

105°. Die durch Krystallisation aus Alkohol erhaltenen schlanken Nadelchen vom Schmp. 108° waren Acet-*o*-toluid.

Ber. N 9.46. Gef. N 9.66.

2 g Acetyl-*o*-tolylisothiocarbamid lieferten mit derselben Menge Natronlauge 0.8 g des schon ziemlich reinen *o*-Tolylthioharnstoffes, Schmp. 158—160°, der aus Alkohol in schön ausgebildeten Prismen vom Schmp. 156° krystallisirte.

Ber. N 16.86. Gef. N 17.05.

Ebenso wie beim Acetyl- β -Naphthylthiocarbamid, entstand auch aus dem Acetyl-*p*-tolylthioharnstoff bei Einwirkung von Natronlauge unter vorausgegangener Isomerisation der Thioharnstoff. In dem alkalischen Waschwasser liessen sich nur geringe Mengen von Rhodanwasserstoffsäure nachweisen. Aus 2 g Acetyl-*p*-tolylthiocarbamid wurden 1.2 g *p*-Tolylthioharnstoff erhalten, welcher aus Alkohol krystallisirte, bei 182° schmolz und auch die bekannte Krystallform zeigte.

Ber. N 16.86. Gef. N 16.96.

Endlich gaben 2 g Acetyl-*p*-tolylisothiocarbamid bei der Spaltung mit Natronlauge 1.25 g *p*-Tolylthioharnstoff vom Schmp. 182°.

Ber. N 16.86. Gef. N 17.06.

500. Wilhelm Traube: Der synthetische Aufbau der Harnsäure, des Xanthins, Theobromins, Theophyllins und Caffeins aus der Cyanessigsäure.

[Aus der chemischen Abtheilung des pharmakologischen Instituts zu Berlin.]

(Eingegangen am 27. October.)

Vor einiger Zeit¹⁾ habe ich eine neue Synthese des Guanins beschrieben, welche von dem aus Guanidin und Cyanessigester unter Alkoholabspaltung entstehenden Cyanacetylguanidin, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(\text{:NH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$, ausgeht.

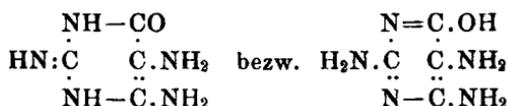
Dasselbe wird nämlich durch alkalische Agentien in das isomere 2.4-Diamino-6-oxypyrimidin:



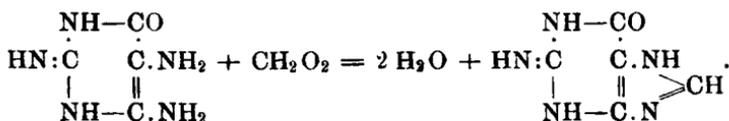
umgewandelt, und man gelangt von diesem aus weiter auf dem Wege

¹⁾ Diese Berichte 33, 1371.

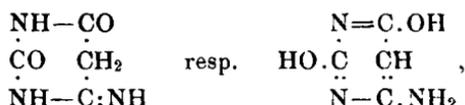
über die Isonitrosoverbindung zum 2.4.5-Triamino-6-oxypyrimidin. Das Letztere, dem die Formel



zukommt, geht beim Kochen mit Ameisensäure glatt in Guanin über:



Wie ich weiter mitgeteilt habe, lässt sich der von Mulder entdeckte Cyanacetylharnstoff, $\text{NH}_2.\text{CO}.\text{NH}.\text{CO}.\text{CH}_2.\text{CN}$, durch Alkalien ebenfalls in ein Pyrimidinderivat und zwar in das 4-Amino-2.6-dioxy-pyrimidin:

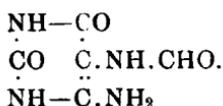


umlagern.

Behandelt man diese Verbindung, die auch als Iminobarbitursäure bezeichnet werden kann, mit salpetriger Säure, so entsteht ein gefärbtes Isonitrosoderivat und durch Reduction desselben das Iminouramil, das 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidin.

Diese Base, welche ebenso wie das oben erwähnte 2.4.5-Triamino-6-oxypyrimidin zwei Aminogruppen in Orthostellung enthält, reagirt abweichend von diesem mit Ameisensäure direct nicht unter Austritt von zwei Molekülen Wasser unter Bildung einer sogenannten Anhydrobase, sondern nur unter Abspaltung eines Wassermoleküls, indem eine Formylverbindung entsteht.

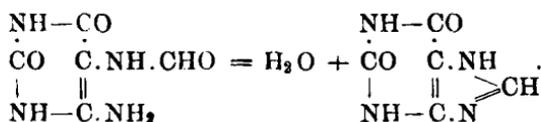
Wie aus der weiterhin mitgetheilten neuen Synthese des Caffeins mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorgeht, tritt hierbei der Rest der Ameisensäure in die in Stellung 5 befindliche Aminogruppe ein, sodass dem Formylkörper folgende Formel zugeschrieben werden muss:



Die Verbindung, die saure Eigenschaften besitzt, spaltet selbst beim Erhitzen auf verhältnissmässig hohe Temperaturen nicht noch ein Molekül Wasser ab, um in Xanthin überzugehen.

Vermuthlich ist eben das 4.5-Diamino-2.6-dioxyypyrimidin nicht basisch genug, um mit der Ameisensäure unter Abspaltung zweier Wassermoleküle in analoger Weise zu reagieren, wie das 2.4.5-Triamino-6-oxypyrimidin, von dem es sich von vornherein auch dadurch unterscheidet, dass es nicht wie dieses eine zweisäurige, sondern nur eine einsäurige Base ist.

Die Ueberführung des Formylkörpers in Xanthin lässt sich jedoch ohne Schwierigkeit in der Weise bewirken, dass man jenen zuerst in sein schön krystallisirendes, ein Atom Natrium enthaltendes Natriumsalz überführt und dieses darauf einer Temperatur von etwa 220° aussetzt. Es wird dann ganz glatt, ohne dass sich das Natriumsalz merklich dunkler färbt, ein Molekül Wasser abgespalten und Xanthinnatrium, bezw. Xanthin gebildet:



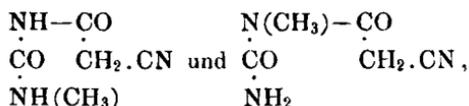
Trotzdem dieser Weg zur Darstellung des Xanthins auf einer Reihenfolge durchweg ohne Schwierigkeit ausführbarer Reactionen beruht, ist er doch zur Gewinnung der Base in grösseren Mengen weniger zu empfehlen. Hierfür ist es zweckmässiger, den Umweg über das Guanin einzuschlagen, welches sich einerseits nach der früher von mir ausführlich beschriebenen Synthese sehr leicht erhalten lässt und andererseits nach der Methode von Strecker-Fischer fast quantitativ in Xanthin übergeführt werden kann.

Das Guanin lässt sich deshalb bequemer als das Xanthin von der Cyanessigsäure aus direct gewinnen, weil die Einwirkung des Guanidins auf den Cyanessigester, die zum Cyanacetylguanidin und theilweise gleich weiter zum isomeren 2.4-Diamino-6-oxypyrimidin führt, auch bei Versuchen in grösserem Maassstabe gute Ausbeuten liefert. Die unter dem Einflusse des Phosphoroxychlorids aus Harnstoff und Cyanessigsäure erfolgende Bildung des Cyanacetylharnstoffs vollzieht sich dagegen glatt nur bei Anwendung kleinerer Substanzmengen.

Ferner erfolgt auch die Umlagerung des Cyanacetylguanidins in das 2.4-Diamino-6-oxypyrimidin etwas glatter als die entsprechende des Cyanacetylharnstoffs in die isomere cyclische Verbindung, während von der Bildung dieser beiden sich entsprechenden Pyrimidin-derivate an die beiden Synthesen, was die Ausbeuten anbetrifft, in nicht wesentlich von einander verschiedener Weise verlaufen.

Die directe Synthese des Xanthins aus der Cyanessigsäure besitzt indessen insofern noch ein weiteres Interesse, als dasselbe 4.5-Diamino-2.6-dioxyypyrimidin, welches, wie gezeigt, durch Ameisensäure

Wie leicht ersichtlich ist, kann der Cyanacetylmethylharnstoff in zwei structurisomeren Formen:



auftreten, und es war von vornherein zweifelhaft, welche dieser beiden Formeln dem auf die eben beschriebene Weise dargestellten Körper zukäme.

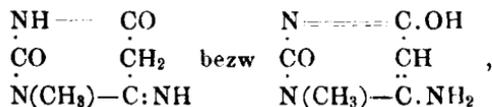
Es konnte nun mit Sicherheit festgestellt werden, dass der hier in Rede stehende Cyanacetylmethylharnstoff jedenfalls nach der ersten der beiden Formeln zusammengesetzt ist, indem es gelang, aus ihm durch Synthese ein Methylxanthin zu gewinnen, welches das Methyl unzweifelhaft in der Stellung 3 enthält.

Es erwies sich nämlich dieses Methylxanthin identisch mit dem schon von Emil Fischer und Friedrich Ach¹⁾ synthetisch gewonnenen 3-Methylxanthin, wie aus einem directen Vergleich mit einer mir von Hrn. Professor E. Fischer gütigst übergebenen Probe dieser Base hervorging.

Besass der Cyanacetylmethylharnstoff die durch die zweite der obigen Formeln dargestellte Constitution, so hätte bei Anwendung der hier gleich anzuführenden synthetischen Reactionen ein von dem E. Fischer'schen verschiedenes, nämlich 1-Methylxanthin entstehen müssen.

Die Ueberführung des Cyanacetylmethylharnstoffs in das 3-Methylxanthin geschah in folgender Weise.

Es wurde zunächst der Harnstoff mit einer nicht zu verdünnten Natronlauge behandelt und so seine Ueberführung in das auch als Iminomethylbarbitursäure zu bezeichnende 3-Methyl-4-amino-2.6-dioxypyrimidin²⁾:

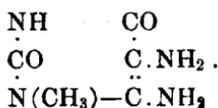


bewirkt.

¹⁾ Diese Berichte 31, 1980.

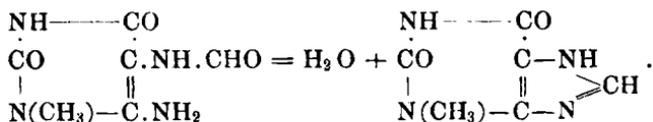
²⁾ Die richtige Bezeichnung dieser Verbindung wäre eigentlich 3-Methyl-4-amino-6-oxy-keto-dihydro-pyrimidin. Um aber die Beziehungen der hier beschriebenen, vom Methyl- und Dimethyl-Harnstoff aus dargestellten Verbindungen mit [den analogen Derivaten des gewöhnlichen Harnstoffs auch in der Bezeichnungsweise zum Ausdruck zu bringen, sind der Nomenclatur aller jener Verbindungen die allerdings nur hypothetischen, einen nicht hydrirten Pyrimidinring enthaltenden Formeln zu Grunde gelegt.

Dieses Letztere, welches eher saure als basische Eigenschaften besitzt, geht, in wässriger Lösung mit salpetriger Säure behandelt, in ein prachtvoll purpurroth gefärbtes, in schön ausgebildeten Krystallen sich ausscheidendes Isonitrosoderivat über. Beim Erwärmen mit Schwefelammonium wird dieser Körper reducirt, und es entsteht das 3-Methyl-4.5-diamino-2.6-dioxyypyrimidin folgender Zusammensetzung:



Auch dieses Orthodiamin liefert beim Kochen mit Ameisensäure nicht direct eine Anhydrobase, sondern ebenso wie der entsprechende nicht methylirte Körper ein Formylderivat, indem wohl hier ebenfalls anzunehmen ist, dass der Formylrest in das der Hydroxylgruppe benachbarte Amid eintritt.

Das Natriumsalz dieses Formylkörpers geht dann weiter beim Erhitzen auf etwa 220° unter Verlust eines Moleküls Wasser in das Natriumsalz des 3-Methylxanthins über:



Die aus dem Salze in Freiheit gesetzte Base glich in ihrem Aussehen völlig dem E. Fischer'schen 3-Methylxanthin und gab die von E. Fischer und F. Ach als charakteristisch für dieses beschriebenen Reactionen.

Um schliesslich jeden Zweifel an der Natur der Verbindung auszuschliessen, wurde sie nach der Vorschrift von E. Fischer und F. Ach mit der für ungefähr 1 Molekül berechneten Menge Jodmethyl und Alkali bei 80° im geschlossenen Rohr geschüttelt und so Theobromin erhalten.

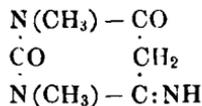
Lässt man auf das 3-Methyl-4.5-diamino-2.6-dioxyypyrimidin in wässriger Lösung Alkali und Chlorkohlensäureester einwirken, so bildet sich ein Urethan, welches bei längerem Erhitzen auf 230—240° unter Abspaltung von Alkohol in eine Monomethylharnsäure übergeht. Für die Constitution einer auf diese Weise gebildeten Verbindung kommt, besonders im Hinblick auf die parallel laufende Synthese des 3-Methylxanthins, nur diejenige einer 3-Methylharnsäure in Betracht, welche Letztere bekanntlich nach den eingehenden Untersuchungen von Emil Fischer und F. Ach¹⁾ in drei isomeren Formen vorkommt. Wie die Löslichkeitsbestimmungen der von mir

¹⁾ Diese Berichte 32, 2721.

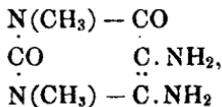
erhaltenen 3-Methylharnsäure ergaben, ist dieselbe jedenfalls nicht identisch mit der zuerst von Hill erhaltenen α -Methylharnsäure.

Die von E. Fischer und F. Ach entdeckte 3-, sogen. ζ -Methylharnsäure und die von v. Loeben nach der Behrend'schen Methode aus Acetessigester gewonnene 3-, sogen. δ -Methylharnsäure sind in ihren Eigenschaften bekanntlich ausserordentlich ähnlich; sie unterscheiden sich nach den Feststellungen von E. Fischer und F. Ach scharf nur durch ihr Verhalten gegen Phosphoroxychlorid. Die aus der Cyanessigsäure dargestellte 3-Methylharnsäure ist, wie aus ihren Löslichkeitsverhältnissen, ihrem Krystallwassergehalt u. s. w. hervorgeht, zweifellos identisch mit einer dieser zuletzt genannten Säuren. Da ihr Verhalten zu Phosphoroxychlorid noch nicht geprüft wurde, ist jedoch nicht zu entscheiden, ob sie als δ - oder ζ -Methylharnsäure anzusprechen ist.

Durch Einwirkung von Cyanacetylchlorid auf symmetrischen Dimethylharnstoff wurde von Mulder¹⁾ bereits der Cyanacetyldimethylharnstoff erhalten. Lässt man in ähnlicher Weise, wie oben für die Darstellung des Cyanacetylmethylharnstoffs angegeben wurde, Phosphoroxychlorid auf ein Gemenge von symmetrischem Dimethylharnstoff, Cyanessigsäure und Pyridin einwirken, so erhält man nicht erst den Cyanacetyldimethylharnstoff, sondern die Reaction geht gleich weiter, und es entsteht in befriedigender Ausbeute die isomere Iminodimethylbarbitursäure, das 1.3-Dimethyl-4-amino-2.6-dioxypyrimidin,



Die Verbindung wurde zunächst in das Isonitrosoderivat übergeführt und aus diesem durch Behandeln mit Schwefelammonium das 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxypyrimidin,



gewonnen.

Letzteres, eine einsäurige Base, geht schon beim Erwärmen mit ziemlich verdünnter Ameisensäure in eine in langen Nadeln krystallisierende Formylverbindung über, die viel leichter in ein Xanthin umgewandelt werden kann, als die analoge nicht methylirte oder nur ein Methyl enthaltende Verbindung.

Die Dimethylverbindung spaltet nämlich schon, ohne dass man sie erst in ihr Natriumsalz überzuführen nöthig hat, einfach beim Er-

¹⁾ Diese Berichte 12. 466.

hitzen auf ihren bei 250° liegenden Schmelzpunkt 1 Mol. Wasser ab und liefert das bereits von E. Fischer und L. Ach synthetisch gewonnene 1.3-Dimethylxanthin, bekanntlich identisch mit dem von Kossel in den Theeblättern entdeckten Theophyllin.

Die Schliessung des Glyoxalinringes erfolgt hier offenbar deshalb leichter, weil der saure Charakter der ursprünglichen Formylverbindung durch den Ersatz von zwei Wasserstoffatomen durch Methyl, wenn auch nicht aufgehoben, so doch stark herabgemindert ist.

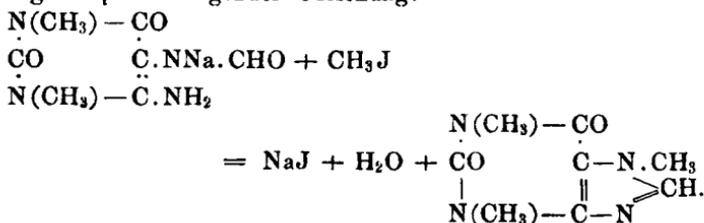
Ersetzt man das einzige, noch vorhandene saure Wasserstoffatom der Formylverbindung, nämlich das neben der Formylgruppe befindliche, ebenfalls durch Methyl, so erfolgt die Bildung eines Xanthins noch leichter. Man löst zu diesem Zwecke ein Molekül des Formylkörpers in ein Molekül Natriumäthylat enthaltendem Alkohol, indem man die Menge des Letzteren so gross wählt, dass eine Ausscheidung des zunächst entstehenden Natriumsalzes nicht erfolgt. Fügt man nun der Flüssigkeit Jodmethyl zu und kocht einige Stunden, so tritt nicht nur Methyl an Stelle von Wasserstoff bezw. Natrium, sondern es erfolgt bereits bei der niederen Temperatur des siedenden Jodmethyls resp. Alkohols Wasserabspaltung und Bildung eines Trimethylxanthins.

Wie die Untersuchung desselben ergab, ist es das 1.3.7-Trimethylxanthin, d. h. identisch mit Caffein.

Aus dieser Entstehung der letzteren Base folgt unzweifelhaft, dass bei der Einwirkung der Ameisensäure auf das 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxypyrimidin die in Stellung 5 befindliche Aminogruppe in Reaction tritt; denn offenbar ist in der entstehenden Formylverbindung nur das neben dem Formyl befindliche Wasserstoffatom sauer und durch Natrium und weiterhin Methyl ersetzbar. Wäre daher der Formylrest in das am Kohlenstoffatom 4 haftende Amid eingetreten, so hätte bei der Behandlung der Formylverbindung mit Natriumäthylat und Jodmethyl nicht Caffein, sondern das isomere 1.3.9-Trimethylxanthin entstehen müssen.

Die Entstehung des Caffeins findet ihre Erklärung nur durch die Annahme, dass der Formylrest ein Wasserstoffatom der am Kohlenstoff 5 haftenden Amidgruppe substituiert.

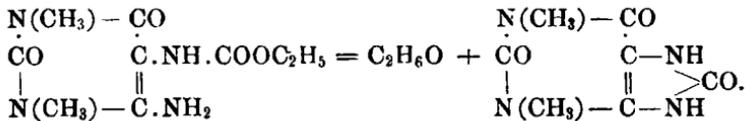
Die Bildung der Base aus der mehrfach erwähnten Formylverbindung entspricht folgender Gleichung:



Man ist nach diesen Ergebnissen wohl berechtigt, weiter zu schliessen, dass auch beim Behandeln des 4.5-Diamino-2.6-dioxy-pyrimidins und der entsprechenden, einfach methylirten Verbindung mit Ameisensäure diese Letztere immer nur mit der der Hydroxylgruppe benachbarten Aminogruppe reagirt, und dass dasselbe auch beim Chlorkohlensäureester der Fall ist, sodass also die Constitution der bei diesen Reactionen entstehenden Formylverbindungen und Urethane festgelegt ist.

Der Einfluss, den die beiden Methylgruppen des 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxy-pyrimidins auf eine leichtere Schliessung des Glyoxalinringes bei der Synthese des Theophyllins und Caffeins ausüben, zeigt sich auch bei der von derselben Base ausgehenden Synthese der 1.3-Dimethylharnsäure.

Auch das durch Behandeln jener Base mit Chlorkohlensäureester entstehende Urethan wird nämlich allein durch kurzes Erhitzen auf seinen schon bei 206° liegenden Schmelzpunkt unter Alkoholabspaltung in eine Dimethylharnsäure und zwar in die von E. Fischer und L. Ach ¹⁾ bereits durch Synthese erhaltene 1.3-Dimethylharnsäure umgewandelt.



Xanthin.

Zur Darstellung des Cyanacetylharnstoffes kann man entweder, wie früher angegeben wurde ²⁾, in der Weise verfahren, dass man Harnstoff in ein verflüssigtes, abgekühltes Gemisch von Cyanessigsäure und Phosphoroxychlorid einträgt, oder bequemer, indem man das Phosphoroxychlorid (1 Mol.-Gew.) allmählich zu einem Gemisch von 6 Mol.-Gew. Harnstoff und 2 Mol.-Gew. Cyanessigsäure zutropfen lässt. Die Masse verflüssigt sich bald durch die bei der Reaction frei werdende Wärme und wird erst später wieder fest. Es kommt bei dieser Art des Arbeitens vornehmlich darauf an, dass das Phosphoroxychlorid sehr langsam zugegeben und das Gemenge der anderen Substanzen in steter Bewegung gehalten wird. Allzu starke Erhitzung des Reactionsgemisches, welche sich auch durch Dunkelfärbung desselben kundgibt, ist zu vermeiden.

Nach Beendigung der Reaction wird die Masse mit kaltem Wasser behandelt, das den gebildeten Cyanacetylharnstoff ungelöst lässt, während die anderen Stoffe alle in Lösung gehen.

¹⁾ Diese Berichte 28, 2421.

²⁾ Diese Berichte 33, 1381.

Man erhält auf diese Weise immer eine etwas grössere Gewichtsmenge Cyanacetylharnstoff als man Cyanessigsäure zu dem Versuche angewandt hatte.

Zur Ueberführung des Harnstoffs in das isomere Pyrimidinderivat ist es zweckmässiger, eine stärkere, nämlich 40-procentige Natronlauge zu nehmen, als in der ersten Mittheilung vorgeschrieben war. Man trägt etwa 5 g des Harnstoffs in 10 ccm der Lauge ein, wobei gleich Festwerden unter Bildung des Natriumsalzes, dann Verflüssigung und kurz darauf erneutes Festwerden, nunmehr unter Ausscheidung des Natriumsalzes der cyclischen Verbindung, eintritt. Durch Versetzen der alkalischen Masse mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaction erhält man das freie Aminodioxypyrimidin in farblosen Krystallen und zwar etwa 4 g aus 5 g des isomeren Harnstoffs.

Für die Verwandlung des 4-Amino-2.6-dioxypyrimidins in die Isonitrosoverbindung wurde folgende Methode als die beste erkannt.

Das Aminodioxypyrimidin wird in heisses Wasser, welches die nöthige Menge Natriumnitrit enthält, eingetragen und zu der sodann zum Sieden erhitzten Flüssigkeit ein nicht zu grosser Ueberschuss von Essigsäure gefügt. Der Isonitrosokörper wird hierbei als dunkel rosa gefärbtes, aus mikroskopischen Nadelchen bestehendes Krystallpulver erhalten und zwar in einer Ausbeute, die etwa 80 pCt. der theoretisch möglichen entspricht.

Nach den Analysen, die Hr. E. Schottländer von der Verbindung ausführte, ist dieselbe ein saures Salz, welches 2 Mol. Isonitrosokörper auf 1 Atom Natrium enthält.

Die Reduction der Substanz wurde in der früher angegebenen Weise durch Schwefelammonium bewirkt und das entstandene Diamin als in Wasser schwer lösliches Sulfat isolirt.

Zur Ueberführung der Base in die Formylverbindung wird dieses schwefelsaure Salz unter Zusatz der äquivalenten Menge Natriumformiat mit dem 10—20-fachen Gewicht 90-procentiger Ameisensäure gekocht, wobei nach anfänglicher Lösung alsbald Abscheidung des Reactionsproductes eintritt. Nach Verlauf einiger Stunden lässt man erkalten, verdünnt mit Wasser und reinigt den von der Mutterlauge getrennten Niederschlag, der fast ausschliesslich aus Formylkörper besteht, durch Lösen in Natronlauge und Fällen mit Essigsäure.

Das Natriumsalz des Formylkörpers wird erhalten durch Lösen desselben in einem Mol.-Gew. verdünnter Natronlauge und Eindampfen der Flüssigkeit oder schneller durch Fällen derselben mit einer genügenden Menge Alkohol.

Das Salz krystallisirt aus Wasser, in welchem es leicht löslich ist, in feinen Nadeln; seine wässrige Lösung giebt mit Silbernitrat einen gelblichen, beim Kochen sich schwärzenden Niederschlag; mit Ba-

ryumchlorid und Bleinitrat entstehen amorphe, beim Kochen krystallinisch werdende Fällungen.

Zur Ueberführung in Xanthin wird das Salz, wie man es durch Fällen seiner wässrigen Lösung mit Alkohol erhält, zuerst bei 100° getrocknet und dann die Temperatur allmählich bis etwa 220° gesteigert. Man erhitzt, bis keine Gewichtsabnahme mehr stattfindet, was nach ungefähr zwei Stunden der Fall ist, löst den nur schwach gefärbten, aus Xanthinnatrium bestehenden Rückstand in heissem Wasser, fügt Thierkohle zu und versetzt die filtrirte Lösung in der Siedehitze mit Essigsäure. Hierdurch wird das Xanthin noch etwas gefärbt ausgeschieden und zwar in einer Menge, die 60—70 pCt. vom Gewicht des angewandten Formylkörpers beträgt. Durch wiederholtes Lösen in Natronlauge und Fällen mit Essigsäure erhält man die Verbindung schliesslich rein. Das synthetische Product zeigte die charakteristischen Xanthinreactionen; es gab mit Silbernitrat und Ammoniak eine gelatinöse, beim kurzen Kochen sich nicht verändernde Fällung und gab ferner beim Eindampfen mit Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.4 einen gelblichen Rückstand, der sich mit Alkalien gelbroth und beim darauf folgenden Erhitzen violetroth färbte.

0.2064 g Subst.: 0.2964 g CO₂, 0.0563 g H₂O. — 0.1184 g Subst.: 37.1 ccm N (16°, 760 mm).

C₅H₄N₄O₂. Ber. C 39.47, H 2.63, N 36.84.
Gef. » 39.17, » 3.03, » 36.54.

Zur völlig sicheren Identificirung wurde schliesslich nach der von E. Fischer¹⁾ gelegentlich seiner Xanthinsynthesen befolgten Methode verfahren und das synthetische Product zuerst bromirt und das Bromproduct sodann in wässriger Lösung mit je 3 Mol.-Gew. Kalihydrat und Jodmethyl mehrere Stunden im geschlossenen Rohr unter steter Bewegung auf 80° erhitzt. Es resultirte so, wie zu erwarten war, Bromcaffein vom Schmp. 206°.

Harnsäure.

Löst man das Sulfat des 4.5 - Diamino - 2.6 - dioxypyrimidins in 4 Mol.-Gew. verdünnten Natronhydrats und fügt darauf 2 Mol.-Gew. Chlorkohlensäureester hinzu, so verschwindet dieser allmählich, während die Flüssigkeit sich erwärmt und ein krystallinischer Niederschlag sich ausscheidet. Zur völligen Abscheidung desselben versetzt man nach Ablauf der Reaction die Flüssigkeit mit Essigsäure und lässt sie einige Stunden in der Kälte stehen. Die neue Verbindung, von der man etwa eben so viel erhält, wie man Diaminobase

¹⁾ Diese Berichte 31, 2563.

angewandt hatte, wird durch Umkrystallisiren aus nicht zu viel heissem Wasser gereinigt und so in Gestalt fast farbloser, breiter Nadeln erhalten. Auch durch wiederholtes Lösen in Alkali und Fällen mit Essigsäure hält man sie rein.

0.1752 g Sbst.: 0.2506 g CO₂, 0.0800 g H₂O. — 0.1263 g Sbst.: 29.2 ccm N (19°, 755 mm).

C₇H₁₀N₄O₄. Ber. C 39.25, H 4.70, N 26.17.
[Gef. » 39.01, » 5.07, » 26.40.]

Wie aus der Analyse hervorgeht, ist der Körper ein Urethan; er ist entstanden aus dem 4.5-Diamino-2.6-dioxypyrimidin durch Ersatz eines Wasserstoffatoms der in Stellung 5 befindlichen Aminogruppe durch die Carboxäthylgruppe.

Der Körper ist in heissem Wasser ziemlich leicht, in kaltem Wasser dagegen schwer löslich; von Alkohol wird er wenig, noch weniger von Aether, Chloroform u. s. w. aufgenommen.

Löst man das Urethan in genau 1 Mol.-Gew. nicht zu verdünnter, wässriger Natronlauge und fügt zur Lösung Alkohol, so erhält man das Natriumsalz als krystallinischen Niederschlag. Um dasselbe in harnsaurer Natrium überzuführen, erhitzt man es in einem offenen Gefässe im Trockenkasten zunächst auf etwa 150° und später auf 180—190°. Das nach Verlauf einiger Stunden entstandene, nur schwach gefärbte, harnsaure Natrium wird in heissem Wasser unter Zusatz von Natronlauge gelöst und die Lösung mit Salzsäure versetzt. Man kocht die ausgeschiedene, noch unreine Harnsäure wiederholt mit Wasser aus und bringt sie abermals durch Natronlauge in Lösung. Versetzt man nunmehr wiederum mit Säure, so gewinnt man die Harnsäure rein in der bekannten charakteristischen Krystallform. Die Ausbeute an Harnsäure beträgt etwa 40—50 pCt. vom Gewicht des für die Synthese in Anwendung gebrachten Urethans.

0.2082 g Sbst.: 0.2700 g CO₂, 0.052 g H₂O. — 0.1423 g Sbst.: 40 ccm N (14°, 760 mm).

C₅H₄N₄O₃. Ber. C 35.71, H 2.40, N 33.33.
Gef. » 35.40, » 2.76, » 33.09.

Um jeden Zweifel an der Natur des so gewonnenen synthetischen Products auszuschliessen, wurde dasselbe nach der Vorschrift von A. Claus¹⁾ mit einer genau bestimmten Gewichtsmenge Kaliumpermanganats oxydirt, wobei Allantoïn erhalten wurde.

Eine Stickstoffbestimmung des so dargestellten Präparates ergab:

0.1044 g Sbst.: 32.6 ccm N (21°, 762 mm).

C₄H₆N₄O₃. Ber. N 35.44. Gef. N 35.66.

¹⁾ Diese Berichte 7, 227.

3-Methylxanthin.

Man vermischt in einem Becherglase 10 g trockner Cyanessigsäure mit dem gleichen Gewicht trocknen gepulverten Methylharnstoffs und fügt dazu noch 20 g Pyridin. Man erwärmt nun gelinde, bis eine klare Lösung entstanden ist, kühlt wieder ab und lässt ganz langsam und tropfenweise 10 g Phosphoroxychlorid zufließen, während man die Flüssigkeit im Becherglase lebhaft umschüttelt. Die Reaction vollzieht sich unter starker Wärmeentwicklung und schliesslich resultirt ein honiggelber, zäher, mitunter allmählich krystallinisch erstarrender Syrup. Versetzt man denselben nach dem Erkalten mit dem gleichen Volumen Wasser, so wird der bei der Reaction entstandene Cyanacetylmethylharnstoff in fast farblosen Krystallen abgeschieden. Das Gewicht dieses Rohproductes beträgt etwa 11 g, doch ist die Verbindung noch nicht rein, sondern noch pyridinhaltig. Einmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser genügt indessen zur Reindarstellung des Körpers.

0.1307 g Sbst.: 33.8 ccm N (17°, 757 mm).

$C_5H_7N_3O_2$. Ber. N 29.79. Gef. N 29.89.

Der Harnstoff ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem leichter löslich; von verdünnten Alkalien wird er schon in der Kälte leicht gelöst und kann nach kürzerer Zeit durch Essigsäure unverändert aus der Lösung wieder abgeschieden werden. Beim längeren Verweilen, auch in der verdünnten alkalischen Lösung, tritt eine, wenigstens theilweise, Umlagerung in das isomere 3-Methyl-4-amino-2.6-dioxypyrimidin ein.

Um Letzteres in grösserer Menge zu gewinnen, verfährt man folgendermaassen:

4 g des fein gepulverten Cyanacetylmethylharnstoffs werden in 12 ccm etwa 20-proc. Natronlauge eingetragen, wobei nach kurzer Zeit das Natriumsalz des Harnstoffs in glänzenden Blättchen sich ausscheidet. Diese gehen nach einiger Zeit spontan wieder in Lösung, die Flüssigkeit erwärmt sich und erstarrt plötzlich zu einem Brei feiner, seideglänzender Nadeln, die das Natriumsalz der cyclischen Verbindung vorstellen. Man gewinnt diese Letztere selbst durch Uebersättigen des alkalischen Reactionsproductes mit Essigsäure.

Die Verbindung bildet farblose Krystalle, die in kaltem Wasser schwer löslich sind. Durch Umkrystallisiren aus viel heissem Wasser erhält man sie rein; ebenso durch Lösen in verdünnten Alkalien und Ausfällen mit Essigsäure.

Die Verbindung zeigt mehr die Eigenschaften einer Säure als einer Base, indem sie sich in verdünnten Alkalien schon in der Kälte leicht löst, während sie von verdünnten Mineralsäuren nur wenig, noch weniger von Essigsäure aufgenommen wird.

4 g des reinen Cyanacetylmethylharnstoffs liefern 3—3.5 g der neuen Verbindung.

0.2004 g Sbst.: 0.312 g CO₂, 0.0902 g H₂O. — 0.1165 g Sbst.: 29.8 ccm N (16°, 759 mm).

C₅H₇N₃O₂. Ber. C 42.55, H 4.96, N 29.79.
Gef. » 42.47, » 5.00, » 29.80.

Zur Verwandlung in das Isonitrosoderivat wird der Körper in siedend heissem Wasser gelöst oder suspendirt und darauf die äquivalente Menge Natriumnitrit und schliesslich Essigsäure in geringem Ueberschusse zugegeben. Die Flüssigkeit färbt sich roth, und alsbald beginnt die Abscheidung würfelförmiger, purpurrother Krystalle.

Das Gewicht des innerhalb einiger Stunden abgeschiedenen Isonitrosokörpers übertrifft gewöhnlich um etwas dasjenige des zu seiner Darstellung gebrauchten cyclischen Harnstoffs.

Die Verbindung ist, wie man sie direct erhält, zur weiteren Verarbeitung genügend rein, für die Analyse wurde sie ein Mal aus Wasser, in welchem sie auch in der Hitze schwer löslich ist, umkrystallisirt.

0.1226 g Sbst.: 34.2 ccm N (16°, 761 mm).

C₅H₆N₄O₃. Ber. N 32.94. Gef. N 32.68.

Der Körper besitzt saure Eigenschaften; er löst sich in wässrigen Alkalien mit gelbrother Farbe auf, und man erhält durch Eindampfen der Lösung ein in rothgelben Nadeln krystallisirendes Natriumsalz. Essigsäure scheidet aus demselben die Isonitrosoverbindung in den charakteristischen, purpurrothen Krystallen wieder ab.

Die Reduction des Isonitrosokörpers zum 3-Methyl-4.5-diamino-2.6-dioxypyrimidin durch Schwefelammonium vollzieht sich sehr leicht. Trägt man den Körper in eine warme, verdünnte Schwefelammoniumlösung ein, so erfolgt momentan unter Aufwallen der Flüssigkeit und massenhafter Abscheidung von Schwefel die Reaction. Hatte man von vornherein zu wenig des Reductionsmittels genommen, so fügt man so lange davon zu, bis die letzten Partikeln der rothen Krystalle verschwunden sind und die Flüssigkeit eine rein gelbe Farbe angenommen hat.

Da das durch den Reductionsprocess entstehende Diamin in Wasser sehr schwer löslich ist, so mischt es sich dem Schwefelniederschlage bei und muss von diesem getrennt werden. Man erreicht dies einfach dadurch, dass man den ganzen Niederschlag von der Flüssigkeit, die nur Spuren des Diamins enthält, durch Absaugen trennt und ihn dann mit verdünnter Salzsäure in der Wärme behandelt. Man filtrirt darauf die das Pyrimidin als salzsaures Salz enthaltende saure Lösung vom Schwefel ab und übersättigt das Filtrat mit Ammoniak.

Die Diaminobase wird hierdurch als gelbliches, schweres Krystallpulver abgeschieden, während die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit sich grün färbt.

Die Ausbeute beträgt 6—6.5 g Diaminobase aus 8 g Isouitrosoverbindung.

Die Base ist in kaltem Wasser sehr schwer, in heissem Wasser etwas leichter löslich und kann aus viel heissem Wasser umkrystallisiert werden. Man erhält sie hierdurch in kleinen, schief abgeschnittenen Prismen.

0.1022 g Sbst.: 31.4 ccm N (19°, 762 mm).

$C_5H_8N_4O_2$. Ber. N 35.70. Gef. N 35.43.

Die Verbindung löst sich in Säuren unter Bildung meist gut krystallisirender Salze auf, indem die Lösung an der Luft allmählich eine schön rothe Farbe annimmt. Andererseits ist die Verbindung auch in Alkalilauge löslich. Sie besitzt stark reducirende Eigenschaften und scheidet aus ammoniakalischer Silberlösung schon bei gelindem Erhitzen Metall ab.

Zur Ueberführung in das Formylderivat kocht man die Base mit der ungefähr vierfachen Gewichtsmenge 90-proc. Ameisensäure etwa zwei Stunden lang.

Aus der zunächst klaren Lösung fängt schon nach kurzer Zeit das Reactionsproduct an, sich anzuscheiden. Zur vollständigen Gewinnung desselben versetzt man die Flüssigkeit nach dem Erkalten mit ungefähr dem doppelten Volumen Wasser und lässt sie eine Zeit lang in der Kälte stehen.

Die Gewichtsmenge des so erhaltenen Formylkörpers kommt etwa derjenigen der angewandten Base gleich.

Der neue Körper ist in Wasser selbst in der Siedehitze schwer löslich, in Alkohol, Aether, Chloroform fast unlöslich. Er scheidet sich aus der heissen, wässrigen Lösung beim Erkalten in glänzenden Nadeln ab, die gewöhnlich zu Büscheln vereinigt sind.

0.0991 g Sbst.: 26.5 ccm N (18°, 755 mm).

$C_6H_8N_4O_3$. Ber. N 30.44. Gef. N 30.70.

Während die Verbindung in kalter, verdünnter Essigsäure nur wenig löslich ist, wird sie von einigermaassen concentrirten Mineralsäuren auch in der Kälte leicht aufgenommen. In Alkalien ist die Verbindung unter Salzbildung sehr leicht löslich. Löst man den Formylkörper in Natronlauge, welche genau ein Mol.-Gew. Natron enthält, und dampft die erhaltene Flüssigkeit auf dem Wasserbade ein, so hinterbleibt das Natriumsalz als gelbliche Krystallkruste.

Für die Verarbeitung auf 3-Methylxanthin bringt man das Salz, wie man es auf diesem Wege erhält, in den Trockenkasten und setzt es einer allmählich bis auf 220° gesteigerten Temperatur aus.

Der Rückstand wird sodann in nicht zu viel heissem Wasser gelöst und durch Essigsäure das 3-Methylxanthin in feinen, seideglänzenden Nadelchen ausgefällt, die nach einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser völlig rein sind.

Aus 5 g der Formylverbindung wurden 2.5–3 g 3-Methylxanthin erhalten.

0.1930 g Sbst.: 0.3059 g CO₂, 0.0695 g H₂O. — 0.0962 g Sbst.: 28.8 ccm N (12.5°, 766 mm).

C₆H₆N₄O₂. Ber. C 43.37, H 3.62, N 33.73.
Gef. » 43.23, » 4.00, » 33.68.

Der Körper gleicht in seinem Aussehen, wie ein directer Vergleich zeigte, völlig dem von E. Fischer und F. Ach aus der 3-Methylharnsäure gewonnenen 3-Methylxanthin und zeigt auch die von E. Fischer und F. Ach als charakteristisch für ihn angegebenen Reactionen. Während die Base in verdünnter Natronlauge leicht löslich ist, wird durch Zusatz starker Natronlauge zu einer solchen Lösung das Natriumsalz des Xanthins in feinen Nadelchen ausgeschieden.

Die Base giebt ferner in ammoniakalischer Lösung mit Silbernitrat eine weisse, amorphe Fällung, in salpetersaurer Lösung beim Versetzen mit demselben Reagens einen krystallinischen, aus Nadeln bestehenden Niederschlag, der nach dem Auflösen in der warmen Mutterlauge in dünnen Prismen wieder auskrystallisirt.

Die Base löste sich in etwa 320 Theilen siedenden Wassers, während sie nach den Angaben von E. Fischer und F. Ach von etwa 350 Theilen kochenden Wassers aufgenommen wird.

Die Ueberführung des 3-Methylxanthins in Theobromin wurde nach der von E. Fischer und F. Ach ausgearbeiteten Methode vorgenommen.

Es wurden 3 g des Methylxanthins mit der 1 $\frac{1}{3}$ Molekülen entsprechenden Menge Kalilauge und Jodmethyl in wässriger Lösung etwa 3 Stdn. unter stetem Umschütteln im geschlossenen Rohr auf 80° erhitzt.

Das nach dem Erkalten ausgeschiedene Theobromin wurde durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt und ein Theil desselben zur Darstellung der charakteristischen Verbindung mit Salpetersäure und Silbernitrat, ein anderer für die Analyse verwendet.

0.1514 g Sbst.: 0.2595 g CO₂, 0.061 g H₂O. — 0.1078 g Sbst.: 29.7 ccm N (23.5°, 761 mm).

C₇H₈N₄O₂. Ber. C 46.67, H 4.44, N 31.11.
Gef. » 46.74, » 4.48, » 31.02.

3-Methylharnsäure.

Einige Gramme des 3-Methyl-4.5-diamino-2.6-dioxy-pyrimidins werden in einem Mol.-Gew. stark verdünnter Salzsäure gelöst und ein Mol.-Gew. Chlorkohlensäureester und sodann in kleinen Antheilen zwei Mol.-Gew. Natronlauge zugegeben, während die Flüssigkeit kräftig umgeschüttelt wird.

Der Chlorkohlensäureester verschwindet rasch, und dem entsprechend scheidet sich an seiner Stelle das aus der Base und dem Ester unter Salzsäureaustritt entstehende Urethan krystallinisch ab.

Die Verbindung, die in einer Ausbeute von 80 pCt. der theoretisch berechneten entsteht, wird durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt und erscheint dann in stark glänzenden Prismen von erheblicher Grösse.

0.1044 g Subst.: 22.9 ccm N (21°, 756 mm).

$C_3H_{12}N_4O_4$. Ber. N 24.56. Gef. N 24.83.

Das Urethan ist in Wasser in der Kälte schwer, in der Hitze leichter löslich, von Alkohol und Aether wird es wenig aufgenommen. Es löst sich leicht in Alkalien und nicht zu verdünnten Mineralsäuren, aber kaum in Essigsäure.

Zur Ueberführung in die 3-Methylharnsäure erhitzt man es einige Stunden auf 230–240°, bis Gewichtsconstanz eingetreten ist, und krystallisirt den kaum gefärbten Rückstand mehrfach aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle um.

Man erhält die methylirte Harnsäure in mikroskopisch kleinen Prismen oder anscheinend rechtwinkligen Tafeln, die ein Molekül Krystallwasser enthalten.

Eine Stickstoffbestimmung der lufttrocknen Substanz ergab:

0.1143 g Subst.: 28.3 ccm N (23°, 763 mm).

$C_6H_6N_4O_3 + H_2O$. Ber. N 28.00. Gef. N 28.03.

Das Krystallwasser wurde durch Erhitzen der Substanz auf 150° entfernt.

0.8087 g Subst. verloren bei 150° 0.0720 g an Gewicht.

$C_6H_6N_4O_3 + H_2O$. Ber. H_2O 9.00. Gef. H_2O 8.90.

Analyse des vom Krystallwasser befreiten Körpers:

0.1778 g Subst.: 0.2577 g CO_2 , 0.0563 g H_2O . — 0.1047 g Subst.: 28.2 ccm N (22.5°, 767 mm).

$C_6H_6N_4O_3$. Ber. C 39.56, H 3.30, N 30.77.

Gef. » 39.53, » 3.52, » 30.73.

Wie mehrfache Bestimmungen ergaben, löst sich die Verbindung in ungefähr 550 Theilen kochenden Wassers. Durch diese geringe Löslichkeit und ihren charakteristischen Krystallwassergehalt unterscheidet sich diese 3-Methylharnsäure scharf von der von Hill dargestellten α -Methylharnsäure, während sie in beiden Beziehungen

Uebereinstimmung zeigt sowohl mit der E. Fischer'schen ζ -Methylharnsäure als auch mit der v. Loeben'schen δ -Methylharnsäure. Doch wurde, wie schon in der Einleitung angegeben ist, noch nicht definitiv festgestellt, mit welcher dieser letzten beiden Säuren die hier in Rede stehende Methylharnsäure identisch ist.

Dass sie als 3-Methylharnsäure aufgefasst werden muss, geht mit völliger Sicherheit aus der Art ihrer Gewinnung hervor.

Theophyllin.

Fein gepulverter, trockner Dimethylharnstoff wird in Portionen von 5 g in einem Becherglase mit der gleichen Gewichtsmenge Cyaneisigsäure und etwa 10 g Pyridin versetzt. Durch Erwärmen stellt man zunächst eine homogene Lösung dar, kühlt diese wieder ab und lässt sodann ganz langsam 5 g Phosphoroxychlorid zutropfen. Die Flüssigkeit muss hierbei stets lebhaft bewegt werden und etwa eintretende Ueberhitzung durch zeitweiliges Eintauchen des Gefässes in Eiswasser vermieden werden.

Es resultirt ein brauner Syrup, der auch mit wenig Wasser eine klare Lösung giebt. In derselben ist das bei der Reaction entstandene 1.3-Dimethyl-4-amino-2.6-dioxypyrimidin als salzsaures oder phosphorsaures Salz vorhanden. Um die freie Base zu gewinnen, dampft man die Lösung unter stets erneuertem Zusatz von Ammoniak ein, bis alles Pyridin daraus vertrieben ist, und stellt die ammoniakalische Flüssigkeit sodann zur Krystallisation hin.

Hierbei scheidet sich die Base im Verlaufe einiger Stunden in compacten, meist sehr stark gefärbten Krystallen vollständig ab. Die Gewichtsmenge derselben ist mindestens ebenso gross, meist etwas grösser, als das Gewicht des Dimethylharnstoffs betragen hatte. Trotz ihres dunklen Aussehens genügt einmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle, um die Verbindung völlig farblos und rein zu erhalten.

Der Körper ist viel stärker basisch als die entsprechende einfach methylirte Verbindung; er ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem Wasser dagegen leicht löslich. Er scheidet sich beim langsamen Abkühlen der wässrigen Lösung in schön ausgebildeten, glänzenden, säulenförmigen Krystallen ab.

0.1359 g Sbst.: 32 ccm N (18°, 755 mm).

$C_6H_9N_3O_2$. Ber. N 27.10. Gef. N 27.03.

Zur Ueberführung in das Isonitrosoderivat wird der Körper zunächst in heissem Wasser, welches die nöthige Menge Natriumnitrit enthält, aufgelöst. Setzt man darauf zu der Flüssigkeit verdünnte Essigsäure, so färbt sie sich sogleich roth, und es beginnt die Krystallisation der Isonitrosoverbindung. Die Abscheidung des in schönen,

dunkelrothen Täfelchen ausfallenden Körpers ist erst nach etwa 24 Stdn. beendet und die Flüssigkeit ist dann fast farblos geworden.

Die Ausbeute beträgt 11 g aus 10 g des Ausgangsmaterials.

Die Verbindung enthält ein Molekül Krystallwasser. Die Analyse der im Vacuum getrockneten Substanz ergab:

0.1728 g Sbst.: 0.2261 g CO₂, 0.0828 g H₂O. — 0.1173 g Sbst.: 28.5 ccm N (18°, 762 mm).

C₆H₈N₄O₃ + H₂O. Ber. C 35.64, H 4.95, N 27.72.

Gef. » 35.68, » 5.32, » 28.04.

Der Isonitrosokörper ist in kaltem Wasser nur sehr wenig löslich und wird auch in der Siedehitze von Wasser nur in ziemlich geringer Menge aufgenommen. In Alkohol und Aether ist er nahezu unlöslich.

Mit Natronlauge übergossen, geht er in ein ziegelrothes Salz über, das bereits durch Essigsäure wieder zersetzt wird. Die Reduction zum 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxyppyrimidin beim Behandeln mit warmem Schwefelammonium erfolgt fast momentan. Man setzt allmählich soviel Schwefelammonium zu, bis die rothen Krystalle des Isonitrosokörpers völlig verschwunden sind, kocht den etwaigen Ueberschuss des Schwefelwasserstoffs weg und filtrirt noch heiss vom Schwefel ab. Durch vorsichtiges Eindampfen des Filtrats, welches das in Wasser leicht lösliche, neue Diamin enthält, gewinnt man dieses in harten, etwas gelb gefärbten Krystallkrusten. Zum Umkrystallisiren der Base eignet sich am besten Alkohol, von dem sie in der Hitze reichlich, in der Kälte dagegen nur wenig gelöst wird. Man erhält so den Körper in feinen Nadelchen, deren Schmelzpunkt bei 209° liegt.

Die Ausbeute an Rohproduct beträgt 80—85 pCt. vom Gewicht der Isonitrosoverbindung.

0.1222 g Sbst.: 34.8 ccm N (20°, 760 mm).

C₆H₁₀N₄O₂. Ber. N 32.94. Gef. N 32.58.

Durch Kochen des Diamins mit der mehrfachen Gewichtsmenge 90-procentiger oder auch noch etwas verdünnterer Ameisensäure erhält man sein Formylderivat in glänzenden, in heissem Wasser leicht löslichen Nadelchen.

Eine Stickstoffbestimmung der ein Mal umkrystallisirten Substanz ergab:

0.0949 g Sbst.: 23.6 ccm N (20°, 763 mm).

C₇H₁₀N₄O₃. Ber. N 28.43. Gef. N 28.57.

Der Körper schmilzt bei 252° unter Abgabe eines Moleküls Wasser, dabei in Theophyllin übergehend.

Zur Gewinnung dieser letzteren Verbindung in grösserer Menge nimmt man das Erhitzen des Formylkörpers auf 250—260° in einem

Trockenkasten vor und krystallisirt den Rückstand aus Wasser um. Man erhält das Theophyllin aus dem Formylkörper in einer Ausbeute, die etwa 60 pCt. der theoretisch berechneten entspricht.

Man braucht zur Gewinnung des Theophyllins den Formylkörper nicht erst für sich darzustellen, sondern kann auch auf folgende Weise verfahren:

Man kocht einige Gramme des 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxy-pyrimidins mehrere Stunden mit Ameisensäure, dampft auf dem Wasserbade ein und bringt den Rückstand in einem Schwefelsäure- oder Luft-Bade zum Schmelzen.

Das so gewonnene Product ist aber stark gefärbt und muss erst in wässriger Lösung wiederholt mit Thierkohle behandelt werden, ehe es völlig weiss erhalten wird.

Die Analyse des bei 150⁰ getrockneten synthetischen Theophyllins ergab:

0.2047 g Sbst.: 0.3479 g CO₂, 0.0871 g H₂O. — 0.0953 g Sbst.: 25.6 ccm N (19°, 762 mm).

C₇H₈N₄O₂. Ber. C 46.66, H 4.44, N 31.11.
Gef. » 46.35, » 4.73, » 30.97.

Der Schmelzpunkt der Base lag bei 264⁰. Sie gab beim Eindampfen mit Chlorwasser den nach Kossel für das Theophyllin charakteristischen scharlachrothen Rückstand, der sich auf Zusatz von Ammoniak violett färbte.

Caffein.

Während die zuletzt beschriebene Formylverbindung in absol. Alkohol auch in der Hitze schwer löslich ist, wird sie von Natriumäthylat enthaltendem Alkohol leichter aufgenommen. Beim Abkühlen einer solchen Lösung scheidet sich das Natriumsalz des Körpers als krystallinisches Pulver ab.

Kocht man eine unter Zusatz eines Mol.-Gew. Natriumäthylat hergestellte, absol. alkoholische Lösung des Formylkörpers, die am besten so verdünnt genommen wird, dass eine Ausscheidung des Natriumsalzes, in gelinder Wärme wenigstens, nicht erfolgt, einige Stunden mit einem kleinen Ueberschuss von Jodmethyl am Rückflusskühler, so bildet sich Caffein. Es tritt also nicht nur Ersatz eines Wasserstoffatoms durch Methyl ein, sondern gleichzeitig erfolgt Ringschluss unter Abspaltung eines Mol. Wasser.

Man erhält das Caffein durch Einengen der Flüssigkeit in den charakteristischen, langen, seideglänzenden Nadeln.

Zur Analyse wurde das Product ein Mal aus Alkohol umkrystallisirt und bei 150⁰ getrocknet. Eine Probe desselben schmolz gleichzeitig mit einer Probe natürlichen Caffeins bei 228—229⁰.

0.1884 g Sbst.: 0.3418 g CO₂, 0.0865 g H₂O. — 0.1154 g Sbst.: 29 ccm N (20°, 761 mm).

C₈H₁₀N₄O₂. Ber. C 49.48, H 5.15, N 28.86.
Gef. » 49.48, » 5.10, » 28.80.

Durch Bromirung des synthetischen Productes wurde ein durch seine Krystallform und seinen bei 206° liegenden Schmelzpunkt als Bromcaffein charakterisirtes Product erhalten.

1.3-Dimethylharnsäure.

Zur Ueberführung in das Urethan wird das Dimethyldiaminodioxypyrimidin in warmem Wasser gelöst und die Lösung mit der nöthigen Menge Chlorkohlensäureester versetzt. Sodann fügt man in kleinen Antheilen die zur Bindung der Salzsäure erforderliche Menge Natroulauge hinzu, wobei man die Flüssigkeit nach dem jedesmaligen Zusetzen der Lauge kräftig durchschüttelt.

Die Reaction tritt unter lebhafter Erwärmung ein, und der Chlorkohlensäureester wird rasch verbraucht. Ist er völlig verschwunden, so wird die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingengt und zur Krystallisation hingestellt.

Das Urethan scheidet sich so allmählich in gut ausgebildeten Prismen ab, deren Gewicht ungefähr gleich ist dem des zur Reaction verwandten Diamins.

Der neue Körper ist in warmem Wasser sehr leicht und auch in kaltem Wasser beträchtlich löslich. Von Alkohol wird er in der Wärme leicht, dagegen nur wenig in der Kälte aufgenommen, weshalb man ihn am besten durch Umkrystallisiren aus diesem Lösungsmittel reinigt.

0.1160 g Sbst.: 23.3 ccm N (19°, 759 mm).

C₉H₁₄N₄O₄. Ber. N 23.14. Gef. N 23.08.

Die Verbindung schmilzt bei 206—207°, indem Alkohol abgespalten und die schon von E. Fischer und L. Ach synthetisch gewonnene 1.3-Dimethylharnsäure gebildet wird. Die aus Wasser umkrystallisirte Verbindung enthält wie die E. Fischer'sche 1 Mol. Krystallwasser, welches bei 110° entweicht.

Eine Stickstoffbestimmung der lufttrocknen Substanz ergab:

0.1156 g Sbst.: 26.6 ccm N (22°, 754 mm).

C₇H₈N₄O₃ + H₂O. Ber. N 26.17. Gef. N 25.86.

0.6013 g verloren bei 110° 0.0504 g an Gewicht.

C₇H₈N₄O₃ + H₂O. Ber. H₂O 8.41. Gef. H₂O 8.38.

Die Analyse der vom Krystallwasser befreiten Substanz lieferte folgende Zahlen:

0.1734 g Sbst.: 0.2733 g CO₂, 0.0644 g H₂O. — 0.1111 g Sbst.: 27.5 ccm N (19°, 761 mm).

C₇H₈N₄O₃. Ber. C 42.86, H 4.07, N 28.57.
Gef. » 42.98, » 4.12, » 28.51.

Die Verbindung ist in heissem Wasser ziemlich leicht, in kaltem dagegen schwer löslich. Ammoniak löst sie leicht; die concentrirte ammoniakalische Lösung scheidet, wie auch E. Fischer angiebt, beim Abkühlen das Ammoniumsalz in feinen Nadelchen aus. Nach dem Wegkochen des Ammoniums fällt die Dimethylharnsäure selbst wieder aus.

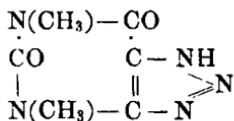
Azimid.

Versetzt man eine Lösung des Dimethyldiaminodioxypyrimidins in genau 1 Mol.-Gew. Salzsäure mit 1 Mol.-Gew. Natriumnitrit, so tritt nur geringe Gasentwicklung ein, während die Flüssigkeit sich dunkel färbt und allmählich ein Niederschlag sich ausscheidet. Derselbe ist ziemlich schwer löslich in Wasser, noch schwerer in Alkohol. Durch Zusatz von verdünnten Säuren oder Alkalien wird die Löslichkeit des Körpers in Wasser nicht merklich vermehrt. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser erhält man die Verbindung in farblosen Prismen, die für die Analyse bei 120° getrocknet wurden.

0.1010 g Sbst.: 34.5 ccm N (20°, 753 mm).

C₆H₇N₅O₂. Ber. N 38.45. Gef. N 38.86.

Wie aus diesen Zahlen sich ergibt, ist der Körper unter Austritt von 2 Mol. Wasser aus dem Diamin und der salpetrigen Säure entstanden und ist jedenfalls als ein Azimid aufzufassen, dem die Formel:



zukommt.

Bei obigen Versuchen habe ich mich der ebenso eifrigen, wie geschickten Beihülfe des Hrn. Dr. Felix Heinemann erfreut, wofür ich demselben auch an dieser Stelle besten Dank sage.