

Mit komplexbildenden Metallchloriden, wie Zinn- und Titanchlorid, entstehen, ähnlich wie mit Indol-indigo, verschiedenfarbige Metallkomplexe, so in benzolischer Lösung mit Zinnchlorid ein blauer, mit Titanchlorid ein braungelber, die in Lösung bleiben, während mit trockenem Chlorwasserstoff ein blaues Hydrochlorid ausfällt. Die Bildung der Silber- und Kupferverbindungen durch Einwirkung der entsprechenden Acetate auf die Lösung des Farbstoffes in Pyridin entspricht vollkommen dem von Kuhn und Machemer¹⁰⁾ beschriebenen Verhalten des Indigos¹¹⁾.

Die mit alkalischer Hydrosulfit-Lösung erhaltene Küpe zeigte nur geringe Affinität zur Baumwollfaser, die beim Verhängen nur eine ganz schwach violettstichig rote Ausfärbung ergab. Dieses Verhalten entspricht dem gleichen Befund Friedländers für den analogen Bis-phenyl-thiophen-indigo.

Bis-[phenyl-5-acetyl-1-pyrrol]-2,2'-indigo.

Zu 2 g in 20 ccm Pyridin gelöstem Farbstoff werden tropfenweise ca. 12 ccm Essigsäure-anhydrid zugegeben und nach 1 Stde. eine weitere Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Acetyl-Derivat durch Eingießen der Lösung in eine reichliche Menge verd. Salzsäure zur Ausscheidung gebracht und das nach einigen Stunden abgesaugte und getrocknete Produkt aus der 30-fachen Menge Benzol umkrystallisiert. Man erhält braunrote Prismen vom Schmp. 220°. Die Verbindung ist in Eisessig und Benzol mit intensiv roter Farbe löslich (Absorptionsmessung s. oben). Basische Eigenschaften und Fähigkeit zur Bildung von Metallverbindungen zeigt die Substanz im Gegensatz zum nicht acetylierten Farbstoff nicht mehr, und sie entspricht auch sonst in allen Eigenschaften dem gewöhnlichen Diacetyl-indigo.

0.1758 g Sbst.: 0.4674 g CO₂, 0.0764 g H₂O.

C₂₄H₁₈O₄N₂. Ber. C 72.33, H 4.56. Gef. C 72.50, H 4.87.

441. Heinrich Biltz und Heinz Pardon: Darstellung von 1.3.9- und 3.7.9-Trimethyl-harnsäure.

(Eingegangen am 23. Oktober 1930.)

Die beiden Trimethyl-harnsäuren mit Methylen in Stellung 1.3.9 und 3.7.9 waren bisher nur auf unbequemem und umständlichem Wege herzustellen. Wir brauchten für eine systematische Untersuchung der methylierten Harnsäuren etwas größere Mengen von ihnen und kamen auf folgendem Wege zum Ziele.

3.7.9-Trimethyl-harnsäure.

Die 3.7.9-Trimethyl-harnsäure wurde bisher aus 3.7-Dimethyl-harnsäure durch Erhitzen ihres Bleisalzes mit Methyljodid auf 160–170° bereitet und durch Verkochen der wäßrigen Lösung ihres Ammoniumsalzes gereinigt, wobei sie sich ihrer sehr geringen Acidität wegen¹⁾ ausschied,

¹⁰⁾ B. 61, 1181 [1928].

¹¹⁾ Nach freundlicher Mitteilung von Hrn. Dr. H. Machemer.

¹⁾ H. Biltz, Li. Herrmann-Klemm, B. 54, 1676 [1921].

während in geringer Menge beigemengte 3.7-Dimethyl-harnsäure als Ammoniumsalz gelöst blieb. Folgender Weg vermeidet Einschlußgefäße. Nach ihm wird aus Theobromin 8-Chlor-theobromin hergestellt, dieses in das noch nicht beschriebene 8-Methoxy-theobromin verwandelt und letzteres schließlich durch Erhitzen isomerisiert²⁾. Die entstandene 3.7.9-Trimethyl-harnsäure ist nach dem Umlösen rein.

8-Methoxy-theobromin: In eine Lösung von 15 g Natrium in 600 ccm entwässertem Methylalkohol werden unter starkem Umschwenken nach und nach 30 g 8-Chlor-theobromin eingetragen, so daß ohne Klumpenbildung eine gleichmäßige Suspension des Natriumsalzes entsteht. Bei etwa 2-stdg. Kochen auf dem Wasserbade geht alles in Lösung. Nun wird die Hauptmenge Methylalkohol auf freier Flamme, der Rest auf dem Wasserbade abdestilliert, der Rückstand mit 1 l Wasser aufgenommen und die klare Lösung mit Salzsäure angesäuert. Die krystallinische Fällung kann bald abgesogen werden. Sie ist so gut wie rein. Umkrystallisiert wird aus Methylalkohol: 6-seitige Prismen mit schrägen, parallelen Endflächen. Schmp. 282° (k. Th.) ohne Zers. Die Schmelze erstarrt bei gleicher Temperatur alsbald — offenbar unter Umlagerung zu 3.7.9-Trimethyl-harnsäure — und schmilzt dann unt. Zers. bei 370—380°.

0.1821 g Sbst.: 0.3073 g CO₂, 0.0920 g H₂O. — 0.1089 g Sbst.: 25.6 ccm N (20°, 755 mm, 23-proz. KOH).

C₈H₁₀O₃N₄. Ber. C 45.7, H 4.8, N 26.7. Gef. C 46.0, H 5.6, N 26.7.

Mäßig löslich in Methyl- und Äthylalkohol, kaum in Wasser.

Zur Bereitung der Methoxyl-Verbindung muß Natriummethylat genommen werden. Eine Lösung von Kaliumhydroxyd in Methylalkohol, wie sie zur Herstellung von Methoxy-kaffein besonders brauchbar war, ist nicht zu verwenden, weil das sich aus ihr abscheidende Kaliumsalz des 8-Chlor-theobromins so schwer löslich ist, daß es sich auch bei mehrstündigem Kochen nicht zur Methoxyl-Verbindung umsetzt. Als die Kochdauer auf 20 Stdn. ausgedehnt wurde, trat weitgehende Zersetzung ein, von deren Produkten etwas 3.7-Dimethyl-harnsäure herausgearbeitet werden konnte. Auch 8-Brom-theobromin setzt sich aus dem gleichen Grunde nicht mit alkohol. Kalilauge zur Methoxyl-Verbindung um.

3.7.9-Trimethyl-harnsäure: Wie schon die Schmelzerscheinungen des Methoxy-theobromins gezeigt hatten, erfolgt die Umlagerung zur Trimethyl-harnsäure besonders leicht. Wir erhitzen je 10 g 8-Methoxy-theobromin in Präparaten-Röhrchen mittels eines Bades aus Kalium- und Natriumnitrat $\frac{1}{2}$ Stde. auf 290°. Die Masse sinterte, ohne in klaren Fluß zu kommen, wurde dickbreiig und dann fest. Wesentlich ist, daß die Temperatur nicht über 290° steigt, weil sonst Zersetzung eintritt, die sich in Braunfärbung und starkem Sinken der Ausbeute äußert. Der Rohrinhalt wurde in 300 ccm Wasser unter Zusatz von Ammoniak gelöst, die Lösung kurz mit Tierkohle gekocht und das Filtrat angesäuert. Ausbeute 5 g, manchmal mehr. Kleine,

²⁾ Die Wanderung eines als Alkoxy in Stellung 8 eines Xanthins stehenden Alkyls an den Stickstoff in 9 wurde zuerst von W. Wislicenus u. H. Körber, B. 35, 1991 [1902], beobachtet, als sie 8-Methoxy-kaffein zu Tetramethyl-harnsäure umlagerten. Präparativ wurde sie dann mehrfach von uns angewendet, vergl. A. 418, 199 [1916], 414, 55, 71, 80 [1917]; B. 53, 2335, 2337, 2338 [1920]. Es zeigte sich, daß auch Äthyl, wenn auch nicht so leicht wie Methyl, wandert. Auch in Stellung 2 des Pyrimidin-Ringes stehendes Alkoxy kann die Umlagerung erleiden. Der zweite Stickstoff des betreffenden Ringsystems muß stets besetzt sein.

an beiden Enden zugespitzte Nadeln. Schmp. unscharf bei 373–375° (k. Th.) unt. Zers. und Bräunung. Die Übereinstimmung mit Fischers Angabe³⁾ beweist, daß sein Präparat frei von 3.9-Dimethyl-harnsäure war, die Methylierung in 9 also — anders als beim Bleisalz der 1.3-Dimethyl-harnsäure — praktisch vollkommen verlaufen war.

Unsere Präparate von 3.7.9-Trimethyl-harnsäure waren nicht ganz farblos. Nach doppelter Behandlung mit Tierkohle zeigten sie nur noch einen Stich ins Gelbliche. Wahrscheinlich wird diese Färbung sich vermeiden lassen, wenn die thermische Umlagerung im Einschmelzrohr unter Zusatz von wenig Alkohol vorgenommen wird⁴⁾.

Methylierung: Im Zusammenhange mit Erfahrungen Krzikallas⁵⁾ interessierte die Feststellung, ob 3.7.9-Trimethyl-harnsäure sich mit Dimethylsulfat leicht zu Tetramethyl-harnsäure methylieren läßt. Das war der Fall. Eine Lösung von 1 g 3.7.9-Trimethyl-harnsäure in 10 ccm *n*-Natronlauge wurde mit 1 ccm Dimethylsulfat geschüttelt. In wenigen Minuten war dieses verschwunden, wobei deutlich Selbsterwärmung festzustellen war. Beim Ansäuern fiel nichts aus. Durch mehrfaches Ausschütteln mit Chloroform wurde 0.8 g Tetramethyl-harnsäure, Schmp. 228°, ausgezogen.

1.3.9-Trimethyl-harnsäure.

1.3.9-Trimethyl-harnsäure ist bislang schwer zugänglich. E. Fischer gewann sie durch Methylierung vom Bleisalz der 1.3-Dimethyl-harnsäure mit Jodmethyl im Einschlußrohr; solche Präparate enthalten noch reichlich 1.3-Dimethyl-harnsäure⁶⁾. Rein wurde sie zuerst durch Methylierung von 9-Methyl-*pseudo*-harnsäure mit Dimethylsulfat und Ringschluß erhalten⁷⁾ und später durch entsprechende Behandlung von 1.9-Dimethyl-*pseudo*-harnsäure⁸⁾. Da die eben genannten *pseudo*-Harnsäuren nur auf umständlichem Wege zu erhalten sind, griffen wir auf den ursprünglichen Weg zurück. Es gelang, die Anwendung von Einschmelzrohren zu vermeiden und eine Trennung von 1.3-Dimethyl-harnsäure auszuarbeiten. In beidem lehnten wir uns an die Vorschrift zur Bereitung von 3.9-Dimethyl-harnsäure⁹⁾ an.

Kaliumsalz der 1.3-Dimethyl-harnsäure: Ein dünner Brei von 10 g 1.3-Dimethyl-harnsäure und 15 ccm Wasser wurde fast zum Aufkochen erhitzt. Dann wurde 23-proz. Kalilauge vorsichtig bis eben zur Lösung zugegeben. Der beim Abkühlen entstandene dicke Brei wurde scharf abgesogen, mit Alkohol gewaschen und im Wasserdampf-Trockenschranke getrocknet. Besondere Vorsicht erübrigt sich beim Trocknen, weil das Kaliumsalz durch Kohlensäure nicht verändert wird.

0.2020 g Subst.: 0.0732 g K_2SO_4 . — $C_7H_7O_3N_4K$. Ber. K 16.7. Gef. K 16.3.

Methylierung: Ein Gemisch von 10 g Kaliumsalz, das fein zerrieben und gesiebt war, 20 g *p*-Toluol-sulfonsäure-methylester und 100 g *o*-D.chlor-benzol wurde unter Bewegung durch ein Rührwerk 5 Stdn.

³⁾ E. Fischer, B. **28**, 2485 [1895].

⁴⁾ H. Biltz u. M. Bergius-Stoltzenberg, A. **414**, 58 [1917]; H. Biltz u. F. Max, B. **53**, 2337 [1920]. ⁵⁾ H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **457**, 154 [1927].

⁶⁾ E. Fischer u. L. Ach, B. **28**, 2478 [1895].

⁷⁾ H. Biltz u. K. Strufe, A. **423**, 247 [1921].

⁸⁾ H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **423**, 270 [1921].

⁹⁾ H. Biltz u. H. Krzikalla, A. **423**, 259 [1921], **457**, 147 [1927].

auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesogen, der Inhalt der Nutsche mit Äther gewaschen, mit verd. Salzsäure verrieben und wieder abgesogen, dann mit verd. Salzsäure, Wasser und Alkohol gewaschen. Getrocknet wurde bei 150°.

Reinigung: Das Rohprodukt kann von der beigemengten 1.3-Dimethyl-harnsäure durch Lösen in verd. Ammoniak-Lösung und Verkochen befreit werden, wobei die stärker saure 1.3-Dimethyl-harnsäure in Lösung bleibt, während sich 1.3.9-Trimethyl-harnsäure, als sehr wenig sauer, ausscheidet.

Bequemer ist der folgende Weg, der ebenfalls auf der verschiedenen Acidität der Säuren beruht. Das Rohprodukt wird mit Wasser zu einem dünnen Brei verrieben und durch vorsichtige Zugabe von 23-proz. Kalilauge eben in Lösung gebracht. Ein Überschuß an Kalilauge ist zu vermeiden, weil das Kaliumsalz der Dimethyl-harnsäure in Lauge weniger löslich ist und sich ausscheiden könnte. Beim Einleiten von Kohlendioxyd wird 1.3.9-Trimethyl-harnsäure frei und krystallisiert aus. Nach 20 Min. wird abgesogen, reichlich mit Wasser, dann mit verd. Salzsäure, wieder mit Wasser gewaschen und im Trockenschranke getrocknet. Vor dem Auswaschen sieht man unter dem Mikroskope glänzende, lange Nadeln; nur wenn zu lange Kohlendioxyd eingeleitet war, können ihnen sehr dünne, biegsame Fasern vom Kaliumsalze der 1.3-Dimethyl-harnsäure beigemengt sein, die kaffeein-ähnlich aussehen.

Der Reinigungsprozeß kann wiederholt werden; doch beobachteten wir bei sauberer erster Fällung dabei keine Änderung des Zersetzungspunktes. Ausbeute 3.2 g aus 10 g Dimethyl-harnsäure.

Die so erhaltenen Präparate von 1.3.9-Trimethyl-harnsäure zersetzten sich bei 340° (k. Th.) unter Bräunung. Da von Strufe ein um 7° höherer Zersetzungspunkt angegeben war, hatten wir zunächst Bedenken gegen ihre Reinheit. Aber weder eine Wiederholung der Reinigung über das Kaliumsalz, noch Verkochen mit Ammoniak steigerte die Zersetzungs-Temperatur. Deshalb stellten wir aus 9-Methyl-*pseudo*-harnsäure und aus 1.9-Dimethyl-*pseudo*-harnsäure Vergleichspräparate her. Diese zersetzten sich auch bei 340°, so daß wir diese Zahl als zuverlässig ansehen.

Aus der Mutterlauge von der Lauge-Reinigung fallen beim Ansäuern mit Salzsäure rund 10 % unreine 1.3-Dimethyl-harnsäure. Somit sind fast 60 % in Verlust geraten. Besondere Versuche lehrten, daß sie bei der Methylierung unter dem Einfluß des *p*-Toluol-sulfonsäure-esters zerstört werden. *o*-Dichlor-beuzol wirkt selbst bei Siedehitze nicht auf das Kaliumsalz der 1.3-Dimethyl-harnsäure ein, *p*-Toluol-sulfonsäure-ester ohne Lösungsmittel aber schon bei 120°, wobei unter lebhaftem Aufschäumen Methylamin entweicht. Dementsprechend sinkt die Ausbeute an Trimethyl-harnsäure, wenn bei der Methylierung $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht wird, auf etwa 20 %. Bei 100° ist die Zersetzung zwar mäßig; aber auch die Methylierungs-Geschwindigkeit gering, die Ausbeute also ebenfalls unbefriedigend.

Durch diese neue Vorschrift ist 1.3.9-Trimethyl-harnsäure wesentlich leichter zugänglich geworden. Der Verlust von fast $\frac{2}{3}$ kann in den Kauf genommen werden, weil die als Ausgangsmaterial dienende 1.3-Dimethyl-harnsäure leicht aus Harnsäure hergestellt und weil in offenen Gefäßen gearbeitet werden kann.

Versuche zur Herstellung von 1.3.9-Trimethyl-harnsäure aus Theophyllin.

Noch ein anderer Weg hätte zur 1.3.9-Trimethyl-harnsäure führen können; nämlich die oben mit Erfolg benutzte thermische Umlagerung von 8-Methoxy-theophyllin, entsprechend der Umlagerung von 8-Methoxykaffein zu Tetramethyl-harnsäure. Der Plan scheiterte daran, daß 8-Halogen-theophylline sich nicht mit Alkalimethylat umsetzen ließen. Das erfuhren wir, als wir zunächst das schon bekannte 8-Brom-theophyllin benutzten. Deshalb stellten wir das bisher noch nicht beschriebene 8-Chlor-theophyllin her; aber auch dies versagte.

8-Chlor-theophyllin: Auf Grund früherer Erfahrungen¹⁰⁾ schien es nötig, das aus Theophyllin und Chlor entstehende 8-Chlor-theophyllin bald aus der Lösung abzuscheiden, damit es einer weiteren Veränderung durch Chlor entzogen wird. Das geschieht in starker Salzsäure, in der das Theophyllin gelöst bleibt.

10 g Theophyllin wurden in etwa der 4-fachen Menge konz. Salzsäure unter mäßigem Erwärmen gelöst. Die Lösung wurde abgekühlt, mit Wasser auf das Dreifache verdünnt, mit Kochsalz gesättigt und unter Umschütteln nach und nach mit 3 g feingepulvertem Kaliumchlorat in kleinen Anteilen versetzt. Unter Grünfärbung begann bald Abscheidung von Chlor-theophyllin. Die Ausscheidung wurde etwa alle 10 Min. unter Verwendung derselben Nutsche abgesogen, wodurch sie weiteren Veränderungen entzogen wurde. Ausbeute etwa 8 g. Umkrystallisiert wurde aus viel Alkohol. Zu Büscheln vereinigte Nadelchen. Schmp. unscharf bei 304° (k. Th.) unt. Zers.

0.1844 g Sbst.: 0.2654 g CO₂, 0.0605 g H₂O, 0.0310 g Cl. — 0.1110 g Sbst.: 25.9 ccm N (21°, 757 mm, 23-proz. KOH).

C₇H₇O₂N₄Cl. Ber. C 39.1, H 3.3, N 26.1, Cl 16.5. Gef. C 39.3, H 3.6, N 26.4, Cl 16.8.

8-Chlor-theophyllin ist in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln kaum löslich. Es veränderte sich mit methylalkohol. Kali- oder Natronlauge bei Siedehitze auch in mehreren Stunden nicht; ebensowenig mit Kalium- oder Natrium-methylalkoholat; auch nicht bei 3-stdg. Erhitzen im Rohre auf 140°. Beim Erhitzen mit festem Kaliummethylat auf 140° wurde es größtenteils zerstört.

Breslau, Chem. Institut d. Universität.

¹⁰⁾ H. Biltz u. K. Strufe, A. 404, 137 [1914].