

Lösung des gelben Salzes A = 1743.

» » roten » A = 1734.

Die Differenz bleibt im Bereich der zulässigen Fehlergrenzen. Versuche, aus den beiden Isomeren durch Einwirkung von alkoholischer Silbernitratlösung verschiedene Silbersalze zu erhalten, waren ohne Erfolg; in beiden Fällen entstand das bereits bekannte mischfarbige Silbersalz.

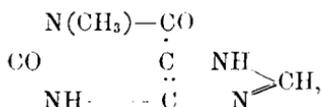
Vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Hrn. Prof. A. Hantzsch ausgeführt, welchem ich für seine wertvollen Ratschläge und das lebhafte Interesse an dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank ausspreche.

## 22. Max Engelmann: Ueber eine Synthese des 1-Methylxanthins.

(Eingegangen am 28. Dezember 1908.)

Durch die Untersuchungen Emil Fischers und W. Traubes auf dem Gebiete der Purinkörper sind Synthesen fast aller Xanthinbasen bekannt geworden. Einige davon besitzen nicht nur wissenschaftliches, sondern auch großes praktisches Interesse, da sie in der Medizin als diuretisch wirkende Mittel ausgedehnte Anwendung finden. Zu nennen wären besonders das Theobromin, Coffein und in neuerer Zeit das Theophyllin, für dessen Darstellung erst durch Auffinden seiner Synthese eine ergiebige Quelle geschaffen wurde.

Bei dem Studium der Literatur über Xanthinbasen, das durch die wertvolle Zusammenstellung E. Fischers über seine Arbeiten auf dem Puringebiet unter dem Titel: »Untersuchungen in der Purin-Gruppe« sehr erleichtert wurde, zeigte sich, daß eine Synthese des 1-Methylxanthins,



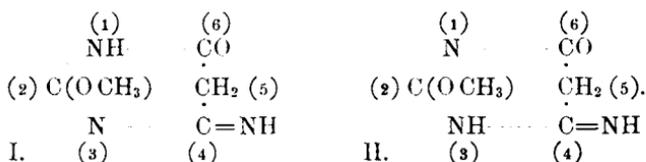
noch nicht durchgeführt worden ist.

Bekannt ist es nur als normaler Bestandteil des Menschenharns. Krüger und Salomon<sup>1)</sup> ist es gelungen, aus dem menschlichen Harn unter Anwendung komplizierter Trennungsmethoden verschiedene Xanthinbasen zu isolieren. Unter diesen fand sich auch ein

<sup>1)</sup> Ztschr. für physiolog. Chem. **24**, 384.

Körper, der mit den bekannten Monomethylxanthinen, nämlich 3-Methylxanthin und 7-Methylxanthin nicht identisch war. Die Forscher mußten also annehmen, daß in dieser Base das dritte mögliche Monomethylderivat vorlag und bezeichneten es daher als 1-Methylxanthin. Eine Bestätigung für die angenommene Konstitution wurde nicht erbracht. Erst einige Jahre später zeigte Krüger<sup>1)</sup>, daß obiges 1-Methylxanthin durch Methylierung in 1.3-Dimethylxanthin resp. Theophyllin übergeht.

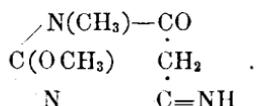
Der synthetische Aufbau des 1-Methylxanthins konnte auf folgende Weise verwirklicht werden: Durch Anlagerung von Methylalkohol an Cyanamid mittels gasförmiger Salzsäure entsteht das salzsaure Salz des zuerst von Stieglitz und McKee dargestellten Isoharnstoff-methyläthers<sup>2)</sup>. Diese Base kondensiert sich mit Cyaneisigester bei Gegenwart von Natriumäthylat zu einem Pyrimidin, dem man die beiden folgenden Konstitutionsformeln zuschreiben kann:



Welche von den beiden die richtige ist, ergab die weitere Untersuchung. Nur ein nach Formel I konstituierter Körper läßt die Synthese des 1-Methylxanthins zu; im anderen Falle hätte 3-Methylxanthin entstehen müssen.

Das 2-Methoxy-4-imino-6-oxy-dihydropyrimidin besitzt nur in der 1-Stellung ein durch Alkylreste vertretbares Wasserstoffatom. Der Eintritt einer Methylgruppe in die 3-Stellung ist ausgeschlossen. Nur ein so konstituiertes Pyrimidin konnte nach Wunsch methyliert werden. Sämtliche Pyrimidinderivate, die die Möglichkeit bieten, in der 3-Stellung methyliert zu werden, sind nicht verwendbar, da das Wasserstoffatom in der Stellung 3 zuerst durch Alkylreste ersetzt wird, wie durch zahlreiche Versuche festgestellt werden konnte.

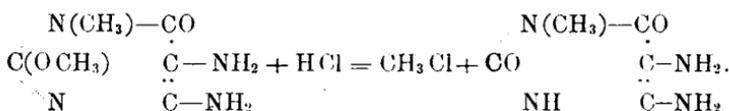
Die Methylierung des 2-Methoxypyrimidins führte zum 1-Methyl-2-methoxy-4-imino-6-oxy-dihydropyrimidin der Formel:



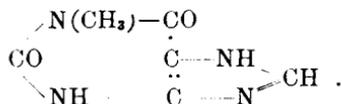
<sup>1)</sup> Diese Berichte **33**, 3665 [1900].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **33**, 810 [1900].

Letzterer Körper reagierte glatt mit salpetriger Säure unter Bildung der lebhaft violett gefärbten 5-Isonitrosoverbindung, die bei der Reduktion in das 1-Methyl-2-methoxy-4.5-diamido-6-oxy-pyrimidin übergeht. Behandelt man dieses Diamidoderivat mit konzentrierter Salzsäure bei mäßiger Wärme, so bildet sich unter Abspaltung von Chlormethyl das salzsaure Salz des 1-Methyl-2.6-dioxy-4.5-diamido-pyrimidins nach folgender Gleichung:



Dieses Diamidopyrimidin gibt mit Ameisensäure die entsprechende Monoformylverbindung, die beim Erhitzen als Natriumsalz unter Abspaltung von Wasser in 1-Methylxanthin übergeht:



Der Körper zeigt die von Krüger und Salomon (l. c.) für 1-Methylxanthin angegebenen Eigenschaften. Ein sicherer Beweis für die Konstitution konnte durch die Methylierung erbracht werden. Es bildete sich 1.3-Dimethylxanthin oder Theophyllin. Hätte 3-Methylxanthin vorgelegen, so wäre die Bildung von 3.7-Dimethylxanthin oder Theobromin zu erwarten gewesen.

#### Experimentelles.

##### 2-Methoxy-4-imino-6-oxy-dihydropyrimidin<sup>1)</sup>.

24 g Natrium werden in 400 ccm wasserfreiem Alkohol gelöst und nach dem Abkühlen eine absolut-alkoholische Lösung von 55 g salzsaurem Isoharnstoffmethyläther hinzugefügt. Chlornatrium scheidet sich ab. In diese Mischung gibt man 60 g Cyanessigsäureäthylester und erhitzt 3—4 Stunden auf dem Wasserbad. Die von dem Chlornatrium abfiltrierte Lösung wird unter vermindertem Druck fast zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in warmem Wasser gelöst und mit Essigsäure neutralisiert. Das hierdurch krystallinisch abgeschiedene Pyrimidin wird durch Umlösen aus Wasser oder Alkohol gereinigt. Zur Erlangung guter Ausbeuten ist die Verwendung vollständig trockner Ausgangsmaterialien unbedingt erforderlich. Das 2-Methoxy-4-imino-6-oxy-dihydropyrimidin schmilzt bei 214—216° und

<sup>1)</sup> D. R. P. Nr. 155732.

ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Leichter löst es sich in siedendem Wasser, Alkohol, Alkalien und Säuren.

$C_5H_7O_2N_3$ . Ber. N 29.78. Gef. N 29.86.

#### 1-Methyl-2-methoxy-4-imino-6-oxy-dihydropyrimidin.

Zu einer Lösung von 50 g Methoxypyrimidin in 400 ccm Normalnatronlauge gibt man unter guter Kühlung solange Dimethylsulfat in kleinen Portionen hinzu, bis schwach saure Reaktion eingetreten ist. Hierbei scheidet sich das methylierte Produkt teilweise aus. Da es in starken Alkalien zum Unterschied vom Ausgangsmaterial sehr schwer löslich ist und ausgesalzen wird, so versetzt man die Mischung mit viel konzentrierter Natronlauge. Nach  $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen werden die ausgeschiedenen Krystalle durch Filtrieren getrennt und durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Wasser gereinigt. Der Schmelzpunkt des 1-Methyl-2-methoxy-4-imino-6-oxy-dihydropyrimidins liegt bei 206—208°. Seine Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist gering. Der charakteristischste Unterschied gegenüber dem nicht methylierten Derivat ist die Unlöslichkeit in Alkalien.

$C_6H_9N_3O_2$ . Ber. N 27.09. Gef. N 26.89.

#### 1-Methyl-2-methoxy-4-imino-5-isonitroso-6-oxy-dihydropyrimidin.

Eine Lösung von 30 g 1-Methylpyrimidin in 300 ccm heißem Wasser wird mit 15 g Natriumnitrit versetzt. Beim langsamen Zugabe von 15 ccm Essigsäure (stark verdünnt) scheidet sich die Nitrosoverbindung in schön ausgebildeten, nadelförmigen, violett gefärbten Kryställchen ab. Die Substanz zersetzt sich bei ca. 145° unter Entwicklung braunroter Dämpfe. Beim Erwärmen auf 80° verliert die Verbindung ihr Krystallwasser und nimmt eine blaugrüne Färbung an. Da diese und die weiteren Derivate als Zwischenprodukte kein weiteres Interesse boten, so wurde auf die Analyse verzichtet.

#### 1-Methyl-2-methoxy-4.5-diamido-6-oxy-pyrimidin.

30 g Isonitrosoverbindung werden unter guter Kühlung solange mit konzentriertem Schwefelammonium behandelt, bis die violette Farbe des Ausgangsmaterials in rein gelb übergegangen ist. Nach 1-stündigem Stehen in Eiswasser wird das Diamidoderivat gemengt mit Schwefel abfiltriert und durch heißes Wasser ausgezogen. Es krystallisiert in Nadeln vom Schmp. 160°. In Wasser und Alkohol ist es ziemlich löslich und reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte. Als stark basische Verbindung bildet es mit Säuren beständige Salze.

## 1-Methyl-2.6-dioxy-4.5-diamido-pyrimidin.

20 g Methoxydiamidopyrimidin werden mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Sehr bald tritt eine lebhaft Chlormethyl-Entwicklung ein unter Abscheidung des salzsauren Salzes des 1-Methyl-2.6-dioxy-4.5-diamidopyrimidins. Das Erwärmen wird solange fortgesetzt als Chlormethyl entweicht. Dieses kann daran erkannt werden, daß das entwickelte Gas mit grünesämrer Flamme verbrennt. Die freie Base wird nicht isoliert, vielmehr wird das Diamid sofort in die Formylverbindung verwandelt.

## 1-Methyl-2.6-dioxy-4-amido-5-formylamido-pyrimidin.

15 g des salzsauren Diamidopyrimidins, 6 g ameisen-saures Natron und 25 ccm Ameisensäure werden 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach vorübergehend eingetretener Lösung scheidet sich die Formylverbindung krystallinisch ab. Die Ameisensäure wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus siedendem Wasser umgelöst. Das Formylderivat krystallisiert aus Wasser in schönen Nadeln, die beim Erhitzen bis 300° nicht schmelzen. Ammoniakalische Silberlösung wird nur in der Wärme reduziert. Löst man das Pyrimidinderivat in der berechneten Menge konzentrierter Natronlauge auf, so scheidet sich auf Zusatz von starkem Alkohol das Mononatriumsalz in krystallinischer Form ab.

## 1-Methyl-xanthin.

Erhitzt man das vorher beschriebene Natriumsalz etwa eine Stunde im Luftbad auf 230—240°, so spaltet sich unter Braunfärbung 1 Mol. Wasser ab. Der Glyoxalinring wird hierbei geschlossen unter Bildung des 1-Methylxanthins. Das Natriumsalz wird in Wasser gelöst, mit Tierkohle in der Siedehitze behandelt und nach dem Filtrieren heiß mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert. Das 1-Methylxanthin scheidet sich krystallinisch ab. Falls es noch gelb gefärbt ist, wird die Operation wiederholt. Die Xanthinbase besitzt die von Krüger und Salomon l. c. für 1-Methylxanthin angegebenen Eigenschaften. Aus Essigsäure krystallisiert es bei langsamem Abkühlen in rhombischen Blättchen, die in ihrer Form vom 3-Methylxanthin ganz abweichend sind. Seine Löslichkeit in Wasser ist sehr gering; sie ist größer als die des Xanthins, aber kleiner als die des 3-Methylxanthins. Bei der pharmakologischen Prüfung zeigte sich nur eine schwache diuretische Wirkung.

$C_6H_6O_2N_4$ . Ber. C 43.37, H 3.61, N 33.73.

Gef. » 43.08, » 3.88, » 33.87.

Methylierung des 1-Methyl-xanthins zu Theophyllin.

2.5 g 1-Methylxanthin werden in 24 ccm Normalnatronlauge gelöst und unter guter Kühlung und Schütteln mit Dimethylsulfat versetzt. Nach Eintritt der sauren Reaktion dampft man auf dem Wasserbad zur Trockne, nimmt mit wenig Wasser auf und scheidet das gebildete Dimethylxanthin durch Zusatz von Natronlauge als Natriumsalz ab. Die freie Base schmolz bei 268° und zeigte alle Eigenschaften des Theophyllins. Die Ausbeute ist gering, da gleichzeitig größere Mengen Coffein gebildet werden.

Pharmaz. Laboratorium der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., Elberfeld.

### 23. Einar Biilmann: Über die isomeren Zimtsäuren.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität zu Kopenhagen.]

(Eingegangen am 23. Dezember 1908; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. J. Meisenheimer.)

#### 1.

Wislicenus Ausformung der van 't Hoff'schen Theorie über die räumliche Lagerung der Atome der Kohlenstoffverbindungen gibt bekanntlich in den meisten Fällen eine ausreichende Erklärung für die bei gewissen ungesättigten Verbindungen, wie z. B. Fumar- und Maleinsäure, auftretenden Isomerien, indem sie die Existenz der sogenannten *cis*- und *trans*-Formen voraussieht. Bei der  $\beta$ -Phenylacrylsäure ist das Verhalten jedoch ein anderes gewesen, indem hier nicht nur die *trans*-Form, nämlich die gewöhnliche Zimtsäure vom Schmp. 133°, bekannt ist, sondern daneben nicht weniger als drei verschiedene, als *cis*-Verbindungen aufzufassende Körper beobachtet worden sind und zwar von so ersten und hervorragenden Forschern, daß es wenigstens mir schwer gefallen ist, diesen Mangel an Übereinstimmung mit der sonst so bewährten Theorie auf Täuschungen der Forscher zurückzuführen.

Die drei beobachteten *cis*-Verbindungen sind:

1. Liebermanns Isozimtsäure, Schmp. ca. 57°.
2. Erlenmeyer sen.'s Isozimtsäure, Schmp. 38—46°.
3. Liebermanns Allozimtsäure, Schmp. 68°.

Die Existenz der letzten dieser Säuren ist über jeden Zweifel erhaben und wohl von keinem angezweifelt worden. Ganz anders verhält es sich dagegen mit den beiden »Isosäuren«.