen ab. Umkrystallisieren aus heißem Wasser gab 8,5 g Prismen, die beiderseits spitz endigten. Schmp. 242⁰ (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelfärbung. Die Mutterlauge wurde durch Einkochen auf 1-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure verarbeitet.

0.1309 g Sbst.: 24.5 ccm N (19⁰, 761 mm, 23-proz. KOH).

$C_9H_{12}O_3N_4S$. Ber. N 21.9. Gef. N 21.5.

Mäßig löslich in Wasser, sehr wenig in Alkohol.

1-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure: Sie wurde durch Einkochen der, wie eben beschrieben, hergestellten, stark salzsauren Lösung erhalten.

¹²⁾ H. Biltz, P. Damm, B. 46, 3670 [1913].

¹³⁾ H. Biltz, P. Damm, B. 46, 3669 [1913].

¹⁴⁾ H. Biltz, Fr. Max, B. 54, 2466 [1921]; H. Biltz, B. 58, 2741 [1925].

Ausbeute: 14,5 g derbe, beiderseits unregelmäßig endigende Prismen. Schmp. 309° (k. Th.) unter Aufschäumen und Dunkelfärbung.

0.1237 g Sbst.: 0.2091 g CO₂, 0.0508 g H₂O.

C₉H₁₀O₂N₄S. Ber. C 45.3, H 4.2. Gef. C 46.1, H 4.6.

In Wasser sehr wenig, in Alkohol kaum löslich.

1.7-Dimethyl-9-allyl-8-thio-pseudoharnsäure.

Aus 20 g 1.7-Dimethyl-uramil¹⁵⁾, 100 ccm 2-n. Natronlauge und 14 g Allylsenföhl wurde in 12 Stdn. eine Lösung bereitet, die mit Eis und Kochsalz sorgfältig gekühlt und dann unter Umrühren sehr langsam mit konz. Salzsäure angesäuert wurde. Nach Anreiben kamen 16,5 g Krystalle. Sie wurden durch Waschen mit Wasser und Alkohol und dann durch Lösen in 20-proz. Ammoniak-Lösung und Ansäuern des stark gekühlten Filtrats gereinigt. Derbe, kurze Prismen, die beiderseits spitz endigten. Schmp. 186° (k. Th.) unter Aufblähen. Ziemlich löslich in Wasser und auch in Alkohol.

0.1191 g Sbst.: 0.1948 g CO₂, 0.0574 g H₂O.

C₁₀H₁₄O₂N₄S. Ber. C 44.4, H 5.2. Gef. C 44.6, H 5.4.

Der Stoff setzt sich sehr leicht zur Thio-harnsäure um.

1.7-Dimethyl-9-allyl-8-thio-harnsäure: Die, wie eben beschrieben, hergestellte und mit 60 ccm konz. Salzsäure angesäuerte Lösung wurde 15 Min. gekocht. Beim Kühlen mit Eis und Kochsalz krystallisierten 14,5 g Dimethyl-allyl-thio-harnsäure aus. Nach Umlösen aus Wasser kurze, zugespitzte Prismen. Schmp. 256° (k. Th.) unt. Zers. und Bräunung.

0.1208 g Sbst.: 0.2091 g CO₂, 0.0539 g H₂O.

C₁₀H₁₂O₂N₄S. Ber. C 47.6, H 4.8. Gef. C 47.2, H 5.0.

Leicht löslich in Wasser und auch in Alkohol. Aus Alkohol krystallisierten derbe Prismen, die beiderseits rechtwinklig endigten.

1.3-Dimethyl-9-allyl-8-thio-pseudoharnsäure.

10 g 1.3-Dimethyl-uramil¹⁶⁾ wurden mit 50 ccm 2-n. Natronlauge und 7 g Allylsenföhl 12 Stdn. geschüttelt. Die Lösung wurde mit Eis und Kochsalz stark gekühlt und unter Umrühren sehr vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Die abgeschiedenen 6,5 g Rohprodukt wurden mit 20-proz. Ammoniak-Lösung aufgenommen, und das Filtrat nach starkem Kühlen vorsichtig angesäuert. Ausbeute 5,5 g. Kurze, derbe Prismen, die beiderseits spitz endigten. Schmp. 192° (k. Th.) ohne Zers. Leicht in Wasser löslich, mäßig in Alkohol.

0.1402 g Sbst.: 0.2303 g CO₂, 0.0663 g H₂O.

C₁₀H₁₄O₂N₄S. Ber. C 44.4, H 5.2. Gef. C 44.8, H 5.3.

1.3-Dimethyl-9-allyl-8-thio-harnsäure: Die, wie eben beschrieben, umgesetzte Masse wurde mit 30 ccm konz. Salzsäure angesäuert und 15 Min. gekocht. Nach Kühlen krystallisierten 7,2 g aus. Nach Umlösen aus Wasser Prismen, die beiderseits spitz endigten. Schmp. 326° (k. Th.) unt. Zers. und Bräunung.

0.1456 g Sbst.: 0.2514 g CO₂, 0.0663 g H₂O

C₁₀H₁₂O₂N₄S. Ber. C 47.6, H 4.8. Gef. C 47.1, H 5.1.

¹⁵⁾ H. Biltz, P. Damm, B. 46, 3671 [1913].

¹⁶⁾ H. Biltz, P. Damm, B. 46, 13670 [1913].

II. Einwirkung von Monochlor-essigsäure auf 9-Alkyl-8-thioharnsäuren (9-Alkyl-8-thiolessigsäure-isoxanthine).

9-Allyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin.

5 g 9-Allyl-8-thio-harnsäure, 80 ccm Wasser und 10 g Monochlor-essigsäure wurden in einem Ölbad von 140° erhitzt. Unter Sieden erfolgte in 1/2 Stde. Lösung. Beim Kühlen des Filtrates mittels Eiswassers kamen 4.8 g schöne, ovale Blättchen, die beiderseits zugespitzt und teilweise zu Büscheln vereinigt waren. Schmp. 257° (k. Th.) ohne Zers. und ohne Färbung. Der Stoff löste sich ziemlich leicht in heißem Wasser und ließ sich daraus umkrystallisieren: beiderseits zugespitzte Prismen. Auch in Alkohol löste er sich.

0.1305 g Sbst.: 0.2039 g CO₂, 0.0429 g H₂O. — 0.1250 g Sbst.: 22.1 ccm N (20°, 759 mm, 23-proz. KOH).

C₁₀H₁₀O₄N₄S. Ber. C 42.5, H 3.6, N 19.9. Gef. C 42.6, H 3.7, N 20.1.

Der Stoff löste sich als ein Iso-xanthin-Derivat leicht in verd. Säuren. Ebenso in Laugen, in Natriumcarbonat-Lösung unter Kohlendioxyd-Entwicklung. In beiden Fällen entstanden Salze.

9-Methyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin.

Eine Lösung von 5 g 9-Methyl-8-thio-harnsäure¹⁷⁾ in *n*-Natronlauge wurde in einem Ölbad von 140° zum Kochen erhitzt. In kleinen Anteilen wurden 10 g Monochlor-essigsäure hinzugegeben, und je nach Bedarf soviel *n*-Natronlauge, daß eine Lösung blieb. Schließlich wurde das Erhitzen noch 1/2 Stde. weiter fortgesetzt. Nun wurden 1 g Monochlor-essigsäure und 2 ccm 10-proz. Salzsäure hinzugesetzt und gekühlt. Es schieden sich 3.7 g Rohprodukt ab, die durch Aufnehmen in Ammoniak-Lösung und schwaches Ansäuern wieder gefällt wurden. Derbe, unregelmäßig endigende Prismen. Schmp. 329° (k. Th.).

0.1055 g Sbst.: 0.1459 g CO₂, 0.0303 g H₂O.

C₈H₈O₄N₄S. Ber. C 37.5, H 3.1. Gef. C 37.7, H 3.2.

Der Stoff löste sich kaum in Wasser, mäßig in heißer verd. Salzsäure.

Vielleicht etwas zuverlässiger ist folgende Vorschrift: 5 g 9-Methyl-8-thio-harnsäure werden mit 10 g Monochlor-essigsäure und 20 ccm 2-*n*. Salzsäure im Rohre 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Die Lösung wird mit 30 ccm Wasser verdünnt und gekühlt, worauf — ev. nach etwas Einengen bei Unterdruck — die Krystallisation erfolgt. Ausbeute 5.6 g.

9-Äthyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin.

5 g 9-Äthyl-8-thio-harnsäure¹⁸⁾ wurden mit 10 g Monochlor-essigsäure und 80 ccm halbkonz. Salzsäure in einem Ölbad von 140° zum Sieden erhitzt. Nach 3/4 Stdn. war alles gelöst. Nach einer weiteren 1/4 Stde. Siedens wurde rasch filtriert und gekühlt. Ausbeute 3.9 g spitzendige Blättchen. Schmp. 289° (k. Th.) ohne Zers. und ohne Färbung. Löst sich in verd. Mineralsäuren.

0.1328 g Sbst.: 0.1928 g CO₂, 0.0450 g H₂O.

C₈H₁₀O₄N₄S. Ber. C 40.0, H 3.7. Gef. C 39.6, H 3.8.

¹⁷⁾ H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 205 [1921].

¹⁸⁾ H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 215 [1921].

9-Propyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin.

9-Propyl-8-thio-harnsäure: Ein dünner Brei aus 20 g Uramil und 75 ccm 2-n. Kalilauge wurde mit weiteren 75 ccm 2-n. Kalilauge und 30 ccm Wasser bis zur Lösung leicht erwärmt. Bei Zimmer-Temperatur wurde die Lösung mit 17 g Propylsenfö¹⁹⁾ 20 Stdn. geschüttelt. Durch Zugabe von 200 ccm Wasser wurde eine Abscheidung von Kaliumsalz gelöst, die Lösung mit konz. Salzsäure stark angesäuert und 1 Stde. gekocht. Schon nach $\frac{1}{4}$ Stde. begann Krystall-Abscheidung. Wenn die Masse zu stark stieß, wurde die Abscheidung abgesogen und das Filtrat weiter gekocht; oder es wurde auf dem Wasserbade weiter erhitzt. Ausbeute 18 g schmale Prismen mit schrägen Endigungen. Schmp. 354° (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelfärbung.

0.1079 g Sbst.: 0.1666 g CO₂, 0.0443 g H₂O.

C₈H₁₁O₄N₄S. Ber. C 42.4, H 4.5. Gef. C 42.1, H 4.6.

Der Stoff löste sich kaum in Wasser und sehr wenig in verd. Mineralsäuren. Laugen lösten leicht.

9-Propyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin: 5 g 9-Propyl-8-thio-harnsäure, 80 ccm halbkonz. Salzsäure und 10 g Monochlor-essigsäure wurden in einem Ölbade von 140° zum Sieden erhitzt. Nach 30 Min. war alles gelöst. Nach weiteren 20 Min. Erhitzens wurde schnell filtriert und das Filtrat mit Eiswasser gekühlt. Ausbeute 4.6 g spitz endigende Blättchen. Schmp. 268° (k. Th.) ohne Zers.

0.1132 g Sbst.: 0.1731 g CO₂, 0.0455 g H₂O.

C₁₀H₁₁O₄N₄S. Ber. C 42.2, H 4.3. Gef. C 41.7, H 4.5.

Der Stoff löste sich kaum in Wasser, wohl aber in verd. Mineralsäuren. Auch Laugen lösten und ließen bei schwachem Ansäuern wieder fallen.

III. Versuche zur Abspaltung von Thio-glykolsäure aus 9-Alkyl-8-thiolessigsäure-isoxanthenen.

9-Allyl-harnsäure.

2 g 9-Allyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. im Rohre auf 130° erhitzt. Das Filtrat wurde bei Unterdruck auf dem Wasserbade fast zur Trockne gedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgeköcht und filtriert. Der Filter-Inhalt wurde mit Ammoniak-Lösung aufgenommen und durch Ansäuern wieder gefällt. Unregelmäßige Blättchen. Ausbeute 0.9 g. Schmp. unscharf 355–365° (k. Th.) unt. Zers. Sintern und Dunkelfärbung schon von 290° ab. Frei von Schwefel.

0.1045 g Sbst.: 24.6 ccm N (19°, 763 mm, 23-proz. KOH). — C₆H₈O₃N₄. Ber. N 26.9. Gef. N 27.1.

In Wasser sehr wenig löslich: 1 Tl. brauchte etwa 1300 Tle. siedenden Wassers. In konz. Mineralsäuren auch bei Zimmer-Temperatur löslich, weniger in siedenden, verdünnten Mineralsäuren.

9-Methyl-harnsäure.

2 g 9-Methyl-8-thiolessigsäure-isoxanthin wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure in gleicher Weise auf 140° erhitzt. Ausbeute 0.35 g un-

¹⁹⁾ K. H. Slotta, H. Dressler, B. 63, 889 [1930].

regelmäßig ausgebildete Blättchen. Schmp. unscharf 385–400° (k. Th.) unt. Zers. und Dunkelfärbung. Ein Vergleich mit 9-Methyl-harnsäure zeigte keinen Unterschied.

0.1496 g Subst.: 0.2162 g CO₂, 0.0480 g H₂O.

C₈H₈O₃N₄. Ber. C 39.6, H 3.3. Gef. C 39.4, H 3.6.

Es gelang nicht, die Ausbeute durch Veränderung der Versuchs-Bedingungen zu verbessern. Entsprechende Versuche, die zu 9-Äthyl- und zu 9-Propyl-harnsäure führen sollten, ergaben nur minimale Ausbeuten. Einstweilen ist dieser Weg praktisch nicht gangbar.

IV. 8-Thiolessigsäure-xanthine.

1.3.7-Trimethyl-8-thiolessigsäure-xanthin.

5 g 1.3.7-Trimethyl-8-thio-harnsäure aus Kaffein²⁰⁾ wurden mit 80 ccm Wasser und 10 g Monochlor-essigsäure im Ölbad von 140° zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. war alles gelöst. Nach weiteren 10 Min. wurde filtriert und das Filtrat mit Eiswasser gekühlt. 5.3 g wohl ausgebildete, glänzende Nadeln, die meist zu Büscheln vereinigt waren. Schmp. 240° (k. Th.) ohne Zers. Zusatz von etwas Kaffein (Schmp. 234°) drückte den Schmp. auf etwa 210° herab.

0.1235 g Subst.: 0.1897 g CO₂, 0.0486 g H₂O.

C₁₀H₁₂O₄N₄S. Ber. C 42.2, H 4.3. Gef. C 41.9, H 4.4.

In heißem Wasser mäßig löslich, in verd. Mineralsäuren schon bei Zimmer-Temperatur, wie es von einem Xanthin-Derivate zu erwarten ist. Aus Wasser kann der Stoff umkrystallisiert werden.

Natriumsalz: 1 g Säure löste sich in der 1 $\frac{1}{5}$ -fachen ber. Menge von 10-proz. Natronlauge. Die Lösung erstarrte beim Anreiben bald zu einem Krystallbrei. Dieser wurde durch Mischen mit 100 ccm Alkohol, Absaugen und Wiederholen gereinigt. Ausbeute 1.1 g. Sintern von etwa 90° ab. Schmp. 305° (k. Th.) unter Bräunung. Umkrystallisieren aus wenig heißem Wasser gab derbe, unregelmäßige Prismen.

0.3412 g Subst.: 0.0727 g Na₂SO₄.

C₁₀H₁₁O₄N₄SNa. Ber. Na 7.5. Gef. Na 6.9.

3.7-Dimethyl-8-thiolessigsäure-xanthin.

5 g 3.7-Dimethyl-8-thio-harnsäure²¹⁾ wurden mit 80 ccm viertelkonz. Salzsäure im Ölbad von 140° zum Sieden erhitzt. Nach und nach wurden 10 g Monochlor-essigsäure hinzugegeben. Nach etwa 20 Min. war alles gelöst. Die Lösung wurde schnell filtriert und mit Eiswasser gekühlt. 4.6 g schöne, beiderseits zugespitzte Nadelchen, die z. T. zu Büscheln vereinigt waren. Schmp. 302° (k. Th.) unter Dunkelfärbung.

0.1325 g Subst.: 0.1963 g CO₂, 0.0473 g H₂O.

C₈H₁₀O₄N₄S. Ber. C 40.0, H 3.7. Gef. C 40.4, H 4.0.

Wenig löslich in heißem Wasser oder Alkohol. In verd. Säuren nach gelindem Anwärmen löslich. Umkrystallisierbar aus Alkohol, dem etwa 1% Salzsäure zugesetzt ist.

Natriumsalz: Darstellung genau wie beim vorhergehenden Natriumsalze. Ausbeute 1.1 g unregelmäßig endigende Prismen. Schmp. 360° (k. Th.) unter Dunkelbraunfärbung.

0.2452 g Subst.: 0.0606 g Na₂SO₄. — C₈H₉O₄N₄SNa. Ber. Na 7.9. Gef. Na 8.0.

²⁰⁾ E. Fischer, B. 32, 485 Anmerk. [1899].

²¹⁾ H. Biltz, A. Beck, Journ. prakt. Chem. [2] 118, 155 [1928].

1.3-Dimethyl-8-thioessigsäure-xanthin.

Aus 5 g 1.3-Dimethyl-8-thio-harnsäure²²⁾ wurden nach der für die 1.3.7-Trimethyl-Verbindung beschriebenen Vorschrift 4.8 g erhalten als glänzende Blättchen. Schmp. 268° (k. Th.) ohne Zers. Ein Gemisch mit Theophyllin (Schmp. 265°) schmolz bei etwa 220°.

0.1193 g Sbst.: 0.1735 g CO₂, 0.0419 g H₂O.

C₉H₁₀O₄N₄S. Ber. C 40.0, H 3.7. Gef. C 39.7, H 3.9.

Der Stoff ist wenig löslich in Wasser; er kann aus Wasser, dem einige Tropfen Salzsäure hinzugesetzt sind, umkrystallisiert werden. Sehr leicht löslich ist er in verd. Mineralsäuren bei schwachem Erwärmen.

8-Thioessigsäure-xanthin.

2 g 8-Thio-harnsäure²³⁾ wurden mit 5 g Monochlor-essigsäure und 20 ccm halbkonz. Salzsäure 2 Stdn. im Rohre auf 180° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und dann mit Essigsäure angesäuert. Ausbeute 1.5 g unregelmäßige Blättchen. Schmp. 343° (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelfärbung. In heißem Wasser sehr wenig löslich.

0.1350 g Sbst.: 0.1728 g CO₂, 0.0337 g H₂O.

C₈H₆O₄N₄S. Ber. C 34.7, H 2.5. Gef. C 34.9, H 2.8.

Eine Spaltung der eben beschriebenen Xanthin-Derivate zu den entsprechenden Harnsäuren durch Einwirkung von Salzsäure im Rohre gelang nicht. Das hängt ersichtlich damit zusammen, daß ihre Thio-essigsäure-Derivate sich besonders leicht bilden; und zweifellos auch mit der aromatischen Natur des Imidazol-Ringes.

Im Einklange mit unserer Formulierung der Stoffe steht, daß 7.9-Dialkyl-8-thio-harnsäuren, z. B. 7-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure, sich mit Monochlor-essigsäure nicht umsetzen.

V. 8-Nitroso-isoxanthine.

9-Methyl-8-nitroso-isoxanthin.

Ammoniumsalz²⁴⁾: Ein siedendes Gemisch von 5 g 9-Methyl-8-thio-harnsäure und 100 ccm halbkonz. Salpetersäure wurde nach und nach mit 10 g Natriumnitrit versetzt. Die Lösung wurde noch 5 Min. gekocht und dann mit konz. Ammoniak übersättigt, wobei sie sich tiefrot färbte. Es krystallisierten beim Abkühlen 3.8 g orangerote, glänzende Blättchen. Von 290° ab Dunkelfärbung und langsam beginnende Zersetzung. Schmp. unscharf 355–360° (k. Th.).

0.1401 g Sbst.: 0.1596 g CO₂, 0.0562 g H₂O.

C₈H₆O₂N₄(NH₄) + H₂O. Ber. C 31.3, H 4.4. Gef. C 31.1, H 4.5.

Der Stoff enthält 1 Mol. Krystallwasser. Eine unmittelbare Bestimmung des Wassers war nicht möglich, weil gleichzeitig mit dem Wasser auch Ammoniak fortgeht.

9-Methyl-8-nitroso-isoxanthin: 3 g Ammoniumsalz wurden mit 50 ccm 10-proz. Essigsäure verrieben. Dabei entstand bald ein feiner, ockergelber Krystallbrei. Unter dem Mikroskope Prismen mit unregelmäßiger

²²⁾ H. Biltz, A. Beck, Journ. prakt. Chem. [2] 118, 158 [1928].

²³⁾ H. Biltz, A. Beck, Journ. prakt. Chem. [2] 118, 161 [1928].

²⁴⁾ Der Stoff wurde zuerst von H. Biltz, E. Topp, A. 423, 207 [1921], beschrieben, aber erst jetzt in seinem Aufbaue richtig erkannt.

Endigung. Ausbeute 2.4 g. Die Schmelzerscheinungen waren die gleichen wie beim Ammoniumsalze, sind also für dieses nicht charakteristisch, sondern gehören dem ammoniak- und krystallwasser-freien Stoffe an.

0.1327 g Sbst.: 0.1805 g CO₂, 0.0344 g H₂O.

C₈H₉O₃N₅. Ber. C 36.9, H 2.6. Gef. C 37.1, H 2.9.

Der gleiche Stoff konnte in gleicher Weise aus 9-Methyl-isoxanthin über das Ammoniumsalz bereitet werden. Aus 5 g wurden 3.6 g gewonnen. Er löste sich kaum in kochendem Wasser und nur wenig in verd. Mineralsäuren. Die Nachbarstellung des NO vermindert somit die Fähigkeit zur Salzbildung am Stickstoff in Stellung 7. Bemerkenswert ist die große Beständigkeit der Nitrosogruppe. Sie wird durch kochende Mineralsäuren nicht abgespalten. Nur durch Bromwasser wird sie leicht entfernt und durch Brom ersetzt.

9-Allyl-8-nitroso-isoxanthin.

Ammoniumsalz: Ein kochendes Gemisch von 5 g 9-Allyl-8-thioharnsäure und 100 ccm halbkonz. Salpetersäure wurde nach und nach mit 15 g feingepulvertem Natriumnitrit versetzt. Nach weiteren 5 Min. Kochens wurde mit konz. Ammoniak übersättigt. Aus der dunkelroten Lösung kamen 4.1 g orangerote, glänzende Nadelchen, die von der noch warmen Lösung abgesogen wurden. Der Stoff begann von 100° ab Ammoniak abzugeben. Die Schmelzerscheinungen waren bei weiterem Erhitzen die gleichen wie bei dem ammoniak-freien Stoffe. Umkrystallisierbar aus ammoniak-haltigem Wasser zu derben Prismen.

0.1309 g Sbst.: 0.1785 g CO₂, 0.0608 g H₂O.

C₈H₇O₂N₄(NH₄) + H₂O. Ber. C 37.3, H 5.1. Gef. C 37.2, H 5.2.

9-Allyl-8-nitroso-isoxanthin: Beim Verreiben von 3 g Ammoniumsalz mit 50 ccm 10-proz. Essigsäure entstand ein hellgelber Krystallbrei. Ausbeute 2.2 g. Beiderseits zugespitzte Prismen. Im Schmelzpunktröhrchen wurde bei etwa 270° Dunkelfärbung und beginnende Zersetzung beobachtet; bei 300–307° (k. Th.) starke Zersetzung.

0.1178 g Sbst.: 0.1856 g CO₂, 0.0400 g H₂O.

C₈H₇O₃N₅. Ber. C 43.2, H 3.6. Gef. C 43.0, H 3.8.

In Wasser kaum löslich; ebensowenig in den üblichen organischen Lösungsmitteln. In verd. Mineralsäuren wenig löslich. Auch dieser Stoff war gegen Mineralsäuren sehr beständig, selbst bei erhöhter Temperatur. Bromwasser führte ihn in 9-Dibrompropyl-8-brom-isoxanthin über. Er gab die Liebermannsche Nitroso-Reaktion.

Der gleiche Stoff entstand in gleicher Weise aus dem nunmehr zu beschreibenden 9-Allyl-isoxanthin über das Ammoniumsalz.

9-Allyl-Δ^{7,8}-isoxanthin.

Im Einklange mit früheren Erfahrungen von C. F. Boehringer & Söhne²⁵⁾ können 9-Alkyl-8-thioharnsäuren bei milden Bedingungen durch salpetrige Säure zu 9-Alkylisoxanthin entschwefelt werden. Hieraus folgt, daß die Nitrosoverbindungen als sekundäre Produkte anzufassen sind: zunächst entsteht das Isoxanthin, und erst in dieses tritt NO ein.

²⁵⁾ vergl. H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 200 [1921].

In ein Gemisch von 9 g 9-Allyl-8-thio-harnsäure und 25 ccm halbkonz. Salzsäure wurden langsam innerhalb $\frac{3}{4}$ Stde. 14 g feingepulvertes Natriumnitrit eingetragen, wobei dauernd gerührt wurde. Schließlich wurde noch 2 Stdn. weiter gerührt. Auf Zugabe von 100 ccm Wasser und 5 ccm konz. Salzsäure ging fast alles in Lösung. Das Filtrat wurde mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und dann mit Essigsäure angesäuert. Langsam kamen feine, gelbe Nadelchen. Ausbeute 1.6 g. Schmp. unscharf bei 310° (k. Th.) unter Dunkelbraunfärbung und Aufblähen.

0.1365 g Sbst.: 0.2477 g CO_2 , 0.0573 g H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4$. Ber. C 49.7, H 4.7. Gef. C 49.7, H 4.7.

Sehr wenig löslich in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln, mäßig löslich in verd. Mineralsäuren.

1.3.9-Trimethyl-8-nitroso-isoxanthin.

Ein siedendes Gemisch von 5 g 1.3.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure²⁶⁾ und 100 ccm halbkonz. Salpetersäure wurde nach und nach mit 15 g Natriumnitrit versetzt. Die noch heiße Lösung wurde mit konz. Ammoniak-Lösung übersättigt, wobei keine Rotfärbung erfolgte; eine Salzbildung kann hier nicht eintreten. Nun wurde mit Essigsäure angesäuert. Nach Einengen bei Unterdruck auf dem Wasserbade schieden sich 0.3 g gelbe Blättchen von unregelmäßiger Umgrenzung aus. Schmp. 257° (k. Th.) unt. Zers. Auf Versuche zur Verbesserung der Ausbeute wurde verzichtet.

0.1258 g Sbst.: 0.1822 g CO_2 , 0.0506 g H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_5$. Ber. C 39.8, H 4.3. Gef. C 39.5, H 4.5.

Nicht merklich in Wasser und auch sehr wenig in verd. Mineralsäuren löslich.

Versuche zur Gewinnung von 8-Nitroso-xanthenen.

Im Gegensatz zu den Iso-xanthenen lassen sich Xanthine am Stickstoff 8 nicht nitrosieren. Versuche wurden mit Kaffein, Theobromin und Theophyllin in der beschriebenen Weise angestellt. Auch andauerndes Einleiten von N_2O_3 führte nicht zum Ziele. Ebenso wenig gelang es, 1.3.7-Trimethyl-8-thio-harnsäure²⁷⁾ in eine Nitroso-Verbindung überzuführen.

7-Methyl-9-allyl-desoxyharnsäure.

Im Einklange mit unserer Formulierung können Thio-harnsäuren, die in 7 und 9 Alkyle tragen, keine Nitroso-Verbindungen geben. Nach früheren Erfahrungen²⁸⁾ entstehen mit salpetriger Säure dabei Desoxy-harnsäuren. Wir bestätigten das bei der 7-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure.

Salzsaures Salz: In ein durch ein Rührwerk lebhaft bewegtes Gemisch von 5 g 7-Methyl-9-allyl-8-thio-harnsäure und 40 ccm halbkonz. Salzsäure wurden innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stdn. nach und nach 12.5 g feingepulvertes Natriumnitrit eingetragen. Beim Kühlen mit Eiswasser kamen aus der Lösung 1.4 g feine, zugespitzte Nadelchen. Schmp. 222° (k. Th.) ohne Aufblähen oder Färbung.

0.1095 g Sbst.: 0.1807 g CO_2 , 0.0489 g H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$. HCl. Ber. C 44.5, H 4.6. Gef. C 45.0, H 5.0.

²⁶⁾ H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 222 [1921].

²⁷⁾ E. Fischer, B. 32, 485 Anmerk. [1899].

²⁸⁾ H. Biltz u. Mitarbeiter, A. 426, 237 [1922].

7-Methyl-9-allyl-desoxyharnsäure: Eine Lösung von 0.8 g des salzsauren Salzes in 10 ccm heißem Wasser wurde mit einer heißen Lösung von 2 g Natriumacetat versetzt. Beim Erkalten kamen 0.35 g zugespitzte Nadelchen. Schmp. 326° (k. Th.) unter Dunkelbraunfärbung und Aufblähen.

0.1287 g Subst.: 30.4 ccm N (19°, 751 mm, 23-proz. KOH).
 $C_9H_{16}O_2N_4$. Ber. N 27.2. Gef. N 26.7.

Der Stoff löste sich leidlich in Wasser, Eisessig; wenig in Alkohol, Äther.

Im Anschluß sei kurz über eine Versuchsreihe berichtet, durch die die 1.7.9-Trimethyl-8-thio-pseudoharnsäure zu einer 1.7.9-Trimethyl- $\Delta^{3,4}$ -isoharnsäure entschweifelt werden sollte. Das wäre erwünscht gewesen als Analogon zu der entsprechenden Überführung von 7.9-Dimethyl-8-thio-pseudoharnsäure in 7.9-Dimethyl- $\Delta^{3,4}$ -isoharnsäure²⁹⁾, die bisher völlig isoliert dasteht und einer weiteren Stützung bedürftig erschien. Das Ziel wurde nicht erreicht, als in der damals erprobten Weise mit Jod in Natriumhydrocarbonat-Lösung umgesetzt wurde. Weder der Ausgangsstoff war zurückzugewinnen, noch das erhoffte Umsetzungsprodukt zu fassen.

VI. 8-Brom-isoxanthine aus 8-Thio-harnsäuren.

9-Methyl-8-brom-isoxanthin.

5 g 9-Methyl-8-thio-harnsäure wurden in einem Kolben mit 50 ccm Bromwasser geschüttelt, das sich bald entfärbte. Man kann weiter Bromwasser zugeben, bis ein Überschuß an Brom vorhanden ist. Vorteilhafter erschien es, einen bromhaltigen Luftstrom durchzusaugen, bis kein Brom mehr verbraucht wurde. Ausbeute 4.1 g kleine, farblose Krystalle. Im Filtrate war Schwefelsäure enthalten. Von etwa 290° ab trat Dunkelung ein; ein Zers.-Pkt. wurde nicht beobachtet. In heißem Wasser sehr wenig, in den üblichen organischen Lösungsmitteln nicht merklich löslich.

0.1437 g Subst.: 0.1583 g CO₂, 0.0334 g H₂O.
 $C_9H_9O_2N_4Br$. Ber. C 29.4, H 2.1. Gef. C 29.9, H 2.6.

Das Präparat ist identisch mit einem früher aus 9-Methyl-isoxanthin und Brom erhaltenen³⁰⁾. Hieraus ergibt sich, daß Brom ein vortreffliches Mittel zur Entschweifung von 8-Thio-harnsäuren ist. Ein Mangel besteht darin, daß das Brom in den Brom-isoxanthinen so fest gebunden ist, daß sein Ersatz durch andere Gruppen nicht gelang.

9-Dibrompropyl-8-brom-isoxanthin.

In der beschriebenen Weise wurden aus 5 g 9-Allyl-8-thio-harnsäure 4.8 g derbe Prismen mit schrägen Endflächen an beiden Enden erhalten. Im Schmelzpunkts-Röhrchen war von 120° ab Gelbfärbung zu beobachten, weiterhin Dunkelung, aber kein bestimmter Zers.-Pkt.

0.1431 g Subst.: 0.1207 g CO₂, 0.0288 g H₂O.
 $C_9H_7O_2N_4Br_3$. Ber. C 22.3, H 1.6. Gef. C 23.0, H 2.2.

Der Stoff löste sich kaum in Wasser, wohl aber in Eisessig und konz. Mineralsäuren.

²⁹⁾ H. Biltz, H. Bülow, A. 457, 103 [1927].

³⁰⁾ H. Biltz, M. Heyn, R. Robl, A. 423, 208 [1921].

3.9-Dimethyl-harnsäureglykol.

Bei den eben beschriebenen Umsetzungen von 8-Thio-harnsäuren mit Bromwasser fällt auf, daß die Doppelbindung 4.5, die in den Harnsäuren so reaktionsfähig ist, nicht mitwirkt. Sie verhält sich in Imidazolen (Xanthenen, Iso-xanthenen) und Imidazolonen (Harnsäuren) vollkommen verschieden. Zum Vergleiche wurde die Umsetzung von 3.9-Dimethyl-harnsäuren mit Bromwasser studiert.

Durch ein mit Eiswasser gekühltes Gemisch von 3 g 3.9-Dimethyl-harnsäure mit 30 ccm Wasser wurde aus einem capillar ausgezogenen Glasrohre brom-haltige Luft unter Umschütteln gesogen, bis die Lösung durch freies Brom gelblich wurde. Schon vorher, nach wenigen Minuten, kamen gut ausgebildete, sechseckige Blättchen. Ausbeute 1.6 g. Schmp. 199⁰ (k. Th.) unter Aufschäumen. Also war 3.9-Dimethyl-harnsäureglykol³¹⁾ entstanden. Das Verfahren ist bequem und kann empfohlen werden.

VII. 8-Methyl-isoxanthine.

1.3.8.9-Tetramethyl-isoxanthin.

Zur Prüfung, ob bei der Methylierung von Isoxanthenen mittels Dimethylsulfats ein Methyl an den Kohlenstoff in 8 treten kann, wurde ein Isoxanthin gewählt, in dem ein einziges Wasserstoffatom nicht als Methyl vorhanden ist und an eben diesem Kohlenstoffatome steht, nämlich 1.3.9-Trimethyl-isoxanthin³²⁾.

Eine Lösung von 5 g 1.3.9-Trimethyl-isoxanthin in 150 ccm Wasser und 25 ccm 10-proz. Natronlauge wurde unter starkem Umschütteln nach und nach mit 12 g Dimethylsulfat versetzt. Schließlich wurde noch 1 Stde. weiter geschüttelt und 6 Stdn. stehen gelassen. Die hierbei sauer gewordene Lösung wurde auf dem Wasserbade bei Unterdruck auf etwa 40 ccm eingedampft, mit Ammoniak übersättigt und mit Essigsäure eben angesäuert. Wenn sich noch keine Krystalle abschieden, wurde weiter auf etwa 30 ccm eingengt und mit Eiswasser gekühlt. Ausbeute 0.4 g Blättchen von unregelmäßigem Umriss. Schmp. 249⁰ (k. Th.). Aus Wasser krystallisierten feine Nadelchen.

0.1022 g Subst.: 0.1930 g CO₂, 0.0556 g H₂O.

C₉H₁₂O₂N₄. Ber. C 51.9, H 5.6. Gef. C 51.5, H 6.1.

Der Stoff löste sich mäßig in Wasser oder Alkohol, leicht in verd. Mineral-säuren.

Das eben in Stellung 8 eingeführte Methyl konnte durch Brom wieder entfernt werden, wobei das schon bekannte 1.3.9-Trimethyl-8-brom-isoxanthin³³⁾ entstand. Unter Umschütteln wurden 0.8 g Tetramethyl-isoxanthin mit 10 ccm Bromwasser umgesetzt, und weiter brom-haltige Luft durchgesogen, bis ein kleiner Überschuß Brom blieb. Aus der etwas eingengten Lösung krystallisierten 0.23 g unregelmäßige Prismen. Schmp. 256⁰ (k. Th.) unt. Zers. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit einem Vergleichspräparate. Auch die Löslichkeitsverhältnisse waren wie früher angegeben.

3.142 mg Subst.: 4.124 mg CO₂, 0.104 mg H₂O.

C₈H₉O₂N₄Br. Ber. C 35.2, H 3.3. Gef. C 35.8, H 3.7.

³¹⁾ H. Biltz, H. Krzikalla, A. 423, 275 [1921].

³²⁾ H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 223 [1921].

³³⁾ H. Biltz, K. Strufe, A. 423, 246 [1921].

Dasselbe 1.3.9-Trimethyl-8-brom-isoxanthin wurde ferner aus 1.3.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure und Bromwasser in beschriebener Weise gewonnen.

1.3.7-Trimethyl-8-brom-xanthin aus 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin.

Als weiteres Beispiel für die Entfernung eines an 8 stehenden Methyls durch Bromwasser wählten wir das Böhringersche 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin. 2 g davon wurden mit 10 ccm Bromwasser und weiterhin mit Bromdampf behandelt. Die Lösung blieb dann 10 Stdn. bei 40–50° stehen. Beim Kühlen krystallisierte 0.3 g Brom-kaffein in schönen Blättchen aus. Schmp. 206°. Die Ausbeute wechselte bei verschiedenen Versuchen und war manchmal gering.

8.9-Dimethyl-isoxanthin.

9-Methyl-isoxanthin nimmt beim Methylieren mit Dimethylsulfat ein Methyl auf³⁴⁾. Da bei dem damaligen Stande unserer Kenntnisse nicht damit zu rechnen war, daß dies Methyl an Kohlenstoff tritt, wurde auf Grund eingehender experimenteller Prüfung angenommen, daß ein 3.9-Dimethyl-isoxanthin entstanden sei. Sehr auffallend war, daß dieser Stoff mit Brom das Methyl wieder verlor und in 9-Methyl-8-brom-isoxanthin überging. Nach unserer jetzigen Erfahrung ist es klar, daß das Methyl an 8 getreten war. Wir bestätigten die damaligen experimentellen Angaben und fanden völlige Analogie zu den neuen, im Vorstehenden mitgeteilten Beobachtungen über die Reaktionsfähigkeit des CH in Stellung 8 der Isoxanthine.

5 g 9-Methyl-isoxanthin lieferten bei genauer Einhaltung der früheren Methylierungs-Vorschrift 1.5 g 8.9-Dimethyl-isoxanthin als feine, biegsame Nadelchen. Schmp. 363° (k. Th.) unter Aufblähen und Dunkelung. Mit Bromwasser ging es in 9-Methyl-8-brom-isoxanthin über.

Versuch einer Methylierung von Kaffein.

Es gelang nicht, Kaffein in der beschriebenen Weise mit Dimethylsulfat zu 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin zu methylieren. Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit des in 8 stehenden CH bei Xanthin und Iso-xanthin ist bemerkenswert. Nur bei letzteren gelang der Ersatz des Wasserstoffs durch Methyl oder durch die Nitrosogruppe.

Breslau, Chem. Institut d. Universität.

³⁴⁾ H. Biltz u. Mitarbeiter, A. 423, 211 [1921].