IX. Abkömmlinge der 1,7-Dimethylharnsäure;

von *Heinrich Biltz* und *Paul Damm*.

Eine vor zwei Jahren von uns veröffentlichte, eingehende Untersuchung¹⁾ über den Abbau des Theobromins und der 3,7-Dimethylharnsäure steht in nahen Beziehungen zu der vorliegenden Arbeit über Abkömmlinge der 1,7-Dimethylharnsäure. Zunächst sei eine kurze Skizzierung der neuen Resultate gegeben.

Bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 1,7-Dimethylharnsäure und Chloroform entsteht, wenn Wasser völlig ausgeschlossen wird, *1,7-Dimethyl-5-chlor-Ä^{4,9}-isoharnsäure* (I). Mit Alkoholen setzt sich dieser neue Stoff zu den *1,7-Dimethylharnsäureglykoläthern* um, die sich durch Natriumamalgam und Wasser oder durch rauchende Jodwasserstoffsäure zu 1,7-Dimethylharnsäure reduzieren lassen. Die gleichen Glykoläther entstehen auch aus 1,7-Dimethylharnsäure, Alkohol und Chlor. Wasser wirkt auf 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure sofort lebhaft ein, führt aber nicht zu 1,7-Dimethylharnsäureglykol, das offenbar äußerst unbeständig ist, sondern zu seinem Abbauprodukte *Apokaffein* (II).

Während die eben angeführten Umsetzungen der Erklärung keine Schwierigkeiten bereiten, erfolgte eine sehr sonderbare Umsetzung, als Salzsäure auf die 1,7-Dimethylharnsäureglykoläther zur Einwirkung kam. Nach den in der Reihe der 3,7-Dimethylharnsäure gemachten Erfahrungen wäre dabei Bildung von *Halbäthern des 1,7-Dimethylharnsäureglykols* (III) zu erwarten gewesen; oder

¹⁾ H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen **406**, 22 (1914).

es hätten sich nach Erfahrungen, die in einer der vorhergehenden Arbeiten „Abkömmlinge der Harnsäure“ niedergelegt sind, und die bei einigen anderen methylierten Harnsäuren Bestätigung gefunden haben, 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren (IV) bilden können. Aber weder das eine noch das andere war der Fall: es ent-

standen vielmehr Stoffe, die mit den vor kurzem beschriebenen ¹⁾ *Halbäthern des 3,7-Dimethylharnsäureglykols* (V) in jeder Beziehung identisch waren. Diese auffallende Tatsache wäre verständlich, wenn man den Umsetzungsprodukten die Formeln von Alkoxypseudoharnsäuren zuweisen könnte; ein Blick auf Formel IV zeigt, daß die gleiche 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure sowohl aus 1,7- als auch aus 3,7-Dimethylharnsäureglykoläther entstehen kann. Aber die eingehende Untersuchung der Produkte, die in unserer früheren Veröffentlichung niedergelegt ist, zeigte, daß sie zweifellos nicht in die Reihe der Pseudoharnsäuren gehören. Dazu sind sie viel zu beständig. Auch konnten sie in keiner Weise zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure reduziert werden, sondern gaben bei Reduktion 1-Methylhydantoin, so daß sie dem 3,7-Dimethylharnsäureglykole, das bei der gleichen Behandlung ebenfalls 1-Methylhydantoin liefert, näher stehen mußten. Des weiteren gelang es, sie zu 3,7-Dimethylharnsäureglykol zu verseifen und die eben genannte Beziehung damit zu belegen. Es liegen also wirklich Halbäther der Formel V vor.

Zur Erklärung, daß der gleiche Halbäther aus dem Volläther des 1,7-Dimethylharnsäureglykols und dem des 3,7-Dimethylharnsäureglykols erhalten wird, war im Anschlusse an die Erfahrungen der Arbeiten „Abkömmlinge

¹⁾ H. Biltz u. P. Damm, diese Annalen 406, 24, 42 (1914).

der Harnsäure“, „Abkömmlinge der 9-Methylharnsäure“ und „Abkömmlinge der 1-Methylharnsäure“ anzunehmen, daß nicht einfache Verseifung des in Stellung 4 stehenden Alkoxyls erfolgt, sondern daß der Glykolvolläther zunächst mit Salzsäure zu 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäure (IV) aufspaltet; und daß dann Isomerisation zum 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther erfolgt. Diesem Erklärungsversuche liegt die Annahme zugrunde, daß die 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren unbeständige und sehr reaktionsfähige Stoffe sind, die unter den Bedingungen des Versuches sofort in den Halbäther übergehen. Solange man diese 1,7-Dimethyl-5-alkoxypseudoharnsäuren nicht kannte, war diese Grundlage natürlich rein hypothetisch; gegen sie ließ sich einwenden, daß die vorausgesetzte große Reaktionsfähigkeit bei den damals bekannten 5-Alkoxypseudoharnsäuren gar nicht vorhanden und also in unserem Falle auch gar nicht wahrscheinlich war.

Da half uns eine weitere Versuchsreihe aus der Ungewißheit. Bei Einwirkung von Chlor auf ein Gemisch von 1,7-Dimethylpseudoharnsäure und Chloroform entstand 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure (VI).

Sie schied sich ohne Krystalllösungsmittel ab. Durch Jodwasserstoff, der in Eisessig gelöst war, konnte sie zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure zurückreduziert werden. Diese 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure setzt sich nun mit Methylalkohol glatt zu 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure (IV) um, wenn zur Bindung des frei werden Chlorwasserstoffs Pyridin hinzugegeben wird. Auch dieser Stoff ließ sich mit Jodwasserstoff in Eisessiglösung glatt zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure reduzieren.

Damit war es gelungen, das oben angenommene Zwischenprodukt zu fassen. Und es besaß in der Tat

die erwartete große Reaktionsfähigkeit. So ging es schon bei seiner Bildung aus 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure und Methylalkohol in 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther über, wenn Pyridin fortgelassen wurde. Die gleiche Isomerisation erfolgte auch beim Erhitzen bis in die Nähe des Schmelzpunktes oder beim Umkrystallisieren aus Wasser.

Damit war der Schlüssel zu unseren Umsetzungen gefunden, die in der folgenden Formulierung ihren Ausdruck haben:

Es ergibt sich, und zwar als Resultat von allgemeiner Bedeutung: *die Harnsäureglykoläther werden bei der Verseifung zunächst zu 5-Alkoxypseudoharnsäuren aufgespalten; erst in einer zweiten Phase der Umsetzung erfolgt — manchmal leichter, manchmal schwerer — wieder Ringschluß zum Harnsäureglykolhalbäther.*¹⁾ Diese Erfahrungen stützen in bester Weise die schon früher angenommene Stellung des Alkoxyls in den Halbäthern am Platze 5.

Interessant ist die Tatsache, daß die 5-Alkoxypseudoharnsäuren, die ein Alkyl im Pyrimidinringe besitzen, in der Weise zum Halbäther zusammenschließen, daß das Alkyl in Stellung 3 zu stehen kommt, während die ent-

¹⁾ Vgl. die vorhergehende Abhandlung.

sprechenden Pseudoharnsäuren selbst in der Weise Ring-schluß zur Harnsäure erleiden, daß das Alkyl seinen Platz in 1 erhält; so bekommt man aus 1-Methylpseudo-harnsäure die 1-Methylharnsäure und aus 1,7-Dimethyl-pseudoharnsäure die 1,7-Dimethylharnsäure. Worauf die Verschiedenheit im Reaktionsverlaufe beruht, liegt noch nicht klar.

Es sei eine Bemerkung angefügt über unsere Beobachtung, daß Chlorisoharnsäuren nur dann bei der Chlorierung von Harnsäuren entstehen, wenn diese Alkyl in Stellung 7 tragen, während Chlorpseudoharnsäuren erhalten werden, falls Stellung 7 nicht alkyliert ist. Offenbar schützt Alkyl in Stellung 7 das Zweiringsystem der Harnsäure. Die neue Beobachtung steht mit alten Erfahrungen E. Fischers¹⁾ im Einklange, nach denen alle Pseudoharnsäuren, die in Stellung 7 alkyliert sind, sich leichter in Harnsäure überführen lassen als diejenigen Pseudoharnsäuren, die in Stellung 7 kein Alkyl tragen. Wenngleich der Grund für die gleiche Wirkung in beiden Fällen nicht deutlich zu erkennen ist, ist die Feststellung der Tatsache von Wert.

Beschreibung der Versuche.

1,7-Dimethylharnsäure.

Die zur Untersuchung erforderliche 1,7-Dimethylharnsäure wurde synthetisch²⁾ aus 1,7-Dimethyluramil über 1,7-Dimethylpseudoharnsäure hergestellt. Wir gingen von *reinem* 1,7-Dimethyluramil³⁾ aus und erhielten sofort reine Präparate.

20 g 1,7-Dimethyluramil, das aus 1-Methyldialursäure bereitet war, 15 g reines Kaliumcyanat und 80 ccm Wasser wurden unter häufigem, kräftigem Umrühren auf siedendem Wasserbade erwärmt, bis die anfangs auftretende tiefe

¹⁾ E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 568 (1899).

²⁾ E. Fischer u. H. Clemm, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 3095 (1897).

³⁾ H. Biltz u. P. Damm, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3671 (1913).

Rotfärbung verschwunden war und auch nicht wiederkam. Das dauerte etwa $\frac{1}{4}$ Stunde. Die gelbliche, klare Lösung ließ beim Ansäuern mit konz. Salzsäure in quantitativer Ausbeute 1,7-Dimethylpseudoharnsäure als farbloses Krystallpulver ausfallen. Das Präparat war rein. In Wasser löste es sich wenig, in Alkohol kaum. Beim Umkrystallisieren aus Wasser kamen derbe Rhomboeder. Reichlich, aber langsam löste sich 1,7-Dimethylpseudoharnsäure in konz. Schwefelsäure und schied sich beim Verdünnen mit Wasser auf das Doppelte bis Dreifache in Gestalt lanzettlicher Blättchen oder kleiner Rhomboeder, die zu kugeligen Aggregaten vereinigt waren, wieder aus. Schmelzp. 236° (k. Th.) unter Zersetzung und geringer Bräunung. Eine Analyse eines solchen Präparates wurde in unserer eben zitierten Arbeit veröffentlicht.

Zur Überführung in 1,7-Dimethylharnsäure wurde ganz nach der Vorschrift von E. Fischer und H. Clemm 1,7-Dimethylpseudoharnsäure in der 8fachen Menge heißer, 20prozentiger Salzsäure gelöst. Sehr bald begann die Umwandlung, und 1,7-Dimethylharnsäure schied sich in Kryställchen aus. Nach halbstündigem Erhitzen auf siedendem Wasserbade wurde mit Eis gekühlt und nach einer Stunde abgesaugt. Die Ausbeute war fast quantitativ. Krystallisation aus Wasser lieferte langgestreckte Blättchen von sechsseitigem Umrisse oder vierseitige Prismen mit dachförmigen Endigungen oder vielfach auch mit aufgesetzten vierseitigen Pyramiden. Schmelzpunkt etwa 387° (nicht korrigiert) unter Zersetzung. Alles in Übereinstimmung mit den Angaben von E. Fischer und H. Clemm. Bei einiger Übung gelang es in etwa 10 Stunden von Theobromin zu reiner 1,7-Dimethylharnsäure zu kommen. Der Stoff ist also weniger schwer zugänglich, als wir zuerst annahmen.

1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.

In ein Gemisch von 5 g 1,7-Dimethylharnsäure und 50 ccm trockenem Chloroform wurde Chlor geleitet, bis

alles gelöst war; dabei wurde nur wenig Wärme frei. Die Lösung wurde im Vakuumexsiccator stark eingeengt, und der Rückstand mit etwa 20 ccm wasserfreiem Äther verrieben. Dabei schieden sich 4,5 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure (berechnet 5,8 g) voluminös ab. Sie wurde abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff und dann mit viel wasserfreiem Äther gewaschen. Schmelzp. 131° (k. Th.) unter Aufschäumen; bei weiterem Erhitzen trat gegen 160° Braunfärbung auf.

0,1935 g gaben 0,2548 CO_2 und 0,0643 H_2O .

0,1234 g „ 26,2 ccm Stickgas bei 15° und 753 mm Druck.

0,2516 g „ 0,1612 AgCl.

Ber. für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl}$

	Ber. für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_4\text{Cl}$	Gef.
C	36,4	35,9
H	3,0	3,7
N	24,3	24,6
Cl	15,4	15,8

In trockener Luft ließ sich das Präparat längere Zeit aufbewahren; wurde es der Atmosphäre ausgesetzt, so zog es ebenso wie auch die anderen Chlorisoharnsäuren bald Wasser an und zerfloß — anscheinend etwas weniger schnell als 3,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.

Wurde eine Probe in konzentrierte Kaliumjodidlösung eingetragen, so schied sich Jod ab, und beim Ansäuern mit Salzsäure fiel 1,7-Dimethylharnsäure aus. Dagegen unterblieb, wie auch bei anderen Chlorisoharnsäuren, die Jodabscheidung, wenn 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure zunächst mit Wasser umgesetzt und dann erst mit Kaliumjodidlösung versetzt wurde.

Bei der Herstellung von 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure bewährte sich, wie angegeben, Chloroform als Lösungsmittel. Als einmal Eisessig genommen wurde, entstand eine Lösung, die beim Eindunsten Schmierien gab, aus denen nichts Festes zu isolieren war.

Reduktion mit Jodwasserstoffsäure führte zu 1,7-Dimethylharnsäure. 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurden mit 3 g konz. Jodwasserstoffsäure übergossen, und das in Freiheit gesetzte Jod mit etwas Phosphoniumjodid

gebunden. Auf Zusatz von 3 ccm Wasser schieden sich 0,2 g 1,7-Dimethylharnsäure ab.

Apokaffein aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. 3 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure lösten sich beim Übergießen mit 10 ccm Wasser sofort auf. Die Lösung wurde in einer flachen Schale im Vakuumexsiccator bis zum Sirup eingengt. Beim Verreiben mit wenig Wasser schieden sich 0,7 g Krystalle aus, die sich als *Apokaffein* erwiesen; ber. 2,8 g. Beim Umkrystallisieren aus warmem Wasser kamen die bekannten Apokaffeinkrystalle. Schmelzpunkt 154—155° (k. Th.); ebenso schmolz ein Gemisch mit reinem Apokaffein.

Ebenfalls entstand Apokaffein, als 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure offen an der Luft stengelassen wurde. Es zerfloß in etwa 2 Tagen völlig, und Kryställchen von Apokaffein schieden sich aus dem Sirup aus.

Auffallend ist, daß *Isoapokaffein*, d. h. 3,7-Dimethylkaffolid¹⁾, entsteht, wenn in ein Gemisch von 1,7-Dimethylharnsäure und warmem Wasser Chlor geleitet wird. Die so aus 2 g 1,7-Dimethylharnsäure und 10 ccm Wasser von 80° erhaltene Lösung gab beim Stehen im Vakuumexsiccator 0,8 g Isoapokaffein in typischer Krystallform. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen verhielt es sich genau so wie ein gleichzeitig erhitztes Vergleichspräparat von reinem Isoapokaffein: Schmelzen bei 176—177° (k. Th.) unter lebhaftem Aufschäumen. Erst bei etwa 225° verschwand der Schaum, und eine klare, schwach rötliche Schmelze blieb. Ebenso verhielt sich ein Gemisch mit reinem Isoapokaffein.

0,1720 g gaben 0,2471 CO₂ und 0,0493 H₂O.

0,1277 g „ 22,7 ccm Stickgas bei 20° und 751 mm Druck.

Ber. für C₇H₇O₅N₃

Gef.

C	39,4	39,2
H	3,3	3,2
N	19,8	20,1

¹⁾ H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. 46, 3407 (1913).

Auch bei Oxydation von 1,7-Dimethylharnsäure mit Salzsäure und Kaliumchlorat wurde Isoapokaffein erhalten, allerdings in geringer Ausbeute.

Die Bildung von Isoapokaffein erklärt sich¹⁾ bei diesen Versuchen ebenso wie bei der Oxydation von Kaffein oder 1,3,7-Trimethylharnsäure.²⁾ Es findet Spaltung statt zu Methylalloxan und Methylharnstoff, und beide treten zu 1,9-Dimethylharnsäureglykol zusammen, das aber nicht beständig ist und Kaffolidabbau zu Isoapokaffein erfährt. Wahrscheinlich entsteht nebenher auch etwas Apokaffein, das von uns aber nicht gefaßt wurde.

Im Gegensatze hierzu erfolgt die Umsetzung von 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure mit Wasser zu Apokaffein durch einfachen Abbau ohne Zerspaltung der Molekel.

1,7-Dimethylharnsäure-4,5-glykoldimethyläther.

1. Aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure lösten sich beim Übergießen mit 10 ccm Methylalkohol sofort auf. Beim Kühlen mit einem Gemische von Eis und Kochsalz und Anreiben der Gefäßwandung schieden sich 1,5 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther ab. Würfelähnliche, derbe Rhomboederchen. Schmelzp. 171° (k. Th.) ohne merkliche Zersetzung. Zur völligen Entfernung von Chlorwasserstoff wurde das Präparat abgesaugt, mit gekühltem Alkohol gewaschen, dann mit etwas gekühltem Alkohol durchgeschüttelt, nochmals abgesaugt und mit Alkohol und Äther nachgewaschen. Umkrystallisieren aus Wasser gab lange Krystalle von der Form vierseitiger Prismen, vielfach mit abgestumpften Ecken und Kanten.

0,1513 g gaben 0,2324 CO_2 und 0,0735 H_2O .

	Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_4$	Gef.
C	41,8	41,9
H	5,5	5,4

¹⁾ H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 3408 (1913).

²⁾ H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 1622 (1910).

Der Stoff löste sich sehr leicht in Eisessig; leicht in Wasser und Alkohol; etwas weniger in Chloroform, Essigester; kaum in Aceton; und nicht in Äther. Bemerkenswert ist, daß der Stoff bei der Temperatur des Schmelzens nicht Alkohol verliert.

2. *Aus 1,7-Dimethylharnsäure.* Derselbe Glykoläther konnte aus 1,7-Dimethylharnsäure, Methylalkohol und Chlor erhalten werden. In ein Gemisch von 3 g fein gepulverter 1,7-Dimethylharnsäure und 20 ccm Methylalkohol wurde Chlor mittelst eines nicht ganz auf den Boden des Kolbens reichenden Rohres eingeleitet, bis alles gelöst war. Die Umsetzung erfolgte schnell. Beim Abkühlen der Lösung mit einer Kältemischung und Anreiben der Gefäßwandung schieden sich etwa 2,8 g des eben beschriebenen Glykoläthers ab. Dies Verfahren eignet sich zur Darstellung.

1,7-Dimethylharnsäure-4,5-glykoldiäthyläther.

1. *Aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure.* Eine bei Zimmertemperatur bereitete Lösung von 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 10 ccm entwässertem Äthylalkohol wurde unter Kühlung mit Eis und Kochsalz durch Anreiben der Wandung zur Krystallisation gebracht. Nach sorgfältigem Waschen mit gekühltem Alkohol und mit Äther war das Präparat rein. Ausbeute 1,5 g. Schmelzp. 188—189° (k. Th.) ohne Zersetzungserscheinungen; von etwa 175° ab war leichtes Sintern zu beobachten. Ebenso verhielt sich der Stoff nach Krystallisation aus wenig Äthylalkohol, wobei langgestreckte Rhomboeder kamen.

0,1852 g gaben 0,3131 CO₂ und 0,1058 H₂O.

0,1553 g „ 26,5 ccm Stickgas bei 16° und 751 mm Druck.

Ber. f. C₁₁H₁₈O₅N₄ Gef.

C 46,1 46,1

H 6,3 6,4

N 19,6 19,6

Lösungsmitteln gegenüber verhielt sich der Stoff ebenso wie der Dimethyläther.

2. *Aus 1,7-Dimethylharnsäure.* Beim Einleiten von Chlor in ein Gemisch von 3 g fein gepulverter 1,7-Dimethylharnsäure und 20 ccm entwässertem Äthylalkohol trat unter geringer Wärmeentwicklung langsam Lösung ein. Kühlen mit Eis und Kochsalz bewirkte Abscheidung von 3 g des Äthyläthers. Das Rohprodukt konnte aus wenig warmem Wasser ohne Verlust umkrystallisiert werden. Rhomboeder. Schmelzp. 188—189° (k. Th.). Dieser Weg ist als Darstellungsmethode zu empfehlen.

Reduktion der 1,7-Dimethylharnsäureglykoläther.

1. *Mit Jodwasserstoff.* 1 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther wurde mit 5 g rauchender Jodwasserstoffsäure (Dichte 1,96) auf siedendem Wasserbade reduziert, und frei werdendes Jod durch Phosphoniumjodid gebunden. Die klare Lösung wurde mit Wasser auf das Dreifache verdünnt. Beim Anreiben schieden sich 0,5 g 1,7-Dimethylharnsäure ab in wohlausgebildeten Kryställchen vom Schmelzp. 387° (nicht korrigiert) unter Zersetzung. Auch bei gemilderten Reduktionsbedingungen entstand nur 1,7-Dimethylharnsäure.

2. *Mit Natriumamalgam.* 0,5 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther wurden mit wenig Wasser zum Brei angerührt und dann mit Natriumamalgam versetzt, bis unter gelinder Wärmeentwicklung alles gelöst war. Die vom Quecksilber abgossene Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert. Beim Anreiben der Wandung krystallisierten 0,2 g 1,7-Dimethylharnsäure aus; durch Krystallisation aus Wasser wurden die typischen Kryställchen, nämlich abgedachte Blättchen und flache Prismen mit Doma oder Pyramide erhalten. Schmelzpunkt 387° (nicht korrigiert) unter Zersetzung.

**Überführung der 1,7-Dimethylharnsäureglykoläther in
3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther.**

Die Äther des 1,7-Dimethylharnsäureglykols sind beständiger als die entsprechenden Äther des 3,7-Di-

methylharnsäureglykols. Das zeigte sich bei ihrer Gewinnung aus 1,7-Dimethylharnsäure. Bei Einleiten von Chlor in ihr Gemisch mit dem betreffenden Alkohol brauchte nicht gekühlt zu werden. Selbst wenn die Temperatur der Mischung fast den Siedepunkt erreichte, bildete sich nur der Glykoläther, während bei Verwendung von 3,7-Dimethylharnsäure schon bei Zimmertemperatur kein Glykoläther, sondern der 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther neben anderen Abbauprodukten entstand. Der Abbau zum Halbäther erfolgte bei den 1,7-Dimethylharnsäureglykoläthern erst unter dem Einflusse wäßriger Salzsäure oder konz. Schwefelsäure. Wie in der Einleitung zu dieser Arbeit schon besprochen wurde, entstehen dabei 3,7-Dimethylharnsäureglykolhalbäther.

3,7-Dimethyl-4-oxy-5-methoxy-4,5-dihydroharnsäure
(3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther).

0,1 g 1,7-Dimethylharnsäureglykoldimethyläther löste sich beim Verreiben in 4–5 Tropfen konz. Salzsäure. Nach Verdünnen mit Wasser auf das Doppelte kamen beim Kühlen mit Eis und weiterem Reiben Krystalle, die nach Krystallform, Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisch waren mit einem aus 3,7-Dimethylharnsäure erhaltenen Präparate von 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther. Sintern von 235° ab; Schmelzpunkt 248° (k.Th.) ohne Zersetzung. Die Ausbeute war fast quantitativ.

Statt konz. Salzsäure konnte mit gleichem Erfolge auch konz. Schwefelsäure verwandt werden.

Herr Prof. Dr. Beutell hatte die große Freundlichkeit, im hiesigen mineralogischen Universitätsinstitute einen krystallographisch-optischen Vergleich der vorliegenden Krystalle mit denen von 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther auszuführen: beide waren vollkommen gleich. Es lagen kleine, farblose, nicht über 1 mm große Kryställchen von rhombischem Habitus vor.

Sie waren tafelig nach einer Symmetrieebene, und in der Richtung der einen Symmetrieachse etwas gestreckt. In der Zone dieser Symmetrieachse traten zwei Domen auf, senkrecht dazu ein drittes; außerdem war eine Pyramide zu beobachten. Die Schwingungsrichtungen lagen parallel den beiden Symmetrieachsen der Täfelchen.

Darstellung aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. Die eben angeführten Versuche legten die Vermutung nahe, daß der gleiche Halbbäther auch bei Einwirkung von Methylalkohol auf 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure entstehen kann, wenn langsamer gearbeitet wird, so daß die freigewordene Salzsäure wirken kann.

Eine Lösung von 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 10 ccm Methylalkohol wurde im Vakuumexsiccator völlig eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Methylalkohol verrieben und abgesaugt. Ausbeute 1,4 g. Durch Umkrystallisieren aus Wasser wurde ein Reinprodukt erhalten, das in jeder Beziehung mit dem 3,7-Dimethylharnsäureglykalmethylhalbäther gleich war. Sintern von 235° ab; Schmelzp. 248° (k. Th.) ohne Zersetzung.

0,1422 g gaben 0,2048 CO_2 und 0,0665 H_2O .

	Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4$	Gef.
C	39,3	39,3
H	5,0	5,2

Derselbe 3,7-Dimethylharnsäureglykalmethylhalbäther entstand, als die eben beschriebene Umsetzung in Gegenwart von etwas Pyridin vorgenommen wurde. Es gelang nicht, eine 1,3-Dimethyl-5-methoxy- $\Delta^{4,9}$ -isoharnsäure zu fassen. 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure wurden in ein Gemisch von 5 ccm Methylalkohol und 1 ccm Pyridin, das mit Eis und Kochsalz gekühlt war, eingetragen; aus der Lösung schied sich trotz häufigen Anreibens nichts aus. Am nächsten Tage wurde die tiefrot gewordene Lösung mit 5 ccm Methylalkohol verdünnt, worauf langsam beim Anreiben der Gefäßwandung Kryställchen kamen. Ausbeute 0,8 g. Der Stoff schmolz

bei 248° (k. Th.); ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches mit 3,7-Dimethylharnsäureglykalmethylhalbäther.

Auch bei Verwendung von Äthylalkohol und Pyridin wurde der entsprechende Halbäther erhalten.

Bei diesen Umsetzungen entstand natürlich zunächst der Glykoldialkyläther, schied sich aber unter den Versuchsbedingungen nicht ab und erlitt in gelöstem Zustande die Umwandlung zum Halbäther.

3,7-Dimethyl-4-oxy-5-äthoxy-4,5-dihydroharnsäure
(3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther).

Der genannte Stoff entstand in genau der gleichen Weise, wie eben beschrieben ist, aus 1,7-Dimethylharnsäureglykoldiäthyläther mit konz. Salzsäure oder konz. Schwefelsäure. Die Ausbeuten waren fast quantitativ. Die erhaltenen Präparate sinterten von 215° ab und schmolzen bei 228° (k. Th.) ohne Zersetzung.

Darstellung aus 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure. Eine Lösung von 2 g 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure in 10 ccm entwässertem Äthylalkohol wurde im Vakuum-exsiccator völlig eingedunstet. Der Rückstand wurde mit wenig Alkohol verrieben und abgesaugt. Ausbeute 1.2 g. Nach Krystallisation aus wenig Wasser sinterte das Präparat bei 215° und schmolz ohne Zersetzung bei 228° (k. Th.).

0,1394 g gaben 0,2143 CO₂ und 0,0722 H₂O.

	Ber. für C ₉ H ₁₄ O ₆ N ₄	Gef.
C	41,8	41,9
H	5,5	5,8

Methylierung eines solchen Präparates mit Methylsulfat und Natronlauge gab 3,7,9-Trimethylharnsäureglykoläthylhalbäther, der identisch war mit einem aus Theobromin erhaltenen Präparate. Schmelzp. 175° (k. Th.) ohne Zersetzung; ebenso lag der Schmelzpunkt eines Gemisches. Die Schmelzpunktbestimmungen konnten mit den Proben je mehrfach wiederholt werden. Nähere

Angaben enthält die dritte der folgenden Abhandlungen:
„Abkömmlinge der 3,7,9-Trimethylharnsäure.“

1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure.

In ein Gemisch von 5 g 1,7-Dimethylpseudoharnsäure und 50 ccm wasserfreiem Chloroform wurde Chlor geleitet. Dabei erfolgte unter mäßiger Selbsterwärmung, aber ohne daß Lösung eintrat, Umsetzung, die nach etwa 10 Minuten beendet war. Das Ende der Chlorierung wurde daran erkannt, daß eine Probe des Ungelösten sich in kochendem Alkohol völlig oder fast völlig löste. Es wurde abgesaugt, mit etwas Chloroform und dann mit entwässertem Äther gewaschen. Ausbeute 5,2 g; ber. 6,3 g. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen begann der Stoff sich von etwa 80° ab schwach zu röten, wurde gegen 150° ziegelrot und schmolz bei 222—223° (k. Th.) unter Zersetzung und Dunkelrotfärbung, wie das für Derivate von Pseudoharnsäuren charakteristisch ist.

0,1711 g gaben 0,2109 CO₂ und 0,0628 H₂O.

0,1281 g „ 24,0 ccm Stickgas bei 15° und 753 mm Druck.

0,3818 g „ 0,2187 AgCl.

Ber. für C₇H₉O₄N₄Cl

	Ber. für C ₇ H ₉ O ₄ N ₄ Cl	Gef.
C	33,8	33,6
H	3,6	4,2
N	22,5	21,7
Cl	14,3	14,2

Der Stoff ist bemerkenswert beständig. Der Atmosphäre ausgesetzt verändert er sich nicht; im besonderen zieht er — im Gegensatze zur 1,7-Dimethyl-5-chlorisoharnsäure — keine Feuchtigkeit an, wie überhaupt die Chlorpseudoharnsäuren beständiger als die Chlorisoharnsäuren sind. In zimmerwarmen Lösungsmitteln löst er sich bei kürzerer Einwirkung nicht. Dagegen geht er reichlich in Lösung mit heißem Wasser, Alkohol, Eisessig; weniger mit Essigester und Aceton; in Äther löst er sich nicht. Es gelang nicht, ihn umzukrystallisieren. Blieb eine Probe längere Zeit, etwa über Nacht, mit Wasser stehen, so entstand eine Lösung, aus der kein

reiner Stoff zu isolieren war. Dagegen wurden aus einer bei 24stündigem Stehen von 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure mit 15 ccm Äthylalkohol erhaltenen Lösung beim Eindunsten im Vakuumexsiccator 0,3 g 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther erhalten; und entsprechend setzten sich 0,5 g mit 20 ccm Methylalkohol, ohne daß Lösung erfolgte, zu 0,5 g 3,7-Dimethylharnsäureglykalmethylhalbäther um. Diese Umsetzungen treten schneller ein, wenn die Gemische mit der Maschine geschüttelt werden.

1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure macht aus Kaliumjodidlösung Jod frei und geht dabei in 1,7-Dimethylpseudoharnsäure über; nicht aber, wenn sie vorher mit Wasser umgesetzt ist.

Reduktion. Beweisend für die Formulierung des Stoffes als 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure ist seine Reduktion zu 1,7-Dimethylpseudoharnsäure. 1 g wurde mit 8 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es entstanden 0,6 g 1,7-Dimethylpseudoharnsäure.

Dagegen bildete sich 1,7-Dimethylharnsäure, als 0,5 g mit 5 ccm konz. wäßriger Jodwasserstoffsäure bei Wasserbadtemperatur reduziert wurden. Sie schied sich aus der mit Phosphoniumjodid entfärbten und mit Wasser verdünnten Lösung ab; Ausbeute 0,3 g. Evident ist die zuerst gebildete 1,7-Dimethylpseudoharnsäure unter dem Einflusse der warmen Jodwasserstoffsäure unter Ringbildung in 1,7-Dimethylharnsäure übergegangen.

1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure.

Bei Einwirkung von Alkohol auf 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure entsteht, wie eben beschrieben wurde, der Halbäther des 3,7-Dimethylharnsäureglykols. Wurde die Umsetzung durch Bindung des bei der Umsetzung frei werdenden Chlorwasserstoffs gemäßigt, so gelang es, als Zwischenprodukt die 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure zu fassen.

1 g 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure wurde mit einem Gemische von 10 ccm Methylalkohol und 1 ccm Pyridin bei Zimmertemperatur verrieben. Es entstand bald eine klare, schwach rotgelbe Lösung. Wurde nun unter Kühlung mit Eis und Kochsalz weiter gerührt, so schieden sich 0,7 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure ab. Das Rohprodukt wurde mit wenig Methylalkohol und dann reichlich mit Äther gewaschen. Bei *schnellem* Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen begann der Stoff sich zwischen 80 und 90° schwach zu röten und schmolz bei 173—174° (k. Th.) unter Zersetzung und der für Pseudoharnsäurederivate charakteristischen starken Rötung. Wurde aber *langsam* erhitzt, so beobachtete man gegen 170° ein Zusammensintern unter schwacher Gelbfärbung und Wiederfestwerden gegen 180°. Bei weiterem Erhitzen schmolz die Probe jetzt erst bei 230—240° unter geringer Bläschenbildung; über die hierbei erfolgende Umsetzung ist weiter unten gehandelt.

Der Stoff ließ sich aus Methylalkohol umkrystallisieren, wenn auch nicht bequem. Es entstanden dabei mikroskopisch kleine Blättchen von rhombischem Umrisse mit gerundeten Kanten. Die Schmelzerscheinungen wurden dabei nicht geändert. In den meisten Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Wasser (vgl. unten) und Eisessig, löst sich der Stoff nur wenig.

0,1410 g gaben 0,2031 CO₂ und 0,0664 H₂O.

0,1074 g „ 21,2 ccm Stickgas bei 15° und 752 mm Druck.

	Ber. für C ₈ H ₁₂ O ₅ N ₄	Gef.
C	39,3	39,3
H	4,9	5,2
N	23,0	22,8

Zum Studium der bei langsamem Erwärmen erfolgenden Umsetzung wurde eine Probe im Trockenschranke auf 165° erhitzt. Dabei stieg der Schmelzpunkt auf etwa 238°. Nach Krystallisation aus Alkohol lag reiner 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther vor: derbe Rhomboeder. Schmelzp. 247—248° (k. Th.); ebenso lag der Mischschmelzpunkt. Die gleiche Umsetzung erfolgte

beim Umkrystallisieren von 1 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure aus 10 ccm Wasser. Beim Erkalten krystallisierten aus der Lösung 0,7 g des Isomeren aus.

Schon bei Zimmertemperatur erfolgte die Umlagerung, als 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure unter Verreiben in wenig konz. Salzsäure gelöst wurden. Nach Verdünnen der Lösung mit einigen Tropfen Wasser und Anreiben krystallisierten 0,3 g 3,7-Dimethylharnsäureglykolphalbbäther aus. Schmelzp. 248° (k. Th.).

Reduktion von 0,5 g 1,7-Dimethyl-5-methoxypseudoharnsäure mit 5 ccm einer gesättigten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig lieferte bei der oben angeführten Arbeitsweise 0,4 g 1,7-Dimethylpseudoharnsäure. Daraus ergibt sich die Zugehörigkeit des Stoffes zur Pseudoharnsäurereihe. Wurde dagegen mit 5 ccm konz., wäßriger Jodwasserstoffsäure bei Wasserbadtemperatur reduziert, so entstanden 0,3 g 1,7-Dimethylharnsäure. Die Methoxylverbindung verhält sich bei der Reduktion also genau so wie 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure.

Es gelang nicht, die entsprechende 1,7-Dimethyl-5-äthoxypseudoharnsäure zu gewinnen, weil die Umsetzung zwischen Äthylalkohol und 1,7-Dimethyl-5-chlorpseudoharnsäure bei Zimmertemperatur zu langsam verläuft, bei erhöhter Temperatur aber — trotz Gegenwart von Pyridin — gleich zu 3,7-Dimethylharnsäureglykolphalbbäther führt.

Einwirkung

von Chlor und Alkohol auf 1,7-Dimethylpseudoharnsäure.

Als in ein Gemisch von 1 g 1,7-Dimethylpseudoharnsäure und 10 ccm Methylalkohol unter Kühlen mit Eis und kräftigem, andauerndem Schütteln Chlor geleitet wurde, trat bald Lösung ein. Wurde nun Luft durch die Lösung gesaugt, so begann bald Krystallabscheidung. Nach einer halben Stunde wurde abgesaugt; das Filtrat wurde im Vakuumexsiccator eingedunstet, und der Rückstand mit Methylalkohol verrieben: dann wurde wieder

abgesaugt. Insgesamt wurde so 1 g 3,7-Dimethylharnsäureglykolmethylhalbäther in Gestalt der typischen Rhomboederchen erhalten. Schmelzp. 247—248° (k. Th.).

Mit Äthylalkohol wurden in gleicher Weise aus 1 g 0,8 g 3,7-Dimethylharnsäureglykoläthylhalbäther gewonnen.

Bei dieser Versuchsanordnung entsteht zunächst 1,7-Dimethyl-5-alkoxy-pseudoharnsäure, die aber — ebenso wie in analogen Fällen — nicht gefaßt werden konnte, sondern sofort Isomerisation erfuhr.

X. Abkömmlinge der 1,3-Dimethylharnsäure;

von Heinrich Biltz und Karl Strufe.

Gleichzeitig mit der in der vorhergehenden Abhandlung niedergelegten Untersuchung über die 1,7-Dimethylharnsäure wurde von uns das Verhalten der 1,3-Dimethylharnsäure bearbeitet. Ein Vergleich beider war von Interesse. Soweit nämlich unsere bisherigen Untersuchungen ergeben haben, setzen sich Harnsäuren mit elementarem Chlor in Gegenwart von Lösungsmitteln, wie Chloroform oder Eisessig, zu Stoffen vom Typus der 5-Chlorisoharnsäure (I) oder der 5-Chlorpseudoharnsäure (II) um, und zwar findet ersteres zumeist statt, wenn die

betreffende Harnsäure in Stellung 7 alkyliert ist. Beispiele sind die 1,3,7-Trimethylharnsäure¹⁾, die 3,7-Dimethylharnsäure²⁾ und die eben beschriebene 1,7-Di-

¹⁾ H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3559 (1910).

²⁾ H. Biltz und P. Damm, diese Annalen **406**, 22 (1914).