

Mittheilung aus dem I. chemischen Institut der Universität
Berlin.

Ueber C-Dialkylbarbitursäuren und über die Ureide
der Dialkylelessigsäuren;

von *Emil Fischer* und *Alfred Dilthey*.

(Eingelaufen am 20. Juli 1904.)

Bekanntlich verbindet sich die Malonsäure mit Harnstoff unter dem Einflusse von Phosphoroxchlorid zu Barbitursäure¹⁾ und das gleiche Verfahren wurde von Thorne²⁾ zur Synthese der C-Dimethylbarbitursäure benutzt. Bei der Uebertragung der Methode auf die Diäthylbarbitursäure beobachtete nun zunächst Professor von Mering die Bildung eines krystallinischen Körpers, welchen man nach der Analogie für Diäthylbarbitursäure halten musste. Aber die Untersuchung des Productes, die wir auf seine Anregung hin ausführten, zeigte, dass es kein Derivat der Malonsäure, sondern ein Ureid der Diäthylelessigsäure ist. Das wurde die Veranlassung, für die Diäthylbarbitursäure, welche zwar schon von Conrad und Guthzeit³⁾ aus barbitursäurem Silber und Jodäthyl gewonnen wurde, aber so nur sehr mühsam zu erhalten ist, eine bequemere Bereitungsweise aufzusuchen. Wir haben dieselbe gefunden in der Wechselwirkung zwischen Diäthylmalonester und Harnstoff bei Gegenwart von Natriumäthylat. Bekanntlich hat A. Michael⁴⁾ schon vor 17 Jahren Barbitursäure durch Einwirkung von Natriummalonester auf Harnstoff dargestellt. Dass die Dialkylmalonester, die bekanntlich keine Natriumverbindungen mehr bilden, in ähnlicher Weise mit Harnstoff vereinigt werden konnten, war

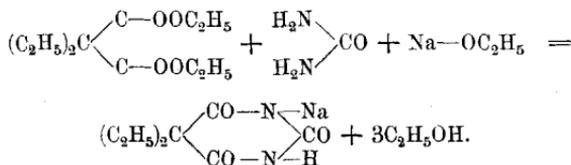
¹⁾ Grimaux, Bull. Soc. chim. **31**, 146.

²⁾ Journ. chem. Soc. **39**, 545.

³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 2849 (1882).

⁴⁾ Journ. f. pract. Chem. [2] **35**, 456 (1887).

a priori um so weniger zu erwarten, als nach unseren früheren Beobachtungen⁵⁾ die Amidbildung hier ausserordentlich schwer von statten geht. Trotzdem verläuft die Synthese der Diäthylbarbitursäure bei Anwendung von Natriumäthylat unter den später angegebenen Bedingungen recht glatt, nur erfordert sie höhere Temperatur. Diesen günstigen Erfolg glauben wir dem Umstande zuschreiben zu müssen, dass das entstehende Product, die Diäthylbarbitursäure, im Gegensatz zu dem aus dem Ester so schwer entstehenden Diäthylmalonamid eine Säure ist und als Natriumsalz bei der Reaction resultirt. Der Vorgang wird durch folgende Gleichung veranschaulicht:

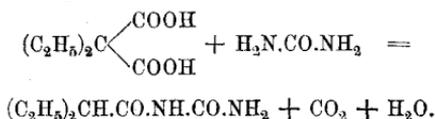


Die Rolle des Natriumäthylats ist hier wohl die gleiche wie bei den vielen anderen Condensationen von neutralen Säureestern. Diese Bildung von Alkylbarbitursäuren hat sich bewährt bei allen von uns untersuchten Dialkylmalonestern und lässt sich, wie leicht begreiflich, auch auf die Monoalkylmalonester übertragen. An Stelle des Harnstoffs kann man dabei auch Sulfoharnstoff, Monoalkylharnstoff oder Guanidin anwenden. Dagegen scheint die Reaction bei den symmetrischen Dialkylharnstoffen nicht mehr einzutreten. Da einige Glieder dieser Klasse stark hypnotische Wirkungen zeigten, so haben wir eine grössere Anzahl von ähnlichen Verbindungen dargestellt; sie sind dann das Material für die pharmakologischen Beobachtungen gewesen, über die an anderer Stelle schon berichtet wurde⁶⁾. In dieser Beziehung haben die alkylirten Barbitursäuren ausgesprochene Aehnlichkeit mit den Ureiden der

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 844 (1902).

⁶⁾ Emil Fischer und J. v. Mering, Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 1903, Heft 3.

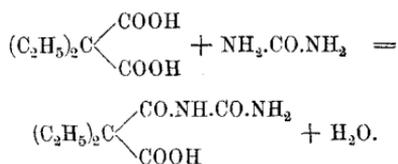
Dialkylelessigsäuren. Wie oben schon erwähnt, entstehen diese, soweit sie kohlenstoffreiche Alkyle enthalten, bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein Gemisch von Dialkylmalonsäure und Harnstoff. Der Vorgang entspricht für die Diäthylverbindung folgender Gleichung:



Aehnlich dem Phosphoroxychlorid wirken Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Sulfonsäurechlorid und endlich organische Säurechloride wie Acetylchlorid.

Eine Ausnahme bildet nur die Dimethylmalonsäure; denn schon bei der Methyläthylverbindung tritt die Abspaltung der Kohlensäure und Bildung des Essigsäurederivates in so überwiegendem Maasse ein, dass es uns nicht gelungen ist, das Barbitursäurederivat auf diese Art zu gewinnen.

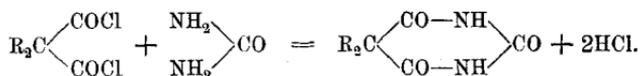
Verwendet man an Stelle des oben genannten Säurechlorids rauchende Schwefelsäure als Condensationsmittel, so gelingt es auch noch, als Zwischenproduct jener Reaction das einfache Ureid der Dialkylmalonsäure zu gewinnen. Für die Diäthylverbindung wird der Vorgang durch folgende Gleichung dargestellt:



Das neue Ureid verliert dann bei höherer Temperatur Kohlensäure und geht in das Ureid der Diäthylelessigsäure über. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass bei der Dimethylmalonsäure auch unter diesen Bedingungen der Ringschluss zu Dimethylbarbitursäure sich vollzieht.

Eine zweite allgemeine Bildungsweise für CC-Dialkylbarbitursäuren haben wir in der Wechselwirkung zwischen Dialkyl-

malonylchlorid und Harnstoff gefunden. Die Reaction entspricht der Gleichung:



Sie vollzieht sich theilweise bei Wasserbadtemperatur und giebt recht befriedigende Ausbeuten. Da die für diesen Process verwendeten Dialkylmalonylchloride aus den entsprechenden Säuren mit Phosphorpentachlorid leicht erhalten werden, so erscheint der Gegensatz dieser beiden Reactionen zu der oben erwähnten Wirkung des Phosphorpentachlorids auf ein Gemisch von Dialkylmalonsäure und Harnstoff im ersten Augenblick recht auffallend. Er erklärt sich aber dadurch, dass im letzten Falle das condensirende Pentachlorid oder Phosphoroxychlorid in viel kleinerer Menge angewandt und nur allmählich zugesetzt wird. Es entsteht also hier höchst wahrscheinlich zunächst das Halbchlorid der Diäthylmalonsäure, und wenn dieses dann mit dem Harnstoff sich zum Ureid vereinigt, so resultirt das Dialkylmalonsäureureid, welches wie erwähnt, leicht unter Abspaltung von Kohlensäure in das Ureid der Dialkyllessigsäure übergeht.

Experimenteller Theil.

C-Dialkylbarbitursäuren. Die als Ausgangsmaterial dienenden Dialkylmalonester sind in grösserer Zahl von Conrad und seinen Schülern beschrieben worden, während Bentley und Perkin den Diisobutylester⁷⁾ dargestellt haben.

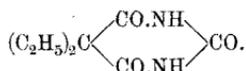
Besonderen Schwierigkeiten begegneten wir aber bei der Isopropylverbindung, denn die Alkylierung bleibt hier unter den gewöhnlichen Bedingungen bei der Bildung des schon von Conrad und Bischoff beschriebenen Monoalkylderivates⁸⁾ stehen. Wie es scheint, gehört diese Beobachtung in das Kapitel der sogenannten sterischen Hinderungen. Wir bemerken aber aus-

⁷⁾ Journ. chem. Soc. **73**, 61.

⁸⁾ Diese Annalen **204**, 144.

drücklich, dass wir die Alkylierung nur mit Isopropyljodid und Natriumäthylat (je zwei Mol.) versucht haben, dass mithin die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, sie unter veränderten Bedingungen auch weiter zu führen.

C-Diäthylbarbitursäure (Veronal),



Bei der Condensation von Diäthylmalonester mit Harnstoff durch Natriumäthylat resultirt das Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure. Theoretisch würde ein Mol. Natriumäthylat auf ein Mol. Ester für die Reaction genügen. In Wirklichkeit aber ist es für die Erzielung einer guten Ausbeute nothwendig, die Menge des Natriums erheblich zu steigern und die besten Ausbeuten wurden bei Anwendung von drei Mol. erzielt. Da ferner ein Theil des Harnstoffs während der Operation durch das Natriumalkylat zerstört wird, so empfiehlt es sich, auch dessen Menge etwas grösser als ein Mol. zu nehmen. Wesentlich für den Verlauf des Processes ist der Ausschluss von Wasser und zahlreiche Versuche haben ergeben, dass es vortheilhaft ist, die Temperatur höher als bei der Bereitung der Barbitursäure aus Natriummalonester zu halten und deshalb im verschlossenen Gefäss zu arbeiten. Dem entspricht folgende Vorschrift:

32 Gewichtstheile Natrium werden in 600 Theilen möglichst absolutem Alkohol gelöst, nach dem Abkühlen 100 Theile Diäthylmalonsäureäthylester zugefügt und in dieser Mischung 40 Theile fein gepulverter Harnstoff unter gelindem Erwärmen gelöst. Man erhitzt dann die Flüssigkeit im Autoclaven vier bis fünf Stunden in einem Bade auf 105—108°. Schon in der Hitze fällt das Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure gemischt mit etwas Natriumcarbonat als farblose, zum Theil krystallinische Masse aus. Sie wird nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur bald abfiltrirt, weil beim längeren Stehen noch eine kleine Menge eines amorphen Niederschlages entsteht, der die Filtration

und das Auswaschen sehr erschwert. Die alkoholische Mutterlauge wird noch einmal einige Stunden in der gleichen Art erwärmt, wobei eine neue, allerdings viel kleinere Abscheidung des Natriumsalzes erfolgt. Das mit Alkohol gewaschene und scharf abgesaugte Natriumsalz wird in Wasser gelöst und durch concentrirte Salzsäure zersetzt. Ein- bis zweimaliges Umlösen der sofort ausfallenden Diäthylbarbitursäure genügt, um ein reines Präparat zu erhalten. Voraussetzung ist dabei selbstverständlich, dass die angewandten Rohmaterialien rein waren. Die Ausbeute beträgt etwa 60 Gewichtstheile oder 70 pC. der Theorie. Wie schon erwähnt, ist die Diäthylbarbitursäure zuerst von Conrad und Guthzeit aus barbitursaurem Silber mit Jodäthyl gewonnen, aber nur sehr kurz beschrieben worden. Sie geben den Schmelzp. 182° , aber keine Analyse an. Indessen hatte Herr Professor Conrad die Güte, uns mitzutheilen, dass die Bestimmung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs ausgeführt worden sei und 0,5 pCt. Kohlenstoff zu wenig gegeben habe. Allerdings war die Menge des ihnen zur Verfügung stehenden Materialien äusserst klein und wir können deshalb ihre dürftigen Angaben durch einige wesentliche Punkte ergänzen. Der Schmelzpunkt der reinen Diäthylbarbitursäure liegt bei 191° (corrigirt). Sie löst sich in ungefähr 12 Theilen kochendem Wasser. In ganz reinem Wasser von 20° wurde die Löslichkeit bei sechsständigem Schütteln im Platingefäss 1 : 152 gefunden. Bei Verwendung von Glasgefässen (auch von Resistenzglas) war sie unter denselben Bedingungen, offenbar wegen gelösten Alkalis, etwas grösser. Sie schwankte von 142—147 Theilen Wasser. Aus heissem Wasser krystallisirt sie in grossen, farblosen, spiessartigen Formen. Auch von heissem Alkohol wird sie in erheblicher Menge aufgenommen, dagegen ist sie in Aether ziemlich schwer löslich. Ihre wässrige Lösung schmeckt bitter, während Barbitursäure und ihr Monoäthylderivat einen sauren Geschmack haben. Auf blaues Lackmuspapier reagirt die Diäthylbarbitursäure ganz schwach sauer. Die Verbindung lässt sich in kleiner Menge bei gewöhnlichem Druck destilliren und

schon bei 100° sublimirt sie allerdings sehr langsam. Für die Analyse wurde sie bei 100° getrocknet und gab folgende Zahlen:

0,1961 g gaben 0,3776 CO₂ und 0,1186 H₂O.

0,1907 g „ 25,6 ccm Stickgas bei 21° und 761 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₁₂ O ₅ N ₂	Gefunden
C	52,18	52,05
H	6,52	6,72
N	15,22	15,31

Die Diäthylbarbitursäure löst sich leicht in Alkalien und Ammoniak, sowie in Kalk- und Barytwasser. Von diesen Salzen ist die Natriumverbindung am schönsten. Sie scheidet sich bereits bei der Darstellung der Säure ab, aber gemischt mit etwas Natriumcarbonat. Im reinen Zustande gewinnt man sie leichter, indem man die Säure in der für ein Atom berechneten Menge Natronlauge löst und entweder bei Ausschluss von Kohlensäure verdunsten lässt oder bis zur Trübung mit Alkohol versetzt. In beiden Fällen scheidet sich das Natrium-salz in prächtigen, glänzenden Krystallen aus, welche im Exsiccator getrocknet die Formel C₈H₁₁O₅N₂Na haben. Das Salz ist in Wasser schon in der Kälte sehr leicht, in absolutem Alkohol dagegen sehr schwer löslich. Seine wässrige Lösung schmeckt viel stärker bitter als die gleich concentrirte Lösung der Säure. Durch Einleiten von Kohlensäure wird daraus die Diäthylbarbitursäure gefällt. Diese ist also offenbar eine sehr schwache Säure und in Uebereinstimmung damit scheint eine Dinatriumverbindung in wässriger Lösung nicht beständig zu sein, denn auch aus einer Lösung, die mehr als zwei Aeq. Natronlauge enthält, scheidet sich beim Krystallisiren die Mononatriumverbindung ab. Wir heben das hervor, weil das einzige Salz der Dialkylbarbitursäuren, welches bisher bekannt war, die von Conrad und Guthzeit⁹⁾ beschriebene Silberverbindung der Dimethylbarbitursäure, zwei Atome Metall

⁹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 2848.

ändern, war die Darstellung genau dieselbe wie im vorhergehenden Falle, aber die Reaction scheint hier nicht so glatt zu verlaufen, denn die Ausbeute betrug bei mehreren Versuchen nur 36 pC. der Theorie. Auch die Isolirung ist etwas umständlicher, da die Verbindung in Wasser leichter löslich als der Diäthylkörper ist. Für die Analyse war das Präparat bei 100° getrocknet.

0,1957 g gaben 0,3314 CO₂ und 0,0918 H₂O.

0,1940 g „ 29,9 ccm Stickgas bei 22° und 769 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₈ O ₃ N ₂	Gefunden
C	46,15	46,18
H	5,13	5,21
N	17,95	17,67

Die Dimethylbarbitursäure ist von Conrad und Guthzeit¹¹⁾ durch Methylierung der Barbitursäure und von Thorne¹²⁾ durch Condensation der Dimethylmalonsäure mit Harnstoff durch Phosphoroxchlorid dargestellt worden. Die vorliegende Darstellungsmethode ist aber bei weitem vorzuziehen. Da wir grössere Mengen der Verbindung unter den Händen hatten, so können wir die spärlichen Angaben jener Beobachter durch Folgendes ergänzen:

Die reine Verbindung schmilzt bei 279° (corrigirt), mithin 14° höher als Thorne angegeben hat. Sie ist in Wasser sowohl in der Hitze, als in der Kälte löslicher als die Diäthylverbindung. In heissem Alkohol ist sie ziemlich schwer, in Methylalkohol leichter löslich und krystallisirt daraus in sehr feinen, glänzenden Blättchen. Von Aether wird sie nur sehr wenig aufgenommen. Das Natriumsalz ist in Wasser äusserst leicht, in absolutem Alkohol dagegen, wie aus der Darstellung hervorgeht, sehr schwer löslich. Es wird in Folge dessen durch Alkohol aus der wässrigen Lösung als weisse, sehr voluminöse

¹¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 1643.

¹²⁾ Journ. chem. Soc. **39**, 545.

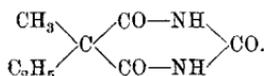
Masse gefällt, die beim Erwärmen ein krystallinisches Aussehen annimmt. Merkwürdiger Weise besitzt dieses Natriumsalz eine andere Zusammensetzung als dasjenige der Diäthylverbindung, es enthält nämlich zwei Atome Natrium. Für die Analyse war das Salz drei Stunden bei 110° getrocknet.

0,5138 g gaben 0,3646 Natriumsulfat.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_6H_6O_3N_2Na_2$	
Na	23,00	22,99

Das Salz ist auch in wässriger Lösung so beständig, dass z. B. beim Auflösen der Dimethylbarbitursäure in heissem Wasser und der für ein Mol. berechneten Menge Natronlauge beim Abkühlen ein Theil der freien Säure auskrystallisirt. Die Dimethylbarbitursäure, welche schon in ihrer Bildungsweise vielfach von ihren Homologen abweicht, nimmt also auch in Bezug auf die Salzbildung eine Sonderstellung ein.

Methyläthylbarbitursäure,

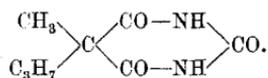


Die Darstellung ist dieselbe wie in den vorhergehenden Fällen, nur mit entsprechender Umrechnung der Gewichtsverhältnisse. Die aus heissem Wasser krystallisirende Säure bildet lange, flache Spiesse und schmilzt bei 212° (corrigirt). Die Löslichkeit in Wasser ist etwas grösser als die der Diäthylverbindung. Für die Analyse wurde bei 100° getrocknet.

0,1913 g gaben 0,3475 CO₂ und 0,1027 H₂O.

0,1878 g „ 26,9 ccm Stickgas bei 22° und 768 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_7H_{10}O_3N_2$	
C	49,41	49,54
H	5,88	5,97
N	16,47	16,40

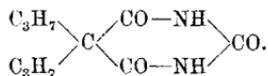
Methylpropylbarbitursäure,

Sie wird genau so wie die vorhergehende Substanz dargestellt und schmilzt bei 182° (corrigirt). Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

0,1804 g gaben 0,3446 CO₂ und 0,1049 H₂O.

0,1949 g „ 26,25 ccm Stickgas bei 20,5° und 757 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₁₂ O ₃ N ₂	Gefunden
C	52,18	52,10
H	6,52	6,46
N	15,22	15,31

Dipropylbarbitursäure,

20 Theile Dipropylmalonester werden in die Lösung von 5,7 Gewichtstheilen Natrium in 110 Gewichtstheilen absolutem Alkohol eingetragen, dann 7,5 Gewichtstheile gepulverter Harnstoff zugegeben und im geschlossenen Gefäße vier Stunden auf 100° erhitzt. Dabei entsteht nur eine geringe Fällung von Natriumcarbonat, während das Salz der Dipropylbarbitursäure zum Unterschied von den vorher behandelten Fällen in dem Alkohol gelöst bleibt. Die Flüssigkeit wird deshalb mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure übersättigt und der Alkohol am besten unter vermindertem Druck verdampft. Dabei fällt die in Wasser schwer lösliche Dipropylbarbitursäure zuerst als zähes Oel aus, erstarrt aber beim Erkalten krystallinisch. Sie wird filtrirt und durch Umlösen aus heissem Wasser gereinigt. Die Ausbeute betrug 63 pC. des angewandten Dipropylmalonesters oder fast 73 pC. der Theorie. Für die Analyse war das Präparat bei 100° getrocknet.

0,2000 g gaben 0,4145 CO₂ und 0,1360 H₂O.

0,1857 g „ 21,3 ccm Stickgas bei 20° und 767 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_{16}O_3N_2$	
C	56,60	56,52
H	7,55	7,56
N	13,21	13,24

Die Substanz schmilzt bei 145° (corrigirt).

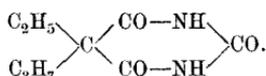
Um die Dipropylbarbitursäure aus dem Dipropylmalonylchlorid zu bereiten, werden zwei Theile desselben mit einem Theile gepulvertem trocknen Harnstoff zehn Stunden im Wasserbade und dann noch fünf Stunden im Oelbade auf 135° erhitzt. Auch hier entweicht Salzsäure. Man löst den schwach gefärbten Rückstand in siedendem Wasser, beim Erkalten scheidet sich die Dipropylbarbitursäure in farblosen Krystallen vom richtigen Schmelzpunkt aus. Bei Verarbeitung der Mutterlauge betrug die Ausbeute 75 pC. der Theorie. Die Säure löst sich in ungefähr 70 Theilen siedendem Wasser und in 1640 Theilen reinem Wasser von 20° bei sechsständigem Schütteln in Platingefässen. Bei Anwendung von Glasgefässen ist die Löslichkeit grösser. Die wässrige Lösung schmeckt ebenfalls bitter. In Alkohol, Aether, Ammoniak, Benzol und Chloroform ist sie leicht löslich. Aus heissem Wasser scheidet sie sich in farblosen, flachen, manchmal tafelförmig ausgebildeten Krystallen von wenig charakteristischer Form aus.

Das *Natriumsalz* wird ebenso wie das der Diäthylbarbitursäure bereitet und krystallisirt beim Verdunsten der wässrigen Lösung in kurzen, gut ausgebildeten Prismen. Diese verwittern im Exsiccator und haben nach dem Trocknen bei 100° die Zusammensetzung $C_{10}H_{15}O_3N_2Na$.

0,2874 g gaben 0,0867 Na_2SO_4 .

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_{15}O_3N_2Na$	
Na	9,83	9,78

Das Salz ist ebenfalls in Wasser sehr leicht löslich und diese Lösung hat einen sehr unangenehmen bitteren Geschmack.

Aethylpropylbarbitursäure,

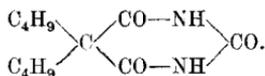
Abgesehen von einer kleinen Aenderung in den Gewichtsverhältnissen, welche dem kleineren Molekulargewicht des Esters entspricht, wurde die Säure genau so hergestellt, wie die vorhergehende Verbindung, denn das Natriumsalz ist auch hier in Alkohol löslich. Die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigte Säure bildet lange, farblose, glänzende Nadeln, welche bei 146° (corrigirt) schmelzen und die Zusammensetzung $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ haben. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

0,1879 g gaben 0,3753 CO_2 und 0,1201 H_2O .

0,1817 g „ 22,45 cem Stickgas bei 20° und 765 mm Druck.

	Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$	Gefunden
C	54,55	54,47
H	7,07	7,10
N	14,14	14,23

Die Ausbeute betrug 60 pC. der Theorie.

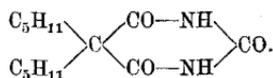
Diisobutylbarbitursäure,

Für die Darstellung gilt dasselbe wie im vorhergehenden Beispiele, nur ist es vortheilhafter, die Dauer des Erhitzens auf sechs bis sieben Stunden zu verlängern. Die Säure ist in heissem Wasser schon schwer löslich und krystallisirt daraus in farblosen, dünnen Blättchen. In heissem Alkohol löst sie sich dagegen leicht. Sie schmilzt bei 173,5° (corrigirt). Für die Analyse wurde sie bei 100° getrocknet.

0,1791 g gaben 0,3937 CO_2 und 0,1354 H_2O .

0,1783 g „ 18,1 cem Stickgas bei 21° und 767 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{12}H_{20}N_2O_3$	
C	60,00	59,95
H	8,33	8,40
N	11,67	11,67

Diisoamylbarbitursäure,

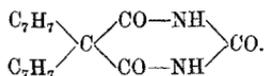
Die Darstellung ist ebenso wie im vorigen Beispiel. Die Löslichkeit in Wasser ist abermals verringert. Die Substanz krystallisirt aus heissem Wasser in feinen, farblosen Nadelchen. Aber dieses Präparat zeigte noch keinen constanten Schmelzpunkt. Es wurde deshalb nochmals aus wenig heissem Alkohol umkrystallisirt. Die so erhaltenen schönen, farblosen Nadeln schmolzen bei 172° (corrigirt).

0,1829 g gaben 0,4186 CO_2 und 0,1476 H_2O .

0,1810 g „ 16,7 ccm Stickgas bei 19° und 757 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{24}O_3N_2$	
C	62,69	62,42
H	8,96	8,97
N	10,45	10,57

Die Ausbeute betrug 77 pC. der Theorie.

Dibenzylbarbitursäure,

4,7 Theile Natrium werden in 75 Theilen absolutem Alkohol gelöst, mit 20 Theilen Dibenzylmalonester und 4,8 Theilen Harnstoff versetzt und 4 Stunden in geschlossenem Gefäß auf $105-108^\circ$ erhitzt. Wird jetzt die vom ausgeschiedenen Natriumcarbonat abfiltrirte Lösung mit Wasser verdünnt und der Alkohol unter vermindertem Druck verdampft, so scheidet sich eine in Alkali unlösliche Masse ab, die wir nicht weiter untersucht haben. Die Dibenzylbarbitursäure bleibt dagegen in der alkalischen Lösung, sie wird durch Salzsäure gefällt und durch

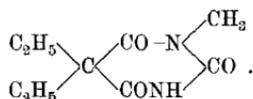
Umlösen aus heissem Alkohol gereinigt. Sie krystallisirt daraus in farblosen, meist rhomboëderartig ausgebildeten Platten, welche bei 222° (corrigirt) schmelzen. Die Ausbeute betrug 50 pC. der Theorie. Die Säure ist in Wasser sehr schwer, dagegen in heissem Alkohol und Alkalien leicht löslich. Zur Analyse wurde sie bei 100° getrocknet.

0,1991 g gaben 0,5127 CO₂ und 0,0942 H₂O.

0,2110 g „ 16,6 ccm Stickgas bei 19° und 752 mm Druck.

	Berechnet für C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	Gefunden
C	70,13	70,23
H	5,19	5,26
N	9,09	8,64

C-Diäthyl-N-methylbarbitursäure,



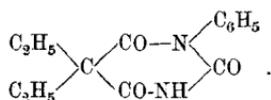
Eine möglichst concentrirte Lösung von 6,39 Theilen Natrium in absolutem Alkohol wird mit 20 Theilen Diäthylmalonsäureäthylester und 10,3 Theilen Methylharnstoff versetzt und im geschlossenen Gefässe vier Stunden auf 105—108° erhitzt, dann das ausgeschiedene Natriumsalz nach dem Erkalten abfiltrirt, mit Salzsäure zerlegt und die ausgefällte Säure aus heissem Wasser umkrystallisirt. Sie bildet farblose Nadeln, die bei 154,5° (corrigirt) schmelzen. Für die Analyse wurde sie bei 100° getrocknet.

0,1923 g gaben 0,3835 CO₂ und 0,1233 H₂O.

0,1899 g „ 23,2 ccm Stickgas bei 20° und 764 mm Druck.

	Berechnet für C ₉ H ₁₄ O ₃ N ₂	Gefunden
C	54,45	54,39
H	7,07	7,12
N	14,14	14,05

Die Ausbeute betrug 70 pC. der Theorie. Die Löslichkeit ist geringer als diejenige der Diäthylbarbitursäure, denn ein Theil löst sich in ungefähr 29 Theilen siedendem Wasser.

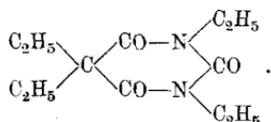
C-Diäthyl-N-phenylbarbitursäure,

An Stelle des Methylharnstoffes im vorherigen Beispiel werden 16,7 Theile gepulverter Phenylharnstoff angewandt und die Operation wird zunächst in der gleichen Weise durchgeführt. Das Natriumsalz der neuen Säure bleibt aber hier im Alkohol gelöst. Man übersättigt deshalb mit Salzsäure und verdampft den Alkohol unter vermindertem Druck, wobei die Diäthylphenylbarbitursäure ausfällt. Sie wird aus heissem Wasser umkrystallisirt und bildet dann dünne, farblose, glänzende Blättchen vom Schmelzpt. 197° (corrigirt). Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

- I. 0,1859 g gaben 0,4384 CO₂ und 0,1017 H₂O.
 II. 0,1974 g „ 0,4668 CO₂ „ 0,1102 H₂O.
 0,1933 g „ 18,4 ccm Stickgas bei 20° und 761 mm Druck.

	Berechnet für C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	Gefunden	
		I.	II.
C	64,62	64,32	64,50
H	6,15	6,08	6,20
N	10,77	10,90	—

Die Diäthylphenylbarbitursäure ist in heissem Alkohol und Alkalien leicht löslich. Die Ausbeute betrug 74 pC. der Theorie.

Tetraäthylbarbitursäure,

Bringt man 20 g Diäthylmalonylchlorid mit 19 g symmetrischem Diäthylharnstoff zusammen, so entsteht unter Erwärmung eine klare, schwach bräunlich gefärbte Flüssigkeit. Erhitzt man dieselbe dann im Oelbade auf 120—130°, so entweicht bald Salzsäure, und nach einiger Zeit scheidet sich die Flüssigkeit

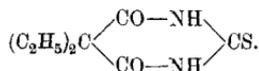
in zwei Schichten, von denen die untere, bräunlich gefärbte im Laufe der Operation immer kleiner wird. Zum Schlusse wurde die Temperatur auf 140—150° gesteigert. Die Reaction ist nach etwa zehn Stunden beendet und die Schichtung der Flüssigkeit dann verschwunden. Nach dem Erkalten wäscht man mit Wasser, verdünntem Alkali und verdünnter Säure, extrahirt mit Aether und trocknet mit Kaliumcarbonat. Schliesslich wurde die Flüssigkeit nach Verdampfen des Aethers für die Analyse unter 0,3 mm Druck destillirt.

- I. 0,1923 g gaben 0,4252 CO₂ und 0,1497 H₂O.
 0,2051 g „ 22,2 ccm Stickgas bei 20° und 757 mm Druck.
 II. 0,1726 g „ 0,3786 CO₂ „ 0,1311 H₂O.
 0,1906 g „ 20,0 ccm Stickgas bei 20° und 766 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden	
	C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂	I.	II.
C	60,00	60,30	59,82
H	8,33	8,65	8,44
N	11,67	12,33	12,10

Die Substanz ist ein farbloses, esterähnlich riechendes Oel, welches unter 8,8 mm Druck bei 125,5—126° (corrigirt) siedet. In kaltem Wasser ist es recht schwer, in Alkohol, Aether und Benzol dagegen sehr leicht löslich. Mit Wasserdämpfen ist es ziemlich leicht flüchtig. Die Ausbeute betrug 87 pC. der Theorie.

C-Diäthylthiobarbitursäure,



Dass Natriummalonester sich auch mit Thioharnstoff condensiren lässt, ist schon von Michael¹³⁾ beobachtet worden. Nach den vorhergehenden Erfahrungen war für den Diäthylmalonester das Gleiche zu erwarten. Der Versuch hat dies bestätigt. Eine möglichst concentrirte Lösung von 3,2 g Na-

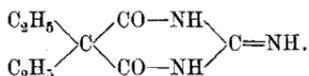
¹³⁾ a. a. O.

trium in absolutem Alkohol wurde mit 10 g Diäthylmalonester und 5,3 g fein gepulvertem Thioharnstoff versetzt und dann im verschlossenen Rohre anfangs unter Umschütteln, bis Lösung eingetreten war, vier Stunden auf 105° erhitzt. Dabei bildet sich nur ein geringer Niederschlag, da das Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure in Alkohol löslich ist. Die filtrirte Flüssigkeit wurde deshalb mit Salzsäure übersättigt, der Alkohol unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand mit kaltem Wasser versetzt. Dabei fällt die Diäthylthioarbitursäure als gelbe Masse aus und wird durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt. Sie bildet hübsche, schwach gelbe Nadeln, welche bei 180° (corrigirt) schmelzen. Die Ausbeute an reiner Substanz betrug allerdings nur 2,72 g oder 30 pC. der Theorie, wird sich aber wahrscheinlich durch Variation der Bedingungen verbessern lassen. Für die Analyse war das Präparat bei 90° getrocknet.

0,1749 g gaben 0,3077 CO₂ und 0,0937 H₂O.
 0,1923 g „ 24,05 cem Stickgas bei 20° und 754 mm Druck.
 0,2670 g „ 0,3074 BaSO₄.

	Berechnet für C ₈ H ₁₂ O ₂ N ₂ S	Gefunden
C	48,00	47,98
H	6,00	5,95
N	14,00	14,19
S	16,00	15,81

Die Substanz löst sich in ungefähr 88 Theilen heissem Wasser. Beim langsamen Erkalten krystallisiren daraus mehrere Centimeter lange, ganz schwach gelb gefärbte, flache Tafeln, die manchmal wie flache Prismen oder sogar wie stumpfe Nadeln aussehen. Die wässrige Lösung schmeckt fast gar nicht. Das ist um so auffallender, als die Diäthylbarbitursäure einen bitteren Geschmack hat und der Thioharnstoff bekanntlich durch die gleiche Eigenschaft in hohem Maasse ausgezeichnet ist. Sie löst sich leicht in Alkalien und in Ammoniak.

C-Diäthylmalonylguanidin,

Die Verwandlung des Malonsäureäthylesters in Malonylguanidin gelingt nach A. Michael¹⁴⁾ sowohl durch Kochen der alkoholischen Lösung mit Guanidin oder Guanidincarbonat, wie auch durch Behandlung des Malonesters mit Guanidinderivanat und Natriumäthylat. Wir haben die Diäthylverbindung einerseits aus dem Diäthylmalonester und Guanidin mit Natriumäthylat und andererseits aus Diäthylmalonylchlorid und freiem Guanidin hergestellt. Nach dem ersten Verfahren werden 20 g Diäthylmalonsäureester mit einer alkoholischen Lösung von 6,4 g Natrium in absolutem Alkohol vermischt und eine alkoholische Lösung von 8,2 g Guanidin, welche auf gewöhnliche Weise aus Guanidinhydrochlorat bereitet war, fünf Stunden auf 105—108° erhitzt. Die von dem hierbei entstandenen Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit enthält das Natriumsalz des Diäthylmalonylguanidins. Sie wird unter vermindertem Druck fast zur Trockne verdampft. Dann versetzt man mit etwas Wasser und fällt durch Essigsäure das Diäthylmalonylguanidin aus. Zur Reinigung wird diese Base entweder mit verdünnter Salpetersäure in das Nitrat verwandelt und dieses mit überschüssigem Ammoniak zersetzt, oder man löst sie direct in heissem Ammoniak und kocht letzteres wieder weg. Wird diese Operation ein- bis zweimal wiederholt, so erhält man reines Diäthylmalonylguanidin in feinen, farblosen Nadelchen oder federförmig ausgebildeten Krystallen. Es zersetzt sich ohne zu schmelzen und wurde zur Analyse bei 140° getrocknet. Da die Substanz äusserst schwer verbrennt, so musste sie bei der Analyse mit feinem Kupferoxyd vermischt werden.

0,1775 g gaben 0,3415 CO₂ und 0,1152 H₂O.

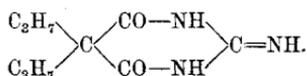
0,1531 g „ 31,2 ccm Stickgas bei 21° und 755 mm Druck.

¹⁴⁾ Journ. f. pract. Chem. **49**, 36; vgl. auch W. Traube, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 2553.

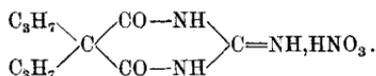
	Berechnet für	Gefunden
	$C_8H_{13}O_2N_3$	
C	52,46	52,47
H	7,10	7,21
N	22,95	23,04

Um denselben Körper aus Diäthylmalonylchlorid zu bereiten, giebt man dasselbe allmählich zu einer abgekühlten alkoholischen Lösung von überschüssigem Guanidin. Nach kurzer Zeit fällt salzsaures Guanidin aus. Das Filtrat wird verdampft und der Rückstand mit Wasser und verdünnter Essigsäure behandelt und das Ungelöste filtrirt. Zur Reinigung dient auch hier am besten das Nitrat.

Dipropylmalonylguanidin,



Wir haben es bisher nur aus dem Dipropylmalonylchlorid dargestellt. 4,5 g des Chlorids wurden in 72 g einer alkoholischen Guanidinlösung von ungefähr 6,6 pC. unter Abkühlen langsam eingetragen. Sehr bald scheidet sich salzsaures Guanidin ab. Die alkoholische Lösung hinterliess beim Verdampfen einen Rückstand, welcher offenbar das Guanidinsalz des Dipropylmalonylguanidins enthielt, denn er löste sich in warmem Wasser. Auf Zusatz von Essigsäure fiel aber das Dipropylmalonylguanidin aus. Die Menge betrug 3,5 g, was ungefähr 83 pC. der Theorie entspricht. Zur Reinigung wird auch diese Base am besten durch Lösen in warmer verdünnter Salpetersäure in das schön krystallisirende Nitrat verwandelt. Letzteres ist in der Kälte recht schwer löslich und bildet schöne weisse Blättchen oder schiefe Tafeln. Das zweimal aus verdünnter Salpetersäure umkrystallisirte Salz schmolz nach dem Trocknen im Exsiccator bei 93° und zeigte die folgender Formel entsprechende Zusammensetzung:



0,1972 g gaben 0,3152 CO₂ und 0,1172 H₂O.

0,1030 g „ 18,6 ccm Stickgas bei 21° und 756 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N ₃ HNO ₃	
C	43,80	43,59
H	6,57	5,60
N	20,44	20,44

Durch Wasser wird das Salz bereits theilweise unter Abscheidung der Base zersetzt. Diese hält aber hartnäckig Salpetersäure zurück. Am besten wird sie deshalb so gereinigt, dass man das Nitrat in heissem Ammoniak löst und durch Kochen der Lösung zersetzt. Wird diese Operation mit der ausfallenden Base wiederholt, so ist sie rein. Zur Analyse wurde sie bei 100° getrocknet.

0,1770 g gaben 0,3691 CO₂ und 0,1288 H₂O.

0,1640 g „ 28,3 ccm Stickgas bei 17° und 751 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N ₃	
C	56,87	56,87
H	8,06	8,09
N	19,91	19,78

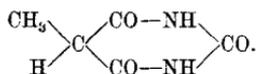
Die Base zersetzt sich beim Erhitzen ohne zu schmelzen. Das Hydrochlorat krystallisirt aus heisser verdünnter Salzsäure entweder in feinen Nadeln oder in derben Prismen und ist ebenfalls ziemlich schwer löslich.

C-Monoalkylbarbitursäuren.

Die einzige bis jetzt bekannte Verbindung dieser Art ist das Monoäthylderivat, welches von Conrad und Guthzeit aus Aethylmalonsäure und Harnstoff mit Phosphoroxchlorid bereitet wurde. Bequemer ist auch hier die Darstellung mit Natriumäthylat. Die folgenden Verbindungen haben wir dargestellt, um sie mit den Dialkylderivaten pharmakologisch vergleichen zu können. Die verwendeten Monoalkylmalonester waren nach dem üblichen Verfahren bereitet. Sie sind aller-

dings kaum ganz rein zu erhalten, weil kleine Mengen von dialkyliertem Ester oder unverändertem Malonester durch Fractionirung nicht entfernt werden können. Das kommt aber nicht in Betracht, da die Monoalkylbarbitursäuren durch Krystallisation gereinigt werden können.

C-Monomethylbarbitursäure,



60 g Monomethylmalonsäureäthylester werden mit einer möglichst concentrirten Lösung von 20 g Natrium in absolutem Alkohol gemischt und nach Zusatz von 30 g gepulvertem Harnstoff $5\frac{1}{2}$ Stunden auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erwärmt. Dabei scheidet sich das Natriumsalz der Methylbarbitursäure als dicke, grösstentheils amorphe Masse ab. Diese wird nach dem Erkalten zuerst abgesaugt, dann scharf gepresst und nach dem Lösen in wenig heissem Wasser mit so viel Salzsäure zersetzt, dass alles Natrium dadurch gebunden wird. Ist diese Lösung concentrirt genug, so fällt in der Kälte die Methylbarbitursäure sofort krystallinisch aus. Es ist zu beachten, dass der Niederschlag auch das später erwähnte schwer lösliche saure Natriumsalz enthalten kann, wenn die Menge der Salzsäure nicht genügend war. Man lässt mehrere Stunden krystallisiren und filtrirt dann ab. Die Ausbeute betrug 18 g, mithin nur 36,7 pC. der Theorie. Wir bemerken aber ausdrücklich, dass wir nicht durch Variation der Bedingungen das günstigste Verfahren ausgemittelt haben. Das Rohproduct wurde durch zweimaliges Umlösen aus wenig heissem Wasser gereinigt. Enthält dasselbe noch Natrium, so muss beim Umkrystallisiren etwas Salzsäure zugefügt werden. Der Schmelzpunkt des analysirten Präparates lag bei $202-203^{\circ}$ (corrigirt). Für die Analyse wurde bei 100° getrocknet.

- I. 0,1916 g gaben 0,2965 CO₂ und 0,0758 H₂O.
- II. 0,1935 g „ 0,2983 CO₂ und 0,0747 H₂O.
- 0,1702 g „ 29 ccm Stickgas bei 20° und 766 mm Druck.

	Berechnet für $C_5H_6O_3N_2$	Gefunden	
		I.	II.
C	42,25	42,20	42,04
H	4,32	4,40	4,29
N	19,72	19,64	—

Die Verbindung schmeckt und reagirt sauer. Sie krystallisirt aus heissem Wasser in mikroskopisch kleinen, kurzen Prismen oder Platten, die meist zu kugelförmigen Aggregaten vereinigt sind. Sie löst sich in der gleichen Menge kochendem Wasser auf. In Alkohol ist sie dagegen erheblich schwerer löslich. In Alkalien und Ammoniak ist sie leicht löslich. Charakteristisch für die Säure ist ein anormal zusammengesetztes saures Natriumsalz, welches auf zwei Mol. Säure nur ein At. Metall enthält. Man gewinnt es aus der Säure, indem man diese in der entsprechenden Menge verdünnter warmer Natronlauge auflöst. Beim Erkalten fällt dann das Salz, welches ziemlich schwer löslich ist, in kleinen, schön ausgebildeten, häufig ganz schwach rosa gefärbten Krystallen, die unter dem Mikroskope als gut ausgebildete Prismen erscheinen. Im lufttrocknen Zustande enthält das Salz ungefähr fünf Mol. Krystallwasser, welches bei 112° völlig entweicht.

- I. 0,9303 g verloren 0,2010 H_2O .
 II. 0,5758 g „ 0,1271 H_2O .

	Berechnet für $5H_2O$	Gefunden	
		I.	II.
H_2O	22,73	21,61	22,07

- I. 0,2031 g getrocknetes Salz gaben 0,0462 Na_2SO_4 .
 II. 0,3727 g trocknes Salz gaben 0,0861 Na_2SO_4 .

	Berechnet für $C_{10}H_{11}O_6N_4Na$	Gefunden	
		I.	II.
Na	7,52	7,39	7,48

Wie oben schon erwähnt, kann sich dieses Salz auch an Stelle der freien Säure abscheiden, wenn man sie aus dem leicht löslichen neutralen Natriumsalz durch eine ungenügende Menge von Mineralsäure in Freiheit setzt.

C-Monoäthylbarbitursäure.

7,3 Theile Natrium werden in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst, mit 20 Theilen Monoäthylmalonsäureäthylester und 8,7 Theilen gepulvertem Harnstoff versetzt und das Gemisch vier Stunden auf dem Wasserbade am Rückflusskühler gekocht. Man kann auch im geschlossenen Gefäss auf 80—90° erhitzen. Mit der Temperatur höher zu gehen, ist aber nicht rathsam. Das Natriumsalz der Monoäthylbarbitursäure fällt ebenfalls während der Operation aus. Es wird nach dem Erkalten scharf abgesaugt, mit Alkohol gewaschen, dann in concentrirter wässriger Lösung durch Salzsäure zerlegt und die ausgeschiedene Säure aus möglichst wenig heissem Wasser umkrystallisirt. Die Ausbeute betrug ungefähr 45 pC. der Theorie. Einmaliges Umlösen aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle gab ein analysenreines Präparat.

- I. 0,2012 g gaben 0,3418 CO₂ und 0,0957 H₂O.
 II. 0,1791 g „ 0,3027 CO₂ „ 0,0835 H₂O.
 0,1817 g „ 28,6 ccm Stickgas bei 20° und 760 mm Druck.

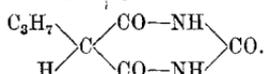
	Berechnet für C ₆ H ₈ O ₃ N ₂	Gefunden	
		I.	II.
C	46,19	46,33	46,09
H	5,13	5,28	5,18
N	17,95	18,00	—

Den Schmelzpunkt fanden wir bei 194° (corrigirt). Das stimmt ungefähr überein mit der Angabe von Conrad und Guthzeit, welche 190° (uncorrigirt) angeben. Die Monoäthylbarbitursäure reagirt und schmeckt ziemlich stark sauer, ebenso wie die Barbitursäure selbst. Sie unterscheidet sich dadurch scharf von der CC-Diäthylbarbitursäure, welche wie erwähnt bitter schmeckt und nur eine sehr schwach saure Reaction besitzt. Dementsprechend ist auch das elektrische Leitvermögen viel grösser.

Löst man die Monoäthylbarbitursäure in der berechneten Menge Alkali, fügt Jod- oder Bromäthyl hinzu und erwärmt unter Schütteln auf etwa 100°, so entsteht in reichlicher Menge Diäthylbarbitursäure. Es verdient bemerkt zu werden, dass

der Process, der hier über 50 pC. Ausbeute ergibt, viel glatter von statten geht, als die Alkylierung der Barbitursäure selbst unter den gleichen Bedingungen.

C-Monopropylbarbitursäure,

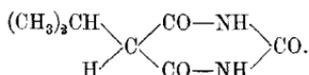


Bei gleichem Verfahren wie zuvor betrug die Ausbeute 65 pC. der Theorie. Die Verbindung ist in Wasser etwas schwerer löslich als die vorhergehende und schmilzt bei 208° (corrigirt). Im Uebrigen ist sie der C-Monoäthylbarbitursäure sehr ähnlich. Die durch Kochen mit Thierkohle gereinigte Säure wurde zur Analyse bei 100° getrocknet und gab dann folgende Werthe:

- I. 0,2005 g gaben 0,3638 CO₂ und 0,1080 H₂O.
 0,1915 g „ 27,4 cem Stickgas bei 21° und 766 mm Druck.
 II. 0,1945 g „ 0,3531 CO₂ und 0,1054 H₂O.
 0,1857 g „ 26,4 cem Stickgas bei 20° und 764 mm Druck.

	Berechnet für C ₇ H ₁₀ O ₃ N ₂	Gefunden	
		I.	II.
C	49,41	49,49	49,51
H	5,88	5,99	6,02
N	16,47	16,43	16,35

C-Monoisopropylbarbitursäure,



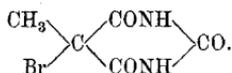
Die Ausbeute war hier noch besser. Sie betrug 75 pC. der Theorie. Die Substanz schmilzt bei 216° (corrigirt). Sie krystallisirt aus heissem Wasser in langen, dünnen, meist ausgezackten Platten.

- 0,2003 g gaben 0,3626 CO₂ und 0,1059 H₂O.
 0,1789 g „ 26,3 cem Stickgas bei 22° und 758 mm Druck.

	Berechnet für C ₇ H ₁₀ O ₃ N ₂	Gefunden	
C	49,41	49,37	
H	5,88	5,87	
N	16,47	16,61	

Die zuvor geschilderte leichte Bereitungsweise der Monoalkylbarbitursäuren hat uns veranlasst, auch noch einige ihrer Aminoderivate darzustellen, die man als Abkömmlinge des Uramils betrachten kann. Sie entstehen sehr leicht, wenn die zum Theil bereits bekannten Monobromderivate ¹⁶⁾ in geeigneter Weise mit Ammoniak behandelt werden.

Brommethylbarbitursäure,



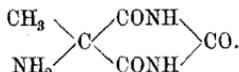
7 g Methylbarbitursäure werden in 40 ccm heissem Wasser gelöst und zu dieser Lösung unter Schütteln nach und nach 5 g Brom hinzugegeben. Aus der von etwas überschüssigem Brom rothbräunlich gefärbten Flüssigkeit fällt beim Erkalten die Brommethylbarbitursäure in schönen farblosen Krystallen aus. Die Ausbeute betrug 6 g oder 55 pC. der Theorie. Zur Analyse wurde die Substanz aus wenig heissem Wasser umgelöst und 20 Stunden im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

0,1918 g gaben 0,1905 CO₂ und 0,0394 H₂O.
 0,1793 g „ 19,7 ccm Stickgas bei 22° und 760 mm Druck.
 0,2016 g „ 0,1711 AgBr.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₅ H ₅ O ₃ N ₂ Br	
C	27,15	27,09
H	2,26	2,28
N	12,67	12,45
Br	36,20	36,11

Die Substanz schmilzt bei 192,5° (corrigirt).

C-Methyluramil,



21 g Brommethylbarbitursäure werden mit 80 ccm alko-
 holischem Ammoniak, das bei — 8° gesättigt ist, im ge-

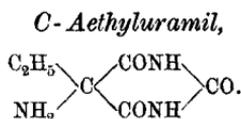
¹⁶⁾ Conrad und Guthzeit, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 2846.
 Annalen der Chemie **335**. Bd.

geschlossenen Rohre geschüttelt, bis Lösung eingetreten ist. Nach kurzer Zeit macht sich der Eintritt der Reaction durch Abscheiden eines weissen Niederschlages bemerkbar. Zur Vervollständigung derselben lässt man die Mischung einige Tage bei Zimmertemperatur stehen. Die Flüssigkeit ist dann von einem Brei von Krystallen erfüllt, die aus Bromammonium und Methyluramil bestehen. Um die Abscheidung des letzteren zu vervollständigen, wird die alkoholische Lösung noch verdampft. Man laugt dann die ganze Reactionsmasse zur Entfernung des Bromammoniums mit möglichst wenig eiskaltem Wasser aus und krystallisirt den Rückstand mehrere Male aus ungefähr der gleichen Menge heissem Wasser um. Die Ausbeute an rohem C-Methyluramil betrug ungefähr 60 pC. der Theorie. Zur Analyse wurde das Präparat drei Stunden bei 100° getrocknet.

- I. 0,1837 g gaben 0,2597 CO₂ und 0,0765 H₂O.
 II. 0,1836 g „ 0,2571 CO₂ „ 0,0747 H₂O.
 III. 0,1757 g „ 40,8 ccm Stickgas bei 19° und 755 mm Druck.

	Berechnet für C ₆ H ₇ O ₃ N ₃	Gefunden	
		I.	II.
C	38,22	38,56	38,19
H	4,46	4,63	4,52
N	26,75	26,52	—

Die Substanz schmilzt bei 237° (corrigirt) unter schwacher Gelbfärbung und geringer Gasentwicklung. In heissem Wasser ist sie sehr leicht löslich. In heissem Alkohol löst sie sich wenig, in Aether und Benzol dagegen ist sie unlöslich. Aus Wasser krystallisirt sie in farblosen, derben Krystallen. Abgesehen von der viel grösseren Löslichkeit unterscheidet sie sich von dem gewöhnlichen Uramil durch die viel grössere Beständigkeit gegen Oxydation und die Unfähigkeit, ein Alloxan bezw. Murexid zu bilden. Sie färbt sich auch in Folge dessen nicht roth.



Die nach Conrad und Guthzeit¹⁷⁾ dargestellte Bromäthylbarbitursäure wird in derselben Weise mit alkoholischem Ammoniak behandelt wie die vorhergehende Verbindung. Die Reaction geht aber hier langsamer von statten. 40 g Bromäthylbarbitursäure werden mit 120 ccm alkoholischem Ammoniak (bei — 8° gesättigt) im geschlossenen Rohre 12 Tage im Brutraume (36°) aufbewahrt. Es bildet sich dabei ein gelber Niederschlag, der filtrirt, mit wenig Alkohol gewaschen und nach dem Trocknen mit eiskaltem Wasser zur Entfernung des Bromammoniums ausgelaugt wird. Die Ausbeute an zurückbleibendem Uramil betrug 44 pC. der Theorie. Zur Reinigung wird das Präparat mehrmals aus ungefähr der doppelten Menge heissen Wassers umgelöst. Für die Analyse war es ebenfalls bei 100° getrocknet.

0,1811 g gaben 0,2800 CO₂ und 0,0887 H₂O.

0,1272 g „ 27,3 ccm Stickgas bei 20° und 762 mm Druck.

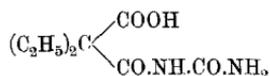
	Berechnet für	Gefunden
	C ₆ H ₉ O ₃ N ₃	
C	42,11	42,17
H	5,26	5,44
N	24,56	24,62

Das Aethyluramil schmilzt bei 216° (corrigirt) unter schwacher Zersetzung. Abgesehen von kleinen Unterschieden in der Löslichkeit gleicht es durchaus der vorhergehenden Verbindung.

Ureide der Dialkylmalonsäuren.

Wie zuvor erwähnt, bilden sich diese Verbindungen bei der Behandlung eines Gemisches von Dialkylmalonsäure und Harnstoff mit rauchender Schwefelsäure. Als Nebenproduct entsteht manchmal durch Kohlensäureabspaltung das Ureid der Dialkyllessigsäure.

¹⁷⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **15**, 2846.

Ureid der Diäthylmalonsäure,

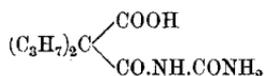
Ein sorgfältig vorbereitetes Gemisch von 10 g Diäthylmalonsäure und 5 g trockenem Harnstoff wird in kleinen Portionen und im Verlaufe von circa $\frac{3}{4}$ Stunden in 10 ccm rauchender Schwefelsäure, die 70 pC. Anhydrid enthält und auf -15° abgekühlt ist, unter stetem Umrühren eingetragen. Dabei entsteht ein dicker Brei, der sich beim Herausnehmen aus der Kältemischung manchmal spontan erwärmt. Es ist aber nöthig, diese Selbsterwärmung durch zeitweises Kühlen zu mässigen, weil sonst eine sehr heftige Reaction und Verkohlen der organischen Substanz eintritt. Wenn die Selbsterwärmung nicht mehr zu beobachten ist, erhitzt man circa zehn Minuten auf etwa $60-70^\circ$, wobei die Masse ganz flüssig wird und Kohlensäure entweicht. Man kühlt dann wieder ab und vermischt mit circa 120 ccm Wasser unter Kühlung. Dabei fällt eine weisse, krystallinische Masse in reichlicher Menge aus. Die Ausbeute an diesem Producte ist leider schwankend und betrug im günstigsten Falle 9,7 g. Das Product besteht meistens in überwiegender Menge aus dem Ureid der Diäthylmalonsäure, enthält aber manchmal eine Beimengung von secundär entstandenem Diäthylacetylarnstoff. Um diesen zu entfernen, wird die filtrirte Masse mit verdünntem Alkali behandelt. Dabei geht nur das Malonsäurederivat in Lösung und fällt beim Ansäuern wieder aus. Die Ausbeute betrug bei gut geleiteter Operation 6—7 g. Die Säure lässt sich trotz ihrer leichten Zersetzlichkeit aus warmem Wasser umkrystallisiren. Sie bildet dann farblose, dünne Blättchen, welche für die Analyse bei 80° getrocknet wurden.

- | | | | | | |
|------|----------|-------|------------------------|----------|------------------------------------|
| I. | 0,1958 g | gaben | 0,3426 CO ₂ | und | 0,1232 H ₂ O. |
| | 0,1882 g | „ | 23,6 ccm | Stickgas | bei 22° und 757 mm Druck. |
| II. | 0,1913 g | „ | 0,3351 CO ₂ | und | 0,1212 H ₂ O. |
| | 0,1947 g | „ | 23,6 ccm | Stickgas | bei $20,5^\circ$ und 761 mm Druck. |
| III. | 0,1907 g | „ | 0,3335 CO ₂ | und | 0,1216 H ₂ O. |

	Berechnet für $C_8H_{14}O_4N_2$	Gefunden		
		I.	II.	III.
C	47,52	47,72	47,77	47,70
H	6,93	6,99	7,04	7,09
N	13,86	14,15	13,88	—

Im Capillarrohre erhitzt, schmilzt sie gegen 162° (corrigirt) unter stürmischer Entwicklung von Kohlensäure und geht dabei in Diäthylacetylharnstoff über, was sich durch das Festwerden der geschmolzenen Masse kundgibt. Sie schmeckt und reagirt sauer und löst sich leicht in Alkalien und Ammoniak.

Ureid der Dipropylmalonsäure,



Die Darstellung ist die gleiche wie bei der vorhergehenden Verbindung. Zur Reinigung wird die Säure in verdünnter Natronlauge gelöst, mit Salzsäure wieder gefällt und mit Wasser gut ausgewaschen. Zur Analyse wurde sie bis zur Gewichtskonstanz bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum getrocknet.

- I. 0,1907 g gaben 0,3654 CO_2 und 0,1367 H_2O .
 0,1772 g „ 17,7 ccm Stickgas bei 16° und 752 mm Druck.
 II. 0,1924 g „ 19,8 ccm Stickgas „ 19° „ 757 mm Druck.

	Berechnet für $C_{10}H_{18}O_4N_2$	Gefunden	
		I.	II.
C	52,17	52,26	—
H	7,83	7,96	—
N	12,17	11,53	11,79

Das Ureid der Dipropylmalonsäure schmilzt gegen 147° (corrigirt), verliert dann Kohlensäure, wird wieder fest und zeigt dann ungefähr den Schmelzpunkt des Dipropylacetylharnstoffs. Der in Natronlauge nicht lösliche Theil schmolz nach dem Umkrystallisiren aus viel heissem Wasser bei $196,5^{\circ}$ (corrigirt). Er besteht also wohl grösstentheils aus Dipropylacetylharnstoff.

Einwirkung von rauchender Schwefelsäure auf ein Gemisch von Dimethylmalonsäure und Harnstoff.

Wie oben bemerkt, verläuft hier die Condensation ausnahmsweise unter Bildung von Dimethylbarbitursäure. Ein Gemisch von 5 g fein gepulverter und getrockneter Dimethylmalonsäure mit 3,4 g getrocknetem Harnstoff wurde in der zuvor beschriebenen Weise in 4 ccm gut gekühlte rauchende Schwefelsäure im Laufe von $\frac{1}{4}$ Stunde eingetragen, später auf dem Wasserbade kurze Zeit erwärmt und nach dem Abkühlen die Flüssigkeit in 50 ccm kaltes Wasser gegossen. Dabei fiel sofort ein krystallinischer Niederschlag aus, dessen Menge 3,2 g betrug und der nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser sowohl den Schmelzpunkt 278° (corrigirt) wie die Zusammensetzung und übrigen Eigenschaften der Dimethylbarbitursäure zeigte.

0,1703 g gaben 0,2878 CO_2 und 0,0785 H_2O .

0,1563 g „ 24,6 ccm Stickgas bei 20° und 752 mm Druck.

	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$	Gefunden
C	46,15	46,09
H	5,13	5,12
N	17,95	17,82

Ureide der Dialkyllessigsäure.

Sie entstehen, wie oben ausgeführt, häufig als Nebenproduct bei der Darstellung der Ureide der Dialkylmalonsäure mit rauchender Schwefelsäure. Sie bilden sich ferner durch Erhitzen der Ureide der Dialkylmalonsäure. Ein drittes Verfahren zur Bereitung dieser Körper beruht auf der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein Gemisch von Dialkylmalonsäure und Harnstoff. Dieses ist für die praktische Darstellung am meisten zu empfehlen. Es verdient jedoch hervorgehoben zu werden, dass alle drei Methoden bei der Dimethylmalonsäure nicht zum Ziele geführt haben, so dass das Ureid der Dimethyllessigsäure bisher unbekannt geblieben ist.

Diäthylacetylharnstoff, $(C_2H_5)_2CH.CO.NH.CO.NH_2$.

Die Verbindung entsteht unter ähnlichen Versuchsbedingungen, wie sie Thorne für die Darstellung der Dimethylbarbitursäure angewandt hat. 32 Theile Diäthylmalonsäure werden mit 32 Theilen Harnstoff sorgfältig vermengt und dazu 25,6 Theile Phosphoroxchlorid gegeben. Es findet alsbald eine lebhaftere Reaction unter Aufschäumen statt und wenn dieselbe vorüber ist, erhitzt man noch mehrere Stunden auf dem Wasserbade. Die Masse wird nach dem Erkalten mit wenig Wasser ausgelaugt, wobei das neue Product zurückbleibt. Es wird abfiltrirt und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Für die Analyse war das Präparat bei 100° getrocknet.

0,2014 g gaben 0,3913 CO₂ und 0,1605 H₂O.

0,1757 g „ 27,3 ccm Stickgas bei 20° und 759 mm Druck.

	Berechnet für C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₂	Gefunden
C	53,16	52,99
H	8,86	8,85
N	17,72	17,75

Die Verbindung schmilzt bei 207,5° (corrigirt). Sie löst sich in ungefähr 120 Theilen heissem Wasser und krystallisirt daraus in feinen, farblosen Nadeln. In heissem Alkohol ist sie erheblich leichter löslich. Sie ist unlöslich in verdünnten Alkalien, wodurch sie sich scharf von der Diäthylbarbitursäure unterscheidet. Die Ausbeute an reiner Substanz schwankte bei verschiedenen Versuchen zwischen 50 pC. und 60 pC., berechnet auf die angewandte Diäthylmalonsäure. Die Structur der Verbindung ergibt sich aus der Spaltung in Harnstoff und Diäthyllessigsäure, die durch starke Salzsäure leicht bewerkstelligt werden kann. Zu dem Zwecke wurde das Ureid mit der 12fachen Menge Salzsäure vom spec. Gew. 1,19 im geschlossenen Rohre 17 Stunden im Wasserbade auf 100° erhitzt. Es hatte sich dann ein Oel abgeschieden, welches nach dem Verdünnen mit Wasser ausgeäthert und als Diäthyllessigsäure erkannt wurde. Für die Identificirung diente speciell das

Silbersalz. Dieses wurde in der gewöhnlichen Weise durch Fällen der ammoniakalischen Lösung der Säure mit Silbernitrat bereitet, dann in siedendem Wasser gelöst und durch Eindampfen unter stark vermindertem Druck krystallisirt.

0,1136 g gaben 0,0551 Ag.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_6H_{11}O_2Ag$	
Ag	48,43	48,50

Die salzsaure Lösung enthielt den Harnstoff, der nach dem Verdampfen als Nitrat isolirt und aus letzterem in bekannter Weise wieder abgeschieden wurde. Er besass dann den Schmelzp. 133° und den Stickstoffgehalt des Harnstoffes.

0,0814 g gaben 32,8 ccm Stückgas bei 19° und 760 mm Druck.

	Berechnet	Gefunden
N	46,67	46,34

Beim obigen Verfahren lässt sich die Menge des Phosphoroxchlorids erheblich verringern, indem man zuerst 50 Theile Diäthylmalonsäure und 18,6 Theile Harnstoff sorgfältig vermischt und am besten unter vermindertem Druck bei ungefähr 110° zusammenschmilzt, wobei Wasser und Kohlensäure weggehen. Man kühlt dann auf ungefähr 85° ab, fügt 16 Theile Phosphoroxchlorid in mehreren Portionen zu, sorgt für möglichst gute Vermengung der Masse und erhitzt etwa eine Stunde auf dem Wasserbade. Die erkaltete Masse wird schliesslich mit Wasser in der Kälte behandelt, der Rückstand mit Alkohol ausgekocht, wobei ein unlösliches Product in verhältnissmässig kleiner Menge zurückbleibt, und der in Lösung gegangene Diäthylacetylharnstoff durch Abkühlen wieder ausgeschieden. Umlösen aus heissem Wasser liefert dann ebenfalls ein reines Präparat.

An Stelle des Phosphoroxchlorids lassen sich bei dieser Reaction die äquivalenten Mengen Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Chlorsulfonsäure, Acetylchlorid verwenden. Die Erscheinungen bleiben im Wesentlichen dieselben. Nur die Ausbeute variiert.

Dipropylacetylharnstoff, $(C_3H_7)_2CH.CO.NH.CO.NH_2$.

Wird ebenso dargestellt, wie die vorhergehende Substanz, indem an Stelle der Diäthylmalonsäure die äquivalente Menge Dipropylmalonsäure tritt. Da die Verbindung aber in Wasser schwer löslich ist, so empfiehlt es sich, sie aus heissem Alkohol umzukrystallisiren, wobei sie in feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. $192,5^{\circ}$ (corrigirt) ausfällt. Sie verlangt zur Lösung ungefähr 520 Theile heisses Wasser. Die Ausbeute ist etwas schlechter als im vorhergehenden Falle, sie betrug nur 32 pC. der Theorie. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

0,2015 g gaben 0,4269 CO_2 und 0,1759 H_2O .

0,1233 g „ 16,1 ccm Stickgas bei 19° und 759 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_9H_{18}O_2N_2$	
C	58,06	57,78
H	9,68	9,70
N	15,05	15,00

Methyläthylacetylharnstoff,



20 Theile gepulverte Methyläthylmalonsäure werden mit 20 Theilen gepulvertem Harnstoff vermischt und mit 16 Theilen Phosphoroxchlorid versetzt. Nachdem die erste stürmische Reaction vorüber ist, erhitzt man acht bis zehn Stunden auf dem Wasserbade, laugt dann zuerst mit etwas kaltem Wasser aus und kocht den Rückstand ungefähr mit der 25fachen Menge Wasser. Dabei geht der Methyläthylacetylharnstoff in Lösung und scheidet sich beim Erkalten in farblosen Nadeln vom Schmelzp. $178,5^{\circ}$ (corrigirt) ab. Er löst sich in ungefähr 26 Theilen heissem Wasser. Da ein beträchtlicher Theil als ein in heissem Wasser unlösliches Oel, das aber beim Erkalten erstarrt, zurückbleibt, so betrug die Ausbeute nur 30 pC. der Theorie. Die Substanz wurde zur Analyse bei 100° getrocknet.

0,1910 g gaben 0,3502 CO₂ und 0,1433 H₂O.

0,1991 g „ 34,2 ccm Stickgas bei 21° und 761 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₆ H ₁₂ O ₂ N ₂	
C	50,00	50,00
H	8,33	8,34
N	19,44	19,61

Mittheilung aus dem pharmaceutisch-chemischen Institut
der Universität Marburg.

Ueber die Einwirkung von Methylamin und
Dimethylamin auf Furfurol;

von *F. M. Litterscheid*.

(Eingelaufen am 3. April 1904.)

Chalmot¹⁾ stellte fest, dass das Furfurol in seinem Verhalten gegen aromatische Basen die grösste Aehnlichkeit mit dem Benzaldehyd besitzt, indem es nach der Formel



Condensationsproducte liefert. Die von ihm zur Untersuchung herangezogenen Basen waren Anilin, o-Toluidin, Benzylamin und Piperidin. Später zeigte Schwabbauer²⁾, dass, analog wie Zaunschirm³⁾ aus Benzaldehyd und Aethylamin Benzylidenäthylamin erhielt, sich auch aus Furfurol und den primären aliphatischen Aminen Methylamin und Aethylamin Furfurylidenaminverbindungen erhalten lassen.

Da nun nach Henry's⁴⁾ Untersuchungen die Einwirkung des Formaldehyds auf primäre und secundäre aliphatische Basen

¹⁾ Diese Annalen **271**, 11.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1902, 410.

³⁾ Diese Annalen **245**, 279.

⁴⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1895, Ref. 851.