

Mitteilung aus dem Chemischen Institute der Universität zu Breslau

## Die neuere Harnsäurechemie, Tatsachen und Erklärungen

Von **Heinrich Biltz**

(Eingegangen am 31. März 1936)

Untersuchungen über Glyoxalone führten mich 1909 in die Harnsäurechemie. Bei den Glyoxalonen war eine besondere Umsetzungsfähigkeit der dem CO gegenüber stehenden Doppelbindung 4,5 zutage getreten; und auf eine gleiche sollte bei den Harnsäuren geprüft werden. Es schien, daß diese Aufgabe mit wenigen Versuchsreihen zu erledigen wäre. Sehr bald aber zeigte sich, daß dem nicht so ist. Eigenartige Umsetzungen ergaben sich; neue Stoffklassen wurden gefunden, die vielfach lange Reihen von Repräsentanten aufwiesen. Die Harnsäure erwies sich wieder einmal als ein Proteus, wie A. W. von Hofmann sie im Wöhler-Nachrufe, Ber. **15**, 3192 (1882), nannte. Und man wird bei der großen Zahl von Derivaten an ein Wort erinnert, das Wöhler einmal, vgl. ebendort S. 3268, von der organischen Chemie überhaupt sagte: nämlich, daß sie einem manchmal wie ein Stickmuster vorkomme, in dem nach gewissen Zeichnungen durch geschickte Eskamoteure die Maschen ausgefüllt werden. Natürlich bietet das eine gewisse Befriedigung. Aber es kann mehr leisten.

Wenn man auf die Geschichte der Harnsäure-Untersuchung zusammenfassend zurückblickt, so ergibt sich, daß die ersten Jahrzehnte mit der Auffindung und Aufklärung von Spaltstücken ausgefüllt waren. Es folgten Jahrzehnte, in denen man das Skelett der Harnsäure unberührt ließ, aber die Wasserstoffatome systematisch alkylierte und Umsetzungen an den Oxo-Stellen vornahm. Das ausgedehnte Tatsachenmaterial, das dadurch gefördert wurde, führte schließlich zur sicheren Auf-

stellung der Harnsäureformel. Die neueren Untersuchungen charakterisieren jetzt die Harnsäure und ihre N-Substitutions-derivate durch eine ausgeprägte Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung 4,5, die bis dahin kaum beachtet war. Es zeigte sich dabei, daß Substituenten am Stickstoff die Reaktionen nach verschiedener Richtung leiten können. Und so entstand bald die Hoffnung, daß eine Fortsetzung der Untersuchung ein Verständnis für den Reaktionsmechanismus und für seine Beeinflussungen ermöglichen würde. Das führte zu immer neuer Experimentalarbeit, zur Nachprüfung früherer Angaben und zu Erweiterungen, die sich bis in die neueste Zeit erstreckten. Eine Vollständigkeit ist dadurch nicht erreicht; hier und da mögen auch trotz zahlreicher späterer Nachprüfungen einige Irrtümer nicht erkannt sein. Auf jeden Fall ist das zuverlässige Material so ausgedehnt, daß seine Zusammenfassung und theoretische Behandlung lohnt<sup>1)</sup>.

Eine Zusammenfassung ist um so mehr nötig, als die Experimental-Arbeit das Material in ungeordnetem Zustande förderte. Nacheinander wurden die Harnsäure und ihre Methyl-derivate bearbeitet, und von den einzelnen als Umsetzungsprodukte: Glykole, deren Voll- und Halbbäther, Chlor-oxy- und Chlor-alkoxyl-dihydroharnsäuren, Chlor-pseudoharnsäuren und Alkoxyl-pseudoharnsäuren, Spirodihydantoine, Kaffolide usw. erhalten, oder auch nicht, so daß die Repräsentanten dieser verschiedenen Stoffklassen auf viele Abhandlungen zerstreut sind, und ihr Charakter dadurch verwischt ist. Dem soll die im folgenden gegebene Ordnung abhelfen. Dabei trat die Verschiedenheit der Harnsäuren besonders eindringlich zutage. Je nach Zahl und Stellung der am Stickstoff stehenden Alkyle liefert die einzelne Harnsäure nur wenig Abkömmlinge oder eine ausgedehnte Reihe; auch können gleiche Umsetzungen nach

---

<sup>1)</sup> Der Leser wird wiederholt Versuche vermissen, die ihm nahezuliegen scheinen, und die zum Belege der vorgetragenen Anschauungen von Wert wären. Ihr Fehlen erklärt sich dadurch, daß zur Zeit der Experimental-Untersuchung die theoretischen Beziehungen noch nicht gefunden waren, diese letzteren vielmehr erst aus dem nach und nach gesammelten Tatsachenmateriale abgeleitet wurden. Ein Bedürfnis für solche Erweiterung der Beobachtungen lag damals noch nicht vor, könnte nunmehr bei Gelegenheit unschwer befriedigt werden. Im folgenden sind diesbezügliche Anregungen mehrfach gegeben.

verschiedener Richtung gehen. Es ergab sich die Notwendigkeit, diesen Einflüssen theoretisch nachzugehen.

Es erschien bedenklich, für solche theoretische Versuche die komplizierte Chemie der sehr eigenartigen Harnsäure zu wählen; bei einfacheren Stoffen müßten klarere Verhältnisse vorliegen, deren Vergleich leichter zum Ziele führen sollte. Das ist sicher der Fall. Andererseits bietet die Harnsäurechemie den Vorteil, daß es nur wenige Stoffe in der Chemie gibt, bei denen wie bei ihr einfach durch Eintritt von Alkyl eine so große Zahl nahestehender Derivate abzuleiten ist, die in ihrem Verhalten die größten Unterschiede aufweisen. Harnsäure und 15 Methylderivate! Und alle diese Harnsäuren können in mehr oder weniger ausgedehntem Maße in Repräsentanten einer großen Zahl eigenartiger Stoffklassen übergeführt werden, die wieder zu Vergleichen locken.

Der eingeschlagene Weg war der, daß nach Ordnung des Versuchsmaterials Regeln abgeleitet wurden in betreff eines Zusammenhanges zwischen der reagierenden Stelle und den vorhandenen Alkylen. Diese Regeln stimmten wiederholt mit den schon während der Experimentaluntersuchung aufgestellten Regelmäßigkeiten überein.

Im weiteren Verlaufe zeigte sich, daß einige solche Regeln eine recht allgemeine Bedeutung besitzen: sie wirken in gleicher Weise bei sehr verschiedenen Umsetzungen, so daß diese mit ihrer Hilfe in befriedigender Weise zuverlässig zu beschreiben sind. Es ist nicht zu bezweifeln, daß die Beziehungen richtig erkannt sind; aber der tiefere Grund der Beziehungen blieb verschlossen. Es wurde geprüft, wie weit man mit einer rein elektrostatischen Auffassung der Bindung auskommt. (W. Klemm, Manuskript-Dissertation, Breslau 1923.) Weiterhin wurde versucht, durch raumchemische Betrachtungen den Tatsachen gerecht zu werden: Substituenten können Erweiterung oder Verengung an bestimmten Stellen der Molekel veranlassen, die die Reaktionsfähigkeit beeinflussen; es glückte in der Tat, vieles in befriedigender Weise zu beschreiben. Doch sei von einer ausführlichen Wiedergabe solcher Versuche abgesehen. Es ist zu hoffen, daß die abgeleiteten Regeln eine Grundlage für eine spätere theoretische Vertiefung darstellen werden.

In anderen Fällen gelang ein tieferes Eindringen. Die Acidität der Harnsäuren, ihre Methylierung mit Diazomethan und zahlreiche Chlorierungsreaktionen ließen sich mit Hilfe der Elektronentheorie der chemischen Bindung verständlich machen. Es war nicht der Zweck dieser Untersuchung, die Elektronentheorie weiter auszubauen, sondern sie einfach, wie sie vorliegt, auf ein chemisches Problem anzuwenden. Ein erfreuliches Ergebnis wäre, wenn sie sich — wie es in der Tat den Anschein hat — dafür nützlich erweist. Erfreulich wäre des weiteren, wenn dieser Versuch Anregung zu einer weiteren Entwicklung der Lehre gäbe.

Der vorliegenden Abhandlung ist, wie ich glaube, eine Enthaltsamkeit zugute gekommen, die bei den Veröffentlichungen der Experimentaluntersuchungen geübt wurde. Wir haben, wie damals mehrfach ausgesprochen wurde, es bei den Beschreibungen der Versuchsreihen mit Absicht vermieden, theoretische Betrachtungen, die wir natürlich angestellt hatten, mitzuteilen. Vieles hätte später widerrufen werden müssen und hätte die Literatur unnötig belastet. Jetzt, nach Abschluß unserer Experimentalarbeit, ist der geeignete Zeitpunkt für eine Zusammenfassung und theoretische Verarbeitung des Materials. Bei einem solchen Vorgehen mußte allerdings den Lesern der früheren Arbeiten der eigentliche Zweck der Untersuchung verborgen bleiben.

Dank für das Zustandekommen dieser Arbeit ist zunächst Herrn Professor W. Klemm zu sagen, der als erster vor 13 Jahren das damals vorliegende Material zusammentrug und theoretisch durcharbeitete; seine Ergebnisse und Anregungen sind der jetzigen Bearbeitung förderlich gewesen. An der jetzigen Fassung hat sich Fräulein Dr. Lotte Loewe ausgedehnt beteiligt; im besonderen hat sie das Material vom Standpunkte der Elektronentheorie der Bindung bearbeitet. Dafür sei ihr besonders herzlich gedankt. Dankbar muß schließlich Herr Prof. Dr. Fritz Arndt erwähnt werden, der in zahlreichen theoretischen und experimentellen Untersuchungen die Oktettlehre ausbaute, sie zu einem für den Chemiker brauchbaren Hilfsmittel umschuf und dadurch und durch freundliche Beratungen der vorliegenden Arbeit wesentliche Hilfe geleistet hat.

## Übersicht

Zusammenstellung nächstehender Abkömmlinge der Harnsäure, mit Formelblatt . . . . .	71
Leitsätze aus der Elektronenlehre . . . . .	73
<b>Abschnitt A. Harnsäuren und Xanthine . . . . .</b>	<b>83</b>
1. Harnsäuren und Xanthine . . . . .	83
2. Acidität der Wasserstoffe in der Harnsäure . . . . .	86
3. Methylierung von Harnsäuren mit Diazomethan] . . . . .	93
4. Acetylierung von Harnsäuren . . . . .	98
5. Hydrolytische Aufspaltung von Harnsäuren durch Lauge . . . . .	100
6. Oxydation von Harnsäure . . . . .	101
<b>Abschnitt B. Harnsäureglykole und ihre Äther . . . . .</b>	<b>105</b>
7. Harnsäureglykole . . . . .	105
Anhang: 4-Oxy-5-amino-dihydroharnsäure . . . . .	112
7a. <i>Para-Wirkung im Sechsring</i> . . . . .	112
7b. Aufspaltung der Harnsäureglykole zu 5-Oxy-hydantoyl-harnstoffen . . . . .	113
7c. <i>Spannung im Sechsring</i> . . . . .	115
7d. Oxydativer Abbau von Harnsäureglykolen . . . . .	116
8. Harnsäureglykol-volläther . . . . .	118
8a. Aufspaltung und Abbau der Harnsäureglykol-volläther zu 5-Alkoxyl-hydantoin-carbonsäureestern . . . . .	121
8b. Übergang von Harnsäureglykol-volläthern in Halbäther . . . . .	124
9. Bildung von Allantoinen . . . . .	124
10. Harnsäureglykol-halbäther . . . . .	129
10a. Abbau von Harnsäureglykol-halbäthern zu 5-Alkoxyl-hydantoyl-amiden . . . . .	134
11. 4-Oxy-dihydroharnsäuren . . . . .	135
<b>Abschnitt C. Vergleichende Behandlung von Harnsäureglykolen und ihren Äthern . . . . .</b>	<b>137</b>
12. <i>Über die Ladungsverhältnisse bei Harnsäureglykolen und ihren Halb- und Volläthern</i> . . . . .	137
13. Acetylierung von Harnsäureglykolen, ihren Halb- und Volläthern . . . . .	138
14. <i>Stabilisierung der Ringe in der Harnsäure durch Substitution am Stickstoff</i> . . . . .	142
15. Verhalten der Harnsäureglykole und ihrer Äther gegen Mineralsäuren, im besonderen gegen Salzsäure . . . . .	144

16.	Über die Reduktion von Harnsäureglykolen, ihren Halb- und Volläthern mit Jodwasserstoff usw. . . . .	148
17.	Zusammenstellung der verschiedenen Aufspaltungen von Harnsäureglykolen, ihren Halb- und Volläthern und von 4-Oxy-dihydroharnsäuren . . . . .	152
18.	Charakteristik der Stellen 4 und 5 in den Abkömmlingen der 4,5-Dihydro-harnsäure . . . . .	155
19.	Über die Einwirkung von Diazomethan auf Harnsäureglykole, ihre Halb- und Volläther und auf 4-Oxy-dihydroharnsäuren . . . . .	157
Abschnitt D. <b>Chlorierungsprodukte und Anschließendes</b> . . .		162
20.	Chlor-isoharnsäuren (Anhang: Isoharnsäuren) . . . . .	162
20a.	5-Alkoxyl-4,9-isoharnsäuren . . . . .	169
21.	Harnsäure-4,5-dichloride . . . . .	170
22.	4,5-Chlor-acetoxyl-dihydroharnsäuren . . . . .	173
23.	4,5-Chlor-oxy-dihydroharnsäuren . . . . .	176
24.	Zusammenfassung der 4,5-Anlagerungsprodukte . . . . .	186
25.	5-Chlor-pseudoharnsäuren . . . . .	188
26.	5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren . . . . .	191
26a.	Pseudoharnsäuren mit Hydroxyl-, Acetoxyl-, Amino an 5 . . . . .	194
27.	Chlorierung von Harnsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln; Zusammenfassung . . . . .	195
28.	Ringschluß von 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren zu Harnsäureglykolhalbäthern . . . . .	199
29.	Ringschluß der Pseudoharnsäuren zu Harnsäuren . . . . .	203
Abschnitt E. <b>Systeme mit 2 Fünfringen</b> . . . . .		208
30.	Kaffolide . . . . .	208
30a.	Aufspaltung der Kaffolide zu 5-Oxy-hydantoyl-amiden; deren Reduktion zu Hydantoyl-amiden. . . . .	217
31.	Spirodihydantoine . . . . .	220
	Acetylierte Spirodihydantoine . . . . .	225
31a.	Abbau von Spirodihydantoinen zu Allantoinen . . . . .	226

### Zusammenstellung nächstehender Abkömmlinge der Harnsäure

Das Verständnis der folgenden Ausführungen wird erleichtert werden durch eine Zusammenfassung der nächstehenden Abkömmlinge der Harnsäure, soweit sie für unsere Aufgabe wesentlich erscheinen. Fernerstehende Spaltstücke, wie Alloxan, Parabansäure, sind nicht berücksichtigt; ebensowenig Xanthin. Anschließend ist eine Zusammenstellung der Formeln gegeben.

#### A. Stoffklassen, in denen das Zweiring-System der Harnsäure (Formel 1) erhalten ist

Hierher gehören alle die Stoffe, bei denen an die Doppelbindung 4,5 eine Anlagerung erfolgt ist, die also als Substitutionsderivate einer 4,5-Dihydro-harnsäure aufzufassen sind. Angelagert können sein: 2 OH (Harnsäureglykole, Formel 2); 2 OR (Harnsäureglykol-volläther, Formel 3); OH an 4, OR an 5 (Halbäther, Formel 4); OH an 4, H an 5 (4-Oxydihydroharnsäuren, Formel 5); 2 Cl (Harnsäuredichloride, Formel 6); Cl und O.CO.CH<sub>3</sub> (Chlor-acetoxyl-dihydroharnsäuren, Formel 7); Cl und OH (Chlor-oxy-dihydroharnsäuren, Formel 8). — In den Chlor-oxy-dihydroharnsäuren kann Cl an 4 oder 5 stehen, und OH je an dem anderen Platze; in den Chlor-acetoxyl-Verbindungen ist nur ersteres mit Sicherheit nachgewiesen.

Angeschlossen seien Harnsäureabkömmlinge, in denen die Doppelbindung 4,5 verschoben ist, und zwar Abkömmlinge einer  $\Delta$  4,9-Isopharnsäure (Formel 9), einer  $\Delta$  5,7-Isopharnsäure (Formel 10) und einer  $\Delta$  3,4-Isopharnsäure (Formel 11). Im ersteren und dritten Falle steht an 5, im mittleren an 4 ein Substituent, nämlich H in der 3,9-Dimethyl-isopharnsäure, oder Cl an 4 oder 5 der Chlor-isopharnsäuren oder OR an 5 in den 5-Alkoxyl-isopharnsäuren.

## B. Stoffklassen, in denen der Sechsring der Harnsäure aufgespalten oder abgebaut ist

Eine Aufspaltung der Harnsäureglykole an 3,4 leitet zu 5-Oxy-hydantoyl-harnstoffen (Formel 12). Von ihnen kann ein Abbau der offenen Harnstoffkette unter Ringschluß zu Kaffoliden (Formel 13) führen; von diesen ein Abbau des sauerstoffhaltigen Fünfringes zu Abkömmlingen der Alloxansäure (Formel 14), nämlich zu 5-Oxy-hydantoyl-amiden (Formel 15). Gleiche und verwandte Stoffe treten auch sonst als Umsetzungsprodukte auf. Eine weitere interessante Gruppe sind die Spirodihydroantoine (Formel 16), die durch Austausch-Umlagerung aus den Glykolen entstehen können.

## C. Stoffklassen, in denen der Fünfring der Harnsäure aufgespalten ist

Hier sind zu nennen Pseudoharnsäure (Formel 17), 5-Oxy-pseudoharnsäure (Formel 18), 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren (Formel 19) und 5-Chlor-pseudoharnsäuren (Formel 20).

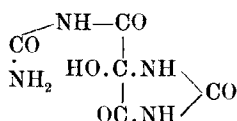
Formeltabelle

1. Harnsäure	2. Harnsäure-glykole	3. Harnsäure-glykol-volläther	4. Harnsäure-glykol-halbäther
5. 4-Oxy-dihydro-harnsäuren	6. Dichloride	7. 4-Chlor-5-acetyl-oxy-dihydro-harnsäuren	8. 4-Chlor-5-Oxy-dihydro-harn-säuren
9. 4,9-Isoharnsäure	10. 5,7-Isoharnsäure	11. 3,4-Isoharnsäure	

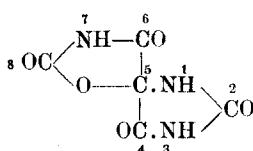
(N. B. X = H oder Cl oder OR)



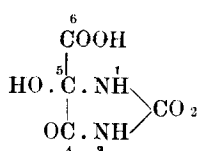
12. 5-Oxy-hyantoyl-harnstoffe



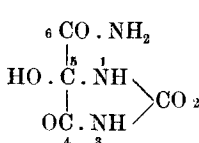
13. Kaffolid



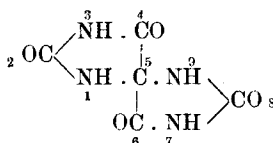
14. Alloxansäure



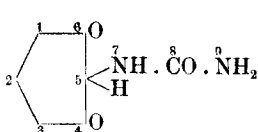
15. Alloxansäureamid



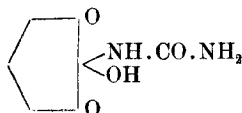
16. Spirodihydrantoin



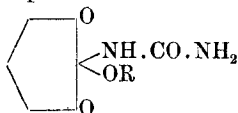
17. Pseudoharnsäure



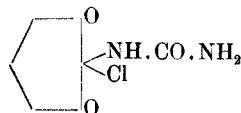
18. 5-Oxy-pseudo-harnsäure



19. 5-Alkoxy-pseudoharnsäure



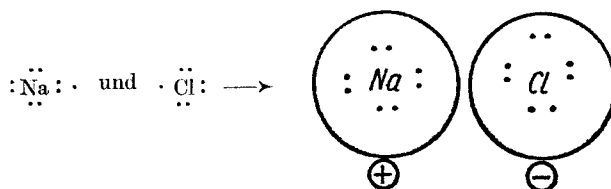
20. 5-Chlor-pseudo-harnsäure



### Leitsätze aus der Elektronenlehre

Zum Verständlichmachen des chemischen Verhaltens der Harnsäuren und ihrer Abkömmlinge hat sich die Elektronentheorie in einer Reihe von Fällen bewährt. Um Mißverständnisse zu vermeiden, seien auf die Gefahr hin, Allzubekanntes zu wiederholen, einige Grundlehren zusammengefaßt.

1. Bekannt ist das Entstehen einer polaren Verbindung. Das Kationen-bildende Atom gibt ein oder mehrere Valenzelektronen an das Anionen-bildende Atom ab. Beide Atome erhalten Edelgasschalen und sind entgegengesetzt geladen. Elektrostatische Kräfte (Feldwirkung) halten sie zusammen. Elektrovalenz. Beiden Atomen gemeinsame Elektronen sind nicht vorhanden. Ionenbindung.



2. Im Gegensatze dazu befinden sich bei unpolarer Bindung zwischen den Atomen ihnen beiden gemeinsame Elektronen. Atombindung. Die Chlormolekel ist  $:\ddot{\text{Cl}}:\ddot{\text{Cl}}:$ , die Sauerstoffmolekel  $:\ddot{\text{O}}:\ddot{\text{O}}:$ .

3. Die gemeinsamen Elektronen gehören gleichen Atomen in gleichem Maße an. Das ist aber nicht der Fall, wenn beide Atome verschieden sind. Das stärker elektronenaffine, z. B. Sauerstoff, beansprucht sie stärker, zieht sie mehr an; sie gehören ihm in höherem Maße an, z. B.  $:\ddot{\text{O}}:\text{C}:\ddot{\text{O}}:$ . Das Oktett ist „stabilisiert“. Das elektronenaffine Atom zieht aber auch seine übrigen Elektronen an sich<sup>1)</sup> und erscheint als ein negatives Zentrum; umgekehrt schiebt das ihm benachbarte, weniger elektronenaffine Atom auch seine übrigen Bindungselektronen von sich weg; sein Oktett ist „desintegriert“; und es erscheint als (relativ) positives Zentrum.

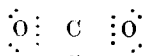
Stark elektronenaffin sind Sauerstoff, Stickstoff, Chlor, Schwefel.

Hieraus ergibt sich, daß zwischen Ionen-Zusammenhalt und Atombindung kein absoluter Gegensatz besteht, sondern daß Abstufungen und Übergänge vorhanden sind.

4. Ein stark elektronenaffines Atom kann seine Wirksamkeit weiter ausdehnen. Man nennt es dann „Schlüsselatom“ und spricht von induzierter Polarität. In der Kette  $\text{O}=\text{C}_1-\text{C}_2$  ist, wie gezeigt,  $\text{C}_1$  durch den Sauerstoff positiviert, d. h. sein Oktett wird desintegriert; dadurch wird das Oktett von  $\text{C}_2$  stabilisiert, d. h.  $\text{C}_2$  erscheint als „negativiertes“ Zentrum. Das Schlüsselatom O wirkt also auf  $\text{C}_1$  „positivierend“, dagegen die ganze Gruppe  $\text{O}=\text{C}_1$  auf  $\text{C}_2$  negativierend. In dieser Abhandlung sind die Ausdrücke „positivierend“ und „negativierend“ in diesem Sinne gebraucht. Der induktive Einfluß kann sich weiter erstrecken, nimmt aber mit der Entfernung ab. Mehrfache Bindungen übertragen die Induktion sowohl am Schlüsselatome selber als an den darauf folgenden Atomen stärker als einfache, was einleuchtet, da ein größerer Teil des jeweiligen Oktetts in Mitleidenschaft gezogen ist. Daher wirkt ein doppelt gebundenes Sauerstoff- oder ein dreifach

<sup>1)</sup> Vgl. Fr. Arndt u. B. Eistert, Ber. 68, 193 (1935).

gebundenes Stickstoff-Atom viel stärker als Schlüsselatom als ein einfach gebundenes Atom. In solchen Ketten herrscht ein Alternieren von positiven und negativen Zentren:



5. Feldwirkung ist der anziehende Einfluß, den ein Atom auf ein in seiner Ladung von ihm verschiedenes Atom, oder der abstoßende, den es auf ein gleich geladenes Atom ausübt. Es ist ein elektrostatischer Einfluß. Er wächst mit der Ladungszahl und nimmt mit wachsendem Atomradius ab. Der Einfluß der Feldwirkung nimmt mit der Entfernung schnell ab; und zwar ohne Alternieren.

Feldwirkung äußert sich auch in der Abstoßung gleichgeladener, an einem Mittelatome stehender Atome. So bei der Keton- und Säurespaltung des Acetessigesters, der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung aus Malonsäure, oder der  $\text{CO}_2$ -Abspaltung aus Nitroessigsäure.

6. Die dargelegte Betrachtungsweise hat den großen Vorteil, daß sie, wie sich im folgenden immer wieder zeigt, Abstufungen in der Bindungskraft verständlich macht. Sie erlaubt, den Einflüssen nachzugehen, die auf die Festigkeit einer Bindung durch Nachbarn ausgeübt werden.

7. Besonders wichtig ist die Bindung des Wasserstoffs, d. h. des Protons. Ist das Proton-tragende Atom stark positiviert, so gehören die beiden Elektronen der Protonbindung vorwiegend dem Proton an, und dieses tritt u. U. mit einem oder beiden der Bindungselektronen aus: dehydrierbarer Wasserstoff, z. B. in der Aldehydgruppe, Ameisensäure. In den weitest- aus meisten Fällen dagegen wird das Proton ohne Elektronen abgespalten; je leichter dies erfolgt, desto saurer ist das H-Atom. Für die Protonbeweglichkeit, d. h. Acidität, sind im wesentlichen zwei Faktoren maßgeblich<sup>1)</sup>:

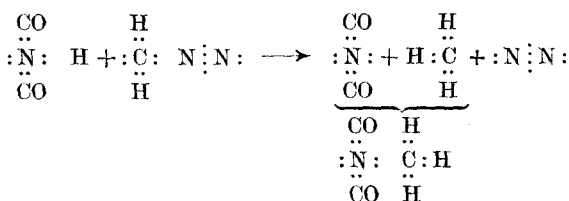
a) Die Polarität der Protonbindung; je mehr die Bindungselektronen dem anderen Atome angehören, desto leichter tritt das Proton als solches aus. Es liegt ein Übergang zur heteropolaren Bindung vor.

b) Die Feldwirkung in der Umgegend des Protons, vor allem die des Proton-tragenden Atoms. Da die Anziehung des negativen, Proton-tragenden Atoms mit dessen Ladungszahl zunimmt (vgl. oben), so nimmt die Acidität ab in der Reihen-

<sup>1)</sup> Fr. Arndt u. C. Martius, Ann. Chem. 499, 240 (1932).

folge  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{N}$ ,  $\text{H}_4\text{C}$ . An das Proton-tragende Atom gebundene Substituenten können die Acidität wesentlich beeinflussen: Herantritt eines negativierenden Atoms erhöht die Acidität infolge Negativierung des Proton-tragenden Atoms und infolge seiner eigenen abstoßenden Feldwirkung. So wenn an  $\text{OH}$  ein Acyl tritt, oder an  $\text{NH}$  zwei Acyle, oder an  $\text{CH}$  drei Acyle. Solche Beeinflussungen sind in der Harnsäurechemie, wie überhaupt in der organischen Chemie, von großer Bedeutung.

Acidität äußert sich in Salzbildung und in Methylierbarkeit durch Diazomethan. Wie Arndt gezeigt hat, führt Diazomethan (jedenfalls in allen in der Harnsäurechemie in Betracht kommenden Fällen) das Methyl an die Stelle des Wasserstoffs, ist also für die Erkennung des Platzes, den der acide Wasserstoff in der Molekel einnimmt, von großem Werte. Die Umsetzung ist zu formulieren:



8. Verhalten von  $\text{NH}$ . Die unter Ziffer 7 erwähnte erhebliche Acidifizierung von  $\text{NH}$  durch zwei an ihm haftende Acyle (zumal im Ringsysteme) erklärt z. B. die Acidität von Hydantoin und Allantoin durch Lockerung des an 3 stehenden Wasserstoffs, von Parabansäure durch die an 3 und 1 stehenden Wasserstoffe, von Spirodihydantoin durch die an 3 und 7 stehenden Wasserstoffe. Die Acidität kann bis zur Titrierbarkeit ausreichen; Salzbildung. Diazomethan methyliert am Stickstoff.

Bei der Acylierung von  $\text{NH}$  wird bereits ein an  $\text{N}$  gebundenes Acyl, und werden noch mehr zwei solche Acyle infolge ihrer Feldwirkung die Annäherung eines weiteren Acyls erschweren bzw. verhindern. Die gleiche Wirkung werden andere, ausgesprochen positivierende Atome, die bereits am  $\text{N}$  haften, ausüben. Da andererseits solche vorhandenen Substituenten aus den gleichen Gründen das Proton des  $\text{NH}$  acidifizieren, so ergibt sich, daß ein  $\text{NH}$  im allgemeinen um so

schwerer acylierbar sein muß, je stärker sauer es ist, während für die Methylierbarkeit mit Diazomethan das Entgegengesetzte gilt. Im fertigen Acylderivate ist der Stickstoff erheblich stärker negativiert als vorher und kann — was sich als wichtig erwiesen hat — in diesem Sinne seinerseits induzierend weiter wirken.

9. Enolisierung. Ein gelockertes Proton kann vom Kohlenstoff oder Stickstoff an den Sauerstoff eines benachbarten CO wandern (Prototropie) und hier als Enol-hydroxyl-Wasserstoff besonders acid sein. Eben deshalb wird aber, wie Arndt und Martius<sup>1)</sup> zeigten, solche Prototropie nicht freiwillig eintreten können, sondern es wird zur Beförderung des Protons von einem Orte größerer zu einem Orte geringerer Bindefestigkeit ein „Prototroper Arbeitsaufwand“ zu leisten sein. Die hierfür nötige freie Energie wird von der gleichzeitigen Änderung des Elektronensystems geliefert: „enotroper Effekt“. Bei den tatsächlich eintretenden Enolisierungen dient als Energiequelle im allgemeinen der Übergang zweier „isolierter“ Doppelbindungen in ein System konjugierter Doppelbindungen<sup>1)</sup>.



Die eine der zwei konjugierten Doppelbindungen muß eine C:C-Doppelbindung sein.

Der Drang nach Bildung konjugierter Doppelbindungen, das „Konjugationsbestreben“, ist also der Grund für die Enolisierung, d. h. für den enotropen Effekt.

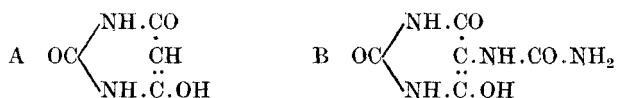
So erklärt sich die starke Acidität der Barbitursäure als einbasischer Säure (A); nachgewiesen wurde die Enolisierung durch Umsetzung mit Diazomethan zum Methyläther der Enol-1,3-dimethyl-barbitursäure<sup>2)</sup>; und die Acidität der Hydurilsäure, einer 5,5'-Dibarbitursäure<sup>3)</sup>. Ferner die starke Acidität der Pseudoharnsäure (B), für die die Enolisierung neuerdings<sup>4)</sup> bewiesen wurde.

<sup>1)</sup> Fr. Arndt u. C. Martius, Ann. Chem. 499, 231 (1932), besonders die energetischen Betrachtungen auf S. 252.

<sup>2)</sup> H. Biltz u. H. Wittek, Ber. 54, 1039 (1921); J. Herzig, Ztschr. physiol. Chem. 117, 13 (1921).

<sup>3)</sup> H. Biltz u. T. Hamburger, Ber. 49, 655 (1916).

<sup>4)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, Ber. 67, 1199 (1934).



Besonders wirksam ist dasjenige Konjugationsbestreben, welches zu einer cyclischen Konjugation, d. h. zur Bildung eines aromatischen Ringes führt. Bei der Harnsäure tritt, wie weiter unten zu zeigen ist, dieses Aromatisierungsbestreben wesentlich im Fünfringe, kaum im Sechsringe zutage.

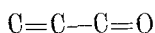
Für die Enolisierung einer Gruppe  $\text{NH}-\text{CO}$  liegen die Verhältnisse etwas anders als für  $\text{CH}-\text{CO}$ . Für erstere kann nämlich die der Enolisierung entsprechende Elektronenverschiebung (in welcher die treibende Kraft liegt) grundsätzlich auch ohne Prototropie stattfinden, weil das für die  $\text{N}=\text{C}$ -Doppelbindung erforderliche Elektronenpaar am N auch bei Haftenbleiben des Protons am N als „einsames Elektronenpaar“ vorhanden ist<sup>1)</sup>. Allerdings kann solche Verschiebung, bei Haftenbleiben des H am N, nicht weit gehen, weil dadurch ein Betainsystem entsteht, dessen elektrisches Moment alsbald entgegenwirkt. Immerhin kommt wegen des genannten Umstandes ein Konjugationsbestreben in dem Elektronensystem, zu dem die Gruppe  $\text{NH}-\text{CO}$  gehört, für die Erzwingung des Protonübertritts vom N an das O nicht voll zur Wirkung. Die Enolisierung der Gruppe  $\text{NH}-\text{CO}$  tritt daher nur ein, wenn entweder der prototrope Arbeitsaufwand sehr stark verringert ist (Saccharin), oder aber ein besonders wirksames Konjugationsbestreben mit  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung als Konjugationspartner im Spiele ist: Enolisierung der Harnsäure von 9 nach 8 (vgl. Kap. 2 und 3). Bei der Gruppe  $\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$  ist, selbst wenn sie Mitglied eines Ringes ist, eine Enolisierung nie nachgewiesen worden. Hier spielt offenbar, außer dem bereits erwähnten Gesichtspunkte, der Umstand eine Rolle, daß in dem durch Enolisierung entstehenden konjugierten Systeme keine  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung vorkommen würde.

10. Die Ausführungen unter Ziffer 8 und 9 sind für die Harnsäurechemie von großer Bedeutung. Sie erklären, daß in der Harnsäure die Wasserstoffe von 3 oder 9 sauer sind. Beide wirken unter Enolisierung als Hydroxylwasserstoffe an 2 oder 8.

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu Fr. Arndt u. C. Martius, Ann. Chem. 499, 237, Fußnote 1 (1932); Fr. Arndt u. H. Scholz, Ann. Chem. 510, 64 (1934).

Sehr wenig azid oder überhaupt nicht azid sind die Wasserstoffe an 1 und 7. All das ist näher ausgeführt in den Kapiteln 2 und 3.

11. CO in Stellung 6 ist in den Harnsäuren sehr wenig reaktionsfähig. Seine Doppelbindung ist mit der Doppelbindung 4,5 konjugiert; aber zu einer Hetero-Konjugationskette mit drei gleichen Atomen C und dem andersartigen Atome O. In dem Systeme



ist ganz allgemein die Anlagerungsfähigkeit an die Doppelbindung C:C gesteigert, und die Anlagerungsfähigkeit an die Doppelbindung C:O herabgesetzt<sup>1)</sup>. Dadurch wird die besonders ausgeprägte Reaktionsfähigkeit der Doppelbindung 4:5 begründet.

Bei den energischen Chlorierungen mit Phosphoroxychlorid, evtl. unter Zusatz von Phosphorpentachlorid, die E. Fischer [vgl. Ber. 32, 454 (1899)] eingehend untersuchte, erwies sich das an 6 stehende CO nicht als besonders refraktär. Die Verhältnisse dieser bei höherer Temperatur erfolgenden Umsetzungen sind aber so kompliziert, daß sich allgemeine Schlüsse nicht ziehen lassen.

12. Methyl induziert positivierend. Als ein Beispiel sei genannt die Anlagerung von Jodwasserstoff an Propylen zu 2-Jod-propan. Im Propylen ist der mittlere Kohlenstoff durch das Methyl positiviert. Also lagert sich weitaus überwiegend hier Jod an. Zahlreiche weitere Beispiele schließen sich an. Markownikowsche Regel.

Dagegen entsteht aus Acrylsäure die  $\beta$ -Jod-propionsäure, weil der mittlere Kohlenstoff hier durch den positivierten Kohlenstoff des Carboxyls negativiert ist. Also lagert sich an ihn Wasserstoff, und Jod an das CH<sub>2</sub>, dessen Kohlenstoff durch Induktion über die Doppelbindung positiviert ist. Entsprechend bildet sich  $\beta$ -Chlor-propionaldehyd aus Acrolein und Chlorwasserstoff.

Als weitere Beispiele seien einige Nitrosierungen mit der schwachen salpetrigen Säure genannt:

In Methyl-harnstoff tritt Nitroso bekanntlich neben das Methyl. Der Wasserstoff, den es hier ersetzt, ist weniger acid als der im NH<sub>2</sub>.

---

<sup>1)</sup> Vgl. V. Meyer u. P. Jacobson, Lehrb. d. organ. Chem. 2. Aufl., I, 998 (Acrolein), 1015 ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone) (1907). Ferner W. Hückel, Theoretische Grundlagen d. organ. Chem. 1. Aufl., I, 307 (1931).

Im Biuret ist das mittlere NH durch die benachbarten 2 CO so stark azidifiziert, daß eine Nitrosierung hier nicht erfolgt. Sie erfolgt auch nicht im  $\text{NH}_2$ , sondern nur im  $\text{NHR}^1$ ). Es geben die  $\omega$ -Monoalkyl-biurete nur eine Mononitroso-Verbindung  $\text{H}_2\text{N.CO.NH.CO.N(NO)R}$ ; das  $\omega, \omega'$ -Dimethyl-biuret und das  $\omega, \text{ms}, \omega'$ -Trimethyl-biuret eine Dinitroso-Verbindung, und das ms-Methyl-biuret keine Nitroso-Verbindung.

An N stehendes Methyl mindert somit die negative Natur eines Stickstoffs, es weitet sein Elektronen-Oktett, es positiviert.

Weniger klar ist die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid, die ein Acetyl in das  $\text{NH}_2$  von Methyl-harnstoff führt zu  $\text{CH}_3.\text{CO.NH.CO.NH.CH}_3$  <sup>2)</sup>. Acetylchlorid u. andere Säurechloride wirken in gleichem Sinne besonders stark. Es scheint, daß die Reaktion bei der Umsetzung zu stark sauer ist. Auch könnten räumliche Einwirkungen mitsprechen. Bei Acetylierungen in der Harnsäurechemie fehlen solche Anomalien: Acetyl tritt in das mindest saure NH.

Normal ist, daß der nicht saure Hydroxylwasserstoff der Alkohole leicht, der saure von Säuren schwer oder nicht acetyliert wird.

Weitere Beispiele für die Induktionswirkung des Methyls finden sich in der Harnsäurechemie bei Chlorierungsreaktionen und spielen hier eine ausschlaggebende Rolle, vgl. Kap. 23.

13. Zwangslage kann zum Aufrichten doppelt gebundenen Sauerstoffs führen. Wenn an einem Carbonyl stark negativierende Substituenten stehen, so herrscht eine Zwangslage an dem CO-Kohlenstoff<sup>3)</sup>: er ist negativiert und trägt mit Doppelbindung den negativen Sauerstoff. Eine Entlastung kann durch Hinzutritt einer Molekel Wasser erfolgen: von den 4 Bindungselektronen des Sauerstoffs werden zwei zur Bindung eines Protons von diesem Wasser benutzt; und ein negatives Hydroxyl  $:\ddot{\text{O}}:\text{H}$  tritt an das Sextett des Kohlenstoffs. Die zwei nunmehr an ihm vorhandenen Hydroxyle beeinflussen das Kohlenstoffatom weniger als der doppelt gebundene Sauerstoff; die Zwangslage ist gemildert.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. H. Jeltsch, Ber. **56**, 1914 (1923).

<sup>2)</sup> A. W. v. Hofmann, Ber. **14**, 2735 (1881); neuerdings bestätigt durch Versuche von Herrn Herbert Scholz, bei kurzer bis 2-stündiger Kochdauer.

<sup>3)</sup> Vgl. Fr. Arndt u. B. Eistert, Ber. **68**, 197 (1935).



Beispiele sind: Alloxan-monohydrat, Chloralhydrat, Mesoxalsäure-hydrat, Triketocyclopentan-hydrat. Weitere Beispiele für eine andersartige Entlastung von Zwangslagen sind im folgenden zu finden; so die Methylierung eines an und für sich nicht aciden Hydroxylwasserstoffs der Harnsäureglykole an Stelle 5 durch Diazomethan, weil dadurch eine Zwangslage gemildert wird, vgl. Kap. 19.

14. Zwangslage kann zur Spaltung führen. Während Wasserstoff um so leichter austreten kann (Protonabspaltung), je größer der elektrische Gegensatz zum tragenden Atom ist, ist die unpolare Bindung anderer Atome um so fester, je größer der elektrische Gegensatz ist. Nachbarschaft gleich induzierter Atome ermöglicht Spaltung zwischen ihnen; nötig ist ein nicht zu geringer Betrag der Induktionen. So treten die zwei C des Chloralhydrats leicht voneinander, weil sie beide — durch 3 Cl, bzw. 2 OH — in gleichem Sinne beeinflusst, d. h. positiviert sind. Entsprechend Trichlor-essigsäure. Aus Milchsäure spaltet leicht Ameisensäure ab. Chlor in Säurechloriden sitzt fest und wird erst durch Entfernung des Schlüsselatoms Sauerstoff reaktionsfähig. 5,5-Dibrom-barbitursäure spaltet mit Bromwasser zu Tribrom-acetyl-harnstoff auf, Ann. Chem. **130**, 149; an ihrem  $C_5^1$ ), das durch die benachbarten CO negativiert ist, stehen zwei negative Brom; dadurch ist die Bindung 4,5 gelockert; sie geht unter Mitwirkung von HOBr auf, wobei Brom an  $CBr_2$ , OH an CO geht; und  $CO_2$  spaltet ab. Die Zwangslage ist gemildert. In der Harnsäurechemie sind Bindungen mit einem Alternieren der Ladungen in der Reihe  $C_4.C_5.C_6$  begünstigt.

Die im vorstehenden besprochenen Elektronen-Verschiebungen sind geringfügig. Ihre Wirkungen sind deshalb nicht stets eindeutig. Weitere Einflüsse können kompensieren. Nur ein Beispiel sei angeführt: während 1,3,7-Trimethyl-harnsäure durch Diazomethan ausschließlich in 8-Methoxyl-kaffein übergeführt wird, liefert 1,3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure bei gleicher Behandlung ein Gemisch von dem entsprechenden

---

<sup>1)</sup> Mit „ $C_5^1$ “ sei der an Stelle 5 stehende Kohlenstoff bezeichnet, usw.

1,3-Dimethyl-7-äthyl-8-methoxyl-xanthin und 1,3,9-Trimethyl-7-äthyl-harnsäure. Das an 7 stehende Äthyl drückt das Aromatisierungsbestreben des Fünfringes somit herab. Vgl. im übrigen Kap. 3.

Mit den Ausdrücken „Positiviert“ und „Negativiert“ ist nichts über die Ladung der betreffenden Atome als solcher selbst ausgesagt, sondern nur über die Richtung der Änderung ihres Charakters innerhalb der Verbindung als Folge der Beeinflussung durch Nachbarn. So ist C<sub>5</sub> in der Harnsäure von C<sub>6</sub> aus negativiert. Diese Negativierung wird durch Methyl an 7 verstärkt, durch Acetyl an 7 vermindert. In beiden Fällen handelt es sich nur um Nuancierungen, die aber für die Umsetzungsfähigkeit von Einfluß sind.

Stereochemische Einflüsse werden sicher vorhanden sein; doch traten sie bei den bisherigen Untersuchungen nicht zutage. Man könnte sie erwarten bei einem Vergleiche von Stoffen mit der Doppelbindung 4,5 und solchen ohne sie. Im ersteren Falle zeigt das Modell, daß beide Ringsysteme auf ein und derselben Ebene liegen; bei Abkömmlingen der 4,5-Dihydroharnsäure dagegen müssen die Ringebenen zueinander im Winkel stehen. Wie gesagt, trat ein solcher Unterschied experimentell nicht hervor.

Zwei Erfahrungen, zu deren Erklärung stereochemische Betrachtungen herangezogen wurden, seien hier erwähnt. Zunächst: In den 1,3,7-Trimethyl-harnsäureglykol-volläthern scheint das OR an 4 und das H an 9 auf verschiedenen Seiten der Ringebene zu liegen, weil sich ihr Austritt als Alkohol und die Bildung von 1,3,7-Trimethyl-5-alkoxyl-isoharnsäuren nicht durch einfaches Erhitzen herbeiführen ließ, sondern nur unter Bedingungen, bei denen ein komplizierterer Reaktionsverlauf möglich war<sup>1)</sup>. Im Gegensatz dazu ließ sich aus den 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol-volläthern leicht 1 Mol. Alkohol abspalten. Über ähnliche Abspaltungen von Alkohol in der 4,5-Diphenyl-glyoxalon-Reihe, vgl. Ann. Chem. **368**, 156 (1909).

Und dann: die 4-Oxy-dihydroharnsäuren ließen sich nicht durch Abspaltung von Wasser an 4,5 in die zugehörigen

<sup>1)</sup> H. Biltz, Ann. Chem. **368**, 172 (1909).

Harnsäuren überführen. Zur Erklärung für dies Verhalten wurde vermutet, daß OH und H an den Stellen 4 und 5 auf verschiedenen Seiten der Ringebene stehen<sup>1)</sup>.

---

## Abschnitt A. Harnsäuren und Xanthine

### 1. Harnsäuren und Xanthine

Harnsäuren und Xanthine stehen einander ferner als es zunächst den Anschein hat. Die Harnsäuren sind durch eine Anlagerungsfähigkeit an der Doppelbindung 4,5 charakterisiert, die zu ihren Glykolen, Glykoläthern, Dichloriden, Chlor-oxy-Verbindungen usw. führt, während nur wenig Umsetzungen, und auch diese nur schwierig, an Stelle 8 einsetzen. Umgekehrt ist es bei den Xanthinen. Bei ihnen fehlt die Anlagerungsfähigkeit an der Doppelbindung 4,5<sup>2)</sup>; dagegen sind Substitutionsreaktionen an 8 häufig.

Der Grund für dies verschiedene Verhalten ist darin zu sehen, daß die Harnsäuren an 4,5 eine wirkliche Doppelbindung mit vier Elektronen besitzen, die durch Konjugation zur Doppelbindung des CO in 6 nur wenig modifiziert, und zwar in ihrer Anlagerungsfähigkeit verstärkt ist. So sind die Additionen an 4,5 verständlich. Die Xanthine haben an 4,5 nur scheinbar die gleiche Doppelbindung. In Wirklichkeit ist aus ihr mit der konjugierten Doppelbindung 8,9 — oder bei den Isoxanthinen 7,8 — im Fünfring ein aromatisches System entstanden<sup>3)</sup>, wobei die Doppelbindung 4,5 als solche völlig verschwindet. Das aromatische System zeigt ein Verhalten, wie es von einem solchen zu erwarten ist, nämlich ausgesprochene Substituierbarkeit des an 8 stehenden Wasserstoffs. Über Substitution am NH in Stellung 7 vgl. Kap. 3. Hierfür seien einige Belege zusammengestellt.

Halogenisierung. Seit langem ist bekannt, daß in den Xanthinen Chlor oder Brom leicht an den Kohlenstoff 8 geführt

---

<sup>1)</sup> H. Biltz u. P. Damm, Ann. Chem. **406**, 57 (1914); H. Biltz u. R. Lemberg, Ann. Chem. **432**, 143 (1923).

<sup>2)</sup> Vgl. H. Biltz u. A. Beck, dies. Journ. [2] **118**, 196 (1927).

<sup>3)</sup> H. Biltz u. A. Sauer, Ber. **64**, 752 (1931).

werden können; und daß diese Halogene meist besonders fest haften. Erwähnt sei 8-Chlor-kaffein<sup>1)</sup> und 8-Brom-kaffein<sup>2)</sup>, 8-Brom-theophyllin<sup>3)</sup>, 8-Chlor-theobromin<sup>4)</sup>. Auch 8-Jod-xanthine sind bekannt<sup>5)</sup>. Nur das auch sonst wenig umsetzungsfähige Xanthin selbst ließ sich nicht direkt an 8 halogenisieren<sup>6)</sup>.

Verständlich wird die Bildung von 3,7-Dimethylchlor-isoharnsäure bei der Einwirkung von Chlor auf Theobromin in Eisessig, der etwa 1 Mol. Wasser enthält<sup>7)</sup>. Zunächst tritt unter dem Einfluß von Chlor und Wasser Hydroxyl an 8; die entstandene 3,7-Dimethylharnsäure geht unter den Versuchsbedingungen in bekannter Weise in die Chlorisoverbindung über. Gleiches gilt für das Entstehen von 1,3-Dimethylchlor-isoharnsäure aus Theophyllin<sup>8)</sup>. Und für den Übergang von Kaffein mit Chlor und Methylalkohol in den 1,3,7-Trimethyl-harnsäureglykoldimethyläther<sup>9)</sup>. In allen diesen Fällen erfolgt die Umsetzung an 4,5 erst nach Vernichtung des aromatischen Charakters vom Fünfringe.

Über Nitrierung liegen nur vereinzelte und dabei kurze Angaben vor. Über Nitrokaffein, das die Nitrogruppe an 8 haben muß, berichtete Schultzen<sup>10)</sup>, über Nitrotheobromin Brunner und Leins<sup>11)</sup>. In einer nicht veröffentlichten Untersuchung stellte Herr Dr. P. Nachtwey fest, daß beide Stoffe sich in der Tat darstellen lassen. Die Angabe von Brunner und Leins, daß Nitrokaffein sich mit Natriumamalgam zu Aminokaffein reduzieren lasse, wurde nicht bestätigt; vielmehr trat Ammoniak aus, und 1,3,7-Trimethyl-harnsäure entstand. Eine eingehendere Untersuchung der Nitroxanthine wäre erwünscht.

Interessant ist die Nitrosierung einiger  $\Delta$  7,8-Isoxanthine, die an diesen selbst unmittelbar durchführbar ist<sup>12)</sup>.

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 261 (1882); E. Fischer u. L. Reese, Ann. Chem. **221**, 336 (1883).

<sup>2)</sup> E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 264 (1882).

<sup>3)</sup> H. Biltz u. A. Beck, dies. Journ. [2] **118**, 158 (1928).

<sup>4)</sup> H. Biltz u. E. Topp, Ber. **44**, 1526 (1911).

<sup>5)</sup> H. Biltz u. A. Beck, dies. Journ. [2] **118**, 149 (1928).

<sup>6)</sup> H. Biltz u. A. Beck, dies. Journ. [2] **118**, 196 (1928).

<sup>7)</sup> H. Biltz u. P. Damm, Ann. Chem. **406**, 32 (1914).

<sup>8)</sup> H. Biltz u. K. Strufe, Ann. Chem. **413**, 159 (1916).

<sup>9)</sup> H. Biltz u. M. Heyn, Ann. Chem. **413**, 180 (1916).

<sup>10)</sup> O. Schultzen, Ztschr. f. Chemie **10**, 616 (1867).

<sup>11)</sup> H. Brunner u. H. Leins, Ber. **30**, 2585 (1897).

<sup>12)</sup> H. Biltz u. A. Sauer, Ber. **64**, 753, 761 (1931).

Wichtig ist das 1,3,9-Trimethyl-8-nitroso-isoxanthin, weil in ihm für NO nur die Stelle 8 frei ist.

In der gleichen Abhandlung wurde gezeigt, daß 8-Thioharnsäuren nach ihrem Verhalten als 8-Thiol-xanthine aufzufassen sind.

Aminoxanthine. Näher untersucht ist das 8-Aminokaffein aus 8-Bromkaffein und Ammoniak<sup>1)</sup>. Es ist kaum basisch. Bemerkenswert ist seine Diazotierbarkeit zu einer Diazoverbindung, die mit Phenolen usw. kuppelt<sup>2)</sup>. Die Angaben von Brunner und Leins sind zu streichen.

Methylierung an 8. Sehr eigenartig ist, daß der an 8 stehende Wasserstoff der  $\Delta$  7,8-Isoxanthine mit Dimethylsulfat durch Methyl ersetzt werden kann<sup>3)</sup>. Beweisend für die Stellung dieses Methyls war die Methylierung von 1,3,9-Trimethyl-isoxanthin, in dem nur der an 8 stehende Wasserstoff für eine Methylierung zur Verfügung steht.

Wie diese Methylierungen und die Nitrosierungen zeigen, ist der aromatische Charakter in den Isoxanthinen stärker als in den Xanthinen ausgeprägt.

---

Die Verschiedenheit im Charakter von Harnsäuren und Xanthinen wurde herausgearbeitet, weil auch der Fünfring der Harnsäuren bei einigen Reaktionen aromatisiert werden kann. Damit hängt zusammen: die Acidität des Wasserstoffs an 9 (Kap. 2), die Methylierung zu 8-Methoxylkaffein (Kap. 3) und die Acetylierung zu 8-Acetoxy-xanthinen (Kap. 4).

Erwünscht wäre eine eingehendere Untersuchung von dem leicht zugänglichen 8-Methoxylkaffein, die die aromatische Natur des Fünfringes in ihm erhärten würde, und vom isomeren 2-Methoxyl-1,7,9-trimethyl-6,8-dioxy-purin, in dem der Fünfring keinen aromatischen Charakter besitzen dürfte.

Als Beispiel für eine Anlagerung von Chlor an die Doppelbindung 4,5 des Theobromins könnte man die Bildung des Pentachlorids  $C_7H_7O_2N_4Cl_5$  anführen, die in kochendem Chloroform langsam erfolgt<sup>4)</sup>.

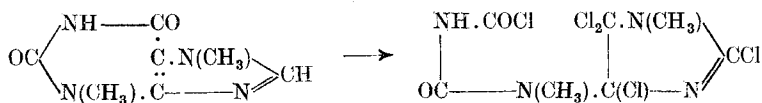
---

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 266 (1882).

<sup>2)</sup> M. Gomberg, Americ. Chem. Journ. **23**, 51 (1899); Chem. Zentralbl. **1900**, I, 407.

<sup>3)</sup> H. Biltz u. J. Sauer, Ber. **64**, 753 (1931); vgl. auch die überholten Angaben von H. Biltz u. Mitarbeiter, Ann. Chem. **423**, 211 (1921).

<sup>4)</sup> E. Fischer u. F. Frank, Ber. **30**, 2604 (1897); H. Biltz, Ber. **67**, 1856 (1934).



Diese Umsetzung verläuft aber so kompliziert und so eigenartig, daß aus ihr sichere Schlüsse nicht zu ziehen sind. Die Anlagerung von  $\text{Cl}_2$  an die Doppelbindung 4,5 braucht durchaus nicht der primäre Vorgang zu sein; vielmehr kann Anlagerung und Aufspaltung an 5,6 vorangehen oder mit ihr verbunden sein. Keinesfalls ist ein Einwand gegen die vorhergehenden Ausführungen zu entnehmen.

## 2. Acidität der Wasserstoffatome in der Harnsäure

Aciditätsmessungen von Harnsäure und ihren Methylderivaten wurden von Frau Dr. Li Herrmann-Klemm ausgeführt<sup>1)</sup>. Die Auswertung der Meßergebnisse ist nach neueren Erfahrungen in einem Punkte zu ändern.

Die Acidität der 4 Wasserstoffe in der Harnsäure wurde damals im wesentlichen aus  $\text{p}_\text{H}$ -Messungen der 4 Trimethylharnsäuren abgeleitet, also von Stoffen, in denen die Wirkung je der anderen drei Wasserstoffe durch Alkylierung ausgeschaltet war. Es hatte sich nach fallender Acidität die Reihe 3-9-1-7 ergeben. Nun ist aber nicht daran zu zweifeln, daß bei den Trimethylharnsäuren die Acidität des verbleibenden einen Wasserstoffs in gewissem Grade durch die Methylene beeinflusst wird. Es ist durchaus möglich, daß in der nichtmethylierten Harnsäure die Reihe der Aciditäten nicht genau zusammenfällt mit der Reihenfolge der Trimethylharnsäuren.

Es besteht kein Zweifel, daß nach wie vor die Stellen 1 und 7 besonders wenig acid sind und sich in der Größenordnung nahestehen. Stelle 7 ist zweifellos die mindest acide; ist sie doch auch — wie wir jetzt wissen — diejenige Stelle, an die durch kochendes Essigsäureanhydrid Acetyl eingeführt wird. Die an 3 und 9 alkylierten Harnsäuren (3,9-, 1,3,9-, 3,7,9-) sind die schwächsten Säuren der ganzen Reihe. Andererseits sind die an 3 und 9 nicht methylierten Harnsäuren wesentlich acider und stehen in der Acidität einander nahe; nur liegt jetzt Grund vor, den Wasserstoff von 9 als den acidesten anzusehen<sup>2)</sup>. Die Aciditäts-Reihenfolge ist somit in absteigender Ordnung: **9-3-1-7**.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. Li Herrmann, Ber. **54**, 1676 (1921).

<sup>2)</sup> H. Biltz, Ann. Chem. **391**, 231 (1912).

Diese Feststellungen überraschen zunächst. Im Fünfringe stehen die NH an 7 und 9 völlig symmetrisch. Als Nachbarn haben sie die gleiche Doppelbindung 4,5 und das gleiche CO in 8. Man sollte gleiche Acidität beider erwarten. Und eine etwa gleiche Acidität wäre anzunehmen für das NH in 1, das von 2 CO eingeschlossen ist<sup>1)</sup>. Die Tatsachen widersprechen dem aber: NH in 9 bewirkt die stärkste, NH in 7 die schwächste Acidität.

Die Lösung dieses scheinbaren Widerspruches erfolgt durch die im nächsten Kapitel beschriebene Methylierung mit Diazomethan: diese zeigt, daß die Acidität der Stelle 9 — oder, falls diese am N besetzt ist, der Stelle 3 — gar nicht dem NH als solchem zukommt, sondern auf der Enolisierung von 9 nach 8, bzw. von 3 nach 2 beruht, also in Wirklichkeit die Acidität des an 8 (bzw. 2) stehenden Hydroxyl-protons ist, welche selbstverständlich die Acidität eines an N stehenden Protons grundsätzlich erheblich übertrifft (siehe Leitsätze unter Ziffer 7). Es bleibt also nunmehr zu erklären, warum die Enolisierung bei freier Stelle 9 ausschließlich von 9 nach 8, bei besetzter Stelle 9 ausschließlich von 3 nach 2, niemals aber von 7 nach 8 oder von 1 nach 2 erfolgt.

Eine Anwendung der allgemeinen Befunde und Überlegungen von Arndt und Martius<sup>2)</sup> auf die Harnsäure-Formel zeigt, daß dieses Verhalten von der Theorie gefordert wird. Nach Arndt ist die Enolisierungstendenz um so größer, je größer der enotrope Effekt und je kleiner der prototrope Arbeitsaufwand ist; und letzterer ist um so geringer, je stärker bereits in der „Keto“-Form das dem Carbonyl benachbarte Proton, welches wandern soll, acidifiziert ist.

Enotroper Effekt für die Enolisierung nach 8. Dieser muß sehr stark sein, weil durch die Enolisierung nach 8 eine zweite Doppelbindung in dem Fünfringe auftritt, welche — im Vereine mit der Doppelbindung 4,5 — einen echten aromatischen Imidazolring erzeugt. Zwar kommt (siehe Leitsätze unter Ziffer 9) dieser enotrope Effekt für die Erzwingung des

---

<sup>1)</sup> H. Biltz u. Fr. Max, Ber. 53, 2330 oben (1920); H. Biltz u. Li Herrmann, Ber. 54, 1694 (1921).

<sup>2)</sup> Fr. Arndt u. C. Martius, Ann. Chem. 499, 228, 252ff. (1932).

Proton-Übertritts nicht voll zur Geltung; er ist aber so stark, daß zum mindesten bei einem Teile der Molekeln die Prototropie erfolgt, falls der prototrope Arbeitsaufwand klein genug ist. Dieser entropie Effekt ist nun der gleiche, einerlei ob die Enolisierung nach 8 von 9 oder von 7 aus erfolgt; denn in beiden Fällen entsteht voll ausgeprägte Konjugation im Fünfringe. Welche der beiden Enolisierungen eintritt, hängt also von den Aciditäten der beiden NH in 7 und 9 in der „Keto-Form“ ab. Von diesen ist die des NH in 9 einer direkten Messung nicht zugänglich; beide lassen sich aber auf Grund der Theorie miteinander vergleichen:

NH in 9: Dieses N-Atom befindet sich zwischen zwei ausgesprochen positivierten Atomen, nämlich dem Carbonyl-C in 8 und dem C-Atom in 4. Letzteres ist positiviert: erstens durch das benachbarte  $N_3$  <sup>1)</sup>, zweitens von dem CO in 6 aus über den negativierten  $C_5$  und die eine Induktion gut leitende Doppelbindung 4,5. Demnach muß  $N_9$  ausgesprochen negativiert, und der Wasserstoff an 9 der „Keto-Form“ bereits relativ stark acidifiziert und daher zur Prototropie geneigt sein.

NH in 7: Hier ist der Einfluß des CO in 8 der gleiche; aber es fehlt neben  $C_5$  ein zweites negatives N, und der Einfluß des CO in 6 ist der entgegengesetzte wie bei dem NH in 9: denn das NH in 7 ist dem von  $C_6$  aus ausgesprochen negativierten  $C_5$  benachbart, welches also auf  $N_7$  positivierend wirkt und den Einfluß des  $C_8$  aufhebt. Tatsächlich ist der an 7 stehende Wasserstoff der am schwächsten acide; er reagiert ohne weiteres nicht mit Diazomethan und ist durch kochendes Essigsäure-anhydrid am N acetylierbar.

Die Theorie fordert also, daß die Enolisierung nach 8 ausschließlich von 9 aus, nicht von 7 aus erfolgt. Im Einklange mit den Tatsachen.

NH in 3: Ist die Stelle 9 durch Alkylierung besetzt, so könnte eine Aromatisierung des Fünfringes nur noch unter Betainisierung, also in geringem Grade erfolgen. Die Doppelbindung 4,5 wendet sich deshalb zwecks Konjugation dem Sechsringe zu. Die Neigung des Sechsringes zur Aromatisierung

<sup>1)</sup> In „ $N_3$ “ bezeichnet die unten angefügte Ziffer die Stelle des Atoms nach der üblichen Zählung; in diesem Beispiel somit den in Stelle 3 befindlichen Stickstoff.



ist — wenn überhaupt vorhanden — jedenfalls sehr viel geringer als die des Imidazolringes. Die Konjugation in dem Sechsringe muß ferner so erfolgen, daß die Doppelbindung 4,5 ihren Platz behält; denn das C<sub>5</sub> trägt kein Proton, das es abgeben und dadurch ein Elektronenpaar frei bekommen könnte. Daher kommt eine Enolisierung von 1 nach 2 nicht in Frage; denn die dadurch erzeugte Doppelbindung würde zu der Doppelbindung 4,5 nicht konjugiert sein. Eine Enolisierung von 1 nach 6 würde keinen neuen Konjugationspartner für die Doppelbindung 4,5 schaffen, sondern lediglich die CO-Doppelbindung an 6 durch die Doppelbindung 1,6 ersetzen. Freilich würde letztere innerhalb des Sechsrings liegen und daher, zusammen mit der Doppelbindung 4,5 und der etwaigen Doppelbindung 2,3, ein Benzolring-artiges Gebilde erzeugen können. Man muß nun aber annehmen, daß die Tendenz zu solcher allgemeinen Aromatisierung eines Sechsrings, soweit NH CO-Gruppen daran teilnehmen, sich nur durch eine gewisse Betainisierung befriedigt und nicht zur Erzwingung der Prototropie vom N an den O ausreicht. Nachgewiesen ist eine Aromatisierung des Sechsrings nicht. Gleiches zeigt sich ferner z. B. bei der Cyanursäure, welche trotz eines gewissen „aromatischen“ Charakters noch alle drei H am N trägt (mit Diazomethan entsteht N-Trimethyl-cyanursäure). Anders steht es dagegen mit der Enolisierung von 3 nach 2. Denn durch diese wird, außer dem Beitrage zu einer etwaigen allgemeinen Aromatisierung des Ringes, die Konjugationskette 6–5–4, an der eine C=C-Doppelbindung beteiligt ist, um einen neuen Konjugationspartner verlängert. Hier ist also der wirksamste enotrope Effekt zu erwarten. Und die Enolisierung von 3 nach 2 wird außerdem dadurch begünstigt, daß das NH in 3 genau den gleichen acidifizierenden Einflüssen unterliegt, wie sie oben für das NH in 9 dargelegt wurden. So läßt sich verstehen, daß bei Besetzung der Stelle 9 eine Enolisierung von 3 nach 2 erfolgt, also mit Diazomethan eine O-Methylierung an 2 eintritt.

Sind beide Stellen 3 und 9 nicht besetzt, so ist die acideste Stelle in der Gesamtheit der Molekel das Enolhydroxyl an 8; dieses wird daher durch Diazomethan methyliert; dadurch wird nach und nach in sämtlichen Molekeln die vollständige Aro-

matisierung des Fünfringes festgelegt, und damit die Doppelbindung 4,5 inaktiviert. Es ist daher klar, daß nach Methoxylbildung an 8 eine Enolisierung von 3 nach 2 nicht mehr eintritt; Methoxylbildung an 2 erfolgt also nur bei besetzter Stelle 9. Zwei Methoxyle an 2 und 8 entstehen nicht.

Ein Beweis für die vorgetragene Anschauung ist darin zu sehen, daß eine Methoxylbildung an 2 oder 8 ausbleibt, wenn die Doppelbindung 4,5 fehlt; so in den Harnsäureglykolen und ihren Äthern, vgl. Kap. 19.

NH in 1: Im vorstehenden wurde gezeigt, daß eine Enolisierung von NH in 1 weder nach 2 noch nach 6 eintreten kann. Eine andere Frage ist aber die, ob die Acidität dieser Stelle zur Methylierung durch Diazomethan am Stickstoff selbst ausreicht. Das wäre zu erwarten, da die benachbarten zwei CO in 2 und 6 einen beträchtlichen acidifizierenden Einfluß ausüben; wie ein gleicher sich bei Hydantoin, Parabansäure, Allantoin, Spirodihydantoin zeigt, bei denen NH zwischen zwei CO recht wesentlich acid ist und durch Diazomethan am N methyliert werden kann. Auffallenderweise fehlt diese Eigenschaft dem NH der Harnsäure in Stellung 1. Bei der Harnsäure muß also ein Moment vorhanden sein, das die acidifizierende Wirkung der zwei CO stört; und das ist nach meiner Meinung in der Doppelbindung 4,5 zu erkennen. Wie gleich belegt werden soll, tritt die erwartete Diazomethan-Methylierbarkeit des Harnsäuresystems auf, wenn die Doppelbindung 4,5 fehlt. Wie dieser Einfluß im einzelnen zu deuten ist, ist nicht ganz klar; er hängt wohl mit gegenseitiger Beeinflussung der Doppelbindungen von CO und C=C im konjugierten Systeme zusammen, die ganz allgemein zu vergrößerter Anlagerungsfähigkeit der C=C-Doppelbindung und verminderter Reaktionsfähigkeit des CO führt.

Beispiele dafür, daß ein Fehlen der Doppelbindung 4,5 das NH in 1 acid und methylierbar macht, bieten die Harnsäureglykol-Volläther, bei denen die Methylierung an 1 sehr wesentlich durch das Methoxyl an 4 unterstützt wird, Kap. 7a. Anzureihen sind die Xanthine, die die Doppelbindung 4,5 nur scheinbar besitzen; sie ist bei ihnen für Aromatisierung des Fünfringes verbraucht und dadurch fixiert. In der Tat werden Xanthin (Dies. Journ. [2] 118, 207) und Theobromin,

durch Diazomethan an  $N_1$  methyliert; in beiden Fällen entsteht Kaffein.

Die Versuche mit Theobromin sind von Herrn Dr. Joh. Müller ausgeführt worden. Verwendet wurde 0,1—2 g getrocknetes Theobromin und eine nach Arndt und Amende unter Destillation bereitete Diazomethanolösung. Die Umsetzung erfolgte, wie beim Xanthin, sehr langsam. Zusatz von Wasser oder Methylalkohol beschleunigte nicht merklich.

Ein Versuch mit 2 g Theobromin wurde nach 2 Wochen, d. h. nach viermaliger Erneuerung der ätherischen Diazomethan-Lösung abgebrochen. Der Abdampfungsrückstand wurde mit 15 ccm Chloroform 1 Stunde verrührt. Die durch Zentrifugieren erhaltene, klare Lösung gab beim Eindunsten 30 mg Rückstand, in dem nach einem in gleicher Weise durchgeführten Vergleichsversuche mit reinem Theobromin von diesem etwa 3,4 mg enthalten war. Ungelöst blieb reines Theobromin. Die 30 mg Rückstand wurden in gleicher Weise in 1 ccm Chloroform ausgezogen, und der Rückstand dieses Auszuges (27 mg) zweimal aus entwässertem Alkohol umkrystallisiert. So wurde reines Kaffein erhalten. In den alkoholischen Mutterlaugen hätte etwas Methoxylverbindung vorhanden sein können. Zur Prüfung wurde der Abdampfrückstand (4 mg) einer Methoxylbestimmung unterworfen; er war davon völlig frei. Die Untersuchung anderer Ansätze ergab gleiche Ergebnisse. Die Ausbeute an Kaffein überstieg nicht 1,5%.

Diese Feststellungen sind nicht im Einklange mit Schlüssen, die A. G. Ogston, Journ. chem. Soc., London 1935, S. 1376, aus Bestimmungen von Dissoziationskonstanten des Xanthins und seiner Methyl-derivate für deren Formulierung gezogen hatte. Er nimmt für Theobromin eine Enolisierung an den Stellen 1 u. 6 mit Hydroxyl an  $C_6$  an; ein solches Hydroxyl würde aber von Diazomethan unbedingt zu Methoxyl methyliert werden, was — wie gezeigt — nicht der Fall ist. Auch seine übrigen Formeln der Xanthine enthalten Hydroxyl an  $C_6$ . Von einem näheren Eingehen auf diese Arbeit sei abgesehen.

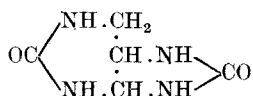
Purinformeln mit OR an  $C_6$  wurden gleichzeitig von E. Bergmann und H. Heimhold, Journ. chem. Soc., London 1935, S. 1365, für Umsetzungsprodukte von 1,6-Dichlor-7-methyl-purin mit Natriumalkoholaten verwendet. Die katalytische Reduktion des Diallylstoffes zu 7-Methyl-xanthin ist noch kein ganz schlagender Beweis für die Stellung beider Allyle an Sauerstoff, weil höhere Alkyle wie schon Äthyl, unschwer von Stickstoff gelöst werden können, vgl. Ber. 57, 175, 179, 182. Vielleicht würden Versuche, Salzsäure unter wechselnden Bedingungen einwirken zu lassen, zur Klärung führen. Es ist sicher, daß Xanthinformeln mit Hydroxyl an  $C_6$ , für deren Aufstellung zur Zeit Neigung besteht, einer sehr sorgfältigen experimentellen Begründung bedürfen, ehe sie glaubhaft erscheinen.

Theophyllin setzte sich mit Diazomethan wesentlich lebhafter um, so daß eine, wenn auch schwache Stickstoffentwicklung wahrzunehmen war. 0,1 g war in 2 Wochen quantitativ zu Kaffein umgesetzt; nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wurde 0,106 g erhalten. Hieraus

darf aber nicht auf eine wesentlich größere Acidität des Theophyllins geschlossen werden. Der Grund, weshalb es sich schneller als Theobromin umsetzt, beruht wohl auf seiner größeren Löslichkeit in Äther: 100 cem gewöhnlicher Äther, der nicht besonders entwässert war, lösten bei Zimmertemperatur etwa 50 mg Theophyllin, aber nur 4 mg Theobromin. Theophyllin geht dabei als Hydrat in Lösung; bei Ausschluß von Wasser lösen sich nur 25 mg in 100 cem Äther.

Von Interesse sind die Tafelschen Desoxy-xanthine, die in 6 ein  $\text{CH}_2$  tragen. Dadurch verliert Stelle 1 ihre Acidität. Acid ist nur das NH im aromatischen Fünfringe an Stelle 7. Die Messungen der Dissoziationskonstanten (Ber. 40, 3759) zeigen in der Tat, daß die an  $\text{N}_7$  alkylierten Desoxy-xanthine nicht dissoziieren, und daß nur die Desoxy-xanthine mit NH in 7 einen Dissoziationswert aufweisen.

Interessant ist ein Vergleich mit Puron<sup>1)</sup>



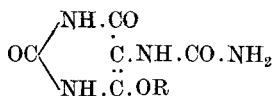
Puron hat keine saure Natur. Der Sauerstoff an 6 als Schlüsselatom fehlt; ebenso die Doppelbindung 4,5. Die in der Harnsäure den Wasserstoff acidifizierenden Momente fehlen. Puron ist ein gewöhnliches Säureamid. Experimentell dem nachzugehen wäre erwünscht.

Mit der schwachen Säurenatur der Harnsäure hat die starke Acidität der Pseudoharnsäure nichts zu tun. Pseudoharnsäure ist einbasisch. Acid ist der Wasserstoff an 5, der unter Enolbildung nach 4 geht und von dort durch Basen ablösbar ist<sup>2)</sup>. Er steht an einem durch 2 benachbarte CO negativiertem Kohlenstoff; die Möglichkeit einer Konjugationsreihe  $\Delta \text{CO}$  in 6/ $\Delta$  4,5 verursacht Enolisierung. Diese Anschauung wurde neuerdings bewiesen<sup>3)</sup>, indem mit Diazomethan die saure Stelle der Pseudoharnsäure festgelegt wurde: es entsteht zunächst der Alkyläther der Enol-Pseudoharnsäure:

<sup>1)</sup> J. Tafel, Ber. 34, 268 (1901).

<sup>2)</sup> H. Biltz, Ann. Chem. 404, 198 (1914).

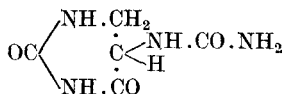
<sup>3)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, Ber. 67, 1199 (1934).



Sehr viel geringer ist die Acidität der am N stehenden Wasserstoffe des Sechsrings. Mit Diazomethan sind sie durch Methylierung am N noch nachweisbar<sup>1)</sup>, so daß als Endprodukt der Methylierung der Methyläther der Enol-1,3-dimethylpseudoharnsäure erhalten wird.

Man könnte Bedenken haben gegen die Methylierbarkeit von Stelle 1, weil bei der Enolform der Pseudoharnsäure, ebenso wie bei der Harnsäure, die Gruppe  $\text{OC}_6=\text{C}_5=\text{C}_4$  benachbart steht. Hier wird jedoch der eine Methylierung hemmende Einfluß der Doppelbindung kompensiert durch die eine Methylierung fördernde Wirkung des an 4 stehenden Methoxyls, vgl. Kap. 7a. Gleiches gilt für die Methylierung von Barbitursäure.

Völlig weicht von der Pseudoharnsäure die ihr im Aufbau ähnliche „Tetrahydroharnsäure“ ab<sup>2)</sup>,



Sie ist schwach sauer und wird aus ihren Salzlösungen schon durch Essigsäure gefällt. Die Konjugationskette der Pseudoharnsäure fehlt. Die Acidität beruht hier auf dem zwischen 2 CO stehenden NH. Ein Grund für Enolisierung liegt nicht vor; der Wasserstoff ist sicher in seiner Stellung am N aktiviert; Diazomethan dürfte dort ein Methyl erzeugen.

### 3. Methylierung von Harnsäuren mit Diazomethan

Seit langem ist bekannt, daß Harnsäure am Stickstoff methyliert werden kann; so mit Jodmethyl oder Chlormethyl in alkalischer Lösung. Das Methylierungsmittel greift gleich-

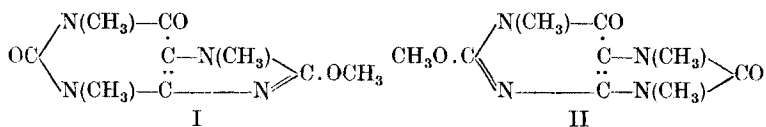
<sup>1)</sup> Uramil ist amphoter. Als Base und Säure ist es schwach. Sauer wirkt es durch seine an Ringstickstoff stehenden Wasserstoffe, und in geringerem Maße durch den Wasserstoff an  $\text{C}_5$ , der durch die Nachbarn und die Dipolnatur des Stoffes besonders abgeschwächt ist. Tetramethylierung an Stickstoff nimmt dieser Stelle den Rest von Acidität. Vgl. Ann. Chem. 404, 192; 423, 299. Ein weiteres Studium der Uramile wäre erwünscht.

<sup>2)</sup> J. Tafel, Ber. 34, 274 (1901).

zeitig an den reaktionsfähigsten Stellen 3 und 9 an; aus dem Produkte kann entweder 3-Methyl-harnsäure oder 9-Methyl-harnsäure gewonnen werden<sup>1)</sup>. Bei Fortsetzung der Methylierung treten weitere Methyle ein, so daß schließlich auch Tetramethyl-harnsäure entsteht; doch bereitet eine Aufarbeitung des Gemisches Schwierigkeiten. Von praktischer Bedeutung für die Gewinnung von 3,9-Dimethyl-harnsäure ist die Umsetzung vom festen Dikaliumsalze der Harnsäure<sup>2)</sup> mit Jodmethyl, Ann. Chem. **423**, 259, oder Dimethylsulfat, Ann. Chem. **457**, 147, oder am besten mit p-Toluolsulfosäuremethylester, Ann. Chem. **457**, 148. Auch hierbei entstehen Gemische, aus denen jedoch die 3,9-Dimethyl-harnsäure unschwer herausgearbeitet werden kann.

Eine Charakterisierung verschiedener Methylierungsmittel und verschiedener Methylierungsweisen in ihrer Wirkung auf Harnsäuren wurde versucht, Ber. **54**, 1690. Wesentlich ist, daß feste Salze von Harnsäuren durch Methylhalogenide oder Dimethylsulfat usw. vorwiegend an den Stellen 3 und 9 methyliert werden, während Dimethylsulfat in alkalischer Lösung das Methyl vorwiegend nach 1 und 7 führt. Eine weitere experimentelle Prüfung wäre erwünscht.

Von besonderem Interesse ist, daß Diazomethan in ätherischer Lösung auf die praktisch unlöslichen Harnsäuren recht leicht einwirkt und zu einheitlichen Produkten führt<sup>3)</sup>. Das Ergebnis ist: Diazomethan wirkt nicht ein auf die methylierten Harnsäuren: 3,9-; 1,3,9-; 3,7,9-. 8-Methoxyl-kaffein (I) entsteht aus: Harnsäure selbst, ferner aus den Methylharnsäuren: 1-; 3-; 7-; 1,3-; 1,7-; 3,7-; 1,3,7-. Und 1,7,9-Trimethyl-2-methoxyl-6,8-dioxy-purin (II) entsteht aus den Methylharnsäuren: 9-; 1,9-; 7,9-; 1,7,9-.



<sup>1)</sup> H. Biltz u. M. Heyn, Ann. Chem. **413**, 87, 98 (1916), Ber. **52**, 768, 798 (1919).

<sup>2)</sup> Entsprechende Versuche mit dem Monokaliumsalze dürften zu einer bequemen Darstellung von 9-Methylharnsäure führen.

<sup>3)</sup> H. Biltz u. F. Max, Ber. **53**, 2327 (1920).

Daraus ergeben sich folgende Regeln:

1. Diazomethan wirkt auf Harnsäuren nur dann ein, wenn mindestens eine der zwei Stellen 3 oder 9 nicht substituiert ist. Bei Besetzung dieser beiden Stellen unterbleibt eine Einwirkung, auch wenn an anderen Stickstoffatomen Wasserstoff vorhanden ist.

Diese Regel bezieht sich auf ein Diazomethan aus Nitroso-methylurethan; ob die konzentrierteren Diazomethan-Lösungen aus Nitroso-methylharnstoff [Fr. Arndt u. J. Amende, Ztschr. angew. Chem. **43**, 444 (1930)], und ob Zusatz eines Katalysators eine Methylierung veranlassen können, ist noch nicht geprüft, erscheint aber nicht unmöglich. In theoretischer Hinsicht würde das Bild dadurch nicht geändert.

2. Wenn Stelle 9 nicht alkyliert ist, wird unter Enolisierung  $9 \rightarrow 8$  das Enolhydroxyl an 8 methyliert; für sonst noch vorhandenen Wasserstoff tritt Methyl an den betreffenden Stickstoff. Es entsteht 8-Methoxyl-kaffein<sup>1)</sup>.

3. Wenn 9 besetzt, 3 aber frei ist, wird der an 3 stehende Wasserstoff unter Enolisierung am Hydroxyl an 2 durch Methyl ersetzt. Für sonst noch vorhandenen Wasserstoff tritt Methyl an Stickstoff. Es entsteht 2-Methoxyl-trimethyl-6,8-dioxy-purin<sup>2)</sup>.

Die Enolverbindungen lagern sich bei erhöhter Temperatur, z. B. 200°, in die N-Methyl-Verbindungen um. Entsprechendes ist bei stickstofffreien Enoläthern beobachtet worden<sup>3)</sup>.

Die Erklärung dieser Regeln findet sich der Hauptsache nach im vorstehenden Kapitel. Diazomethan bevorzugt für seine Einwirkung aciden Wasserstoff: somit bildet sich Methoxyl an 8 bei den an 9 nicht substituierten Harnsäuren (Regel 2); aber an 2, wenn in der Harnsäure die Stelle 9 besetzt, die Stelle 3 nicht besetzt ist (Regel 3). Sind 3 und 9 substituiert,

<sup>1)</sup> 1,3,7-Trimethylharnsäure geht über ihr Silbersalz mit Jodäthyl entsprechend in 8-Äthoxyl-kaffein über. E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 271 (1882).

<sup>2)</sup> Nur in Ausnahmefällen, wie bei 1,7,9-Trimethylharnsäure, Ber. **53**, 2335 (1920), entsteht als Nebenprodukt etwas N-Methyl-Verbindung, d. h. Tetramethyl-harnsäure. Der obigen Regel folgend, geht 9-Acetyl-harnsäure bei milder Einwirkung von Diazomethan in 1,7-Dimethyl-2-methoxyl-9-acetyl-6,8-dioxy-purin über, dies. Journ. [2] **140**, 224.

<sup>3)</sup> Fr. Arndt u. C. Martius, Ann. Chem. **499**, 247 (1932).

so wirkt Diazomethan auf 1 und 7 als auf Stellen geringster Acidität nicht ein (Regel 1).

Verständlich wird des weiteren die Tatsache, daß nicht gleichzeitig 2 Methoxyle an 8 und 2 entstehen. Durch Eintritt des ersten Methoxyls nach 8 wird der Fünfring aromatisiert, und die Doppelbindung 4,5 fixiert. Damit entfällt die Möglichkeit, durch Entstehen der Doppelbindung 2,3 eine Reihe konjugierter Doppelbindung zu verlängern. Und es fehlt der Grund zur Enolisierung  $3 \rightarrow 2$ . Genau gleich liegen die Verhältnisse bei den 8-Acetoxy-l-xanthenen, dies. Journ. [2] **134**, 310: auch bei ihnen entsteht mit Diazomethan kein Methoxyl an 2, sondern die in 7 und 1,7 methylierten Verbindungen liefern 8-Acetoxy-l-kaffein.

Für die Salze der Harnsäure ergibt sich: Unter dem Einfluß eines einwertigen Metallatoms tritt sicher das Enolproton von 8 aus; ein zweites Metallatom nimmt das Proton von 3, wodurch in mehr oder weniger hohem Grade Enotropie unter Entstehen der Doppelbindung 2, 3 eintritt. Über den Grad der Enotropie ist nichts Sicheres auszusagen.

Interessant ist die Erfahrung, daß die Methylierung durch Diazomethan nicht bei der Methoxyl-Bildung stehen bleibt, sondern daß sämtliche noch vorhandenen NH in  $\text{NCH}_3$  übergehen, so daß als Endprodukt der in 9 nicht methylierten Harnsäuren 8-Methoxyl-kaffein erhalten wird, als Endprodukt der an 9 methylierten, an 3 nicht methylierten Harnsäuren aber 1,7,9-Trimethyl-2-methoxyl-6,8-dioxy-purin. Ersteres ist leicht zu verstehen. Im 8-Methoxyl-xanthin bzw. in den entsprechenden Methylierungsprodukten methylierter Harnsäuren, in denen an 1 oder 3 oder 7 Methyle stehen können, ist — wie in Kap. 2 dargelegt wurde — Stelle 1 durch Fixierung der Doppelbindung 4,5 acidifiziert. Acidifiziert ist auch Stelle 7, da sie dem aromatischen Fünfringe zugehört; so wird — wie in Kap. 2 gezeigt wurde — Theophyllin aus dem gleichen Grunde verhältnismäßig leicht an  $\text{N}_7$  methyliert. Schließlich ist NH in 3 durch den positivierten  $\text{C}_2$  und wohl auch durch den aromatischen Nachbarn ausreichend acidifiziert, so daß Methylierung erfolgt. Weniger klar ist der Grund dafür, daß nach Methoxybildung an 2 die Stellen 1 und 7 für Diazomethan angreifbar werden. Von einer Besprechung verschiedener Möglichkeiten sei abgesehen. Vermutlich wirkt sich ein Streben nach Vollmethylierung, wie es auch sonst zutage tritt, aus.



Über die Methylierung äthylierter Harnsäuren mit Diazomethan liegen nur wenig Erfahrungen vor. Dabei fällt auf, daß Äthyle an den beiden Stellen 3 und 9 nicht den Eintritt von Alkyl an Stickstoff hindern. So reagiert 3,7,9-Triäthyl-harnsäure leicht mit Diazomethan oder Diazoäthan und liefert 1-Methyl-triäthyl-harnsäure oder Tetraäthyl-harnsäure<sup>1)</sup>. Auch blieb Methoxyl-bildung aus, trotz unbesetzter Stellen 3 oder 9; so nahm 3-Äthyl-harnsäure mit Diazomethan 3 Methyl an Stickstoff auf: es entstand 3-Äthyl-trimethyl-harnsäure und nicht ein alkyliertes 8-Methoxyl-xanthin<sup>2)</sup>. Die gemischt substituierte 1,3-Dimethyl-7-äthyl-harnsäure setzte sich mit Diazomethan zu einem Gemische von etwa  $\frac{2}{5}$  7-Äthyl-trimethyl-harnsäure und  $\frac{3}{5}$  1,3-Dimethyl-7-äthyl-8-methoxyl-xanthin um<sup>3)</sup>.

Diese Beispiele interessieren, weil sie zeigen, daß schon so geringe Änderungen der Umsetzungsbedingungen wie der Ersatz von Methyl durch Äthyl die Umsetzung anders leiten könnten. Äthyl vergrößert etwas die Acidifizierung und setzt die Enolisierungstendenz herab.

Über die Äthylierung methylierter Harnsäuren mit Diazoäthan liegen nur vereinzelte Beobachtungen vor. Diazoäthan scheint wie Diazomethan zu wirken. 1,7,9-Trimethyl-harnsäure lieferte 2-Äthoxyl-trimethyl-6,8-dioxy-purin<sup>4)</sup>. Bemerkenswert ist der Unterschied in der Haftfestigkeit von Äthyl und Methyl am Stickstoff der Harnsäuren. Methyl sitzt regelmäßig fest, während einige Erfahrungen vorliegen, nach denen Äthyl von Stelle 9 schon durch Abrauchen mit Salzsäure auf dem Wasserbade abgelöst werden kann, vgl. Ber. 57, 179, 182.

Über die Methylierung acetylierter Harnsäuren durch Diazomethan ist vor kurzem ausführlich berichtet worden<sup>5)</sup>. Die Ergebnisse wurden dort auf S. 317 zu einigen Regeln zusammengefaßt, und diese mit den Methylierungsregeln

<sup>1)</sup> H. Biltz u. K. Sedlatschek, Ber. 57, 181 (1924).

<sup>2)</sup> H. Biltz u. E. Peukert, Ber. 58, 2194 (1925).

<sup>3)</sup> H. Biltz u. F. Max, Ber. 53, 2336 (1920).

<sup>4)</sup> H. Biltz u. Fr. Max, Ber. 53, 2337 (1920).

<sup>5)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, dies. Journ. [2] 134, 310 (1932).

der acetylfreien Harnsäuren verglichen. Darauf sei verwiesen.

#### 4. Acetylierung von Harnsäuren

Über die Acetylierung von Harnsäuren durch kochendes Essigsäureanhydrid ist vor kurzem<sup>1)</sup> ausführlich und abschließend berichtet. Es ergab sich:

1. Acetylierung erfolgt nur im Glyoxalonringe; sie bleibt aus, wenn die Stellen 7 und 9 besetzt sind (7,9-; 1,7,9-; 3,7,9-).

2. Acetyl tritt nach 7, wenn 7 nicht besetzt ist (1-; 3-; 9-; 1,3-; 1,9-; 3,9-; 1,3,9-). Keine Acetylierung erfolgt bei 3,7- und 1,3,7-.

3. Bei besetzter Stelle 7, aber mit NH in 9 kann ein Acetyl an den Sauerstoff an 8 der 8-Oxy-xanthin-Formel treten. Aber nur, wenn an 3 kein Alkyl steht (7-; 1,7-, aber nicht bei 3,7-; 1,3,7-).

4. Im Einklange mit diesen Erfahrungen treten zwei Acetyle ein — das eine nach 7, das andere als Acetoxyl an 8 —, wenn die Stellen 3,7,9 frei sind (Harnsäure, 1-).

5. Ein Acetoxyl an Stelle 2 entsteht nicht.

Daß Acetyl die Stelle am N in 7 bevorzugt, ist verständlich. Sie ist die wenigst acide Stelle im ganzen Systeme. Interessant ist, daß die Harnsäuren in der 8-Oxy-xanthin-Formel reagieren können, wie sie es auch bei Methylierung mit Diazomethan tun, Kap. 3. Sehr bemerkenswert ist der Einfluß eines Alkyls an 3<sup>2)</sup> auf den Glyoxalonring, indem er seine Umlagerung zum Oxy-glyoxalin-Systeme, und das Entstehen eines Acetoxyls an 8 verhindert. Er zeigt sich bei den methylierten Harnsäuren 7-; 1,7-; 3,7-; 1,3,7-, von denen die ersten zwei — ebenso wie Harnsäure und 1-Methyl-harnsäure — ein Acetyl als Acetoxyl an 8 aufnehmen, die letzten zwei überhaupt nicht acetylierbar sind. Im Sinne einer räumlichen Betrachtungsweise könnte man sich den Einfluß eines Alkyls an 3 auf den Fünfring vielleicht verständlich machen: er weitet

<sup>1)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, dies. Journ. [2] 134, 310 (1932).

<sup>2)</sup> Erinntet sei daran, daß sich ganz allgemein von der 3-Methyl-harnsäure besonders wenig näherstehende Derivate ableiten. Auch ist die Dissoziationskonstante der 3-Methyl-harnsäure kleiner als die der anderen Monomethyl-harnsäuren, Ber. 54, 1687.

die Bindung 3,4, verengt 4,9 und weitet 8,9, vielleicht verstärkt unter dem Einflusse des Ringsystems, auf. Dadurch wird das Entstehen einer Doppelbindung 8,9, die eine Stellung der Verengung darstellen würde, erschwert; d. h. das Glyoxalon-System wird gegenüber einem Oxy-glyoxalin-System stabilisiert. Bei Methylierungen von Harnsäuren mit Diazomethan machte sich der Einfluß eines Methyls an 3 in entsprechender Weise nicht geltend.

Über die energische Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Harnsäure, 3-Methyl-harnsäure und 1,3-Dimethyl-harnsäure, wobei, wie die Chemiker von C. F. Boehringer und Söhne fanden, 8-Methyl-xanthine entstehen, vgl. eine Arbeit von Schmidt<sup>1)</sup>.

Auf einem Umwege wurde 9-Acetyl-harnsäure erhalten<sup>2)</sup>, nämlich aus 9-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure und Alkalimetalljodid. Entsprechend entstand eine 1-Methyl-9-acetyl-harnsäure<sup>3)</sup>. Das in diesen merkwürdigen Stoffen an acider Stelle stehende Acetyl sitzt lockerer als an 7.

Über die Umsetzung der acetylierten Harnsäuren mit Diazomethan vgl. dies. Journ. [2] 134, 310. Hier sei nur vermerkt, daß ein Acetyl an 7 nicht einem Methyl an 7 gleich zu setzen ist: es verhindert eine Aromatisierung des Fünfringes. Aus den 7-Acetyl-Verbindungen der Methylharnsäuren 3- und 1,3-, ferner aus den Diacetyl-Verbindungen von Harnsäure und 1-Methyl-harnsäure (7-Acetyl-8-acetoxyl-xanthin und seine 1-Methylverbindung) entsteht 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-harnsäure; Methylierung erfolgt dabei nur am Stickstoff. Diese Erfahrung zeigt erneut, daß die im vorhergehenden Kapitel behandelten Methylierungsregeln nur für Methylharnsäuren gelten; sie versagen, wenn die Harnsäure andere Substituenten, wie Äthyl (Kap. 3) oder Acetyl enthält. Dagegen wird eine Methoxyl-Bildung an 2 nicht durch ein an 7 stehendes Acetyl verhindert; die 7-Acetylverbindungen der Methylharnsäuren 9- und 1,9- liefern bei Einwirkung von Diazomethan 1,9-Dimethyl-7-acetyl-2-methoxyl-6,8-dioxy-purin.

---

<sup>1)</sup> Vgl. H. Biltz u. W. Schmidt, Ann. Chem. 431, 70 (1923).

<sup>2)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, dies. Journ. [2] 140, 222 (1934).

<sup>3)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, Ann. Chem. 515, 217 (1935).

### 5. Hydrolytische Aufspaltung von Harnsäuren durch Lauge

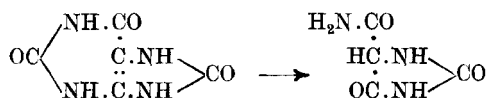
E. Fischer<sup>1)</sup> prüfte die meisten Harnsäuren (mit Ausnahme von 3-; 1,9-; 3,9-) durch Erhitzen mit n-Kalilauge auf 100° hinsichtlich ihrer Veränderung. Da die Erhitzungsdauer verschieden war (2—36 Stunden), sind die Prozentgehalte an umgesetzter Harnsäure nicht ohne weiteres vergleichbar. Die folgende Anordnung beruht auf Schätzungen.

Als recht beständig erwiesen sich: Harnsäure selbst; ferner die methylierten Harnsäuren 1-; 7-; 1,7-; 3,7-; 7,9-; ihnen reiht sich an (Gatewood): 9-Phenyl-; 7-Methyl-9-phenyl-; 1,7-Dimethyl-9-phenyl-.

Mittelstark spaltbar waren: 9-; 1,3,7-; 1,3-; 3,7,9-; 1,7,9-.

Stark spaltbar waren: 1,3,9-; 1,3,7,9-. Ferner (Gatewood): 1,3-Dimethyl-9-phenyl-; 1,3,7-Trimethyl-9-phenyl-.

Frl. Gatewood<sup>2)</sup> wies in einer Reihe von Fällen nach, daß dabei der Stickstoff aus 3 austritt, und substituierte Hydantoylamide entstehen. Das wird wohl stets der Fall sein.



Da 1,3,7,9- ganz besonders leicht zerfällt, und ihr sich die Trimethyl-harnsäuren, besonders 1,3,9- anschließen, folgerte E. Fischer, daß freie NH durch ihre Salzbildung mit Lauge die Aufspaltung erschweren. Von größerem Einflusse sei die Stellung der Methyle. Frl. Gatewood, Journ. Amer. chem. Soc. 47, 2181, zeigte aber unter Verwendung der Aciditätsmessungen von Li Herrmann-Klemm, daß Acidität und Beständigkeit der Lauge nicht parallel gehen. Es haben:

1,3,9- und 3,7,9- gleiche Acidität. Aber Abbau: 1,3,9- zu 82%,  
3,7,9- zu 37%;

1,3- und 3,7- gleiche Acidität. Aber Abbau: 1,3- zu 36%,  
3,7- zu 13%;

1,3- und 3,7,9- verschiedene Acidität und fast gleichen Abbau.

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ber. 31, 3266 (1898).

<sup>2)</sup> E. St. Gatewood, Journ. Americ. Chem. Soc. 45, 3056 (1923), 47, 2175, 2181 (1925).

Frl. Gatewood wies darauf hin, daß Alkyl in 1 die Hydrolyse begünstigt, in 7 sie verringert, wobei sie wohl an die verschiedene Hydrolyse von 1- und 7- und von 1,3,9- und 3,7,9-dachte.

Ein Vergleich der Versuchsergebnisse lehrt einen:

- A. starken stabilisierenden Einfluß von Alkyl in 7 (vgl. Kap.14): so in 7-; 1,7-; 3,7-; ferner: 1,3,7- ist beständiger als 1,3-; und 7,9- gegenüber 9-.
- B. die Hydrolyse fördernden Einfluß von Alkyl in 3 und vielleicht auch in 9: So in 1,3-; 3,7,9-, vielleicht auch in 1,3,7-; besonders in 1,3,9- und 1,3,7,9-.
- C. die Hydrolyse nur wenig fördernden Einfluß von Alkyl in 1: 1- gegenüber Harnsäure; 1,7- gegenüber 7-.

Ein Ausgleich der Einflüsse A und B zeigt sich bei 3,7-, wobei A überwiegt. Ein Zusammenwirken von A und C zeigt ein Vergleich von 3,7,9- und 1,3,9-. In beiden fördert 3,9 die Hydrolyse; aber in 3,7,9- wird sie durch 7 herabgedrückt, in 1,3,9- fällt diese stabilisierende Wirkung fort, und wird die Hydrolyse durch Alkylierung an 1 gefördert.

Es scheint die Regel zu bestehen, daß die Neigung zur Hydrolyse um so stärker ist, je mehr acide Stellen (E. Fischer) und je acidere Stellen ( $9 > 3 > 1 > 7$ ) durch Alkyl besetzt sind.

Die eben skizzierte Beeinflussung der Aufspaltbarkeit durch Alkyle gilt sicher nur in großer Linie. Die Messungen erfolgten, wie gesagt, nicht unter gleichen Bedingungen; die Versuchsdauer war verschieden. Man darf ihnen nicht zu viel entnehmen; auch deshalb nicht, weil nicht einmal der Ort der Aufspaltung sicher bekannt ist; in Betracht kommen die Bindungen 3,4-, 2,3- und vielleicht auch 1,2-<sup>1)</sup>. Das erschwert das Erkennen des Grundes.

## 6. Oxydation von Harnsäure

Über die viel behandelte Oxydation von Harnsäure sind in neuerer Zeit zwei ausführliche Arbeiten erschienen, die den Mechanismus der Umsetzungen im wesentlichen aufgeklärt haben<sup>2)</sup>. Auf diese sei verwiesen, zumal sie die reiche frühere

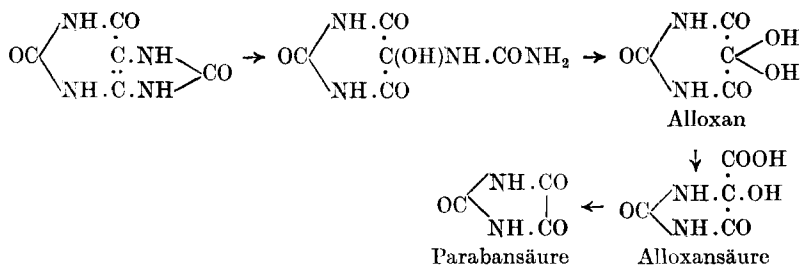
<sup>1)</sup> An 1,2 spaltet Kaffein mit Laugen auf. H. Biltz u. H. Rakett, Ber. 61, 1409 (1928).

<sup>2)</sup> H. Biltz u. H. Schauder, dies. Journ. [2] 106, 108 (1923); H. Biltz u. G. Schiemann, dies. Journ. [2] 113, 77 (1926).

Literatur berücksichtigen. Hier seien nur die Hauptpunkte zusammengefaßt.

Wesentlich für den Verlauf der Umsetzung ist die Reaktion des Mediums. Es ergaben sich die folgenden Anschauungen:

1. In mineralsauerem Medium bildet sich unter Mitwirken von Wasser 5-Oxy-pseudoharnsäure. Diese zerfällt in Harnstoff und Alloxan. Alloxan kann schließlich bei energischer Reaktionsführung über Alloxansäure<sup>1)</sup> in Parabansäure übergehen.



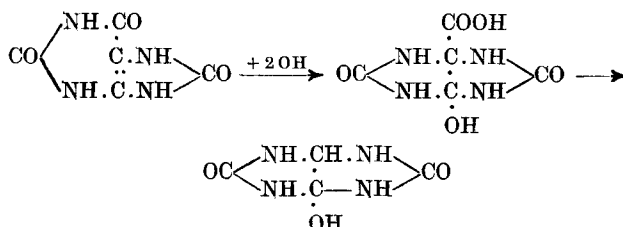
Nach Entdeckung der Harnsäureglykole lag es nahe, sie als Zwischenprodukte zwischen Harnsäure und Alloxan anzunehmen. Experimental-Untersuchungen lehrten, daß das nicht der Fall ist<sup>2)</sup>.

2. In alkalischem oder schwach sauerem Medium (essigsauerem oder kohlensauerem) wird Harnsäure mit einem Atom Sauerstoff unter „Austausch-Umlagerung“ zu Oxy-acetylendiurein-carbonsäure<sup>3)</sup> oxydiert. Diese verliert beim Ansäuern mit stärkeren Säuren Kohlendioxyd und geht in Oxy-acetylendiurein über:

<sup>1)</sup> H. Biltz, M. Heyn u. M. Bergius, Ann. Chem. **413**, 68 (1916).

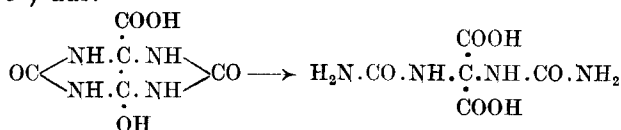
<sup>2)</sup> H. Biltz u. H. Schauder, dies. Journ. [2] **106**, 112, 162 (1923).

<sup>3)</sup> R. Behrend, Ann. Chem. **333**, 144 (1904); H. Biltz u. F. Max, Ber. **54**, 2451 (1921). Über frühere Versuche, Oxy-acetylendiurein-carbonsäure als Salz zu fällen, vgl. H. Biltz u. G. Schiemann, dies. Journ. [2] **113**, 84 (1926). Erfolgreicher waren W. Schuler u. W. Reindel, Ztschr. physiol. Chem. **208**, 248 (1932); sie konnten sie als Silbersalz fällen und aus diesem, was besonders überzeugend ist, sowohl Allantoin als auch Uroxansäure gewinnen. Das wurde hier von Herrn Dr. K. R. Jacobi bestätigt; vgl. dies. Journ. [2] **141**, 250 Anm. (1934).



Von diesen beiden Stoffen leiten sich die Produkte ab, die bei der weiteren Verarbeitung der Lösung gefaßt werden können.

I. A. Oxy-acetylendiurein-carbonsäure spaltet beim Erhitzen mit der stark alkalisch gemachten Lösung zu Uroxansäure<sup>1)</sup> auf:

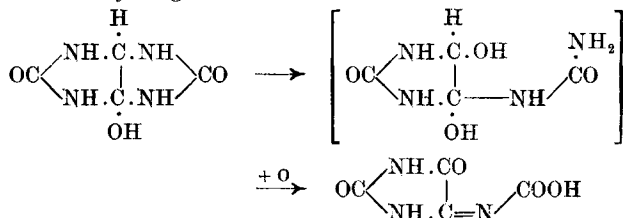


B. Oxy-acetylendiurein-carbonsäure geht beim Einengen der mit Essigsäure angesäuerten Lösung in Allantoin über. Der Verlauf der Umsetzung ist in Kap. 9 ausführlich behandelt.

II. Bei den folgenden Umsetzungen entsteht bei weiterer Oxydation des Oxy-acetylendiureins das Endprodukt:

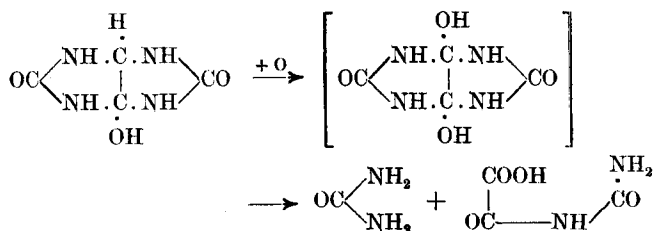
A. Oxonsäure (= Allantoxansäure), dies. Journ. [2] **106**, 110; vgl. auch Ber. **53**, 1972.

Gegen dort ist die Formulierung hier etwas geändert, indem die Aufspaltungsstelle neben dem aus Oxy-acetylen-diurein-carbonsäure austretenden Carboxyl angesetzt worden ist; wie bei Allantoin.

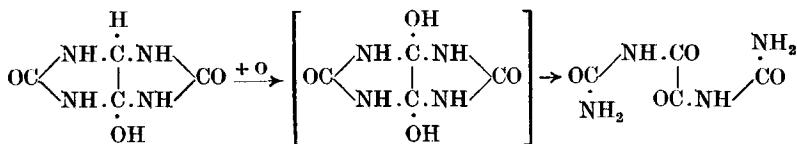


B. Oxalursäure, dies. Journ. [2] **106**, 118. Die Abbauten A und B könnten im mittleren Teile gleich verlaufen.

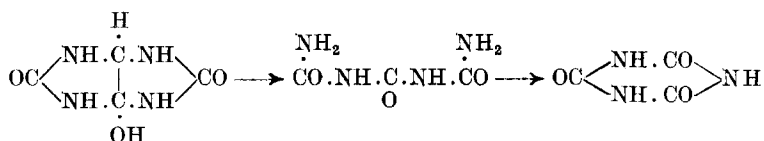
<sup>1)</sup> H. Biltz u. R. Robl, Ber. **53**, 1950, 1964 (1920); H. Biltz u. H. Schauder, dies. Journ. [2] **106**, 109, 110 (1923).



C. Oxalyl-diurein, dies. Journ. [2] **106**, 119.



D. Bei Oxydation von Harnsäure in alkalischer Lösung oder in wässriger Aufschwemmung mit Wasserstoffsuperoxyd entsteht Carbonyldiharnstoff, und als Nebenprodukt Cyanursäure<sup>1)</sup>; wohl nach folgendem Schema, Dies. Journ. [2] **106**, 113:



Daß und wie Cyanursäure aus Allantoin bei Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd unter „Austausch-Umlagerung“ entstehen kann, wurde früher gezeigt<sup>2)</sup>.

Durch Aufspaltung des einen Ringes der Oxy-acetylen-diurein-carbonsäure würde die isomere Allantoin-5-carbonsäure entstehen. Beschrieben sind neuerdings einige Derivate der Allantoin-5-carbonsäure, nämlich 3-Methyl-1-acetyl-allantoin-5-carbonsäure-Methylester und das entsprechende Amid, die beim Abbau von 3-Methyl-1-acetylspirodihydantoin erhalten wurden<sup>3)</sup>; und das durch Aufbau erhaltenen 3,6,8-Trimethyl- bzw. 3,6-Dimethyl-8-phenyl-allantoin-carbonsäure-methylamid<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> A. Schittenhelm u. K. Wiener, C. 1909, II, 1322; H. Biltz u. H. Schauder, dies. Journ. [2] **106**, 138 (1923).

<sup>2)</sup> H. Biltz u. G. Schiemann, dies. Journ. **113**, 90—92 (1926).

<sup>3)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, dies. Journ. [2] **141**, 255, 259 (1934).

<sup>4)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, Ber. **64**, 1023—1024 (1931).



Das Versuchsmaterial über Oxydation methylierter Harnsäuren ist weniger ausgedehnt. Es zeigt aber, daß sie sich im allgemeinen ebenso wie die Harnsäure selbst verhalten. Daß viele Harnsäuren in mineralsauerem Medium zu den entsprechenden Alloxanen abgebaut werden, ist bekannt, und war für die Aufklärung ihrer Konstitution wichtig. In Gegenwart von Alkalien oder Essigsäure wurden 1,3-, 3,7-Dimethyl-harnsäure<sup>1)</sup> und 1,3,7-Trimethyl-harnsäure<sup>2)</sup> oxydiert. Die erhaltenen Produkte stehen mit der Auffassung im Einklange, daß der Weg der Umsetzungen der gleiche wie bei der Harnsäure selbst ist.

### Abschnitt B. Harnsäureglykole und ihre Äther

Im folgenden Abschnitte konnte die Elektronenlehre nur in Ausnahmefällen zur Erklärung des Verhaltens der Stoffe herangezogen werden. Statt dessen ließ sich das ausgedehnte Erfahrungsmaterial recht vollkommen mit Verwendung einiger empirischer Regeln beschreiben. Diese Regeln sind in den einzelnen Kapiteln herausgearbeitet und in einigen Kapiteln (7a, 7c, 14) zusammengefaßt; eine theoretische Begründung fehlt.

### 7. Harnsäureglykole

Das erste Harnsäureglykol liegt in Mulders „Alluransäure“<sup>3)</sup> vor, die aus Alloxan und Harnstoff synthetisch erhalten wurde. Ihr folgten E. Fischers „Oxy-7,9-dimethyl-harnsäure“<sup>4)</sup> und Clemms „Oxy-3,7-dimethyl-harnsäure“<sup>5)</sup>. Als Harnsäureglykole wurden diese Stoffe erst später erkannt<sup>6)</sup>; bewiesen wurde diese Auffassung durch die Analogie zu den Glykolen des 4,5-Diphenyl-glyoxalons, ferner durch Abbau und Synthese.

Die wichtigsten Wege zur Gewinnung von Harnsäureglykolen sind: Oxydation einiger Harnsäuren, Umsetzung

<sup>1)</sup> H. Biltz u. H. Schauder, dies. Journ. [2] 106, 120, 155, 158 (1923).

<sup>2)</sup> H. Biltz, Ber. 44, 299 (1911).

<sup>3)</sup> E. Mulder, Ber. 6, 1012 (1873).

<sup>4)</sup> E. Fischer, Ber. 17, 1781 (1884).

<sup>5)</sup> H. Clemm, Ber. 31, 1450 (1898).

<sup>6)</sup> H. Biltz, Ann. Chem. 368, 172 (1909); Ber. 45. 1677 (1912).

einiger Chloriso- oder Chlorpseudo-harnsäuren <sup>1)</sup> mit Wasser, schließlich die Synthese aus Alloxanen und Harnstoffen.

Die Harnsäureglykole krystallisieren gut aus Wasser. Die Schmelzpunkte liegen ziemlich hoch, meist 180—200°. Dabei findet starke Zersetzung statt, öfter Verfärbungen zu gelb, bräunlich, rötlich. Nur 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol schmilzt niedriger, womit zusammenhängt, daß eine Zersetzung dabei fast völlig ausbleibt.

In den Harnsäureglykolen ist das an 5 stehende Hydroxyl durch Alkylierungsmittel nachweisbar. Dabei entstehen Harnsäureglykol-halbbäther, vgl. Kap. 19. Gleiches war bei dem an 4 stehenden Hydroxyl nicht möglich, so daß gelegentlich an seiner Existenz gezweifelt wurde. Erst in neuester Zeit wurde durch ein Studium der Acetylierung (Kap. 13) nachgewiesen, daß die Harnsäureglykole in der Tat zwei Hydroxyle enthalten. Für das Harnsäureglykol selbst war gleiches schon früher <sup>2)</sup> aus seiner Gewinnung aus 4-Oxy-5-amino-dihydroharnsäure und salpetriger Säure geschlossen worden.

Es gelang nicht, die Harnsäureglykole zu den zugehörigen Harnsäuren zu reduzieren.

Über eine Spannung im Sechsringe, die zu Aufspaltungen führen kann, ist in Kap. 7c gehandelt.

Bekannt sind 10 Harnsäureglykole, darunter 3 äthylierte: Harnsäureglykol Schmp. Halbhydrat 165—168° (Zers.)<sup>3)</sup>, Anhydrid 203—205° (Zers.).

Synthetisch aus Alloxan und Harnstoff, Ber. **45**, 1677; **47**, 459 (Darstellung).

Aus 5-Oxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 31.

Aus 4-Oxy-5-amino-dihydroharnsäure + HNO<sub>2</sub>, Ann. Chem. **448**, 136.

9- Schmp. 208—209° (Zers.); mäßig beständig.

Synthetisch aus Alloxan und Methyl-harnstoff, Ber. **43**, 1516 (Darstellung); Ber. **45**, 1666.

<sup>1)</sup> Daß ein 1-Methyl-harnsäureglykol, dessen Entstehen aus 1-Methyl-5-chlor-pseudo-harnsäure und Wasser [Ann. Chem. **413**, 134 (1916)] möglich zu sein schien, nicht existiert, wurde Ann. Chem. **423**, 288 (1921) gezeigt.

<sup>2)</sup> H. Biltz u. W. Klemm, Ann. Chem. **448**, 136 (1926).

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte: am kurzen Thermometer.

- Aus 9-Methyl-chlor-pseudoharnsäure und Wasser, Ann. Chem. **413**, 91.
- 1,3- Schmp. 183° (Zers.); mäßig beständig.  
Synthetisch, Ann. Chem. **404**, 134.  
Aus 1,3-Dimethyl-chlor-isoharnsäure und Wasser, Ann. Chem. **413**, 161.  
Aus 1,3-Dimethyl-7-acetyl-chlor-isoharnsäure und Wasser, Ann. Chem. **515**, 230.  
Aus 1,3-Dimethyl-chlor-pseudoharnsäure mit Wasser, Ann. Chem. **413**, 174.  
Aus Theophyllin, Wasser und Chlor, Ann. Chem. **404**, 132.
- 3,7- Schmp. 203° (Zers.); gut beständig.  
Synthetisch, neben Iso-apokaffein, Ann. Chem. **423**, 290.  
Oxydation von 3,7-Dimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **406**, 31.  
Aus Chloriso-, Ann. Chem. **406**, 31, oder Dichlorid, Ann. Chem. **406**, 53, mit Wasser.  
Aus der Oxy-dihydro-, Wasser und Chlor, Ann. Chem. **406**, 57.  
Aus dem Halbäther mit starker Schwefelsäure, Ann. Chem. **404**, 48.  
Oxydation von Theobromin. Dabei erfolgt zunächst Spaltung zu Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff und weiterhin Synthese. Neben Iso-apokaffein, Ber. **31**, 1450; **44**, 1524; **64**, 1016.
- 3,9- Schmp. 198—199° (Zers.); recht beständig.  
Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure, Wasser und Chlor oder Brom, Ann. Chem. **423**, 274/6; Ber. **64**, 765.
- 7,9- Schmp. 185° (Zers. und Rötung); gut beständig.  
Synthetisch, Ber. **43**, 1514; Ann. Chem. **432**, 148; dies. Journ. [2] **141**, 229, Anm. 3 (Darstellung).  
Oxydation von 7,9-Dimethyl-harnsäure, Ber. **17**, 1781; Ann. Chem. **423**, 167.  
Aus den Halbäthern mit starker Schwefelsäure, Ann. Chem. **423**, 171, 172.
- 3,7,9- Schmp. 200—201° (Zers.); gut beständig.  
Aus 3,7,9-Trimethyl-harnsäure, Wasser und Chlor, Ann. Chem. **413**, 191.  
Aus 3,7-Glykol durch Methylieren, Ann. Chem. **413**, 190.

Aus dem Halbüther mit starker Schwefelsäure, Ann. Chem. **413**, 193.

Aus 3,7,9-Trimethyl-4-oxy-dihydroharnsäure, Wasser und Chlor, Ann. Chem. **413**, 196.

9-Äthyl- Schmp. 198—200° (Zers.).

Synthetisch, Ber. **43**, 1518 (Darstellung).

7-Äthyl-9-methyl- Schmp. 240° (Zers.).

Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **426**, 281.

7,9-Diäthyl- Schmp. 112—114°, ohne wesentliche Zers.

Synthetisch, Ber. **43**, 1517 (Darstellung).

Bekannt sind die Glykole: Harnsäure; 9-; 1,3-; 3,7-; 3,9-; 7,9-; 3,7,9-. Es fehlen die Glykole: 1-; 3-; 7-; 1,7-; 1,9-; 1,3,7-; 1,3,9-; 1,7,9-; 1,3,7,9-.

Unmittelbar aus den Harnsäuren entstehen durch Oxydation die methylierten Harnsäureglykole 3,7-; 3,9-; 7,9-; 3,7,9-; 7-Äthyl-9-methyl-; und wohl auch 1,3-. Aus 7-Methylharnsäure bildet sich dabei nach Spaltung synthetisch das 9-Methylharnsäureglykol.

Rein statistisch ergibt sich, daß für die Glykolbildung Alkyl an Stelle 1 ungünstig wirkt. Von den 9 Harnsäuren, von denen kein Glykol bekannt ist, tragen 7 ein Methyl an 1. Von sämtlichen Harnsäureglykolen ist nur eines an Stellung 1 methyliert; und bei ihm befindet sich ein zweites Methyl an 3, wodurch im Sechsringe eigenartige Verhältnisse geschaffen werden. Bekannt sind die Glykole 3,7- und 3,7,9-, nicht aber die Glykole 1,7- und 1,7,9-. Günstig für die Glykolbildung sind Alkyle an 3 und 9. Vom Harnsäureglykol selbst abgesehen sind alle 8 Harnsäureglykole an 3 oder 9 alkyliert; besonders förderlich ist gleichzeitige Alkylierung an den Stickstoffen neben den beiden Stellen 4 und 5; so bei 3,7-; 7,9-; 3,7,9-, die sich als besonders haltbare Glykole erwiesen. Im Einklange mit diesen Ausführungen steht, daß nur ein Trimethylharnsäureglykol bekannt ist, nämlich das an 1 nicht methylierte; und nicht das Glykol der Tetramethylharnsäure. Unter den Bedingungen einer Glykolbildung erfolgen hier Abbauten.

## Theoretisches

Diese Verhältnisse könnten zum Teil unter der Annahme beschrieben werden, daß Alkylierung am Stickstoff neben diesem aufweitet, und Platz für Hydroxyl schafft (Glykole von 3,7-; 7,9- und 3,7,9-), und daß solche Aufweitungen durch eine Art Induktion alternierend fortgeleitet werden können. (Glykole von 3,9- und auch 1,3-). Bei Harnsäure und 9-Methyl-harnsäure würde diese Anschauung versagen. Es scheint möglich, daß solche raumchemischen Einflüsse mitwirken.

Von besonderem Interesse ist die statistisch abgeleitete Erfahrung, daß die Glykolbildung durch ein Methyl an 1 gestört wird. Im folgenden Kapitel 7a ist gezeigt, daß es sich um eine allgemeine Gesetzmäßigkeit handelt, nach der ein Methyl an 1 eine Hydroxylbildung an der Parastellung 4 erschwert und umgekehrt. Diese Beeinflussung sei als „Parawirkung“ bezeichnet.

Von Interesse ist ferner der Einfluß von Alkylen an den Stellen 4,5 benachbarten Stickstoff-Atomen. Er tritt bei den Harnsäureglykolen zuerst entgegen, zeigt sich aber ganz allgemein bei Anlagerungen an die Doppelbindung 4,5, wofür die Zusammenstellung in Kap. 24 reichlich Belege gibt. Während Harnsäureglykol und die methylierten Glykole 9- und 1,3- einen mäßigen Grad von Beständigkeit aufweisen, ist das Glykol 3,9- ziemlich, und sind die Glykole 3,7-; 7,9- und 3,7,9- gut beständig. Somit stabilisieren zwei Alkyle neben  $C_4$ ; aber in viel höherem Grade eine Nachbarschaft von Alkylen neben den beiden Kohlenstoffen  $C_4$  und  $C_5$ .

Es gelang nicht, diese Gesetzmäßigkeit theoretisch ausreichend zu begründen. Es muß festgestellt werden, daß die Elektronentheorie zur Klärung der Harnsäureglykole und ihrer Äther keine wesentliche Förderung gebracht hat. Einige Beziehungen wären mit ihr zu erklären, bei anderen versagt sie.

Salzbildung. Das System der Harnsäure wird durch Eintritt der zwei Hydroxyle stärker sauer, Ber. **45**, 1674. Mit Ammoniak bilden die Harnsäureglykole Mono-ammonium-Salze; auch ein Kaliumsalz ist beschrieben, Ann. Chem. **448**, 144. Welcher Wasserstoff dabei durch Ammonium oder Kalium ersetzt ist, konnte nicht festgestellt werden. Methylierungen von Harnsäureglykolen mit Diazomethan ergaben als aktive Stellen: das Hydroxyl an 5 und NH in 9, Ber. **53**, 2341; die dortigen Feststellungen sind später bestätigt worden durch die Herren

Slotta, Lachmann und Frl. Loewe. Zur Salzbildung wird die Acidität des Hydroxyls an 5 nicht ausreichen. Die Methylierbarkeit des Hydroxyls an 5 beruht auf anderer Grundlage, vgl. Kap. 19. Somit bliebe 9 als acide Stelle. Aber auch 9-Methyl-harnsäureglykol gibt ein Ammoniumsalz. Wie gesagt: hier ist noch nicht klar zu sehen.

Anderes ergab ein Studium der Silbersalze<sup>1)</sup>. Regelmäßig traten 2 Atome Silber ein. Welchen Wasserstoff sie ersetzen, ließ sich durch Umsetzung mit Jodmethyl erkennen. Durch die dabei entstehenden Abbauprodukte wurde festgestellt, daß es vornehmlich die an 1 und 9 befindlichen sind; das Hydroxyl an 5 veranlaßt keine Silbersalz-Bildung. Wenn 1 alkyliert ist, kann das zweite Silber nach 7, wenn 9 alkyliert ist, nach 3 treten.

Die Silberatome treten an Stelle der Wasserstoffe:

bei Harnsäureglykol	von Stelle 1 und 9
„ 3,7-Harnsäureglykol	„ „ 1 „ 9
„ 1,3-Harnsäureglykol	„ „ 7 „ 9
„ 9-Harnsäureglykol	„ „ 1 „ 3

Von 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol wurde kein Silbersalz erhalten.

Von einer theoretischen Begründung dieser Verhältnisse muß abgesehen werden. Daß Silber den Stickstoff bevorzugt, ist nach sonstigen Erfahrungen verständlich. Auffallend ist die sonst nicht zutage tretende Salzbildung mit den Wasserstoffen von 1 und 7. Silbersalze sind eben etwas Abnormes.

### Synthese von Harnsäureglykolen aus Alloxanen und Harnstoffen

Bekannt sind folgende Beispiele:

Harnsäureglykol	Aus Alloxan und Harnstoff, Ber. <b>45</b> , 1679; <b>47</b> , 459.
9-Glykol	Aus Alloxan und Methyl-harnstoff, Ber. <b>43</b> , 1516.
1,3-Glykol	Aus Dimethyl-alloxan und Harnstoff, Ann. Chem. <b>404</b> , 134.
3,7-Glykol	Aus Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff (neben Iso-apokaffein), Ann. Chem. <b>423</b> , 290; bestätigt durch Frl. Dr. Loewe,

<sup>1)</sup> H. Biltz u. M. Heyn, Ber. **45**, 1675 (1912).

1933, bei Verwendung von reinem Methyl-alloxan.

7,9-Glykol      Aus Alloxan und Dimethyl-harnstoff, Ber. **43**, 1514; Ann. Chem. **432**, 148.

9-Äthyl-glykol      Aus Alloxan und Äthyl-harnstoff, Ber. **43**, 1518.

7,9-Diäthyl-glykol      Aus Alloxan und Diäthyl-harnstoff, Ber. **43**, 1517.

Nicht beobachtet wurden dabei die Glykole: 7-; 1,7-; 1,9-; 3,9-.

Die Synthesen werden in der Weise verlaufen, daß der Harnstoff zunächst mit der bekanntlich reaktionsfähigen Stelle 5 des Alloxans reagiert, so daß 5-Oxy-pseudoharnsäuren entstehen; diese schließen dann zum Glykol zusammen. Daß die 5-Oxy-pseudoharnsäure selbst das genau unter den Bedingungen der Harnsäureglykol-Synthese tut, wurde nachgewiesen<sup>1)</sup>.

Die Neigung des Alloxanhydrats, sich mit Harnstoffen umzusetzen, ist verständlich. Die starke Zwangslage des Alloxans (doppelt gebundener Sauerstoff an stark negativiertem C<sub>5</sub>) ist im Alloxanhydrat zwar gemildert (zwei OH an C<sub>5</sub>), kann aber noch weiter herabgesetzt werden durch Ersatz des einen negativen Hydroxyls durch den verhältnismäßig neutralen Harnstoffrest.

Daß bei der Synthese des 3,7-Dimethyl-harnsäureglykols das Methyl des Methyl-alloxans nach 3 geht, entspricht völlig der analogen Bildung von 3-Methyl-harnsäureglykol-halbbäthern aus 1-Methyl-5-alkoxyl-pseudoharnsäuren, Kap. 28.

Monoalkyl-harnstoffe reagieren nach den vorliegenden Erfahrungen vorzugsweise mit dem alkylfreien Ende. Dabei kommen wohl räumliche Verhältnisse in Betracht: das NH<sub>2</sub> des Methyl-harnstoffes ist räumlich weniger behindert als das NHCH<sub>3</sub>. Räumlich erklärt sich wohl auch, daß symmetrischer Diphenyl-harnstoff, Ann. Chem. **423**, 292, auf Alloxan überhaupt nicht einwirkt. Ein umgekehrtes Reagieren ist erschwert. Daß es nicht ausgeschlossen ist, zeigt die Bildung von 3,7-Di-

<sup>1)</sup> H. Biltz u. M. Heyn, Ann. Chem. **413**, 31 (1916).

methyl-harnsäureglykol aus Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff; doch kann dieser Eingriff auch normal verlaufen, wie Bildung des als Nebenprodukt entstehenden Iso-apokaffeins lehrt, wobei die Methyle an die Stellen 1 und 9 der Harnsäurezählung treten.

#### Anhang: 4-Oxy-5-amino-dihydroharnsäure.

Der Stoff steht zur Zeit vereinzelt. Er bildet sich beim Lösen von 5-Amino-pseudo-harnsäure in Ammoniak-Lösung und scheidet sich nach dem Ansäuern ab, Ann. Chem. **413**, 36; **448**, 134ff. Er geht bei Ersatz des  $\text{NH}_2$  mittels salpetriger Säure durch OH in Harnsäureglykol über. Sehr leicht erleidet er unter verschiedenartigen Einflüssen Austausch-Umlagerung zu Spirodihydantoin. Er wirkt starken Säuren gegenüber als 1-säurige Base; und Basen gegenüber als 1- oder 2-basische Säure. Dabei wirken die an 1 und 9 stehenden Wasserstoffe acid, weil das Silbersalz mit Jodmethyl in 3,7-Dimethyl-spirodihydantoin übergeht. Also entsprechend zum Harnsäureglykol.

#### 7a. Parawirkung im Sechsringe

Der im vorhergehenden Kapitel beschriebene hindernde Einfluß eines an 1 stehenden Methyls auf die Möglichkeit einer Harnsäureglykol-Bildung hat allgemeinere Bedeutung. Es hat sich gezeigt, daß sich dieser Einfluß eindeutig auf die Para-Stellung  $\text{C}_4$  auswirkt, dergestalt, daß ein Methyl an 1 und ein Hydroxyl an 4 sich gegenseitig stören. Die gleiche Hinderung, die ein Methyl an 1 bei den Glykolen ausübt, zeigt sich auch bei den Harnsäureglykol-Halbäthern, worüber in Kap. 10 und auch in Kap. 8b ausführlich gehandelt ist. Auch sei darauf hingewiesen, daß keine 4-Oxy-dihydroharnsäure, Kap. 11, mit einem Methyl an 1 bekannt ist, und Versuche zu ihrer Gewinnung scheiterten. Bei Umsetzungen, bei denen an 1 methylierte Harnsäuren ein Hydroxyl an 4 aufnehmen könnten, erfolgen Ausweich-Reaktionen, so Aufspaltungen neben  $\text{C}_4$ . Beispiele dafür finden sich in Kap. 30 in dem Abschnitte über die Bildung von Kaffoliden aus Chlorisoharnsäuren und Wasser; und in Kap. 15 in dem Abschnitte über die Verseifung von Volläthern zu 5-Alkoxy-pseudo-



harnsäuren oder Kaffoliden. Umgekehrt lassen sich Harnsäureglykole, Halbäther und 4-Oxy-dihydroharnsäuren durch Diazomethan nicht an Stelle 1 methylieren, Kap. 19. Dagegen tritt eine solche störende Parawirkung nicht zutage, wenn an 4 ein Methoxyl steht. Im Gegenteil: der Typus der Harnsäureglykol-volläther wird begünstigt durch ein Methyl an 1, Kap. 8; und Volläther, die an 1 kein Methyl tragen, werden durch Diazomethan an 1 methyliert, Kap. 19.

Der störende Einfluß eines an 1 befindlichen Methyls wird ganz allgemein ausgeglichen, wenn auch Stelle 3 methyliert ist. So gibt es ein Glykol der 1,3-Dimethyl-harnsäure und einen Halbäther der 1,3,9-Trimethyl-harnsäure. In der 1,3,7-Reihe allerdings fehlen Glykol und Halbäther, während der Volläther besonders gut beständig ist.

Elektrochemisch diesen interessanten Beziehungen nachzugehen, bereitet Schwierigkeiten. Alkyl an  $N_1$  schwächt dessen negative Natur und könnte durch Induktion auf beiden Seiten des Sechsrings negativierend auf  $C_4$  wirken. Der Induktionsweg ist zwar weit und führt nicht über Doppelbindungen, könnte aber durch seine Zweiseitigkeit von Einfluß sein. Dann wäre zu verstehen, daß diese Negativierung von  $C_4$  die Aufnahme eines Hydroxyls verhindert. Ein solcher Einfluß wäre anscheinend nicht unbedeutend, da er durch Negativierung von  $C_5$  (Alkyl an 7) nicht ausgeglichen wird. (Glykol 1,7- fehlt); verstärkt wird er durch Alkyl an 9, das in gleichem Sinne wirkt (Glykol 1,9- fehlt). Nicht verständlich wird aber der eine Methylierung von  $N_1$  durch Diazomethan störende Einfluß von seiten eines an  $C_4$  stehenden Hydroxyls; ein solches sollte  $N_1$  negativieren und den an ihm stehenden Wasserstoff acidifizieren, also methylierbar machen.

Der Einfluß einer Parawirkung wurde zuerst 1920 erkannt, vgl. Ber. 53, 2333; erst in neuerer Zeit stellte sich seine große Bedeutung heraus. Es sei ausdrücklich festgestellt, daß es sich im vorstehenden um eine empirische Regel handelt; eine wirkliche Erklärung fehlt zur Zeit.

## 7b. Aufspaltung der Harnsäureglykole zu 5-Oxy-hydantoyl-harnstoffen

Der erste 5-Oxy-hydantoyl-harnstoff wurde von Clemm<sup>1)</sup> aus 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol durch Erhitzen mit Wasser auf 100° erhalten. Für dieses Isomere des 3,7-Di-

<sup>1)</sup> H. Clemm, Ber. 31, 1451 (1898).

methyl-harnsäureglykols war aus seiner Spaltung durch Bariumhydroxyd in Mesoxalsäure und Methylharnstoff, die ebenso wie beim 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol verlief, eine Formel nicht abzuleiten. Eine Aufklärung der Isomerie und eine Formel<sup>1)</sup> ergab sich, als die Harnsäureglykole 1910 in ihrem Aufbaue erkannt waren, und bei mehreren von ihnen eine gleiche Isomerisierung gefunden wurde. Der weitere Abbau lehrte, daß bei der Isomerisierung eine Öffnung des Sechsrings an der Bindung 3,4 erfolgt war. Eine analoge Aufspaltung erfährt 9-Methyl-harnsäureglykol und 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure, doch schließt sich ein Abbau an, Kap. 15.

Bekannt sind vier Oxyhydantoyl-harnstoffe:

5-Oxy-hydantoyl-harnstoff. Aus Harnsäureglykol durch Erhitzen mit Wasser, Ber. **45**, 1680. Amorph. Schmp. 204 bis 205° (Zers.) [?]. Das beschriebene Präparat war zweifellos nicht rein.

1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-9-methyl-harnstoff. Aus 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol durch Erhitzen mit Wasser, Ber. **31**, 1451; **44**, 1529<sup>2)</sup>. Unvollständig und langsam bei Zimmertemperatur mit Methylalkohol und Pyridin, Ann. Chem. **432**, 176. Schmp. 203—204° (Zers.).

1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoyl-harnstoff. Aus 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol durch Erhitzen mit Eisessig oder Wasser, Ber. **43**, 1591. Oder bei Zimmertemperatur mit Methylalkohol und Pyridin, Ann. Chem. **432**, 171. Schmp. 216° (Zers.).

1,3-Diäthyl-5-oxy-hydantoyl-harnstoff. Aus 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol durch Erhitzen für sich oder mit verschiedenen Lösungsmitteln (Eisessig, Alkohol) auf 100°, Ber. **44**, 1512. Unvollständig bei Zimmertemperatur mit Methylalkohol und Pyridin, Ann. Chem. **432**, 165. Schmelzpunkt 144—145° (beginnende Zers.).

---

<sup>1)</sup> H. Biltz, Ber. **43**, 1590 (1910).

<sup>2)</sup> Bei längerem Kochen schließt sich ein Abbau an: Methylamin entweicht, und 1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid war zu fassen, Ber. **54**, 2472.

Eine Isomerisierung zu Oxy-hydantoyl-harnstoffen ist bis jetzt beobachtet beim Harnsäureglykol selbst (?) und bei den Glykolen mit Alkylen an 3,7 und 7,9.

Die Umsetzung erklärt sich durch eine Spannung im Sechsringe. Hierüber ist im folgenden Kap. 7c berichtet. Soweit nach den wenigen Beispielen zu urteilen ist, scheint eine Festigung des Harnsäure-Fünfringes durch Alkylierung an 7 oder 7,9- vorteilhaft zu sein; vgl. Kap. 14.

### 7c. Spannung im Sechsringe

Von besonderer Bedeutung ist die Erkenntnis, daß die im vorhergehenden Kapitel beschriebene Isomerisierung der Harnsäureglykole zu 5-Oxy-hydantoyl-harnstoffen ohne chemische Außen-einwirkung von selbst verläuft und durch äußere Einflüsse, wie erhöhte Temperatur, oder Katalysatoren, wie Pyridin, nur ausgelöst und beschleunigt wird. Es ergibt sich, daß im Sechsringe der Harnsäureglykole eine gewisse Spannung herrscht, die zur Ringöffnung an der Stelle des geringsten Widerstandes treibt.

Hierdurch wird verständlich, daß Harnsäureglykole nicht durch Zusammenschließen des Sechsringes gewonnen werden können<sup>1)</sup>, sondern nur aus dem fertigen Zweiring-systeme der Harnsäuren oder durch Zusammenschließen des Fünfringes. Der Fünfring besitzt eine solche Spannung nicht oder nur in geringem Maße.

Die Spannung des Sechsringes zeigt sich ganz allgemein in Harnsäuren und ihren Abkömmlingen. Sie macht viele Umsetzungen verständlich. Die Öffnung des Sechsringes erfolgt vielfach an der Bindung 3,4; unter besonderen Umständen auch an anderen Stellen, z. B. 1,6.

Der Grund der Spannung ist in einer Deformierung des Sechsringes durch den angeschlossenen Fünfring zu ersehen. Ohne eine solche lassen sich die entsprechenden Sechsringe viel-

---

<sup>1)</sup> Für eine Synthese des Sechsringes liegt nur ein Beispiel vor: es entstand 3,7-Dimethyl-harnsäure bei der Reduktion von 1-Methyl-4-methylimino-5-alkoxyl-hydantoyl-carbaminsäureestern mit Natriumamal-gam. H. Biltz u. P. Damm, Ann. Chem. 406, 67, 72, 74 (1914). Über den Mechanismus dieser Umsetzung ist nichts bekannt.

fach unschwer zusammenschließen, besitzen also keine oder nur eine geringe Spannung.

Den im vorhergehenden Kapitel genannten Beispielen für eine Spannung im Sechsring seien im folgenden weitere Belege angereiht:

- Kap. 5. Aufspaltung von Harnsäuren mit Laugen zu Hydantoylamiden.
- Kap. 7d. Oxydativer Abbau von Harnsäureglykolen.
- Kap. 8a. Aufspaltung von Volläthern zu 5-Alkoxy-hydantoin-carbonsäureestern.
- Kap. 9. Oxydation von Harnsäuren zu Allantoinen. Aufspaltung und Abbau von Volläthern zu Allantoinen.
- Kap. 11. Aufspaltung und Abbau von 4-Oxy-dihydroharnsäuren zu Hydantoinen. Ihr thermischer Abbau zu Hydantoylamiden.
- Kap. 16. Reduktion von Harnsäureglykolen und ihren Halbäthern zu Hydantoinen.
- Kap. 17. Zusammenfassung der Aufspaltungsreaktionen bei Harnsäureglykolen, ihren Halbäthern und bei 4-Oxy-dihydroharnsäuren.
- Kap. 30a. Kaffolid-Abbau.
- Kap. 31. Bildung von Spirodihydantoinen aus Harnsäureglykolen.

Im Anschluß sei auf den Übergang von Alloxan in Alloxansäure hingewiesen, bei dem ebenfalls ein Sechsring in einen Fünfring übergeht, H. Biltz u. M. Heyn, Ann. Chem. **413**, 68f. (1916). Die gleiche Umsetzung konnte bei substituierten Alloxanen bisher nicht verwirklicht werden; der Grund dafür könnte bei ihnen darin liegen, daß die Substituenten vielleicht die an und für sich schon sehr geringe Spannung des Ringes noch weiter herabsetzen.

#### 7d. Oxydativer Abbau von Harnsäureglykolen

Slotta<sup>1)</sup> hat die Oxydation einiger Harnsäureglykole mit Perhydrol bei Zimmertemperatur untersucht. Versuchsdauer 4 Tage bis 3 Wochen. Da Ammoniumcarbonat entsteht, wird die Reaktion der Lösung schwach basisch.

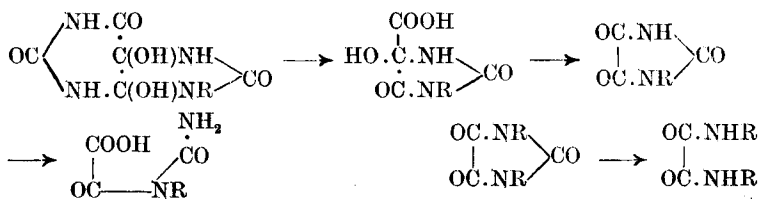
Aus Harnsäureglykol entstand Oxalursäure; aus 9-Methyl- und 9-Äthyl-harnsäureglykol entstanden die Alkyl-

---

<sup>1)</sup> K. H. Slotta, dies. Journ. [2] **110**, 264 (1925).

oxalursäuren. Dagegen wurde aus 7,9-Dimethyl- und 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol Oxalsäure-bismethylamid und Oxalsäure-bisäthylamid erhalten.

Die Reaktion beginnt mit einer Aufspaltung des Glykols an 3,4; es erfolgt ein hydrolytischer Abbau der Atome 1, 2, 3 als Ammoniumcarbonat; und schließlich eine Oxydation der 5-Oxy-hydantoincarbonsäure zu Parabansäure<sup>1)</sup>. Unter dem Einflusse der basischen Lösung spalten Parabansäure und die Monoalkyl-parabansäuren zu Oxalursäuren<sup>2)</sup>, aber die Di-alkyl-parabansäuren zu Oxalsäure-bisalkamiden auf.



Stufenweise wurde der gleiche Abbau schon früher<sup>3)</sup> beim 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol durchgeführt, wobei zunächst 1,3-Diäthyl-5-oxy-hydantoyl-harnstoff erhalten wurde; daraus 1,3-Diäthyl-kaffolid; daraus 1,3-Diäthyl-5-oxy-hydantoylamid. Und dieses wurde mit Ammoniak und Perhydrol bei Zimmer-temperatur langsam zu Oxalsäure-bisäthylamid oxydiert.

Diese Erfahrungen schließen sich der in Kap. 7b beschriebenen Bildung von 5-Oxy-hydantoyl-harnstoffen vollkommen an. Wie dort ist auch hier das Treibende in einer inneren Spannung des Sechsrings zu sehen. Die untersuchten Harnsäureglykole haben ihren labilen Punkt an der Bindung 3,4, die leicht aufspaltet. Nicht geprüft wurde 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol. Vermutlich festigt in ihm die Vollsubstitution im Sechsringe diesen in so hohem Maße, daß Aufspaltung im Fünfringe erfolgen wird.

<sup>1)</sup> Zur Herstellung von Parabansäure ist Perhydrol auch sonst ein geeignetes Oxydationsmittel. Sie entsteht so besonders bequem aus Harnsäure mit Perhydrol in Gegenwart von Salzsäure, Ber. 59, 721.

<sup>2)</sup> In den N-Alkyl-oxalursäuren steht der alkylierte Stickstoff wohl zwischen den zwei CO, weil die Monoalkyl-parabansäuren neben den nicht alkylierten Stickstoff aufspalten werden, d. h. ebenso wie Spirohydantoin. So formuliert auch Slotta.

<sup>3)</sup> H. Biltz u. E. Topp, Ber. 44, 1512—1522 (1911).

## 8. Harnsäureglykol-volläther

Die ersten Harnsäureglykol-volläther erhielt E. Fischer<sup>1)</sup> aus der 1,3,7-Trimethyl-harnsäure und stellte später für sie die richtige Formel auf<sup>2)</sup>. Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß fast von allen Harnsäuren Volläther darstellbar sind. Ihre größere Zahl der der Glykole gegenüber erklärt sich dadurch, daß sie an Stelle 4 ein indifferentes Alkoxyll besitzen, während diese ein reaktionsfähiges und auch sonst störendes (Kap. 7a) Hydroxyl enthalten. Dieses Alkoxyll läßt sich bei einigen zum Hydroxyl verseifen (Halbäther), in keinem Falle aber durch Alkylierung der Halbäther zurückbilden.

Die meisten Harnsäureglykol-volläther entstehen aus den Harnsäuren, Alkohol und Halogen; einige aus den Dichloriden oder Chloriso-Verbindungen mit Alkoholen.

Die Harnsäureglykol-volläther sind verhältnismäßig beständige, gut krystallisierende Stoffe. Die Volläther der Mono- und Dimethyl-harnsäuren schmelzen unter Zersetzung und Aufschäumen mit Ausnahme derer der 1,3-Dimethyl-harnsäure, die dabei in 5-Alkoxyll-isoharnsäuren übergehen, und derer der 1,7-Dimethyl-harnsäure, die beim Schmelzen nur Sinterung aufweisen. Die Volläther der Trialkyl-harnsäuren und der Tetraalkyl-harnsäuren schmelzen ohne Zersetzung.

Bekannt sind 24 Volläther, darunter 8 mit Äthyl, Propyl, Butyl und 4 Acetyl-haltige:

Harnsäure Wenig haltbar, Ber. **54**, 2477.

Aus Harnsäure, Methylalkohol und Chlor, Ann. Chem. **413**, 16.

1- Ziemlich wenig beständig.

Aus 1-Methyl-harnsäure unter Kühlung, Ann. Chem. **413**, 128.

7- Ziemlich beständig, Ann. Chem. **423**, 134 Mitte.

Aus 7-Methyl-harnsäure, Ann. Chem. **423**, 133.

Aus 7-Methyl-chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 140.

1,3- Ziemlich beständig.

Aus 1,3-Dimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **413**, 163.

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 273 (1882).

<sup>2)</sup> E. Fischer, Ber. **32**, 495 (1899).

- Aus 1,3-Chlorisoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 162.  
Aus 1,3-Methoxylisoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 165.
- 1,7- Recht beständig, Ann. Chem. **413**, 147—148.  
Aus 1,7-Dimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **413**, 146.  
Aus 1,7-Chlorisoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 145.
- 3,7- Leidlich beständig.  
Aus 3,7-Dichlorid, Ann. Chem. **406**, 53.  
Aus 3,7-Chloriso-, Ann. Chem. **406**, 36.
- 3,9- Beständiger, Ann. Chem. **423**, 272, 2. Abschnitt.  
Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **423**, 265.
- 7,9- Aus 7,9-Dimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **423**, 168.
- 1,3,7- Gut beständig.  
Aus 1,3,7-Trimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **215**, 273.  
Aus Kaffein, Methylalkohol und Chlor, Ann. Chem. **413**, 180.
- 1,3,9- Empfindlich.  
Aus 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol-dimethylvolläther und Diazomethan, Ber. **53**, 2340.
- 1,7,9- Leidlich beständig.  
Aus 1,7,9-Trimethyl-harnsäure, Ann. Chem. **423**, 181.
- 1,3,7,9- Leidlich beständig. Nur der Methylvolläther wurde gewonnen.  
Aus Tetramethyl-harnsäure, Ann. Chem. **413**, 200.
- 
- 7-Äthyl- Aus 7-Äthyl-harnsäure, Ann. Chem. **423**, 151.
- 1-Methyl-9-äthyl- Aus der Chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 240.
- 1-Äthyl-3,7-dimethyl- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **414**, 88; vgl. Ann. Chem. **215**, 307.  
Aus Äthyl-theobromin, Ann. Chem. **414**, 89.
- 1,3-Dimethyl-7-äthyl- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **423**, 199.
- 1-Äthyl-trimethyl- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **414**, 72.
- 9-Äthyl-trimethyl- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **414**, 60.
- 1-n-Propyl-3,7-dimethyl- Aus 1-n-Propyl-theobromin, Ann. Chem. **423**, 320.
- 1-n-Butyl-3,7-dimethyl- Aus 1-n-Butyl-theobromin, Ann. Chem. **423**, 322.
-

7-Acetyl- Aus 7-Acetyl-chloriso- und Äthylalkohol, dies. Journ. [2] **140**, 228.

9-Acetyl- Aus der 9-Acetyl-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure, dies. Journ. [2] **140**, 222.

1-Methyl-7-acetyl- Aus 1-Methyl-7-acetyl-chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **515**, 219.

3,9-Dimethyl-7-acetyl- Aus dem 3,9-Volläther, dies. Journ. [2] **141**, 272.

Es fehlen die Glykol-volläther der methylierten Harnsäuren: 3-; 9-; 1,9-; 3,7,9-. Volläther der 1,9-Dimethyl-harnsäure werden wohl noch erhalten werden, da von der 1-Methyl-9-äthyl-harnsäure der Dimethyl-volläther bekannt ist.

Als minder-haltbar sind beschrieben die Volläther von Harnsäureglykol<sup>1)</sup> und von 1,-; 1,3,9-. Beständiger sind die von 7-; 1,3-; 3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-. Noch besser von 1,7-; 3,9-; und besonders von 1,3,7-. Sehr bemerkenswert ist, daß von der Tetramethyl-harnsäure leicht der Dimethyl-volläther erhalten wird, aber auf keine Weise der Diäthyl-volläther zu fassen war, vgl. Ann. Chem. **515**, 251. Hier könnte der größere Raumbedarf des Äthyls von Einfluß sein.

Da der Glykolvolläther-Typus bei fast allen Harnsäuren vertreten ist, macht sich ein Einfluß von Alkylen wenig bemerkbar. Auch daraus, daß bei den Harnsäuren: 3- und 9- statt der Glykolvolläther nur die Halbäther bekannt sind, ist wenig zu schließen, da auch die Glykolvolläther mancher anderer Harnsäuren sehr leicht zu den Halbäthern verseift werden. (7-; 3,7-; 3,9-; 7,9-.) Immerhin ergeben sich unter Berücksichtigung der Stabilität der Volläther einige Gesichtspunkte, die mit allgemeinen Anschauungen im Einklange stehen.

### Theorie

Alkyl an 7 festigt den Volläther-Typus. So entstehen aus 7-Methyl-harnsäure und aus 1,7-Dimethyl-harnsäure die zugehörigen Glykol-volläther, auch wenn weniger vorsichtig gearbeitet wird. Der Glykol-volläther der 1,3,7- entsteht recht glatt in komplizierter Umsetzung aus Kaffein. Als besonders empfindlicher erwiesen sich die Glykol-volläther von Harnsäure, von 1- und von 1,3,9-, die an Stelle 7 kein Alkyl tragen<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. Fr. Max, Ber. **54**, 2477 (1921).

<sup>2)</sup> Hervorgehoben sei an dieser Stelle, daß hier wie auch sonst in der Harnsäurechemie ein Einfluß „sterischer Hinderung“ kaum hervor-



Das steht im Einklange mit der Theorie. Ein Methyl an 7 verringert den negativen Charakter von  $N_7$ . Somit stehen an  $C_5$  ein weniger positivierendes OR und ein kaum positivierendes NR. In der Kette  $C_4, C_5, C_6$  sind  $C_4$  und  $C_6$  durch ihre Nachbarn positiviert,  $C_5$  aber von  $C_6$  aus negativiert, und zwar ungestört, durch seine weiteren Nachbarn. Somit hat ein Alternieren in den Ladungen der Kette statt. Und das ist ein begünstigter Zustand. Vgl. dazu die Ausführungen in Kap. 12.

Benachteiligt wird der Volläther-Typus in gewissem Grade durch Alkyle an 3 und 9, was in einer Abschwächung des positiven Charakters von  $C_4$ , also einer Verringerung im Alternieren der Kette seinen Grund fände. So fehlen die Harnsäureglykol-volläther 3;- 9-; 1,9-; 3,7,9-. Ein ausschlaggebendes Moment liegt aber nicht vor, da die Volläther 3,9- und 1,3,7- gut beständig sind; weiterhin auch die Volläther 1,3-; 3,7-; 7,9-; 1,7,9-, wobei Alkylierung an 7 sich fördernd auswirkt.

Schließlich begünstigt Alkyl an 1 den Bestand eines Harnsäureglykol-volläthers. So sind die Volläther der 1-Methyl-harnsäure wesentlich beständiger als der Methyl-volläther der Harnsäure selbst. Der Volläther 1,7,9- ist leidlich haltbar, der der 3,7,9- fehlt. Besonders stabil sind die Volläther 1,3,7-, ziemlich der Methyl-volläther 1,3,7,9-. Hier äußert sich der eigenartige „Paraeinfluß“ im Sechsringe zwischen  $N_1$  und  $C_4$ , über den verschiedentlich gehandelt ist, zumal in Kap. 7a, 19 und 24.

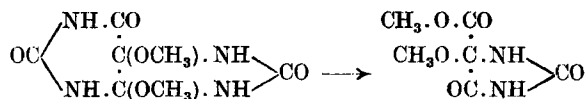
### 8a. Aufspaltung und Abbau der Harnsäureglykolvolläther zu 5-Alkoxyl-hydantoin-carbonsäureestern (Alloxansäure-dialkyl-äther-estern)<sup>1)</sup>

Bei einigen Harnsäureglykol-dimethyläthern ist eine Aufspaltungsreaktion festgestellt worden, die sie beim Verkochen in starker methyllalkoholischer Salzsäure erleiden. Der Sechs-

tritt. Gerade eine Substitution an  $N_7$  begünstigt das Herantreten von Alkoxyl an  $C_5$ .

<sup>1)</sup> Zusammenstellungen von Estern, Amiden u. dgl. von Alloxansäure und ihren Alkylderivaten sind gegeben von H. Biltz u. F. Max, Ann. Chem. 423, 301 (1921), ferner von H. Biltz u. F. Lachmann, dies. Journ.[2] 113, 310 (1926); ferner Dissertation Lotte Loewe, Breslau 1927.

ring verliert die an 1, 2, 3 stehenden Atome, und CO in 6 geht in  $\text{COOCH}_3$  über. Die Mehrzahl der Volläther ist in dieser Richtung noch nicht geprüft.



Die Produkte sind wohlbeständige Stoffe, die ohne Zersetzung schmelzen. Erfolgreich waren bisher nur Umsetzungen von Dimethyl-volläthern mit Methylalkohol.

Erfahrungen liegen vor bei den Harnsäureglykol-volläthern von:

Harnsäure Es entstand 5-Methoxyl-hydantoin-carbonsäure-methylester, Ann. Chem. **413**, 19. Derselbe Stoff entstand beim Veräthern von Alloxansäure-methylester, Ann. Chem. **413**, 72.

7- Es entstand 1-Methyl-5-methoxyl-hydantoin-carbonsäure-methylester, Ann. Chem. **423**, 136.

3,9- Die Umsetzung erfolgte; der Äther-ester war aber nicht zu isolieren. Er wurde als 3-Methyl-5-methoxyl-hydantoyl-amid nachgewiesen, Ann. Chem. **423**, 272.

7,9- Es entstand 1,3-Dimethyl-5-methoxyl-hydantoin-carbonsäure-methylester, Ann. Chem. **423**, 172.

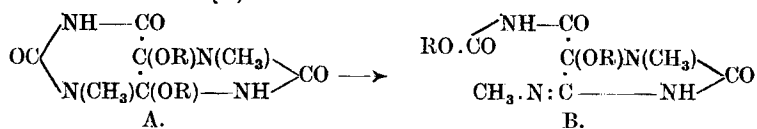
7-Äthyl- Es entstand 1-Äthyl-5-methoxyl-hydantoin-carbonsäure-methylester, Ann. Chem. **423**, 154.

Die Konstitution der Produkte ergab sich aus ihrer Reduktion mit Jodwasserstoff, die zu den entsprechenden Hydantoinen führte. So wurde Hydantoin, 1-Methyl-hydantoin und 1-Äthyl-hydantoin erhalten. Beim Verschmelzen von 1,3-Dimethyl-5-methoxyl-hydantoin-carbonsäure-methylester mit sym. Dimethyl-harnstoff entstand Tetramethyl-spirodihydantoin, was den Dimethylhydantoin-Ring nachweist.

Über den Ablauf der Umsetzung ist sicher auszusagen, daß er nicht mit einer Verseifung des an 4 stehenden Alkoxyls beginnt. Eine solche ist in einer veresternd wirkenden Lösung nicht anzunehmen und würde andere Wege des Abbaues veranlassen. Den Tatsachen könnte man gerecht werden, wenn man Ringöffnung an 1,6 und Carboxalkylbildung an 6 als

Beginn der Reaktion annähme, worauf die Kette 1,2,3 als Harnstoff austräte.

Die sehr sorgfältige Untersuchung der Umsetzung, die mit den 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol-volläthern (A) durchgeführt wurde<sup>1)</sup>, leitet aber zu einer anderen Auffassung. Bei kurzem Kochen mit gesättigter methyl- oder äthylalkoholischer Salzsäure spaltet der Sechsring an der Bindung 2,3 auf; an 2 bildet sich mit dem Alkohol des Lösungsmittels ein Carboxalkyl, während das Alkoxyl von 4 austritt. Es entstanden salzsäure Salze von 1-Methyl-4-methylimino-5-alkoxyl-hydantoyl-carbaminsäureestern (B).



Das Methylimin an 4 konnte durch Wasser leicht verseift und durch Sauerstoff ersetzt werden. Daß bei längerer Einwirkung kochender alkoholischer Chlorwasserstofflösung der Carbaminsäurerest abspaltet, und daß 5-Alkoxyl-hydantoin-carbonsäureester entstehen können, ist verständlich und experimentell belegt<sup>2)</sup>.

Diese Erfahrungen sind zweifellos zu verallgemeinern. Sie weisen den Weg für die oben aufgezählten Abbauten von Volläthern zu 5-Alkoxyl-hydantoin-carbonsäureestern. In der 3,7-Reihe wurden die primären Produkte der Aufspaltung gefaßt, weil nur kurze Zeit erhitzt wurde. Entsprechendes wird sich wohl auch in der 3,9-Reihe durchführen lassen, wurde wegen der früheren Schwerzugänglichkeit der 3,9-Dimethyl-harnsäure aber noch nicht durchgeführt. In ihr wird — ebenso wie bei der 3,7-Dimethyl-harnsäure — das Methyl an 3, den Stickstoff an dem es sitzt, als Methylimin fester an C<sub>4</sub> binden. Wenn Methyl an 3 fehlt, werden wohl nur alkylierte 5-Alkoxyl-hydantoin-carbaminsäureester als erste Produkte der Reaktion zu fassen sein.

Theoretisch ist die Umsetzung insofern von Interesse, als sie die schon mehrfach erwähnte Spannung im Sechsringe, Kap. 7c, belegt.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. P. Damm, Ann. Chem. 406, 59 (1914).

<sup>2)</sup> H. Biltz u. F. Lachmann, dies. Journ. [2] 118, 329 (1926).

Ähnlich sind die Aufspaltungen, die 1,3,7-Trimethyl-harnsäureglykoldimethyläther beim Erhitzen mit wässriger Ammoniak- oder Methylaminlösung auf 100° erfährt. Es entstehen 1-Methyl-4-methylimino-5-methoxyl-hydantoylamid- bzw. -methyramid, Ber. **58**, 2747.

### 8b. Übergang von Harnsäureglykol-volläthern in Halbäther

Von den beiden Alkoxylen mancher Volläther läßt sich das eine, und zwar das an 4, unschwer zum Hydroxyl verseifen. Dabei entstehen Harnsäureglykol-halbäther (4-Oxy-5-alkoxyl-dihydroharnsäuren). Als Verseifungsmittel dienen Säuren, bei 3,7- schon heißes Wasser. Es handelt sich hierbei nicht um eine allgemeine Umsetzung aller Volläther; sie trat vielmehr nur bei 5 Volläthern auf. Und zwar bei:

7-	Ann. Chem. <b>423</b> , 135.	3,9-	Ann. Chem. <b>423</b> , 270.
3,7-	Ann. Chem. <b>406</b> , 45, 51.	7,9-	Ann. Chem. <b>423</b> , 170.
3-Methyl-7-acetyl-	Ann. Chem. <b>515</b> , 219.		

7-Äthyl- Ann. Chem. **423**, 153.

Aus den übrigen Volläthern entstanden entweder unter Aufspaltung der Bindung 4,9 die 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren [bei Harnsäure; bei den alkylierten Harnsäuren 1-; 1,3-; 1-Methyl-9-äthyl-; 1,3,7- (neben Apokaffein)]; oder unter Aufspaltung der Bindung 3,4 und Abbau Kaffolide. (Bei 1,3,7- (neben 5-Alkoxyl-pseudoharnsäure); bei 1,7,9- und 1,3,7,9-.)

Es gelang, dies Verhalten der Volläther vollständig aufzuklären; hierüber ist in Kap. 15 ausführlich berichtet. Als wesentlich für die Halbäther-bildung hat sich herausgestellt, daß Stelle 1 nicht alkyliert sein darf (Kap. 7a).

## 9. Bildung von Allantoinen

Über Geschichte, Bildungsweisen und Formeln der Allantoinen wurde früher ausführlich berichtet<sup>1)</sup>. Ergänzungen kamen später<sup>2)</sup>. Hierauf sei verwiesen.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. F. Max, Ber. **54**, 2451 (1921). Auf die früheren Arbeiten von R. Behrend, Ann. Chem. **333**, 141; **410**, 339, sei besonders verwiesen.

<sup>2)</sup> H. Biltz u. H. Klein, Ber. **58**, 2740 (1925).

Für die Bildung von Allantoinen kommen vorwiegend 4 Wege<sup>1)</sup> in Frage:

1. Oxydation von Harnsäuren, z. B. mit  $\text{KMnO}_4$  alkalisch, oder  $\text{PbO}_2$ .

2. Methylierung kann in Allantoine an Stelle 3 ein Methyl einführen. So über das Silbersalz mit Jodmethyl, Ber. **43**, 2000, mit Dimethylsulfat, Ann. Chem. **410**, 372, mit Diazomethan, Ber. **54**, 2473.

3. Aufspaltung und Abbau von Harnsäureglykol-volläthern durch kochendes Wasser oder in einigen Fällen durch Laugen, Ber. **54**, 2451, 2475; **58**, 2740.

4. Aufspaltung und Abbau von Spirodihydantoinen mit basischen Lösungen, vereinzelt auch mit Wasser, Ann. Chem. **215**, 292; **413**, 39; dies. Journ. [2] **141**, 254, 279.

Zu 1. Harnsäure gab glatt Allantoin, Ann. Chem. **26**, 245.  
3-Methyl-harnsäure gab 1-Methyl-allantoin, Ber. **9**, 1090.  
9-Methyl-harnsäure gab 1-Methyl-allantoin, E. Fischer, Ber. **32**, 2747.

1-Methyl-harnsäure gab glatt 3-Methyl-allantoin, E. Fischer Ber. **32**, 2747.

7-Methyl-harnsäure gab 3-Methyl-allantoin, E. Fischer, Ber. **32**, 2746.

3,7-Dimethyl-harnsäure gab etwas 1,8-Dimethyl-allantoin, dies. Journ. [2] **106**, 158.

Zu 2. Allantoin gab 3-Methyl-allantoin, Ber. **43**, 2000; Ann. Chem. **410**, 372.

1,6-Dimethyl-allantoin gab 1,3,6-Trimethyl-allantoin, Ber. **54**, 2476.

1,8-Dimethyl-allantoin gab 1,3,8-Trimethyl-allantoin, Ber. **54**, 2473.

Zu 3. a) durch kochendes Wasser<sup>2)</sup>, Ber. **54**, 2451—2475:  
Harnsäureglykol-volläther gab Allantoin.

---

<sup>1)</sup> Über das Entstehen von Allantoin aus Uroxansäure: Ber. **53**, 1957. Über seine Synthese aus Hydantoin und Harnstoff: L. Siemonsen, Ann. Chem. **333**, 108, 133, 138 (1904). Über die Synthese von Allantoinen aus 5-Amino-hydantoinen, Ber. **44**, 290ff.; Ber. **46**, 3424.

<sup>2)</sup> Der Volläther 3,7- wurde so zum Halbäther verseift. Die Volläther 3,9-, 1,3,7- u. 1,3,7,9- wurden nicht verändert.

1-Methyl-harnsäureglykol-volläther gab 3-Methyl-allantoin.

7-Methyl-harnsäureglykol-volläther gab 3-Methyl-allantoin.

7-Äthyl-harnsäureglykol-volläther gab 3-Äthyl-allantoin.

1,3-Dimethyl-harnsäureglykol-volläther gab 1,3-Dimethyl-allantoin.

7,9-Dimethyl-harnsäureglykol-volläther gab 1,3-Dimethyl-allantoin.

1,7-Dimethyl-harnsäureglykol-volläther gab 3,8-Dimethyl-allantoin.

b) durch Lauge bei Zimmertemperatur<sup>1)</sup>:

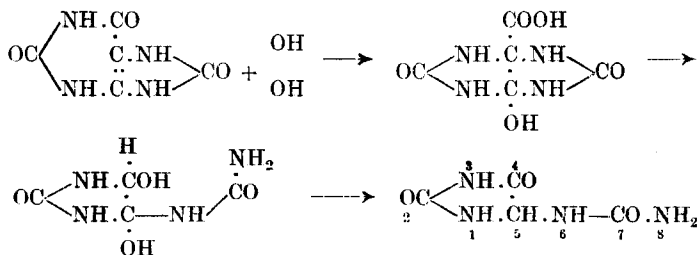
Harnsäureglykol-volläther gab Allantoin, Ber. **54**, 2475.

Tetramethylglykol-volläther gab wenig Tetramethyl-allantoin, Ber. **58**, 2740.

Zu 4. Über Gewinnung von Allantoinen aus Spirodihydantoinen ist später im Kap. 31a berichtet.

### Erklärungen

Allantoine entstehen aus Harnsäuren (vgl. Nr. 1) nach folgender Formelfolge (Ber. **54**, 2454 ff.; dies. Journ. [2] **106**, 110—111):

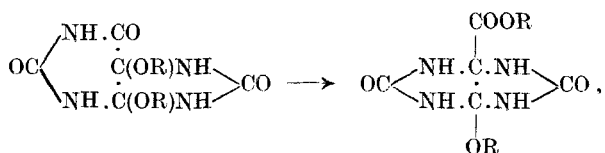


Sie erklärt die wichtige Tatsache, daß aus 3- und 9-Methyl-harnsäure das gleiche Methylallantoin, und ein zweites aus 1- und 7-Methyl-harnsäure entstehen. Sie erklärt ferner, daß 3- und 9-Methyl-harnsäure das 1-Methyl-allantoin, und daß 1- und 7-Methyl-harnsäure das 3-Methyl-allantoin liefern.

<sup>1)</sup> Keine Veränderung trat bei kürzerer Einwirkung ein bei den Volläthern 1-; 7-. Der Volläther 3,9- gab nichts Festes; 3,7- ging in 1-Methyl-5-alkoxyl-hydantoin über.

Wesentlich ist die Spannung im Sechsringe, die die Verengung zum Fünfringe veranlaßt. In der zweiten Formelreihe liegt einfach eine Austausch-Umlagerung von H und OH vor, Ber. **54**, 2458. Die Ringöffnung der Oxy-acetylendiurein-carbonsäure beim Übergange der 1. Formelreihe zur 2. erfolgt beim Ansäuern der während der Oxydation alkalischen Lösung und ist mit dem Austritte von CO<sub>2</sub> verknüpft.

Die Bildung von Allantoinen aus Harnsäureglykolläthern (Nr. 3) schließt sich dem an. Wesentlich ist, daß OR an Stelle 4 in neutraler oder basischer Lösung nicht verseift wird; denn sonst würde Ringöffnung 3,4 einsetzen. Die Umsetzung beginnt vielmehr mit einer Austausch-Umlagerung an den Stellen 5,6:



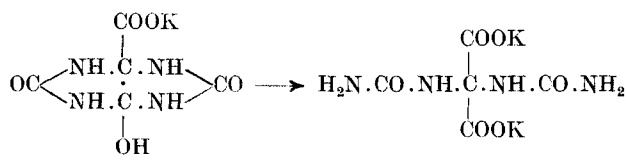
der sich die Verseifung der Alkoxye, sicher des Esteralkoxyls unmittelbar anschließt; die Oxy-acetylendiurein-carbonsäure baut dann, wie beschrieben, zum Allantoin ab.

Ein Vergleich der obigen Beispiele unter Nr. 3 lehrt, daß die Allantoinbildung erfolgt, wenn Alkyle in 1 oder 7 oder an beiden Stellen vorhanden sind; neben 1 kann 3, neben 7 kann 9 alkyliert sein. Leicht gelingt sie, wenn kein Alkyl vorhanden ist; durchführbar ist sie bei 4 Alkylen. Dies Verhalten würde auf eine Auflockerung der Bindung 1,6 im Harnsäureskelett durch die Substituenten schließen lassen. Daß ein Alkyl an 1 eine solche verursacht, ließe sich verstehen: es vermindert den elektrischen Gegensatz zwischen den Stellungen 1 und 6; auch begünstigt es ein Übertreten des wenig negativen NR von 1 zum negatierten C<sub>5</sub>. In gleichem Sinne kann ein Alkyl an 7 wirken, indem es die negative Natur von C<sub>5</sub> vermehrt. In diesem Zusammenhange sei darauf hingewiesen, daß auch bei der Allantoinbildung aus Monomethyl-harnsäuren sich ein Methyl in 1 als fördernd erwiesen hat: nur die 1-Methyl-harnsäure geht von allen Monomethyl-harnsäuren mit guter Ausbeute in das entsprechende 3-Methyl-allantoin über.

Der Mechanismus des Übergangs von Oxy-acetylendiurein-carbonsäure in Allantoin erklärt sich theoretisch wohl wie folgt. Beim Erwärmen der saueren Lösung baut Carboxyl ab. Kohlendioxyd tritt aus. Hydroxonium wird zum negativeren der benachbarten zwei Stickstoffe gezogen, d. h. zum NH und nicht zum NR, und ermöglicht die Ringöffnung. Abbau des Carboxyls und Ringöffnung sind nach dieser Auffassung miteinander verbunden. Hiermit würde verständlich, daß 3-Methyl-allantoin entsteht, wenn Alkyl an 1 oder 7 steht. Es fehlt aber eine Erklärung für das Entstehen von 1-Methyl-allantoin, wenn das Alkyl an 3 oder 9 sich befindet, also der aufspaltenden Stelle fernsteht. Denkbar wäre, daß sich eine positivierende Wirkung des  $\text{NCH}_3$  auf das NH des gleichen Ringes geltend macht.

Eine Bestätigung unserer Anschauungen ist in der Umsetzung von Oxy-acetylendiurein-carbonsäure in alkalischer Lösung zu sehen, die zu Uroxansäure führt.

Uroxansäure. Mit der gegebenen Erklärung wird nämlich verständlich, daß sowohl bei der Oxydation von Harnsäure in alkalischer Lösung (Literatur vgl. Ber. **53**, 1950) als auch bei Umsetzung ihres Methylvolläthers mit Lauge (Ber. **53**, 1964) Uroxansäure entsteht. In der Oxy-acetylendiurein-carbonsäure ist das Carboxyl hierbei durch Salzbildung gefestigt. Deshalb erfolgt die hydrolytische Aufspaltung jetzt nicht neben ihm, sondern neben dem gegenüberstehenden Hydroxyl, und zwar schwerer als die Allantoinaufspaltung:



Von Interesse ist die Betrachtung einiger Fälle, bei denen aus Harnsäureglykol-volläthern Allantoine nicht entstanden. So die Erfahrung, daß die 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol-volläther durch Lauge zu 1-Methyl-5-alkoxyl-hydantoinen abgebaut werden (Ber. **58**, 2743). Hier veranlaßt das Methyl an 3, wie in Kap. 8a ausgeführt wurde, eine Aufspaltung 2,3, in der sich die Spannung des Sechsrings auswirkt; bei dem sich an-



schließenden Abbau tritt das Methoxyl von 4 ohne Verseifung aus. Diese Aufspaltung ist bevorzugt gegenüber einer Oxyacetylen-diurein-carbonsäure-Aufspaltung.

Entsprechendes erfolgte, als 1,3,7-Trimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther mit Ammoniak oder Methylamin auf 100° erhitzt wurde. Auch hier blieb Methoxyl an 5. Der Sechsring spaltete anders auf: Er verlor sein CO an Stelle 2. Und es entstand 1-Methyl-4-methylimino-5-methoxyl-hydantoyl-Amid- bzw. -Methylamid (Ber. 58, 2747).

### 10. Harnsäureglykol-halbäther

Die Klasse der Harnsäureglykol-halbäther wurde bei Untersuchung der 3,7-Dimethyl-harnsäure aufgefunden<sup>1)</sup>. In der Folgezeit wurden zahlreiche weitere Repräsentanten angereicht.

Halbäther entstehen 1. bei einer Verseifung von Volläthern durch Säuren, die manchmal außerordentlich leicht erfolgt, Kap. 8b. Mehrfach schon bei dem Versuche zur Darstellung der Volläther, so daß diese dabei gar nicht gefaßt werden. So beim Versuche, 3,7,9-Trimethyl-harnsäure in den Volläther überzuführen; ferner bei der Einwirkung von Alkohol auf 3-Methyl-chlor-isoharnsäure oder auf 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-harnsäure-dichlorid, und bei weniger guter Kühlung auf 3,7-Dimethyl-chlor-isoharnsäure.

2. bei Einwirkung von Lauge auf 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren und darauffolgendem Ansäuern. So entstehen die methylierten Halbäther: 3-; 1,3-; 3,9-; 7,9-; 1,3,9-. Bei 5-Methoxyl-pseudoharnsäure reicht schon Erhitzen mit Wasser oder Essigsäure aus; bei 5-Äthoxyl-pseudoharnsäure einstündiges Kochen der wässrigen Lösung; bei den 5-Alkoxy-Verbindungen der 9-Methyl-pseudoharnsäure kurzes Erhitzen mit Wasser; bei 7-Methyl-5-äthoxyl-pseudoharnsäure ein Umkrystallisieren aus verd. Salzsäure. In einigen Fällen wurde nachgewiesen, daß der Ringschluß schon beim Lösen in Lauge, also nicht erst beim Ansäuern eintrat; z. B. Ann. Chem. **448**, 159—160.

Die Harnsäureglykol-halbäther sind recht beständige Stoffe, die meist ohne Zersetzung schmelzen; einige mit geringer Zersetzung; nur bei 3- und 1,3- ist ein Aufschäumen vermerkt. Besonders beständig sind die 1,3-Halbäther. Sie

<sup>1)</sup> H. Biltz u. P. Damm, Ann. Chem. **406**, 42 (1914).

werden bei 130° mit gesättigtem HJ-Eisessig nicht wesentlich verändert, Ann. Chem. **413**, 177. An Beständigkeit schließt sich an 3,7-, der durch konz. Salzsäure durch kurzes Kochen nicht verändert wird, Ann. Chem. **406**, 46; und 7,9-, der gegen verd. Salzsäure beständig ist, Ann. Chem. **423**, 170.

Konstitution. Die Beziehungen der Halbäther zu den Alkoxy-pseudoharnsäuren erweisen die Stellung des Alkoxy an 5 und des Hydroxyls an 4. Ein unmittelbarer Nachweis des an 4 stehenden Hydroxyls ergab sich aus seiner Acetylierung, vgl. Kap. 13. Durch warme konz. Schwefelsäure ließen sich die Halbäther 3,7-; 7,9-; 3,7,9- zu den zugehörigen Glykolen verseifen, Ann. Chem. **406**, 48; **423**, 171; **413**, 193. Sehr bemerkenswert ist, daß es in keinem Falle gelungen ist, einen Halbäther zum Volläther zu alkylieren.

Bekannt sind 14 Halbäther, von denen vier Äthyl enthalten. Außerdem 7 Acetyl-haltige, die das Acetyl entweder an Stelle 7 oder im Hydroxyl an 4 enthalten:

Harnsäure Aus 5-Methoxy-pseudoharnsäure mit Lauge, wässerigem (Ann. Chem. **413**, 22; **423**, 315) oder alkoholischem (Ann. Chem. **448**, 159) Ammoniak; oder mit Eisessig (Ann. Chem. **413**, 22); oder mit Bromwasser (Ann. Chem. **448**, 160); oder durch Kochen der wässerigen Lösung (Ber. **54**, 2479; Ann. Chem. **423**, 316).

3- Aus 3-Methyl-5-chlor-isoharnsäure und Methylalkohol, Ann. Chem. **413**, 115ff.; Ber. **52**, 773.

Aus 1-Methyl-5-methoxy-pseudoharnsäure mit Lauge, Ann. Chem. **413**, 135.

7- Aus dem Diäthyl-volläther mit verd. Salzsäure, Ann. Chem. **423**, 135.

Aus 7-Methyl-5-äthoxy-pseudoharnsäure mit verd. Salzsäure, Ann. Chem. **423**, 146.

9- Aus 9-Methyl-5-alkoxy-pseudoharnsäure mit kochendem Wasser, Ann. Chem. **413**, 93.

1,3- Aus 1,3-Dimethyl-5-alkoxy-pseudoharnsäuren mit Laugen, auch Ammoniak, Ann. Chem. **413**, 176; **423**, 314.

3,7- Aus den 3,7-Volläthern mit Salzsäure, Ann. Chem. **406**, 45, 51.

Aus 3,7-Dimethyl-harnsäure oder Theobromin, Alkohol und Chlor, Ann. Chem. **406**, 43, 50.

- Aus 3,7-Dimethyl-chlor-isoharnsäure mit Alkoholen, Ann. Chem. **406**, 45.
- Aus 1,7-Dimethyl-harnsäureglykol-volläthern mit Salzsäure, Ann. Chem. **413**, 148.
- Aus 1,7-Dimethyl-chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 149.
- Aus 1,7-Dimethyl-5-methoxyl-pseudoharnsäure bei 165°, Ann. Chem. **413**, 153.
- 3,9- Aus den 3,9-Volläthern mit salzsäurehaltigem Wasser, Ann. Chem. **423**, 270.
- Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure als Nebenprodukt neben dem Volläther, Ann. Chem. **423**, 265.
- Aus 1,9-Dimethyl-5-alkoxyl-pseudoharnsäuren mit Lauge, Ann. Chem. **423**, 236.
- Aus 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure und Alkohol, dies. Journ. [2] **134**, 341.
- 7,9- Aus den 7,9-Volläthern mit Salzsäure, Ann. Chem. **423**, 170.
- Aus 7-Methyl-halbäther mit Diazomethan, Ber. **53**, 2339.
- Aus 7,9-Dimethyl-4-methoxyl-dihydroharnsäure, Methylalkohol und Chlor, Ann. Chem. **432**, 169.
- Aus 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol, Phosphoroxchlorid, Alkohol, Ann. Chem. **432**, 151—153.
- 1,3,9- Aus 1,3,9-Trimethyl-5-methoxyl-pseudoharnsäure und Lauge, Ann. Chem. **423**, 254.
- Aus den 1,3-Dimethyl-halbäthern und Dimethyl-sulfat, Ann. Chem. **423**, 253, 254; oder mit Diazomethan, Ber. **53**, 2338.
- Aus Oxy-pseudoharnsäure, besser aus 5-Methoxyl-pseudoharnsäure und Diazomethan, Ann. Chem. **448**, 158.
- 3,7,9- Aus 3,7,9-Trimethyl-harnsäure, Alkohol und Chlor, Ann. Chem. **413**, 193.
- Aus 3,7-Dimethyl-halbäther und Dimethylsulfat oder Diazomethan, Ann. Chem. **413**, 192, 150; Ber. **53**, 2339.
- Aus 3,7,9-Trimethyl-oxy-dihydroharnsäure, Alkohol und Chlor, Ann. Chem. **413**, 196.
- 
- 3-Äthyl- Aus 3-Äthyl-chlor-isoharnsäure und Alkoholen, Ber. **58**, 2195.
- 7-Äthyl- Aus 7-Äthyl-harnsäure, Alkohol und Chlor, Ann. Chem. **423**, 153.

Aus dem Volläther, Ann. Chem. **423**, 153.

7-Äthyl-9-methyl- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **426**, 282.

Aus 7-Äthyl-halbäther mit Diazomethan, Ber. **53**, 2339.

7,9-Diäthyl- Aus 7,9-Diäthyl-4-methoxyl-dihydroharnsäure, Methylalkohol und Chlor, Ann. Chem. **432**, 161.

Aus 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol,  $\text{POCl}_3$ , Alkohol, Ann. Chem. **432**, 153—154.

3-Methyl-7-acetyl-<sup>1)</sup> Aus 1-Methyl-7-acetyl-volläther mit 50-prozent. Essigsäure, Ann. Chem. **515**, 219.

3,9-Dimethyl-7-acetyl- Aus 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-methoxyl-dihydroharnsäure mit konz. Salzsäure, dies. Journ. [2] **134**, 347.

1,3,9-Trimethyl-7-acetyl- Aus dem Dichlorid oder der Chloracetoxy-Verbindung mit Methyl- oder Äthylalkohol, Ann. Chem. **515**, 244, 245.

3,7-Dimethyl-4-acetoxy-5-methoxyl-dihydroharnsäure. Dies. Journ. [2] **141**, 234.

3,7-Dimethyl-4-acetoxy-5-äthoxyl-dihydroharnsäure Ann. Chem. **406**, 49.

3,9-Dimethyl-4-acetoxy-5-methoxyl-dihydroharnsäure. Dies. Journ. [2] **141**, 274.

3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-acetoxy-5-methoxyl-dihydroharnsäure. Dies. Journ. [2] **141**, 275.

Ein Vergleich der Schmelzerscheinungen der Harnsäureglykol-halbäther und Volläther lehrt, daß das Hydroxyl der Halbäther nicht in höherem Maße eine Zersetzung herbeiführt als das Alkoxy- der Volläther in Stelle 4. Im Gegenteile zersetzen sich die Volläther der Monoalkylharnsäuren und der meisten Dialkylharnsäuren leichter.

Die Halbäther sind zahlreich und verhältnismäßig gut beständig. Wie in Kap. 27 ausführlich behandelt wird, sind sie beständiger als die Volläther. Das erklärt sich durch stärkeres

<sup>1)</sup> Ein experimenteller Beweis dafür, daß das Methyl an 3 und nicht an 1 steht, ist nicht erbracht. Deshalb wurde bei der Beschreibung des Stoffes diese Frage offen gelassen. Analogiefälle in der 3- und 3,7-Reihe würden für ersteres sprechen. Aus den im folgenden gegebenen theoretischen Gründen ergibt sich jetzt in der Tat, daß 3-Methyl-7-acetyl-harnsäureglykol-halbäther vorliegt.

Alternieren der Ladungen in der Reihe  $C_4, C_5, C_6$ , wobei das Hydroxyl an 4 den Kohlenstoff  $C_4$  stärker positiviert als ein Alkoxy.

Es fehlen die Halbäther mit Methyl in: 1; 1,7; 1,9; 1,7,9, statt deren die isomeren Halbäther mit Methyl an 3; 3,7; 3,9 entstanden. Außerdem fehlen die Halbäther 1,3,7- und 1,3,7,9-.

### Erklärungen

Diese Zusammenstellung und die obige Tabelle der Harnsäureglykol-halbäther lehrt, daß Alkylierung an Stellung 1 für das Bestehen eines Halbäthers ungünstig ist. Mit Ausnahme der im Sechsringe doppelt, also an 1 und 3, alkylierten ist kein einziger Halbäther bekannt, der ein Alkyl an 1 trägt. Damit hängt zusammen, daß Halbäther durch Diazomethan nicht an 1 methyliert werden. Die gleiche Gesetzmäßigkeit besteht bei den Harnsäureglykolen und bei den 4-Oxy-dihydroharnsäuren. Parawirkung im Sechsringe, Kap. 7a.

In Analogie zu den Harnsäureglykolen und ihren Volläthern wird die Existenz von Halbäthern begünstigt durch mehrere Alkyle an den den Stellen 4,5 benachbarten Stickstoffen, zumal wenn eine solche Nachbarschaft sich auf 4 und 5 erstreckt. So die Halbäther der Methylharnsäuren 3,7-; 7,9-; 3,7,9- und auch 3,9-. Raumchemisch könnte das durch Auflockerung erklärt werden.

Isomere Halbäther mit Alkoxy an 4 und Hydroxyl an 5 fehlen. Das erklärt sich durch die positive Natur von  $C_4$  und die negative von  $C_5$ , wodurch das negativere Hydroxyl nach 4 und das weniger negative Alkoxy nach 5 geleitet wird. Nicht ganz ausgeschlossen wäre, daß 3-Methyl-7-acetyl-harnsäureglykol-halbäther und 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-halbäther Ausnahmen darstellen und Alkoxy an 4 tragen; wie in Kap. 23 ausführlich dargelegt ist, ist in ihnen die Stelle 4 gegenüber 5 negativiert. Die übrigen Halbäther mit Acetyl an 7 enthalten nach ihrer Darstellung das Alkoxy an 5.

Methyl bevorzugt Stelle 3. Es war eine sehr überraschende Erfahrung, daß die 1,7-Dimethyl-harnsäureglykol-Volläther mit Salzsäure nicht zu den entsprechenden Halbäthern, sondern zu den Halbäthern der 3,7-Dimethylharnsäure verseift werden (Ann. Chem. **413**, 137). Dieselben



ginnt, wobei das Hydroxyl von 4 mit beteiligt ist. Alsdann wird die nunmehr offene Harnstoffkette abgegeben<sup>1)</sup> und durch  $\text{NH}_2$  bzw. NHR ersetzt. Die Umsetzung ist mit dem Kaffolidabbau einiger Harnsäureglykole mit Lauge zu vergleichen, der ebenfalls bei der Bindung 3,4 einsetzt.

Bisher liegen nur wenige Beispiele vor: Harnsäureglykol-methyl- oder -äthyl-halbbäther gaben 5-Alkoxy-hydantoyl-amide (Ann. Chem. **423**, 315, 317).

5-Alkoxy-pseudoharnsäuren, die mit Lauge zu den Halbbäthern zusammenschließen, verhalten sich ebenso: 5-Methoxyl- oder Äthoxyl-pseudoharnsäure geben 5-Alkoxy-hydantoyl-amide (Ann. Chem. **423**, 315, 317).

1,3,7-Trimethyl-5-methoxyl-pseudoharnsäure gab mit Ammoniak: 1-Methyl-5-methoxyl-hydantoylamid (Ann. Chem. **423**, 310); mit Methylamin: 1-Methyl-5-methoxyl-hydantoyl-methylamid (Ann. Chem. **423**, 313); mit Äthylamin: das entsprechende Äthylamid (Ann. Chem. **423**, 314).

Ein entsprechender Abbau von Halbbäthern zu 5-Alkoxy-hydantoylamiden konnte mit Essigsäureanhydrid bei langer Kochdauer erreicht werden. Hierbei traten die Atome 2 und 3 aus. Der Stickstoff von 1 blieb in der Säureamid-Gruppe. Außerdem traten Acetylgruppen ein; eine davon in die sonst nicht acetylierbare Säureamid-Gruppe, d. h. in eine Bindungslücke bei ihrem Entstehen.

3,7-Dimethyl-harnsäureglykol-methylhalbäther gab 1-Methyl-5-methoxyl-3,7-diacetyl-hydantoylamid (dies. Journ. [2] **141**, 235. Aus dem Äthylhalbäther entstand die entsprechende Äthoxylverbindung. Ebendort, S. 236.

Weitere Beispiele bringt Kap. 13.

## 11. 4-Oxy-dihydroharnsäuren

Beschrieben sind vier 4-Oxy-dihydroharnsäuren; die erste 1914. Sie entstehen aus Harnsäureglykolen oder aus 4-Oxy-5-chlor-dihydroharnsäuren durch Ersatz von OH bzw. Cl in Stellung 5 durch Wasserstoff.

Recht beständige Stoffe, die gegen  $200^\circ$  ohne wesentliche Zersetzung schmelzen; nur die 3,7-Dimethyl-Verbindung zersetzt sich, wohl weil ihr Schmelzpunkt um  $20^\circ$  höher liegt. Es

<sup>1)</sup> Leider wurde es unterlassen, den gebildeten Harnstoff als solchen nachzuweisen.

sind schwache Säuren. Die ihnen zugehörigen Halbäther sind besonders beständig.

3,7- Ann. Chem. **406**, 56; **432**, 172. Aus 3,7-Chloroxy-dihydroharnsäure mit HJ oder mit Zinkstaub in Eisessig.

3,7,9- Ann. Chem. **413**, 195. Durch Methylierung der vorigen mit Dimethylsulfat<sup>1)</sup>.

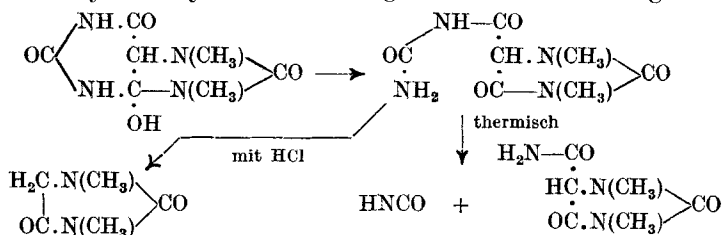
7,9- Ann. Chem. **432**, 165. Aus 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol mit PBr<sub>3</sub>.

7,9-Diäthyl- Ann. Chem. **432**, 155. Aus 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol mit PBr<sub>3</sub>.

Bei den beiden letztgenannten Umsetzungen wirkt Phosphortribromid, oder weniger gut Phosphortrichlorid als Reduktionsmittel. Weitere Beispiele für diese Reduktionswirkung, bei denen auf anderen Gebieten ebenfalls Hydroxyl durch Wasserstoff ersetzt wird, finden sich Ann. Chem. **432**, 146.

Konstitution. Die Zugehörigkeit zur Harnsäuregruppe wurde erwiesen durch Überführung mit Alkohol und Chlor in Halbäther, mit Wasser und Chlor in Glykole. Die Stellung des Hydroxyls an 4 ergab sich für die 3,7- und 7,9-Dimethyl-Verbindung aus der Spaltung mit Salzsäure, die neben Harnstoff 1-Methyl-hydantoin (Ann. Chem. **406**, 58) bzw. 1,3-Dimethyl-hydantoin (Ann. Chem. **432**, 144, 168) lieferte. Ferner für die 7,9-Dimethyl- und Diäthyl-Verbindung aus der thermischen Spaltung, die neben Cyansäure 1,3-Dimethyl-hydantoylamid und 1,3-Diäthyl-hydantoylamid lieferten (Ann. Chem. **432**, 169, 162).

Der eben erwähnte Übergang mit Salzsäure in die Hydantoine oder der bei 230—250° glatt verlaufende thermische Abbau zu Hydantoylamiden erfolgt nach den Gleichungen:



<sup>1)</sup> Die Bedingungen für diese Methylierung müssen noch ausgearbeitet werden; bei einer Wiederholung durch Herrn Dr. Lemberg blieb die Methylierung aus.



In beiden Fällen erfolgt die Ringöffnung an der Bindung 3,4, wie es zu erwarten ist, wenn an 4 ein Hydroxyl steht, Kap. 15; und wenn der Fünfring durch Substituenten gefestigt ist, Kap. 14. Dabei wirkt sich die Spannung im Sechsringe aus, Kap. 7a.

Über den „Dioxin-Abbau“ der 4-Oxy-dihydroharnsäuren ist ausführlich berichtet von H. Biltz, R. Lemberg, Ann. Chem. **432**, 177 (1933).

Die 4-Oxy-dihydroharnsäuren sind schwach sauer. Ammoniumsalze sind beschrieben in der 3,7-Dimethylreihe und in der 7,9-Dimethyl- und 7,9-Diäthyl-Reihe, Ann. Chem. **406**, 57; **432**, 158, 167. In Kap. 19 ist durch Umsetzung mit Diazomethan experimentell belegt und theoretisch verständlich gemacht, daß das an 4 stehende Hydroxyl die saure Stelle der Molekel darstellt. Auffällig ist, daß nach Methylierung dieses Hydroxyls nicht ein weiteres Methyl an 1 entsteht.

Bemerkenswert ist, daß Oxy-dihydroharnsäuren nicht durch Wasserabspaltung in die zugehörigen Harnsäuren übergeführt werden können. Es ist zu schließen, daß OH und H an den Stellen 4 und 5 auf verschiedenen Seiten der Ringebenen liegen, H. Biltz, R. Lemberg, Ann. Chem. **432**, 143 (1923).

#### Abschnitt C. Vergleichende Behandlung von Harnsäureglykolen und ihren Äthern

Der Abschnitt C schließt sich in der Auswahl der behandelten Stoffe eng an den vorhergehenden Abschnitt B an. Somit kommen für die Erklärung die gleichen Regeln in Betracht wie dort; andererseits finden diese Regeln durch das reiche Beobachtungsmaterial Bestätigung und Sicherung. Wiederholt erwies sich die Anwendung der Elektronenlehre als nützlich.

#### 12. Über die Ladungsverhältnisse an 4 und 5 bei Harnsäureglykolen und ihren Halb- und Volläthern

Wenn jede einzelne Induktion auf die Stellen 4 und 5 (unter Vernachlässigung von OR) ohne Berücksichtigung ihres quantitativen Einflusses mit + oder — bezeichnet wird, gilt für folgende Derivate der Harnsäure (unter Vernachlässigung des Einflusses von Substituenten am Stickstoff und einer gegenseitigen Beeinflussung von C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>) folgendes:

	Glykol	Halbäther	Volläther
Stelle 5:	— + +	— +	— +
Stelle 4:	+ + +	+ + +	+ +

Am wenigsten günstig liegen für ein Alternieren in der Reihe 4,5,6 die Verhältnisse bei den Glykolen, bei denen  $C_5$  am wenigsten negativiert ist. Günstiger bei den Volläthern, zumal auch das Fehlen eines Hydroxyls an  $C_4$  Umsetzungsmöglichkeiten ausschaltet. Am günstigsten bei den Halbäthern, bei denen der Gegensatz der Ladungen  $C_4$  und  $C_5$  hervortritt; vgl. Kap. 28.

Alkylierung an  $N_7$  steigert die negative Ladung von  $C_5$ , müßte also ganz allgemein einen stabilisierenden Einfluß ausüben. Alkylierung an  $N_3$  und  $N_9$  müßte entgegen wirken, da sie die Positivierung von  $C_4$  schwächt. In der Tat zeigen sich diese Einflüsse bei den Volläthern, während sie bei Glykolen und Halbäthern nicht deutlich werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Berücksichtigung eines Alternierens der Ladungen in der Reihe  $C_4, C_5, C_6$  die geringere Zahl der Glykole und die größere Zahl der Halb- und Volläther verständlich macht; und daß für die Volläther auch eine Berücksichtigung von Alkylen an den benachbarten Stickstoffen von Erfolg ist. Ein alle 3 Stoffklassen umfassendes eindeutiges Bild ist jedoch nicht zu erhalten. Offenbar sind die Einflüsse nicht sehr beträchtlich, und andere Einflüsse wirken mit.

### 13. Acetylierung von Harnsäureglykolen, ihren Halb- und Volläthern

Die systematische Prüfung einiger Harnsäureglykole, ihrer Halb- und Volläther auf Acetylierbarkeit durch Essigsäureanhydrid ist erst seit 1927 von Frl. Dr. Loewe vorgenommen worden<sup>1)</sup>. Es ergab sich, daß zunächst die freien Hydroxyle an 4 und 5 Acetyl aufnehmen; wenn Stelle 7 nicht alkyliert ist, tritt bei Verlängerung der Acetylierungsdauer ein weiteres Acetyl dorthin. Wird die Lösung in Essigsäureanhydrid noch länger (4—8 Stunden) gekocht, so kann Abbau des Sechs-

<sup>1)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, dies. Journ. [2] **141**, 218 (1934).

ringes zu Derivaten des 5-Oxy-hydantoylamids erfolgen. Bei 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol schließt sich eine Aufspaltung des Fünfringes und Abbau zu 5-Acetoxy-1,3-dimethyl-7-acetyl-uramil an. Als Acetylierungsmittel diene meist kochendes Essigsäureanhydrid; oder als milder wirkend Essigsäureanhydrid von Zimmertemperatur unter Zusatz von wenig konz. Schwefelsäure.

Von besonderem Interesse ist diese Untersuchung, weil sie beweist, daß in Glykolen und Halbäthern das Hydroxyl an 4 vorhanden ist; woran längere Zeit gezweifelt wurde, weil es sich nicht chemisch nachweisen ließ, und weil neben ihm auffallend leicht Aufspaltungen erfolgen, vgl. Kap. 18.

Abweichend verhalten sich Harnsäureglykole mit nur einem Alkyl im Fünfringe an Stelle 9, nämlich 9-Methyl-harnsäureglykol und 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol. Kochendes Essigsäureanhydrid verwandelt sie in acetylierte Spirodihydantoin. Gleiches ist von Harnsäureglykol selbst beschrieben, Ann. Chem. **448**, 151. Eine Acetylierung des 3,9-Dimethyl-harnsäureglykols, nicht aber des Harnsäureglykols selbst, gelang ohne Umlagerung zur Spiro-Verbindung dadurch, daß Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur in Gegenwart von etwas Schwefelsäure zur Einwirkung gebracht wurde.

Unsere Erfahrungen seien im folgenden zusammengestellt:

In der Reihe der Harnsäure gab:

Das Glykol: unter Austausch-Umlagerung das Diacetylspirodihydantoin (Ann. Chem. **448**, 149). Die Acetylierung folgt der Umlagerung, denn bei Zimmertemperatur wurde mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure das Spirodihydantoin selbst gefaßt. Eine Acetylierung von Harnsäureglykol ohne Umlagerung war nicht zu erreichen (dies. Journ. [2] **141**, 219 Anm.).

In der Reihe der 1,3-Dimethyl-harnsäure gaben:

Das Glykol bei Zimmertemperatur mit wenig  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : die 4,5-Diacetoxy-Verbindung. Diese mit kochendem Essigsäureanhydrid: 1,3-Dimethyl-5-acetoxy-7-acetyl-uramil.

Der Halbäther war gegen kochendes Essigsäureanhydrid recht beständig. Eine Monoacetyl-Verbindung des Halbäthers wurde auf einem Umwege erhalten. Die Volläther verloren unter dem gleichen Einfluß Alkohol und lieferten 1,3-Dimethyl-5-alkoxy-isoharnsäuren.

In der Reihe der 3,7-Dimethyl-harnsäure gaben:

Das Glykol: eine 4,5-Diacetoxy-Verbindung;

weiterhin: 1-Methyl-3,7-diacetyl-5-acetoxy-hydantoyl-  
amid.

Der Methylhalbäther: eine 4-Acetoxy-Verbindung;

weiterhin: 1-Methyl-5-methoxy-3,7-diacetyl-hydantoyl-  
amid.

Der Äthylhalbäther: eine 4-Acetoxy-Verbindung (Ann.  
Chem. **406**, 49);

weiterhin: 1-Methyl-5-äthoxy-3,7-diacetyl-hydantoyl-  
amid.

Schließlich der Volläther: kein Acetylierungsprodukt.

In der Reihe der 7,9-Dimethyl-harnsäure gaben:

Das Glykol: eine Mono-O-acetyl-Verbindung (Manuskript-  
Dissertation W. Klemm, Breslau 1923, S. 82); dies.  
Journ. [2] **141**, 229;

eine 4,5-Diacetoxy-Verbindung.

Die Halb- und Volläther wurden nicht geprüft.

In der Reihe der 7,9-Diäthyl-harnsäure gab:

Das Glykol: eine 4,5-Diacetoxy-Verbindung.

Die Halb- und Volläther wurden nicht geprüft.

In der Reihe der 3,9-Dimethyl-harnsäure gaben:

Das Glykol: bei Zimmertemperatur mit  $H_2SO_4$  die 4,5-  
Diacetoxy-Verbindung. Kochendes Essigsäureanhydrid  
verursachte Austausch-Umlagerung zu 1,7-Dimethyl-3,9-  
diacetyl-spirodihydantoin.

Der Methyl-halbäther: eine 4-Acetoxy-Verbindung<sup>1)</sup>;

weiterhin: 3,9-Dimethyl-7-acetyl-5-methoxy-4-acetoxy-  
dihydroharnsäure,

weiterhin: 3-Methyl-1,7-diacetyl-4-methoxy-hydantoyl-  
amid.

Der Volläther: 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4,5-dimethoxy-di-  
hydroharnsäure.

---

<sup>1)</sup> Der isomere 3,9-Dimethyl-7-acetyl-harnsäureglykol-methylhalb-  
äther war auf einem Umwege zu erhalten. Dies. Journ. [2] **134**, 347.

In der Reihe des 9-Methyl-harnsäureglykols: wurde mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure ein Umsetzungsprodukt nicht gefaßt. Kochendes Essigsäureanhydrid lagerte um zu Monoacetyl- und Diacetyl-3-Methyl-spirodi-hydantoin.

Die Acetylierbarkeit der Stelle 7 in Harnsäureglykolen und ihren Äthern beweist, daß hier — ebenso wie in den Harnsäuren selbst — eine wenig acide Stelle vorliegt. In der Tat sind die Ladungsverhältnisse an Stelle  $N_7$  in beiden Körperklassen sehr ähnlich. Nur steht an  $C_5$  in den Harnsäureglykol-volläthern und Halbäthern ein wenig wirksames OR, in den Harnsäureglykolen ein Hydroxyl, die die Negativierung von  $C_5$  zwar abschwächen, deren abschwächende Wirkung aber in den Harnsäureglykolen und ihren Halbäthern durch das Hydroxyl an  $C_4$  ein wenig in negativierendem Sinne verstärkt wird. Für Harnsäuren, wie für ihre Glykole und deren Äther gilt gemeinsam, daß die negative Natur des in 7 stehenden Stickstoffs zwar von 8 aus verstärkt, aber von  $C_5$  aus vermindert wird. Somit ist  $N_7$  nicht ausreichend negativiert, um Wasserstoff als Proton abzugeben. Und NH in 7 ist acetylierbar.

Die Acetylierung der Hydroxyle erklärt sich daraus, daß Hydroxyl überhaupt in weiten Grenzen acetylierbar ist, sowohl wenn es an einem mäßig stark negativierten Kohlenstoff steht, als auch einem mäßig stark positiviertem. Im ersten Falle kommt wohl ein Ersatz des ganzen Hydroxyls durch Acetoxyl in Betracht. Im Hydroxyl ist der Hydroxylsauerstoff mit einem positiven Wasserstoff, im Acetoxyl mit dem ebenfalls positiven Kohlenstoff des Acetyls verbunden.

Für die Umlagerung zum Spirodihydantoin-systeme erscheint wichtig, daß das negative an  $C_5$  stehende Hydroxyl gelockert ist. Das erfolgt durch den negativen Nachbarn NH in 7 und mehr noch durch ein acetyliertes  $N_7$ . In der Tat enthalten Harnsäureglykole, die unter dem Einflusse von Acetylierungsmitteln in Spirodihydantoine übergehen, an Stelle 7 ein NH; alle, die es nicht tun (mit Ausnahme von 1,3-, in dem der Sechsring gefestigt ist), ein  $NCH_3$ , vgl. Kap. 31.

#### 14. Stabilisierung der Ringe in den Harnsäuren durch Substitution am N

Der Einfluß einer Vollalkylierung eines Ringsystems in der Harnsäure tritt besonders deutlich zutage, wenn der andere Ring nicht alkyliert ist. Der alkylierte Ring ist stabilisiert.

1,3-Dimethyl-harnsäure. Erwähnt sei, daß die Synthese des Glykols aus 1,3-Dimethyl-alloxan und Harnstoff sehr glatt verläuft, Ann. Chem. **404**, 134, während bei Umsetzung von 1,3-Dimethyl-alloxan mit Dimethyl-harnstoff nicht etwa das Glykol der Tetramethylharnsäure erhalten wird, sondern unter Öffnung des Sechsrings und Abbau das Trimethylkaffolid (Kap. 30); dem vollsubstituierten Fünfring gegenüber ist der vollsubstituierte Sechsring nicht mehr bevorzugt, so daß sich seine innere Spannung auswirkt. Auch bei Umsetzung mit Monomethylharnstoff spaltet der Sechsring auf. 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol verliert beim Erhitzen mit Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure 1 Mol. Harnstoff aus dem Fünfring; dabei wurde Tetramethyl-alloxantin gefaßt, Ber. **45**, 1673. Ebenso spaltet bei längerem Erhitzen mit Wasser oder mit Eisessig auf 100° Harnstoff ab, Ann. Chem. **404**, 135. Bei Einwirkung kochenden Essigsäureanhydrids auf den Di-essigsäure-ester des Glykols baut der Fünfring ab, und es entsteht 1,3-Dimethyl-4-acetoxyl-7-acetyl-uramil, dies. Journ. [2] **141**, 238. Die Volläther des Glykols erfahren durch Salzsäure schon bei Zimmertemp. Umsetzung zu 1,3-Dimethyl-5-alkoxyl-pseudo-harnsäuren. Die gleichen Stoffe entstanden aus 1,3-Dimethyl-harnsäure mit Chlor und Methyl- oder Äthyl-alkohol; oder aus 1,3-Dimethyl-chlor-isoharnsäure mit Alkoholen. In allen diesen Fällen spaltete der Fünfring zum Pseudoharnsäure-Typus auf, Ann. Chem. **413**, 168ff.

Angeschlossen seien einige Umsetzungen des Theophyllins, bei denen der Sechsring ebenfalls erhalten, der Fünfring abgebaut wird. Aus Theophyllin, Alkoholen und Chlor entstehen 1,3-Dimethyl-5-alkoxyl-uramil-7-carbonsäure-ester, Ann. Chem. **404**, 137ff.; und aus 7-Acetyl-theophyllin die 1,3-Dimethyl-5-alkoxyl-7-acetyl-uramile, Ann. Chem. **404**, 170ff.

Schließlich sei auf die Beständigkeit der Halbäther und der 5-Alkoxyl-isoharnsäuren in der 1,3-Reihe verwiesen, Ann. Chem. **413**, 175, 177, 165; die letzteren schmelzen ohne Zers. bei rund 200°.

7,9-Dialkyl-harnsäuren. Bei ihnen führt die halbseitige Vollalkylierung zu einer Festigung des Fünfringes, während der Sechsring zu Aufspaltungen geneigt ist. Ersteres zeigt sich in der auffallend leichten und glatten Synthese der Glykole aus Alloxan und sym. Dialkylharnstoffen, Ber. **43**, 1514; ferner in ihrer Beständigkeit gegen konz. Schwefelsäure, Ann. Chem. **423**, 171. Auch die Volläther bilden sich besonders glatt, Ann. Chem. **423**, 168. Sie erleiden durch kochende methylalkoholische Salzsäure unter Erhaltung des Fünfringes Abbau zu 1,3-Dimethyl-5-methoxyl-hydantoin-5-carbonsäuremethylestern, Ann. Chem. **423**, 172. Über den Abbau des Glykols zu 1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoyl-harnstoff ist berichtet. Ber. **43**, 1591; über seinen Kaffolid-abbau ebendort, S. 1593. Auch hier erweisen sich die Halbäther als bemerkenswert beständig. Sie schmelzen ohne Zers. bei etwa 184°.

Substitution an 7. Wichtig ist die Erkenntnis, daß im Fünfringe häufig schon ein Substituent, und zwar an Stelle 7, zu seiner Festigung ausreicht. Dieser festigende Einfluß entfällt, wenn der Sechsring durch Vollsubstitution in besonders hohem Maße stabilisiert und dadurch dem Fünfringe gegenüber begünstigt ist. Eine Reihe von Beispielen sei zum Belege hier zusammengestellt.

Kap. 15. Es ist gezeigt, daß Volläther, die an 1 methyliert sind, mit Salzsäure nur dann zu 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren aufspalten, wenn ein Substituent an 7 fehlt. Wenn die Stelle 7 substituiert ist, entstehen unter Erhaltung des Fünfringes Kaffolide. Eine Zwischenstellung, die nach Obigem verständlich ist, nehmen die Volläther der 1,3,7-Reihe ein: sie liefern sowohl das Kaffolid wie die Alkoxy-pseudoharnsäure.

Kap. 16. Die Reduktion der Volläther mit Jodwasserstoff erfolgt entsprechend. Wenn Stelle 7 besetzt ist, unterbleibt Aufspaltung an 4,9, und es entstehen unmittelbar die entsprechenden Harnsäuren; wenn Stelle 7 frei ist, erfolgt Aufspaltung und Reduktion zu den Pseudoharnsäuren.

Kap. 23. Bei der Chlorierung von Harnsäuren in wasserhaltigem Eisessig bilden sich Chlor-oxy-dihydroharnsäuren nur dann, wenn der Fünfring durch einen Substituenten an 7 (Alkyl

oder Acetyl) vor Aufspaltung geschützt ist. Auch hier schaltet Vollsubstitution des Sechsrings die Schutzwirkung aus.

Kap. 25. Wenn aber Stelle 7 nicht substituiert ist, erfolgt dabei Aufspaltung zu 5-Chlor-pseudoharnsäuren.

Kap. 26. Gleiches gilt für die Umsetzung von Harnsäuren, von Volläthern (vgl. oben zu Kap. 15) und von Chlorisoharnsäuren zu 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren.

Kap. 28. Alkyl an 7 begünstigt den Zusammenschluß von 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren unter Bildung des Fünfringes zu Halbäthern.

Kap. 29. Gleiches gilt, wie schon lange bekannt ist, für den Zusammenschluß der Pseudoharnsäuren zu Harnsäuren.

Kap. 5. Ein das ganze Harnsäuresystem stabilisierender Einfluß eines Methyls an 7 trat zutage bei der Spaltung von Harnsäuren durch Lauge, wobei die Bindung 3,4 aufgeht. Diese schützende Wirkung zeigte sich besonders deutlich, wenn nur wenige Methyle an den Stickstoffen stehen.

---

Der Mechanismus der schützenden Wirkung eines an 7 stehenden Substituenten ist zur Zeit nicht klar. Die elektrische Ladung spielt dabei ersichtlich keine Rolle; denn Methyl und Acetyl wirken gleich. Nicht unmöglich erscheint die Anschauung, daß sich raumchemische Einflüsse geltend machen: ein Substituent an 7 könnte eine verengende Wirkung auf die Bindung 4,9 ausüben und dadurch Aufspaltungen verhindern. Darauf sei nicht näher eingegangen.

Schon frühzeitig, Ann. Chem. **413**, 141, wurde die schützende Wirkung eines Substituenten an 7 erkannt. Aber erst neuerdings wurde festgestellt, daß dieser Einfluß für die Harnsäurechemie von weittragendem Einflusse ist.

15. Verhalten der Harnsäureglykole und ihrer Äther gegen Mineralsäuren, im besonderen gegen Salzsäure

A. Harnsäureglykole. Sie sind gegen milde Einwirkung verdünnter Mineralsäuren ziemlich beständig. Erwähnt sei, daß 9-Mono- und 7,9-Dialkyl-harnsäureglykole aus Salpetersäure-haltigem Wasser umkrystallisiert werden können. 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol entsteht synthetisch in alkoholischer Chlorwasserstoff-Lösung und verändert sich beim



Erhitzen damit nicht. 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol entsteht synthetisch in 2 n-Salzsäure.

Harnsäureglykol wurde durch warme verd. Salpetersäure langsam an 3,4 geöffnet; gefaßt wurde der aus dem Sechsrings erhaltene Harnstoff und weiterhin nach Reduktion mit HJ Hydantoin, das aus dem Fünfring gebildet war, Ber. **45**, 1681. Entsprechend verhielt sich 9-Methyl-harnsäureglykol und 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol gegen heiße verd. Salpetersäure, dies. Journ. [2] **106**, 162. Dagegen blieb beim 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol bei gleicher Behandlung der Sechsring erhalten: es entstand Tetramethyl-alloxantin, Ber. **45**, 1673. Vgl. Kap. 14.

B. Harnsäureglykol-halbäther. Sie sind ganz allgemein gegen Säuren recht beständig. Erwähnt sei, daß der Halbäther 1,3- durch gesättigte Jodwasserstoff—Eisessig-Lösung bei 130° nicht verändert wurde, Ann. Chem. **413**, 177; der Halbäther 3,7- nicht durch kurze Einwirkung kochender konz. Salzsäure, Ann. Chem. **406**, 46; und der Halbäther 7,9- nicht mit heißer verd. Salzsäure, Ann. Chem. **423**, 170.

C. Harnsäureglykol-volläther. Bei ihnen erfolgt regelmäßig Aufspaltung und in einigen Fällen Abbau. Es geben die Volläther von:

Harnsäure leicht: Alkoxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 21; Ber. **54**, 2477.

1- sehr leicht: die Alkoxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 129.

1,3- sehr leicht: die Alkoxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 168.

1,3,7- leicht: die Alkoxy-pseudoharnsäure, und daneben Apokaffeine, Ann. Chem. **413**, 182.

1,7,9- Allokaffeine, Ann. Chem. **423**, 183.

1,3,7,9- Allokaffeine, Ann. Chem. **413**, 202.

1-Methyl-9-äthyl- die Alkoxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 241.

Verseifung zu den Halbäthern erfolgte bei 7-; 3,7-; 3,9-; 7,9- und beim Versuche der Volläther-Bildung aus 3,7,9-Tri-

methyhlharnsäure. Ferner leicht bei der Umsetzung von 1-Methyl-7-acetyl-harnsäureglykol-dimethyläther mit 50-prozent. Essigsäure, Ann. Chem. **515**, 219.

Anzureihen wären weiter Versuche, bei denen Volläther entstehen könnten, aber unter dem Einfluß von Chlorwasserstoff 5-Alkoxy-l-pseudoharnsäuren entstanden. Nämlich:

1,9-Dimethyl-chlor-isoharnsäure + Alkohol, Ann. Chem. **423**, 232.

1,3,9-Trimethyl-harnsäure + Alkohol + Chlor, Ann. Chem. **423**, 251.

1,3,7,9-Tetramethyl-harnsäure + Äthylalkohol + Chlor (kalt) neben Apokaffein, Ann. Chem. **413**, 202.

### Erklärungen

Diese Zusammenstellungen zeigen, daß erhebliche Unterschiede im Verhalten der Harnsäureglykole und Halbäther einerseits und der Volläther andererseits gegen Mineralsäuren bestehen.

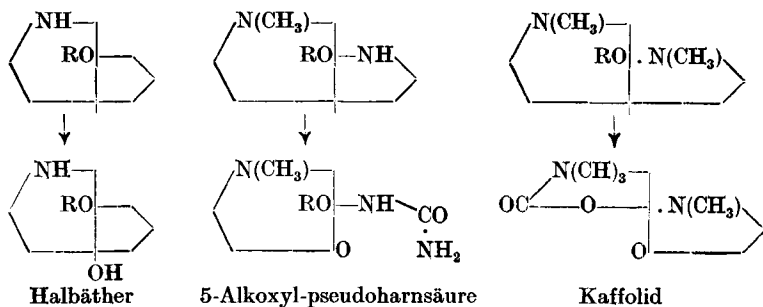
Die Glykole und Halbäther sind gegen Mineralsäuren verhältnismäßig beständig. Wenn eine Aufspaltung erfolgt, so ist es im wesentlichen der Sechsring, der aufgeht; und zwar an der Bindung 3,4. Ihnen schließen sich 4-Oxy-dihydroharnsäuren an.

Ganz anders verhalten sich Volläther. Sie reagieren mit Säuren in sehr verschiedenartiger Weise. Entweder werden sie zu Halbäthern, Kap. 8b, verseift. Oder sie erleiden Aufspaltung an der Bindung 4,9 zu 5-Alkoxy-l-pseudoharnsäuren, Kap. 26. Oder sie gehen in Kaffolide, Kap. 30, über. Nahe würde die Anschauung liegen, daß das Primäre bei diesen Umsetzungen die Verseifung zum Halbäther ist, woran sich eine Aufspaltung des Fünfringes oder des Sechsringes anschließen könnte, die zu den genannten Umsetzungsprodukten führen würde. Diese Anschauung ist aber abzulehnen, weil Halbäther niemals in 5-Alkoxy-l-pseudoharnsäuren oder Kaffolide übergeführt werden konnten. Wie im folgenden gezeigt ist, sprechen auch andere Gründe dagegen, Halbäther als Zwischenprodukte anzunehmen. Dagegen konnte aus dem umfangreichen Tatsachenmateriale die folgende Anschauung abgeleitet werden, die den Erfahrungen entspricht.

Die Bildung der 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren ist insofern wichtig, als sie eine Ringöffnung des Fünfringes an 4,9 erfordert. Da ein fertiges Hydroxyl an  $C_4$ , wie in Kap. 17 dargelegt ist, aber Öffnung des Sechsrings an 3,4 vermittelt, kann der Weg zu den Alkoxy-pseudoharnsäuren nicht über die Halbäther verlaufen. Es ist zu schließen, daß bei der Umsetzung nicht Methyl aus Methoxyl abgespalten wird, sondern daß das ganze Methoxyl von  $C_4$  gelöst wird. An seine Stelle tritt entweder Hydroxyl (Halbäther) oder der Sauerstoff eines Hydroxyls. Der Wasserstoff des Hydroxyls kann nun entweder unter Ringöffnung der Bindung 4,9 an den Stickstoff in 9 treten; oder unter Ringöffnung der Bindung 3,4 und Abbau an den Stickstoff in 3. Die Aufspaltungen erfolgen somit, ohne daß an  $C_4$  ein Hydroxyl intermediär auftritt.

Maßgebend dafür, ob einerseits ein Halbäther oder andererseits eine Alkoxy-pseudoharnsäure bzw. ein Kaffolid entstehen, ist Stelle 1. Wenn hier ein Methyl am Stickstoff steht, so hindert es — wie in Kap. 7a auseinandergesetzt ist — die Bildung eines Hydroxyls an 4. Somit entstehen Halbäther nur dann, wenn sich in Stelle 1 ein NH befindet (7-; 3,7-; 3,9-; 7,9-). Wenn aber  $N_1$  methyliert ist, erfolgt als Ausweichreaktion die Aufspaltung, wobei sich als einzige Ausnahme die Harnsäure selbst anschließt. Ob hierbei der Fünfring unter Kaffolidbildung erhalten bleibt, oder ob 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren gebildet werden, hängt im wesentlichen davon ab, ob der Fünfring durch Alkyl an 7 gefestigt ist (Kap. 14): Kaffolide entstanden aus den Volläthern 1,3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-; 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren aus den Volläthern von Harnsäure, von 1-; 1,3-; 1,9- und den nascierenden Volläthern 1,9-; 1,3,9-. Daß in den Reihen 1,3,7- und 1,3,7,9- neben Kaffoliden auch die Alkoxy-pseudoharnsäuren entstehen, findet schließlich eine Erklärung darin, daß der Einfluß von 7 einigermaßen durch Vollsubstitution des Sechsrings wettgemacht ist.

Die Umsetzungen sind im folgenden in Formeln wiedergegeben, wobei nur die in Betracht kommenden Atome und Atomgruppen ausgeschrieben sind. Die erste Horizontale stellt die Harnsäureglykol-volläther nach Austritt des Alkoxyls an  $C_4$  dar.



## 16. Über die Reduktion von Harnsäureglykolen, ihren Halb- und Volläthern mit Jodwasserstoff usw.

Die Reduktion interessiert außer durch ihren Wert für Konstitutionsbestimmungen deshalb, weil Harnsäureglykol-volläther einerseits, Halbäther und die Glykole andererseits sich verschieden verhalten, also die Hoffnung auf einen tieferen Einblick geweckt wird. Zunächst das Tatsachenmaterial:

1. Harnsäureglykol - volläther. Verwendet wurde höchstkonz. Jodwasserstoffsäure oder eine Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig oder starke Stannochlorwasserstoff-Lösung, die sich gleich verhielten. Wasser ist möglichst fernzuhalten. Es entstanden Harnsäuren oder Pseudoharnsäuren aus den Volläthern der:

Harnsäure Ann. Chem. **413**, 18. Erhalten wurde Pseudoharnsäure.

1- Ann. Chem. **413**, 132. Bei milder Einwirkung wurde 1-Methyl-pseudoharnsäure, bei stärkerer 1-Methyl-harnsäure erhalten.

7- Ann. Chem. **423**, 134. Mit  $\text{H}_2\text{SnCl}_4$ . 7-Methyl-harnsäure.

1,3- Ann. Chem. **413**, 167. Mit HJ. Bei milder Einwirkung entstand 1,3-Dimethyl-pseudoharnsäure, sonst 1,3-Dimethyl-harnsäure.

1,7- Ann. Chem. **413**, 147. Mit HJ: 1,7-Dimethyl-harnsäure.

3,7- Ann. Chem. **406**, 39; **423**, 269. Mit HJ: 3,7-Dimethyl-harnsäure.

3,9- Ann. Chem. **423**, 267. Die Reduktion mit HJ verlief über 1,9-Dimethyl-pseudoharnsäure und ergab 1,9-Dimethyl-harnsäure.

- 7,9- Ann. Chem. **423**, 169. Mit  $H_2SnCl_4$ : 7,9-Dimethyl-harnsäure.  
 1,3,7- Ann. Chem. **413**, 181. Mit HJ: 1,3,7-Trimethyl-harnsäure.  
 1,3,9- Ber. **53**, 2341. Mit HJ: 1,3,9-Trimethyl-harnsäure.  
 1,7,9- Ann. Chem. **423**, 182. In Eisessig-HJ: 1,7,9-Trimethyl-harnsäure.  
 1,3,7,9- Ann. Chem. **413**, 201. In Eisessig-HJ: 1,3,7,9-Tetramethyl-harnsäure.  
 7-Äthyl- Ann. Chem. **423**, 152. Mit  $H_2SnCl_4$ : 7-Äthyl-harnsäure.

Diese Zusammenstellung enthält alle bekannten Glykollolläther der äthylfreien Harnsäuren und einer äthylierten Harnsäure.

Ohne Aufspaltung der Bindung 4,9, also ohne Zwischenbildung einer Pseudoharnsäure, werden die Volläther ganz allgemein durch Natriumamalgam und Wasser, also in alkalischer Lösung reduziert. Dabei wurde nie eine Pseudoharnsäure, sondern regelmäßig nur die zugehörigen Harnsäuren erhalten.

Harnsäure	Ann. Chem. <b>413</b> , 18	3,7-	Ann. Chem. <b>406</b> , 39.
1-	Ann. Chem. <b>413</b> , 131	3,9-	Ann. Chem. <b>423</b> , 266.
1,3-	Ann. Chem. <b>413</b> , 167	1,3,7-	Ann. Chem. <b>413</b> , 181.
1,7-	Ann. Chem. <b>413</b> , 147	1,7,9-	Ann. Chem. <b>423</b> , 182.

Bei Zwischenbildung einer Pseudoharnsäure würden aus 3,7- und 3,9-Volläther die Harnsäuren 1,7- und 1,9- entstehen. Auch in den übrigen Beispielen geht die Reduktion nicht über Pseudoharnsäuren, da diese bei den Versuchsbedingungen nicht zu den Harnsäuren zusammenschließen.

2. Harnsäureglykole. Von den 7 äthylfreien Harnsäureglykolen wurde 3,7,9- nicht geprüft. Die übrigen ergaben mit einer Ausnahme (1,3-) Hydantoine. So die Glykole von:

Harnsäure	Ber. <b>45</b> , 1679	3,9-	Ann. Chem. <b>423</b> , 276
9-	Ber. <b>45</b> , 1669	7,9-	Ber. <b>45</b> , 1670
3,7-	Ber. <b>45</b> , 1667	7,9-Diäthyl-	Ann. Chem. <b>423</b> , 295

Ausnahme: 1,3- Ber. **45**, 1673; es entstand Tetramethyl-alloxantin.

Über die Reduktion von Harnsäureglykolen mit Phosphortribromid zu 4-Oxy-dihydroharnsäuren vgl. Kap. 11.

3. Harnsäureglykol-halbäther. Von den 10 äthylfreien Halbäthern wurden nicht geprüft: 1,3,9- und 3,7,9-. Die übrigen 8 ergaben mit einer Ausnahme (1,3-) Hydantoine. So die Halbäther von:

Harnsäure	Ann. Chem. <b>413</b> , 22	3,7- Ann. Chem. <b>406</b> , 47
3-	Ann. Chem. <b>413</b> , 119	3,9- Ann. Chem. <b>423</b> , 271
7-	Ann. Chem. <b>423</b> , 136	7,9- Ann. Chem. <b>423</b> , 170 <sup>1)</sup>
9-	Ann. Chem. <b>413</b> , 93	

Ausnahme: 1,3-, Ann. Chem. **413**, 177, wurde durch rauchende Jodwasserstoffsäure sehr schwer und in unbekannter Weise angegriffen.

Die Analogie von Glykolen und Halbäthern ist vollkommen. Die Ausnahme der 1,3-Dimethyl-harnsäure erklärt sich durch Vollbesetzung des Sechsrings und seine dadurch bewirkte Stabilisierung, vgl. Kap. 14.

Von Interesse wären Versuche einer Reduktion von Halbäthern mit Natriumamalgam; das basische Medium würde Aufspaltungen und Abbauten verhindern oder zurückdrängen.

### Theoretische Behandlung der Reduktionen

Eindeutig verläuft die Reduktion der Harnsäureglykole und ihrer Halbäther mit Jodwasserstoff. Mit einziger Ausnahme von 1,3-, bei der der Sechsring gegenüber dem Fünfring stabilisiert ist, entstehen Hydantoine. Die Umsetzung wird in der Weise verlaufen, daß zunächst das Hydroxyl oder Alkoxy an der reaktionsfähigen Stelle 5 durch Wasserstoff ersetzt wird, Ann. Chem. **432**, 144. Unter dem Einfluß von Säure und Mitwirkung des an 4 vorhandenen Hydroxyls erfolgt dann Ringöffnung an 3,4 und Abbau des Sechsrings. Daß die hierbei als Zwischenprodukte angenommenen 4-Oxy-dihydroharnsäuren in der Tat mit Säure in Hydantoine übergehen, wurde an ihrer 3,7-Dimethyl-Verbindung, Ann. Chem. **406**, 58, und ihrer 7,9-Dimethyl-Verbindung, Ann. Chem. **432**, 168, nachgewiesen. Der Grund dafür, daß der Sechsring aufspaltet, ist in seiner Spannung zu sehen, vgl. Kap. 7c. Für diese Auffassung des Reduktionsverlaufes spricht, daß Halbäther und Glykole, soweit bekannt, gegen Halogenwasserstoff bemerkenswert beständig sind; erst ihre Reduktionsprodukte spalten leicht auf.

<sup>1)</sup> Vermutlich wird sich 3,7,9-Trimethyl-harnsäureglykol-halbäther anreihen. Bei ihm wurde festgestellt, daß er bei Oxydation mit Chromsäure-Gemisch Dimethyl-parabansäure liefert, wobei ebenfalls der Fünfring erhalten bleibt, Ann. Chem. **413**, 193.

Eindeutig verläuft ferner die Reduktion der Harnsäureglykol-volläther mit Natriumamalgam. Eine reine Reduktion ohne Säurewirkung! Ausnahmslos werden dabei die Alkoxye herausgenommen, und die zugehörigen Harnsäuren entstehen. Die Ausbeute ist oft mäßig, weil die entstehende Natronlauge Folgereaktionen veranlaßt. Es wäre wohl nützlich, sie durch Kohlensäure zu neutralisieren.

Die Reduktion der Harnsäureglykol-volläther mit Jodwasserstoff usw. führt zu Harnsäuren oder Pseudoharnsäuren. Es fragt sich, ob die Harnsäuren dabei primär als solche durch einfache Herausnahme der Alkoxye entstehen; oder ob in allen Fällen zunächst eine Aufspaltung zur Pseudoharnsäure erfolgt, und diese dann in einer zweiten Stufe zur Harnsäure zusammenschließt. Damit wäre verständlich, daß Harnsäuren, die leicht aus Pseudoharnsäuren entstehen, wie z. B. 1,3,7-, als solche erhalten werden, während schwerer zusammenschließende Pseudoharnsäuren, wie z. B. die Pseudoharnsäure selbst, den Ringschluß zum Harnsäuresysteme nicht erleiden.

In einigen Fällen läßt sich ohne weiteres feststellen, daß bei der Reduktion einfach die beiden Alkoxye ohne Ringöffnung herausgenommen werden. So bei den 3,7-Volläthern; wenn nämlich bei ihnen Aufspaltung an 4,9 einträte, so müßte der Ringschluß der entsprechenden Dimethyl-pseudoharnsäure die 1,7-Dimethyl-harnsäure ergeben, was nicht der Fall ist. Sicher verlaufen auch die Reduktionen der hochalkylierten Volläther ohne Spaltung, weil sonst Kaffolide zu erwarten wären.

Eine klare Lösung des Problems brachte erst die Anwendung des in Kap. 14 niedergelegten Satzes, daß Substituenten an 7 den Fünfring vor Aufspaltung schützen. In der Tat erfolgt bei der Reduktion von Volläthern eine Aufspaltung, wenn an 7 ein Substituent fehlt: so bei der Harnsäure selbst, bei 1-; 1,3-; 3,9-; vielleicht ergibt auch 1,3,9-Volläther bei vorsichtiger Reduktion die Pseudoharnsäure. Dagegen liefert die Reduktion unmittelbar die Harnsäure bei 7-; 1,7-; 3,7-; 7,9-; 1,3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-. Mit Ausnahme von 1,3,9- zeigt sich restlos eine Bestätigung der gemachten Annahme, daß für den Verlauf der Umsetzung wesentlich ist, ob an N<sub>7</sub> ein Substituent steht oder nicht.

Charakteristisch ist für die Reduktion der Volläther, daß, falls überhaupt eine Aufspaltung erfolgt, sie in 4,9 statthat. Daraus ergibt sich im Einklange mit den Ausführungen im vorhergehenden Kap. 15, daß niemals eine Verseifung des an 4 stehenden Alkoxyls eintritt, sondern daß das ganze Alkoxy l herausgenommen wird.

### 17. Zusammenstellung der verschiedenen Aufspaltungen von Harnsäureglykolen, ihren Halb- und Volläthern und von 4-Oxy-dihydroharnsäuren

Nachdem in den vorhergehenden Kapiteln 15 und 16 das Verhalten der Harnsäureglykole und ihrer Äther gegen Mineralsäuren und gegen Reduktionsmittel behandelt ist, dürfte eine Zusammenfassung aller bekannten Aufspaltungen, die sie und die 4-Oxy-dihydroharnsäuren erfahren, interessieren. Dabei zeigt sich, daß die dort aufgestellten Gesetzmäßigkeiten allgemeine Bedeutung besitzen.

#### 1. Oxy-dihydroharnsäuren.

- a) Mit Salzsäure (Kap. 11): Spaltung an 3,4. Abbau des Sechsrings zu Hydantoinen.  
Beispiele: 3,7-; 7,9-.
- b) Thermischer Abbau zu Hydantoylamiden. Spaltung ebendort.

#### 2. Harnsäureglykole.

- a) Warme Salzsäure (Kap. 15): Spaltung an 3,4. Nicht leicht.  
Beispiele: Harnsäure; 9-; 7,9-. Bei 1,3- wurde der Fünfring abgebaut.
- b) Jodwasserstoff (Kap. 16): Spaltung an 3,4. Abbau zu Hydantoinen.  
Beispiele: Harnsäure; 9-; 3,7-; 3,9-; 7,9-. Ausnahme 1,3-, bei der durch Säurewirkung Tetramethyl-alloxantin entsteht.
- c) Warmes Wasser oder Methylalkohol + Pyridin (Kap. 7b): Spaltung an 3,4. 5-Oxy-hydantoylharnstoffe.  
Beispiele: Harnsäure; 3,7-; 7,9-.
- d) Laugen (Kap. 30): Spaltung an 3,4. Kaffolide.  
Beispiele: Harnsäure; 9-; 3,9-; 7,9-.



- e) Konz. Schwefelsäure (Kap. 31): Austausch-Umlagerung mit Spaltung an 3,4. Spirodihydantoine. Beispiele: Harnsäure; 3,7-; 3,9-.
- f) Essigsäureanhydrid (Kap. 13): Spaltung an 3,4. Acetylierte 5-Oxy-hydantoyl-amide. Beispiele: 3,7-.

Oder Spirodihydantoine unter Spaltung an 3,4 (Kap. 13, 31).

Beispiele: Harnsäure; 9-; 3,9-.

### 3. Halbäther.

Eine Aufspaltung in Salzsäure ist nicht beschrieben. Halbäther sind dabei recht beständig, Kap. 15.

- a) Jodwasserstoff (Kap. 16): Spaltung an 3,4. Abbau des Sechsrings zu Hydantoinen. Beispiele: Harnsäure; 3-; 7-; 9-; 3,7-; 3,9-; 7,9-. Ausnahme: 1,3-.
- b) Ammoniak und Amine (Kap. 10a): Spaltung an 3,4. 5-Alkoxyl-hydantoyl-amide. Beispiel: Harnsäure; ferner nascierende Halbäther aus 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren, z. B. von Harnsäure; 1,3,7-.
- c) Essigsäureanhydrid (Kap. 13): Spaltung an 3,4. Acetylierte 5-Alkoxyl-hydantoyl-amide. Beispiele: 3,7-; 3,9-.
- d) Konz. Schwefelsäure (Kap. 31): Austausch-Umlagerung mit Aufspaltung an 3,4. Spirodihydantoine. Beispiel: 3,9-Halbäther.

### 4. Volläther.

Reduktion mit Natriumamalgam veranlaßt keine Aufspaltung, sondern glatten Übergang zu Harnsäuren. Kap. 16.

- a) Salzsäure (Kap. 15): Aufspaltung an 4,9-. 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren. Beispiele: Harnsäure; 1-; 1,3-; 1,9-; und als Nebenprodukt bei 1,3,7-.

Oder es entstehen Kaffolide unter Aufspaltung an 3,4.

Beispiele: 1,3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-.

Oder es entstehen Halbäther durch Ersatz des Methoxyls durch Hydroxyl.

Beispiele: 7-; 3,7-; 3,9-; 7,9.

- b) Jodwasserstoff (Kap. 16): Aufspaltung an 4, 9. Pseudoharnsäuren.

Beispiele: Harnsäure; 1-; 1,3-; 3,9-.

Oder es entstehen unmittelbar Harnsäuren ohne Aufspaltung.

Beispiele: 7-; 1,7-; 3,7-; 7,9-; 1,3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-.

- c) Methylalkoholischer Chlorwasserstoff (Kap. 8a): Spaltung an 2,3-. 5-Alkoxyl-hydantoin-5-carbonsäure-methylester.

Beispiele: Harnsäure; 7-; 3,9-; 7,9-.

- d) Wasser oder Lauge (Kap. 9): Spaltung an 1,6-. Allantoine, Uroxansäure.

Beispiele: Harnsäure; 1-; 7-; 1,3-; 7,9-; 1,7-; 1,3,7,9-.

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung besonders einleuchtend: alle Harnsäure-Derivate, die an 4 ein Hydroxyl enthalten, also Harnsäureglykole, ihre Halbäther und 4-Oxy-dihydroharnsäuren, erfahren unter sehr verschiedenen Einflüssen eine Aufspaltung der Bindung 3,4. Als primäre Spaltprodukte wurden bei einigen Harnsäureglykolen die 4-Oxy-hydantoyl-harnstoffe gefaßt, bei deren Entstehen einfach der Hydroxyl-wasserstoff von 4 zu N<sub>3</sub> gewandert ist. Weitere Veränderungen schließen sich an, wenn die Umsetzungsbedingungen weniger mild sind. Als Endprodukt wird der Fünfring, evtl. nach Reduktion, als Hydantoin gefaßt. Die einzigen Ausnahmen bilden das Glykol und die Halbäther der 1,3-Dimethyl-harnsäure (Kap. 14); bei ihnen festigt die Vollsubstitution des Sechsrings gegenüber dem nichtalkylierten Fünfringe den Sechsring, so daß der Fünfring unter dem Einflusse von Salzsäure oder Jodwasserstoff abgebaut wird.

Hieraus ergibt sich die wichtige Folgerung, daß im Sechsringe nicht nur der Harnsäure selbst, sondern auch ihrer Glykole und deren Halbäther eine Spannung besteht (Kap. 7c), die sich unter geeigneten Bedingungen in Aufspaltungen äußert. Anscheinend ist diese Spannung noch größer als bei den Harnsäuren selbst. Damit hängt zusammen, daß bei Synthesen von Harnsäuren oder ihren Abkömmlingen wohl der Fünfring zum Zusammenschluß gebracht werden kann, nicht aber der Sechsring.

Ganz anders verhalten sich die Harnsäureglykol-volläther, weil sie statt des charakteristischen Hydroxyls an 4 ein Alkoxyl tragen. Unter Bedingungen, die dies Alkoxyl erhalten, erfolgt nie eine Aufspaltung neben  $C_4$ ; vgl. oben unter 4c. Sind die Bedingungen der Reaktionen aber derartig, daß das Alkoxyl von 4 herausgenommen wird, so kann — wie in Kap. 15 auseinandergesetzt ist —, je nachdem Stelle 7 substituiert ist oder nicht, die Bindung 3,4 aufgehen (zu Kaffoliden) oder die Bindung 4,9 aufgehen (zu 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren), vgl. oben 4a. Entsprechend liegen die Verhältnisse bei Reduktion mit saueren Mitteln, vgl. oben unter Nr. 4b.

#### 18. Charakteristik der Stellen 4 und 5 in den Abkömmlingen der 4,5-Dihydro-harnsäure

Eine ausführliche Charakterisierung der Stelle 5 wurde früher<sup>1)</sup> gegeben. Es sei darauf verwiesen. An 5 stehende Substituenten sind durch Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet, ebenso wie das bei der gleichen Stelle der Pseudoharnsäuren der Fall ist. Wasserstoff an 5 kann ersetzt werden durch Cl, OH, OR; Chlor durch H, OH, OR; Hydroxyl durch H; auch kann es durch Diazomethan leicht methyliert werden; Alkoxyl durch OH (3,7-; 7,9-; 3,7,9-).

Daß negatives Chlor am negativierten  $C_5$  stark reaktionsfähig ist und durch H, OR und auch durch OH ersetzt wird, ist verständlich. Ebenso der Ersatz von Hydroxyl durch H oder OR. Auffallend erscheint, daß umgekehrt Wasserstoff an  $C_5$  durch Chlor ersetzt werden kann. Solcher Wasserstoff an negativierter Stelle ist reaktionsfähig, zumal wenn — wie es der Fall ist — an  $N_7$  Alkyl steht: er tritt mit negativem Chlor aus; und das gibt den Anlaß, daß ein positives Chlor an seine Stelle kommt. Eine Erklärung für die Methylierung eines an  $C_5$  stehenden Hydroxyls ist ausführlich im Kap. 19 gegeben.

Diese Reaktionsfähigkeit geht der Stelle 4 fast völlig ab. Nur Chlor an ihr reagiert mit Alkoholen und Wasser, wobei es durch OR oder durch OH ersetzt werden kann. Die Reaktionsweise von Chlor in den genannten Verbindungstypen wie auch in den Chlorisoharnsäuren, vgl. Kap. 20, kann man so zu-

<sup>1)</sup> H. Biltz u. R. Lemberg, Ann. Chem. 432, 139—140 (1923).

sammenfassen, daß das Chlor an 4 einem Säurechlorid-Chlor ähnelt, während das Chlor an 5, insbesondere in bezug auf die leichte Reduzierbarkeit dieser Stelle zu  $\text{CH}$ , sich einem Hypochlorit-artig gebundenen Chlor nähert. Selbstverständlich wird dies durch die Theorie gefordert, indem die C-Atome in 6 und 4 ausgesprochen positiviert sind und infolgedessen das C in 5 im Verhältnis zu jenen mehr negativiert ist. Hydroxyl an 4 kann durch Essigsäureanhydrid — ebenso wie an  $\text{C}_5$  — acetyliert werden; aber es ist in den Harnsäureglykolen und ihren Halbäthern nicht mehr methylierbar, vgl. dazu die Ausführungen im folgenden Kap. 19. Nur in den 4-Oxy-dihydroharnsäuren kann es durch Diazomethan, wenn auch nicht leicht, methyliert werden, was ebenfalls in Kap. 19 erklärt ist. Das an 4 befindliche Methoxyl mehrerer Volläther kann leicht zu Hydroxyl verseift werden, vgl. Kap. 8b und 15. Andererseits ermöglicht ein an  $\text{C}_4$  stehendes Hydroxyl Aufspaltungen, worüber in den Kapiteln 15—17 berichtet wurde.

Die geringe Umsetzungsfähigkeit eines Hydroxyls an 4, besonders die Unmöglichkeit, es durch Methylierung nachzuweisen, veranlaßte W. Klemm, Manuskript-Dissertation, Breslau 1923, S. 40, zur Aufstellung eigenartiger Formeln für die Glykole und Halbäther, in denen das fragliche Hydroxyl als solches gar nicht mehr vorhanden ist. Die Schwierigkeit ist jetzt behoben, nachdem durch die Untersuchungen von Frl. Dr. L. Loewe<sup>1)</sup> das fragliche Hydroxyl durch Acetylieren nachgewiesen wurde. Das Gleiche ergibt sich daraus, daß im Verhalten eines an  $\text{C}_4$  stehenden Hydroxyls graduelle Unterschiede vorhanden sind. Methylierbar ist es mit Diazomethan in den 4-Oxy-dihydroharnsäuren. Wenn eine solche Methylierbarkeit den Harnsäureglykolen und Halbäthern abgeht, muß bei ihnen eine Hinderung durch das an  $\text{C}_5$  befindliche Hydroxyl oder Alkoxyl veranlaßt sein, vgl. dazu Kap. 19.

Ob diese Indifferenz auch bei der in neuerer Zeit viel benutzten, stärkeren und reaktionsfähigeren Diazomethan-Lösung aus Nitroso-methylharnstoff (Fr. Arndt), deren Wirkung durch Katalysatoren noch verstärkt werden kann [vgl. H. Biltz, Ber. **64**, 1146 (1931); H. Biltz u. H. Paetzold, Ber. **55**, 1069 (1923)], besteht, ist noch nicht geprüft.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, dies. Journ. [2] **141**, 221 (1934).

## 19. Über die Einwirkung von Diazomethan auf Harnsäureglykole, ihre Halb- und Volläther und auf Oxydihydroharnsäuren

Diazomethan wirkt auf die in der Überschrift genannten Stoffe anders als auf die Harnsäuren ein; die Verschiedenheit im Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß ihnen die Doppelbindung 4,5 der Harnsäuren fehlt. Daraus ergibt sich die Berechtigung für eine getrennte Besprechung. Das Versuchsmaterial wurde im wesentlichen durch eine Untersuchung von Max<sup>1)</sup> geliefert.

### Harnsäureglykol-volläther

Von den 12 Volläthern der Harnsäure und der methylierten Harnsäuren wurden 2 nicht geprüft (7-; 1,7-). Nicht verändert wurden die Volläther 1-; 1,3-; 1,3,7-; 1,3,9-; 1,7,9-. Methyl trat nach Stellung 1 bei den Volläthern von Harnsäure selbst und den Harnsäuren: 3,7-; 3,9-; 7,9-. Der Volläther der Tetramethyl-harnsäure hat keine methylierbare Stelle, kommt also nicht in Betracht. Daraus ergeben sich die Regeln:

1. Wenn Stellung 1 durch Alkyl besetzt ist, wirkt Diazomethan auf den Volläther nicht ein.
2. Wenn an 1 Wasserstoff steht, wird er durch Methyl ersetzt. Weitere Veränderungen finden nicht statt.

### Theorie

Dies Verhalten erscheint zunächst sehr auffällig. Nicht methylierbar sind hier gerade die Stellen (3 und 9), die in der Harnsäure besonders aktiv sind; und umgekehrt reagiert die Stelle 1, die bei der Harnsäure wenig aktiv ist. Bei näherer Betrachtung löst sich jedoch die Schwierigkeit; und die bei Behandlung der Harnsäure-Methylierung gegebenen Anschauungen finden eine Stütze.

Bei den Harnsäuren sind, wie in den Kapiteln 2 und 3 ausführlich behandelt wurde, die Wasserstoffe von 3 und 9 acid und durch Diazomethan — unter Enolisierung — methylierbar, weil  $N_3$  durch positivierte Nachbarn in 4 und 8,  $N_3$  durch

<sup>1)</sup> H. Biltz u. Fr. Max, Ber. 53, 2327 (1920).

positivierte Nachbarn in 2 und 4 negativiert ist, wobei ein entotroper Effekt mithilft. Bei den Volläthern dagegen ist die Positivierung von C<sub>4</sub> viel geringer, weil das Fehlen der Doppelbindung 4,5 die Induktion von C<sub>6</sub> aus beträchtlich vermindert; auch fehlt Enotropie, und OCH<sub>3</sub> äußert keinen wesentlichen Einfluß. Die Wasserstoffatome an 3 und 9 sind in den Volläthern somit wenig acid und reagieren nicht mehr mit Diazomethan.

Anders ist es mit Stelle 1. In den Harnsäuren ist sie trotz Nachbarstellung zweier CO kaum acid, weil — wie in Kap. 2 ausgeführt wurde — eine Störung von der Doppelbindung 4,5 ausgeübt wird. Nach Wegfall dieser Störung tritt in den Volläthern die zu erwartende Acidität zutage: Diazomethan methyliert Stelle 1. Dazu kommt, daß der „Para-Effekt“ ersichtlich ein Zusammentreffen von Methyl an 1 und Methoxyl an 4 begünstigt, vgl. Kap. 7a.

#### Harnsäureglykole und ihre Halbäther

Harnsäureglykole und ihre Halbäther mögen zusammengefaßt werden, weil sie sich ähnlich verhalten.

Halbäther. Von den 10 Halbäthern wurden 2 nicht geprüft (Harnsäure; 9-). Diazomethan veränderte nicht die methylierten Halbäther 3,9-; 7,9-; 1,3,9-; 3,7,9-. Es führte Methyl an Stelle 9 bei den Halbäthern 7-; 1,3-; 3,7-; 3-. Bei dem letzten erfolgte gleiches beim Methylieren mit Dimethylsulfat, Ann. Chem. **423**, 237. Hieraus ergeben sich die Regeln:

1. Wenn 9 besetzt ist, erfolgt keine Reaktion.
2. Wenn 9 frei ist, tritt Methyl an 9; eine weitere Methylierung unterbleibt.

Harnsäureglykole. Die Methylierung mit Diazomethan ergab bei Harnsäureglykol und seinen 6 Methylderivaten folgendes: Das Hydroxyl an Stelle 5 wurde methyliert bei dem Harnsäureglykol 7,9-; Ber. **53**, 2341; bestätigt von Prof. K. H. Slotta. Ferner bei 3,7,9- (Pardon).

Die Harnsäureglykole 9- und 3,9- veränderten sich mit verdünnter Diazomethan-Lösung nicht, Ber. **53**, 2341. Auch mit starker Diazomethanlösung reagierte 3,9- nicht (Pardon), während aus 9-Methyl- und aus 9-Äthyl-harnsäureglykol Schmierer erhalten wurden, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren, dies. Journ. [2] **141**, 264 Anm.

Halbäther-Bildung erfolgte, und außerdem trat ein weiteres Methyl nach 9 bei den Harnsäureglykolen: 1,3- (Pardon, glatte Umsetzung) und 3,7- (Ber. **53**, 2341, bestätigt von Dr. F. Lachmann). Harnsäureglykol selbst reagierte nur sehr schwer; bei langwieriger Umsetzung entstand 1,3,9-Trimethyl-harnsäureglykol-halbäther, Ann. Chem. **448**, 155, was im folgenden nicht berücksichtigt sei.

Hieraus ergeben sich die Regeln:

1. In allen Fällen [außer 9- (?) und 3,9-] wird das an 5 stehende Hydroxyl zum Methoxyl (Halbäther-Bildung) methyliert.
2. Außerdem tritt ein zweites Methyl an den Stickstoff in 9, wenn dieser nicht alkyliert ist.

### Theorie

Für eine theoretische Behandlung sei von den Halbäthern als dem einfacheren Falle ausgegangen; sie enthalten an 5 schon das Methoxyl. Von den Volläthern sind sie wesentlich durch das Hydroxyl an 4 unterschieden. Und dies aktiviert (vgl. Ann. Chem. **391**, 233) im Vereine mit dem CO an 8 oder 2 die Wasserstoffe an 9 und 3. Allerdings weniger als 2 CO. Immerhin reicht diese Aktivierung aus, den Wasserstoff an 9 methylierbar zu machen; nicht auch den in dem Sechsringe an 3, der auch bei der Methylierung der Harnsäuren mit Diazomethan dem an 9 in seiner Neigung zur Methylierbarkeit nachsteht. Da ein Konjugationspartner fehlt, tritt das Methyl an den Stickstoff selbst. Der Wasserstoff an N<sub>7</sub> ist nicht acid und somit nicht methylierbar. Aus der Tatsache, daß das an C<sub>4</sub> befindliche Hydroxyl zur Lockerung des Protons von N<sub>9</sub> beiträgt, wäre zu schließen, daß es einen nicht unbeträchtlichen positivierenden Einfluß auf C<sub>4</sub> ausübt.

Bemerkenswert ist, daß bei Halbäthern und Glykolen das Hydroxyl an 4 sich in keinem Falle in Methoxyl überführen läßt. Es ist nie gelungen, einen Halbäther in den Volläther überzuführen (vgl. Kap. 18).

Dagegen ist das Hydroxyl der Harnsäureglykole an 5 durch eine nicht unbeträchtliche Reaktionsfähigkeit gegen Diazomethan ausgezeichnet. Das überrascht. Ein Grund für eine besondere Azidität des Hydroxylwasserstoffs ist nicht zu erkennen. C<sub>5</sub> ist von C<sub>6</sub> aus und in geringerem Maße von C<sub>4</sub> aus

negativiert, und diese Negativierung wird von NH in 7 und vom Hydroxyl abgeschwächt: sicher aber nicht so weit, daß eine ausgeprägte stärkere Positivierung von C<sub>5</sub> zustande kommt. Somit erfolgt keine volle Zusammenfassung des Oktetts vom Hydroxylsauerstoff und keine Proton-Ablösung von ihm. Eine Methylierung des Hydroxyls muß also einen anderen Grund haben.

Ein solcher Grund ist in den Ladungsverhältnissen der drei Kohlenstoffe C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> zu erkennen. Alle drei sind durch Induktion in gleicher Richtung beeinflusst: und zwar mehr oder weniger in positivierender Richtung. Ein Alternieren fehlt in ausreichendem Maße. Es herrscht ein Zwangszustand zumal beim Kohlenstoff C<sub>5</sub>, auf den negativierende Einflüsse (von C<sub>6</sub> und C<sub>4</sub>) und andererseits positivierende Einflüsse (von NH in 7 und OH) ausgeübt werden. Diese Schwierigkeit wird mit dem Ersatze des negativen OH an C<sub>5</sub> durch weniger negatives OCH<sub>3</sub> gemildert: C<sub>5</sub> gewinnt dadurch an negativem Charakter, und der Ladungscharakter der drei Kohlenstoffe erhält ein stärkeres Alternieren. Verständlich wird, daß Methyle an 3 und 9 die Halbäther-Bildung erschweren, weil sie die Positivierung von C<sub>4</sub> und damit den Zwangszustand vermindern. Hier liegt also ein Fall vor, daß Diazomethan einen Wasserstoff durch Methyl ersetzt, ohne daß dieser sonderlich acid ist. Das Treibende für die Methylierung ist, daß ein weniger haltbares Glykol in den stabileren Halbäther übergeht<sup>1)</sup>. Dieser Erklärungsversuch wird mit Vorbehalt gegeben, weil er aus dem Systeme des bisher über Diazomethan-Reaktionen Bekannten herausfällt.

Nachdem das Harnsäureglykol an 5 ein Methyl aufgenommen hat, und in den Halbäther übergegangen ist, verhält es sich wie dieser und nimmt ein weiteres Methyl an 9 auf.

Zunächst war auffallend, daß sich in Harnsäureglykolen und ihren Halbäthern der an 1 stehende Wasserstoff bei

---

<sup>1)</sup> Die obigen Darlegungen machen verständlich, weshalb das Hydroxyl der Glykole und Halbäther an Stelle 4 sich nicht mit Diazomethan umsetzt. Es steht zwar an einem positivierten Kohlenstoff; aber dessen Positivierung reicht nicht aus, um das Hydroxyl zur Protonabgabe zu befähigen. Der nach den obigen Ausführungen an der Stelle C<sub>5</sub> für die Methylierung ausreichende Grund fehlt hier: C<sub>4</sub> befindet sich in keiner Zwangslage.



Einwirkung von Diazomethan indifferent verhielt, während er in den Volläthern methyliert wurde. Nur bei der sehr langen Einwirkung, die bei der Umsetzung von Harnsäureglykol mit Diazomethan erforderlich war, wurde er durch Methyl ersetzt. Erst der in Kap. 7a niedergelegte Satz von der „Para-Wirkung“ schaffte Klärung: ebensowenig wie ein Methyl an 1 die Bildung von Hydroxyl an Stelle 4 zuläßt, tritt Methyl nach 1, wenn an  $C_4$  ein Hydroxyl steht.

Ebenso wie Harnsäureglykole nimmt 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-dihydroharnsäure, dies. Journ. [2] **134**, 346, nur ein Methyl unter Methoxyl-Bildung an 5 auf, und kein weiteres an 1. Hiernach scheint Chlor und Hydroxyl an 4 den gleichen, eine Methylierung an 1 erschwerenden Einfluß auszuüben; einen Einfluß, der ausgeglichen wird, wenn an 5 statt des Methoxyls ein Acetoxyl steht.

#### 4-Oxy-dihydroharnsäuren

Im Gegensatz zu dem Hydroxyl an 4 der Harnsäureglykole wird das entsprechende Hydroxyl der 4-Oxy-dihydroharnsäuren, wenn auch schwer, durch Diazomethan methyliert. Das Methoxyl wurde durch Untersuchung der Methylierungsprodukte von 7,9-Dimethyl-4-oxy-dihydroharnsäure, Ann. Chem. **432**, 168, und von 7,9-Diäthyl-4-oxy-dihydroharnsäure, Ann. Chem. **432**, 160, mit Sicherheit nachgewiesen und wahrscheinlich gemacht bei 3,7-Dimethyl-4-oxy-dihydroharnsäure, Ann. Chem. **432**, 174. Bemerkenswert ist, daß nach Bildung des Methoxyls nicht ein weiteres Methyl nach 1 tritt.

Eine verständliche Erklärung ergibt sich aus den Ladungsverhältnissen von  $C_4$  und  $C_5$ .  $C_5$  ist negativiert von  $C_6$  und in geringerem Maße auch von  $C_4$  aus; negativierend wirkt auch der an ihm stehende Wasserstoff. Dadurch wird  $C_4$  stärker positiviert, das Oktett des an ihm haftenden Hydroxyl-sauerstoffs zusammengefaßt, und der Hydroxyl-wasserstoff bis zur Methylierbarkeit acidifiziert. Zweifellos wird diese Beeinflussung durch das bei allen bekannten Oxy-dihydroharnsäuren vorhandene Methyl an 7 unterstützt, weil es positivierend auf  $N_7$  wirkt und somit die Negativierung von  $C_5$  fördert. Das acide Hydroxyl an 4 veranlaßt auch Salzbildung mit Basen, Kap. 11.

Das an 4 befindliche Hydroxyl hat einerseits in den Harnsäureglykolen und in ihren Halbäthern und anderseits in den Oxy-dihydroharnsäuren einen verschiedenen Charakter. Das erschien zunächst überraschend und wird erst verständlich, wenn die Ladungsverhältnisse berücksichtigt werden. Es liegt eines von den Beispielen vor, die die Nützlichkeit derartiger Betrachtungen auch in diesem Abschnitte erweisen.

#### Abschnitt D. Chlorierungsprodukte und Anschließendes

Im Gegensatze zu den vorhergehenden zwei Abschnitten hat sich die Elektronenlehre im vorliegenden Abschnitte als ein sehr nützliches und unentbehrliches Hilfsmittel erwiesen. Mit ihrer Hilfe gelang es, unerwartet tief in den Mechanismus einer Reihe von Umsetzungen einzudringen und zumal die eigenartigen Verhältnisse bei den Chloroxy- und Chloracetoxyldihydroharnsäuren zu klären, wobei eine Klärung der Bildung von Chlor-pseudoharnsäuren abfiel.

#### 20. Chlor-isoharnsäuren (Anhang: Isoharnsäuren)

Als erste wurde die 1,3,7-Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure 1910 gefunden. Ihre Formel ergab sich aus der Stellung der drei Methyl- und den Beziehungen der entsprechenden 1,3,7-Trimethyl-5-alkoxyl-isoharnsäuren zu den Volläthern.

Chlor-isoharnsäuren sind die normalen Produkte einer Chlorierung von Harnsäuren in indifferenten Lösungsmitteln, wie Chloroform, evt. Eisessig und auch Essigsäureanhydrid. Über ihre Gewinnung aus Theobromin und Theophyllin durch Chlorieren in Eisessig, der etwas Wasser enthält, vgl. das Kap. 1.

Beschrieben sind 10 äthylfreie, methylhaltige, ferner 3 auch äthylhaltige und 5 acetylhaltige Chlor-isoharnsäuren:

- 3- In Chloroform, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **413**, 115; Ber. **52**, 771; Ann. Chem. **515**, 222, hier Analyse.
- 7- In Eisessig, Essigsäureanhydrid; keine Umsetzung in Chloroform, Ann. Chem. **423**, 138; **515**, 223.
- 1,3- In Chloroform, Essigsäureanhydrid oder in völlig wasserfreiem Eisessig, Ann. Chem. **515**, 229. Aus Theophyllin in Eisessig, Ann. Chem. **413**, 159.

- 1,7-Dimethyl-5-chlor- $\Delta$ 4,9-isoharnsäure. In Chloroform, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **413**, 142; **515**, 231.
- 1,7-Dimethyl-5-chlor- $\Delta$ 3,4-isoharnsäure, Ann. Chem. **515**, 233.
- 1,9- In Chloroform, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **423**, 230; **515**, 235, hier Analyse.
- 3,7- In Chloroform, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **406**, 29; **515**, 238. Aus Theobromin, Ann. Chem. **406**, 32.
- 3,9- In Eisessig, Ann. Chem. **457**, 148. Krystallisiert ohne Krystall-Eisessig, dies. Journ. [2] **134**, 339.
- 1,3,7- In Chloroform, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ber. **43**, 3559; Ann. Chem. **413**, 185; **515**, 240.
- 1,3,9- In Eisessig, Ann. Chem. **423**, 249; analysiert Ann. Chem. **515**, 242.
- 

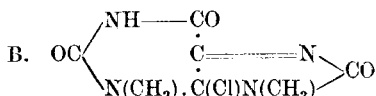
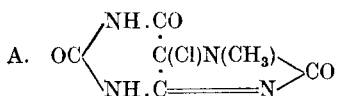
- 3-Äthyl- In Eisessig + Essigsäureanhydrid, Ber. **58**, 2194.
- 1-Methyl-9-äthyl- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **423**, 238—239. Auch aus 1-Methyl-9-äthyl-isoxanthin, ebendort.
- 1-Äthyl-3,7-dimethyl- In Chloroform, Eisessig, Ann. Chem. **414**, 93.
- 

- 7-Acetyl- In Chloroform, Essigsäureanhydrid, dies. Journ. [2] **140**, 226.
- 1-Methyl-7-acetyl- In Chloroform, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **515**, 219.
- 3-Methyl-7-acetyl- In Chloroform, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **515**, 222.
- 1,3-Dimethyl-7-acetyl- In Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **515**, 229.
- 1,9-Dimethyl-7-acetyl- $\Delta$ 3,4- In Eisessig, Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **515**, 237. So beständig, daß sie aus Alkohol oder Wasser umkrystallisiert werden konnte.

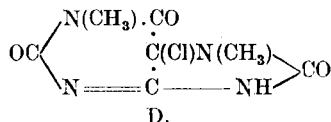
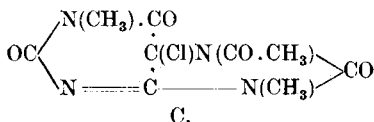
Chlor-isoharnsäuren können nicht entstehen, wenn die Stellen 3,7,9- besetzt sind. Sie wurden nicht erhalten, bei der Harnsäure selbst und bei 1- und bei 9-Methyl-harnsäure. Die erstere setzt sich in Chloroform oder Eisessig nicht mit Chlor um, Ann. Chem. **413**, 23; die beiden andern liefern in Eis-

essig, auch in völlig wasserfreiem, Chlor-pseudoharnsäuren, Ann. Chem. **413**, 132; **515**, 213, 226.

Aus der Erfahrung, daß zunächst keine an 7 und 9 alkylierte Harnsäure in eine Chlor-isoharnsäure überzuführen war, wurde geschlossen, daß die Doppelbindung der Harnsäure bei der Chloriso-Bildung nur im Fünfringe eine Verschiebung erleidet, nicht aber in den Sechsring nach  $\Delta 3,4$  übertritt. Von Harnsäuren mit freiem NH in 9 leiten sich 5-Chlor- $\Delta 4,9$ -isoharnsäuren (A) ab; wenn aber an 9 Alkyl steht, die 4-Chlor- $\Delta 5,7$ -isoharnsäuren (B).



$\Delta 3,4$ -Chlorisoharnsäuren. Erst ganz zum Schlusse unserer Experimentaluntersuchungen wurden zwei 5-Chlor-isoharnsäuren gefunden, die die Doppelbindung an der Stelle 3,4 besitzen<sup>1)</sup>. Beweisend ist die 1,9-Dimethyl-7-acetyl-5-chlor- $\Delta 3,4$ -isoharnsäure (C), bei der die Plätze 1,7,9-besetzt sind, so daß für die Doppelbindung keine andere Stelle zur Verfügung steht als 3,4. Ihr reiht sich die 1,7-Dimethyl-5-chlor- $\Delta 3,4$ -isoharnsäure (D) an, die von der isomeren 1,7-Dimethyl-5-chlor- $\Delta 4,9$ -isoharnsäure verschieden ist<sup>2)</sup>.



Die Chlor-isoharnsäuren sind fast sämtlich sehr reaktionsfähig; nur einige acetylhaltige sind es weniger; in der Art der Umsetzung unterscheiden sich die drei Typen  $\Delta 4,9$ -;  $\Delta 5,7$ -;  $\Delta 3,4$ - nicht wesentlich. Alle acetylfreien Chlor-isoharnsäuren sind, was damit zusammenhängt, hygroskopisch; wenigstens ist keine dem entgegenstehende Angabe veröffentlicht. Nicht

<sup>1)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, Ann. Chem. **515**, 210, 231, 233, 237 (1935).

<sup>2)</sup> Über die Möglichkeit der Existenz einer 1-Methyl-9-acetyl-5-acetoxyl- $\Delta 3,4$ -dihydroharnsäure vgl. Ann. Chem. **515**, 216. Vielleicht läßt sich von der 7,9-Dimethyl-harnsäure eine  $\Delta 3,4$ -Chlorisoharnsäure gewinnen, wenn weniger stark gekühlt wird.

hydroskopisch sind die an 7 acetylierten (1-; 1,3-; 1,9-; kaum 3-). Aus Eisessig scheiden sie sich ohne Solvat ab. Der bei 3,9- erwähnte Gehalt von  $\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{COOH}$  ist unwahrscheinlich, zumal der N-Wert recht gut auf eine solvatreie Chlor-isoharnsäure stimmt; vielleicht enthielt das Präparat der C.H-Bestimmung etwas Chlor-acetoxyl-Verbindung. Alle Chlor-isoharnsäuren schmelzen unter Zersetzung, manche nicht sehr scharf, einige unter Verfärbung nach Braun oder Rot. Es gelang nicht, sie umzukristallisieren.

### Theorie für die Bildung von Chlorisoharnsäuren

Die Anschauung, daß sich die Chlor-isoharnsäuren aus Harnsäuren durch Anlagerung von 2 Atomen Chlor an die Doppelbindung 4,5 und darauffolgende Abspaltung eines dieser Chloratome mit einem Wasserstoff von 9 oder 7 oder 3 bilden, ist abzulehnen. Im Gegenteil, es hat sich bei einigen methylierten Harnsäuren (1,7-; 3,7-; 3,9- und wohl auch 1,3,9-) zeigen lassen, daß aus den zunächst entstandenen Chloriso-Verbindungen die Dichloride durch Anlagerung von Chlorwasserstoff gebildet werden, vgl. Kap. 21.

Der Mechanismus der Chloriso-Bildung ist vielmehr in folgender Weise zu deuten<sup>1)</sup>.

Die Harnsäure-Doppelbindung reagiert in einer elektromer polarisierten Form, d. h. das eine Elektronenpaar gehört im Augenblicke der Reaktion nur dem einen der Kohlenstoffatome an, während an dem anderen nur ein Sextett verbleibt. Das erstere C-Atom bindet ein positives Chlor, indem es dessen Oktett auffüllt; das an dem zweiten C-Atome verbliebene Sextett wird dadurch aufgefüllt, daß von dem benachbarten N ein Proton abgegeben wird, welches sich mit dem negativen Chlor zu HCl vereinigt, und daß das so verfügbar gewordene Elektronenpaar des N mit dem C eine Doppelbindung herstellt. Dieser Chemismus kann grundsätzlich an beiden Enden der 4,5-Doppelbindung eintreten, aber er kann nur dann zu einem stabilen Endprodukte führen, wenn dem C, welches kein Chlor aufnimmt, ein nicht substituiertes N-Atom benachbart ist.

---

<sup>1)</sup> Über den Chemismus der Enolbromierung vgl. Fr. Arndt, H. Scholz, E. Frobél, Ann. Chem. **521**, 99 (1935).

Daher kann aus den Methyl-harnsäuren 3,7-, 1,3,7- nur eine  $\Delta$ 4,9-Chlorisoharnsäure entstehen; aus der 1,9-Dimethyl-7-acetyl-harnsäure und dem O-Acetyl-derivate der nach 8 enolisierten 1,7-Dimethyl-harnsäure (Ann. Chem. **515**, 231) nur eine  $\Delta$ 3,4-Chlorisoharnsäure; aus 3,9- und 1,3,9-Methyl-harnsäure nur eine  $\Delta$ 5,7-Chlorisoharnsäure, endlich aus den 7-Acetyl-Derivaten der Methylharnsäuren 3- und 1,3- nur eine  $\Delta$ 4,9-Chlorisoharnsäure.

Wenn dagegen die Proton-Abgabe und Herstellung einer Doppelbindung seitens eines benachbarten N an beiden Seiten der Harnsäure-Doppelbindung möglich ist, also bei den Methylharnsäuren 3- und 1,3-, so läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, an welchem der C-Atome, 4 oder 5, die Chloraufnahme, und an welchem die Doppelbindung eintritt. Schon früher wurden hier instinktiv die Annahme bevorzugt, daß das Chlor nach 5 und die Doppelbindung nach 4,9 tritt; und mit Recht, denn das C-Atom 5 ist hier gegenüber 4 negativiert, wird also stärker als 4 zum zeitweiligen Alleinbesitz eines Elektronenpaares geneigt sein. In den 7-Acetylderivaten der Harnsäure und der 1-Methyl-harnsäure kann das Chlor zu einem stabilen Endzustande ebenfalls nur nach 5 treten, die Doppelbindung dagegen nach 4,3 oder nach 4,9. Tatsächlich tritt letzteres ein.

#### Reaktionsfähigkeit der Chlor-isoharnsäuren

Reaktionsfähig sind in den Chlor-isoharnsäuren zwei Stellen: das Chlor und die Doppelbindung. Die Reaktionsfähigkeit findet eine Erklärung in dem Bestreben, den Zwangszustand, der auf Positivierung der 3 mittleren Kohlenstoffatome beruht, dadurch zu vermindern, daß in sie durch die Umsetzung ein Alternieren des elektrischen Charakters gebracht wird.

Umsetzungen mit Alkoholen. Am ausgeprägtesten ist der Isoharnsäure-Typus bei den Methyl-harnsäuren: 3,7-; 1,3,7-; 1,3-. Bei ihnen bleibt die Doppelbindung erhalten; und nur das Chlor wird durch Alkoxyll ersetzt: es entstehen 5-Alkoxyll-isoharnsäuren. Regelmäßig entstehen Glykoll-volläther aus Chlor-isoverbindungen bei den methylierten Harnsäuren: 7-; 1,7-; 3,9-. Volläther werden sich zunächst auch bei den Harnsäuren 1,9- und 1,3,9- bilden, doch schließt sich bei ihnen wegen des fehlenden Alkoxylls an 7 (Kap. 14)

Aufspaltung zu den 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren an. Bei 3-Methyl-chlor-isoharnsäure wurden Halbäther gefaßt.

Interessant verhält sich die 7-Acetyl-chlor-isoharnsäure gegen Alkohole. Mit Äthyl-alkohol entsteht in der eben besprochenen Weise der 7-Acetyl-harnsäureglykol-äthyl-volläther. Mit Methylalkohol aber findet nur Anlagerung an die Doppelbindung, nicht aber Ersatz des Chlors durch Methoxyl statt: es bildet sich 7-Acetyl-4-methoxyl-5-chlor-dihydroharnsäure.

Umsetzungen mit Wasser können zu den Harnsäureglykolen führen, indem das Chlor durch Hydroxyl ersetzt, und Wasser angelagert wird. Weitere Umsetzungen können sich anschließen. Eine tabellarische Zusammenstellung dafür ist in Kap. 30 gegeben. Harnsäureglykole wurden gefaßt bei den methylierten Chlor-isoharnsäuren 1,3-; 3,7-; 3,9-. Diese Glykole sind durch besondere Beständigkeit ausgezeichnet. Spaltung zum Alloxan und Harnstoff erfolgte bei 3- und 7-Methyl-chlor-isoharnsäure und bei 3-Methyl-7-acetyl-5-chlor- $\Delta$  4,9-isoharnsäure, was auch bei allen sonstigen Versuchen zur Gewinnung dieser Glykole erfolgt. Die methylierten Chlor-isoharnsäuren 1,7-; 1,9-; 1,3,7- und 1-Methyl-7-acetyl- wurden über die unbeständigen, nicht existenzfähigen Glykole zu den beständigen Kaffoliden abgebaut.

Ein Vergleich von  $\Delta$  4,9- und  $\Delta$  5,7-Chlor-isoharnsäuren zeigt, daß die letzteren für Anlagerungen von Alkoholen und Wasser besser geeignet sind. Das hängt wohl damit zusammen, daß in den Harnsäuren ein Wasserstoff an 9 acider ist, als an 7, also weniger festgehalten wird und demnach bei Anlagerungsversuchen weniger leicht aufgenommen wird.

Über die Umsetzung von Chlor-isoharnsäuren mit Chlorwasserstoff zu Dichloriden ist in Kap. 21 gehandelt.

Versuche zur Gewinnung von Brom-isoharnsäuren u. dergl.

Wiederholt, z. B. Ber. **43**, 3561, ist versucht worden, bromhaltige Abkömmlinge der Harnsäuren herzustellen. Solche Versuche haben nie Erfolg gehabt: Weder Brom-isoharnsäuren noch Dibromide oder Bromoxy- oder Bromacetoxyl-Derivate wurden gefaßt. Daraus ist zu schließen, daß der Raumbedarf des Bromatoms zu groß ist, als daß der zur Verfügung stehende

Platz ausreichte. Entsprechende Fluoride wären vielleicht zu erhalten, wenn die Umsetzung mit elementarem Fluor ausreichend gemäßigt werden könnte.

### Isoharnsäuren

Bekannt sind zwei Isoharnsäuren, d. h. Isomere von Harnsäuren, die sich von diesen durch Verschiebung der Doppelbindung 4,5 unterscheiden. Nämlich die 3,9-Dimethyl- $\Delta$ 5,7-isoharnsäure, die aus der entsprechenden Chlorisoverbindung durch eine geeignete vorsichtige Reduktion zu erhalten ist, Ann. Chem. **457**, 135, 160; und die 7,9-Dimethyl- $\Delta$ 3,4-Isoharnsäure, die aus 7,9-Dimethyl-8-thio-pseudo-harnsäure in eigenartiger Umsetzung entsteht, Ann. Chem. **457**, 103. Beide lassen sich in die zugehörigen Harnsäuren überführen und stellen somit diesen gegenüber die labile Form dar.

In der 3,9-Dimethyl-Verbindung ist das verständlich, weil in ihr neben dem positivierten  $C_6$  ein von  $C_8$  über die Doppelbindung 5,7 positiviertes  $C_5$  steht. Ein Übergang in die gewöhnliche 3,9-Dimethyl-harnsäure hebt unter Beseitigung der Doppelbindung 5,7 diesen minderbegünstigten Zustand auf. Andererseits erscheint die Formel der 3,9-Dimethyl-isoharnsäure begünstigt gegenüber der 3,9-Dimethyl-chlor-isoharnsäure, weil in dieser letzteren auch das  $C_4$  durch Chlor positiviert ist.

Bei der 7,9-Dimethyl- $\Delta$ 3,4-isoharnsäure ist für die Umlagerung in 7,9-Dimethyl-harnsäure vielleicht maßgebend, daß in der letzteren die Konjugationsreihe in der Mitte der Formel aus drei C und einem O besteht, während in der Isoverbindung für die Konjugationsreihe (OC in 2  $N_3$ :  $C_4$ ) zwei C, ein N und O in Betracht kommen. Letzteres ist eine minder begünstigte Kombination. Über das Entstehen dieser auch durch sehr sonderbare Umsetzungen ausgezeichneten Isoharnsäure ist zur Zeit nichts Näheres auszusagen.

Es wurde versucht, die dritte Möglichkeit von Isomerie zu den Harnsäuren zu verwirklichen, nämlich  $\Delta$ 4,9-Isoharnsäuren darzustellen. Versuche einer Reduktion mit Kaliumjodid und Natriumthiosulfat scheiterten jedoch bei 3,7-Dimethyl-5-chlor-isoharnsäure und bei 1,3,7-Trimethyl-5-chlor-isoharnsäure; in beiden Fällen wurden nur die gewöhnlichen Harnsäuren erhalten, dies. Journ. [2] **142**, 199.)



20a. 5-Alkoxy- $\Delta$ 4,9-isoharnsäuren

Als erste wurden 1910 die 1,3,7-Dimethyl-5-alkoxy-isoharnsäuren gefunden, deren Konstitution sich aus der Bildung ergab; sie entstanden aus den Volläthern unter Alkohol-Abspaltung.

Beschrieben sind nur 3:

- 1,3- Aus 1,3-Dimethyl-chlor-isoharnsäure mit Äthylalkohol in Gegenwart von Pyridin, Ann. Chem. **413**, 166.  
Aus den Glykolläthern bei 150—160°, Ann. Chem. **413**, 165.
- 3,7- Aus 3,7-Dimethyl-chlor-isoharnsäure mit Alkoholen (Pyridin), Ann. Chem. **406**, 39.
- 1,3,7- Aus 1,3,7-Trimethyl-chlor-isoharnsäure mit Alkoholen, Ber. **43**, 3560.  
Aus den Glykol-volläthern durch kochenden Eisessig<sup>1)</sup>, Ber. **43**, 3557.

5-Alkoxy-isoharnsäuren mit einer Doppelbindung 3,4 oder 4-Alkoxy- $\Delta$ 5,7-isoharnsäuren sind nicht bekannt geworden.

Es sind wohlbeständige Stoffe, die sich bequem umkrystallisieren lassen. Sie schmelzen ohne Zersetzung und ohne Färbung: die Methoxyl-Verbindungen etwas über 200°; die Äthoxyl-Verbindungen etwas tiefer. Sie lagern leicht Alkohol an die Doppelbindung, zumal in Gegenwart von etwas Chlorwasserstoff.

Die 5-Alkoxy-isoharnsäuren besitzen im Vergleiche zu den 5-Chlor-isoharnsäuren ein stabileres Gerüst, weil die Stellen 4,5,6 im elektrischen Charakter stärker wechseln: C<sub>6</sub> ist durch das Schlüsselatom Sauerstoff stark positiviert; nur wenig schwächer C<sub>4</sub> von C<sub>8</sub> aus über die Doppelbindung 4,9. Aber C<sub>5</sub> ist negativiert; und zwar von dem benachbarten zwei C aus; OR und NCH<sub>3</sub> ändern daran wenig. Somit sind die 3,7- und die 1,3,7-Verbindung sehr begünstigt; 1,3- etwas weniger, weil NH in 7 ein positivierendes Moment darstellt.

Aus dem gleichen Verhalten der genannten drei Chlor-isoharnsäuren gegen Alkohole wäre für die 1,3-Dimethyl-

---

<sup>1)</sup> Nicht durch Erhitzen auf etwas über dem Schmp. des Volläthers. Neuere Versuche von Herrn Dr. Fr. Lachmann bestätigten die früheren Erfahrungen, vgl. Ann. Chem. **368**, 172, 241; Ber. **43**, 3554.

chlor-isoharnsäure und für die entsprechenden Alkoxyloisoharnsäuren zu schließen, daß sie die Doppelbindung in 4,9 enthalten, wie das bei der 3,7- und bei der 1,3,7-Verbindung der Fall ist. Im Einklange mit der Darlegung im vorhergehenden Kapitel.

## 21. Harnsäure-4,5-dichloride

Als erstes wurde das Dichlorid der 3,7-Dimethylharnsäure 1914 beschrieben. Dichloride entstehen aus den Harnsäuren durch Anlagerung von Chlor an die Doppelbindung 4,5; oder durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an die Doppelbindung von Chlor-isoharnsäuren. Ersteres erfolgt bei den an 7 und 9 besetzten Harnsäuren.

1. Durch unmittelbare Chlor-Anlagerung entstandenen die Dichloride aus den folgenden Harnsäuren:

7,9- Ann. Chem. **423**, 174.

1,7,9- Dies Chlorid konnte nicht als solches gefaßt, sondern nur nachgewiesen werden, Ann. Chem. **423**, 184; bestätigt Ann. Chem. **515**, 246.

3,7,9- Ann. Chem. **515**, 248.

1,3,7,9- Ann. Chem. **515**, 250.

1,3,9-Trimethyl-7-acetyl- Ann. Chem. **515**, 244.

Angereicht sei das Dichlorid der:

1,3,9-, das ebenfalls durch Chlorieren in Chloroform (vgl. unten) erhalten wurde, Ann. Chem. **515**, 242. Möglich wäre, daß dies Dichlorid ebenso wie das der 3,9- auch durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an die 1,3,9-Trimethyl-chlor-isoharnsäure entsteht. Wahrscheinlich würde dieser Weg in Gegenwart von Eisessig eingeschlagen werden. Vgl. Kap. 23.

Nach Ann. Chem. **515**, 226, 227 scheint es Dichloride von 9-Methylharnsäure und von 9-Methyl-7-acetyl-harnsäure zu geben; es gelang nicht, sie rein darzustellen.

2. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an eine zunächst entstandene Chlor-isoharnsäure:

1,7- Ann. Chem. **515**, 232.

3,7- Ann. Chem. **406**, 52. Die Anlagerung erfolgt sehr leicht.

Daß eine Dichlorid-Bildung nicht der primäre Vorgang ist, wird für diese beiden Beispiele daraus geschlossen, daß im Chloroform (Ann. Chem. **413**, 142; **406**, 29) oder Essigsäureanhydrid (Ann. Chem. **515**, 232, 238) die Chlor-isoharnsäuren entstehen; bei 1,7- zunächst auch in Eisessig.

- 3,9- Ann. Chem. **457**, 157. In diesem Beispiele zeigte sich besonders deutlich, wie auch bei 1,7-, daß zunächst die Chlor-isoharnsäure entsteht (ebendort S. 148), und daß diese langsam erst in zweiter Phase Chlorwasserstoff aufnimmt. Ferner aus 3,9-Dimethyl- $\Delta$  5,7-isoharnsäure in Methylalkohol mit Chlor, Ann. Chem. **457**, 167.

Bei den unter 1. zusammengefaßten Beispielen diene Chloroform als indifferenten Zusatzstoff; es nimmt Chlor reichlich, Chlorwasserstoff weniger auf. Dagegen wurde bei den Beispielen der Reihe 2 Eisessig verwendet, der Chlorwasserstoff reichlich löst. So ist in den beiden Reihen je der für die Umsetzung nötige Stoff in ausreichender Konzentration vorhanden.

Insgesamt sind 8 Dichloride gut bekannt, von denen eines Acetyl an 7 enthält. Eine Anlagerung von Chlorwasserstoff wurde noch nicht beobachtet bei den Chlor-isoharnsäuren: 3-; 7-; 1,3-; 1,9-; 1,3,7-<sup>1)</sup>; 1-Methyl-7-acetyl-; 3-Methyl-7-acetyl-; 1,3-Dimethyl-7-acetyl-. Eine Nachprüfung unter Verwendung völlig wasserfreien Eisessigs wäre erwünscht.

Viele Dichloride sind hygroskopisch, aber weniger als die Chloriso-Verbindungen. Eine geringe Neigung zur Wasseraufnahme ist vermerkt bei 3,9-, eine besonders geringe bei 1,3,7,9-. Acetyl an 7 macht das Dichlorid luftbeständig; so bei 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-harnsäure. Die Dichloride ließen sich nicht umkrystallisieren. Die weniger methylierten Dichloride neigen zur Aufnahme von Solvat-Essigsäure. So 3,7-: 1 Mol; 3,9-: etwa  $\frac{1}{2}$  Mol.

Schmelzen erfolgt, soweit angegeben, unter Aufschäumen, manchmal auch Verfärbung. Nur einige weniger substituierte

---

<sup>1)</sup> Neuere Bestätigung durch Herrn Dr. Fr. Lachmann; er wies als Spaltprodukt Dimethylalloxan nach.

(3,7-; 3,9-) wiesen keinen Zersetzungspunkt auf, sondern verfärbten sich bei steigender Temperatur nach und nach und blähten sich schließlich auf. Da das Dichlorid der Tetramethylharnsäure sich unter Aufschäumen zersetzt, kann das Aufschäumen der Dichloride beim Schmelzen nicht auf einerenspaltung von Chlor mit benachbartem Wasserstoff beruhen, sondern auf allgemeiner Lockerung der Molekel.

Reduktion führte, soweit das geprüft wurde, in die entsprechenden Harnsäuren über.

Der Typus der Harnsäure-dichloride wird durch zweierlei begünstigt: einmal durch das Vorhandensein von mindestens zwei Substituenten an den den Stellen 4,5 benachbarten Stickstoffen. Dem liegt die Erfahrung zugrunde, daß durch solche Substitution ganz allgemein Anlagerungs-Reaktionen an 4,5 begünstigt werden, wie die Zusammenstellung in Kap. 24 schlagend belegt. Ganz besonders günstig wirkt Nachbarsstellung von Substituenten neben den beiden Kohlenstoffen  $C_4$  und  $C_5$ . Das weckt die Vorstellung, daß räumliche Momente mitsprechen: Zum Eintritt der zwei großräumigen Chlor ist eine Aufweitung der Molekel an den Stellen 4 und 5 erforderlich, wie sie durch Substituenten an  $N_7$ ,  $N_9$  und auch  $N_3$  verursacht sein kann.

### Theorie der Bildung von Dichloriden

Dichloride bilden sich, wie gesagt, entweder durch einfache Anlagerung einer Chlormolekel an die Doppelbindung 4,5; das hat sicher statt, wenn die Stellen 7 und 9 besetzt sind. Oder es bildet sich primär eine Chlor-isoharnsäure, an die sich weiterhin Chlorwasserstoff anlagert.

1. Die Stellen 7 und 9 sind alkyliert. Die Chlorierung erfolgt dann ähnlich, wie im theoretischen Teile von Kap. 20 für die Chlor-isoharnsäuren dargelegt ist. Die Doppelbindung der Harnsäure erleidet eine elektromere Polarisierung, und positives und negatives Chlor treten je an den entgegengesetzt geladenen Kohlenstoff. In den methylierten Harnsäuren 7,9- und 1,7,9- ist  $C_5$  gegenüber  $C_4$  negativiert, in den methylierten Harnsäuren 3,7,9- und 1,3,7,9- wohl umgekehrt.

2. Nur eine der Stellen 7 oder 9 ist alkyliert. Dann bildet sich zuerst auf die in Kap. 20 beschriebene Weise

eine Chlor-isoharnsäure. Wie dort ausgeführt ist, verursacht die starke Positivierung der Kohlenstoffe 4,5,6 eine Zwangslage, die ein Streben nach Milderung, also eine Reaktionsfähigkeit herbeiführt. Durch Anlagerung von Chlorwasserstoff wird bei den 4,9-Chlor-isoharnsäuren die auf  $C_4$  positivierende Wirkung der Kette  $=N_9.C_8O$  ersetzt durch das in 9 stehende NH und das an  $C_4$  tretende Chlor, die zusammen die Stelle noch stärker positivieren. Bei den  $\Delta$  5,7-Chlor-isoharnsäuren erfolgt zwar gleiches an  $C_5$ . Trotzdem lagert sich Chlorwasserstoff an, vermutlich weil  $N_7$  instande ist, ein Proton besonders fest zu halten. Die in Betracht kommenden Einflüsse sind geringfügig, weil andernfalls die Chlor-isoharnsäuren überhaupt nicht beständig wären. Im übrigen sei auf die Ausführungen im Kap. 23 verwiesen.

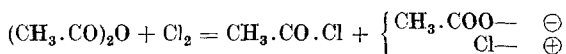
Anscheinend erfolgt die Anlagerung von Chlorwasserstoff an  $\Delta$  5,7 (so bei 3,9-) langsamer als an  $\Delta$  4,9 (so bei 3,7-). Und diese Tatsache steht im Einklange mit der eben vorgetragenen Anschauung. In den  $\Delta$  5,7-Chlor-isoharnsäuren ist die Positivierung von  $C_5$  herabgesetzt durch den positiven Kohlenstoff des CO in 6; Chlor wird somit weniger leicht aufgenommen als in den  $\Delta$  4,9-Chlorisoharnsäuren an  $C_4$ , das einem entsprechenden, seine Positivierung herabsetzenden Einfluß nicht unterworfen ist.

Im fertigen Dichlorid liegt das Produkt eines Ausgleiches vor. Der Sauerstoff an 6 und die Chloratome an 4 und 5 ziehen je die Elektronen an sich und positivieren die Kohlenstoffatome, an denen sie stehen. Das Streben, diese gleichsinnige Beeinflussung der Kohlenstoffkette zu mildern, macht die Dichloride zu reaktionsfähigen Stoffen.

## 22. 4,5-Chlor-acetoxyl-dihydroharnsäuren

Der Typus der Chlor-acetoxyl-dihydroharnsäuren wurde erst 1927 bei der Untersuchung der 3,9-Dimethyl-harnsäure durch Krzikalla beobachtet. Weitere Angehörige ergaben die letzten Untersuchungen Pardons. Einige entstehen bei Chlorierung geeigneter Harnsäuren in völlig wasserfreiem Eisessig, wobei unter Chlorwasserstoff-Bildung das Anion der Essigsäure und ein positives Chloratom zur Anlagerung an die Harnsäure-Doppelbindung kommen. Beispiele

dafür sind 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure, dies. Journ. [2] **134**, 340; ferner 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure, Ann. Chem. **515**, 244. Bequemer chloriert man in Gegenwart von Essigsäureanhydrid, wobei kleine Mengen vorhandener oder entstehender Essigsäure ebenso wirken können. Wahrscheinlicher ist, daß Essigsäureanhydrid als solches reagiert nach der Gleichung:



Die rechts von der Klammer stehenden Radikale würden sich an die Doppelbindung der Harnsäure anlagern.

Es sind 10 Chlor-acetoxyl-Verbindungen, darunter 2 acetylhaltige, beschrieben bei den Harnsäuren:

Harnsäure Unter Acetylierung an 9, dies. Journ. [2] **140**, 214.

1- Ebenfalls unter Acetylierung an 9, Ann. Chem. **515**, 214.

9- Ann. Chem. **515**, 226.

3,9- Ann. Chem. **457**, 155.

7,9- Ann. Chem. **515**, 240.

1,3,9- Ann. Chem. **515**, 242.

[1,7,9- ? Nachgewiesen, aber nicht isoliert, Ann. Chem. **515**, 247.]

3,7,9- Ann. Chem. **515**, 249.

1,3,7,9- Ann. Chem. **515**, 250.

3,9-Dimethyl-7-acetyl- Ann. Chem. **457**, 156. Nach den neueren Untersuchungen, dies. Journ. [2] **134**, 345, steht das Acetyl an 7.

1,3,9-Trimethyl-7-acetyl- Dies. Journ. [2] **134**, 345. Aus der 3,9-Verbindung mit Diazomethan.

Aus 1,3,9- mit Chlor in Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **515**, 244.

Die Chloracetoxyl-Verbindungen sind nicht oder nur wenig hygroskopisch. Schmelzen erfolgt, soweit angegeben, unter Aufschäumen, wie bei den Dichloriden. Wie bei diesen weisen die wenig alkylierten keinen scharfen Zersp. auf (Harnsäure; 1-), sondern verfärben sich bei steigender Temperatur und gehen langsam in Zersetzung. Reduktion führte, soweit geprüft wurde, in die entsprechenden Harnsäuren über. Gegen

Alkohole und Wasser weisen die Chloracetoxyl-Verbindungen eine ähnliche, meist aber geringere Reaktionsfähigkeit als die Dichloride auf.

Eine gewisse Analogie zwischen Harnsäure-dichloriden und Chloracetoxyl-Verbindungen ist zu erwarten. Sie zeigt sich außer in ihren Eigenschaften darin, daß beide Verbindungstypen bekannt sind bei den methylierten Harnsäuren: 3,9-; 7,9-; 1,3,9-; 3,7,9-; 1,3,7,9-; ferner bei 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-. Ein Unterschied zeigt sich aber darin, daß bei den Chlor-acetoxyl-Verbindungen Chlor an 4, Acetoxyl an 5 stehen kann oder umgekehrt, während bei den Dichloriden ein solcher Unterschied wegfällt. Es war nicht leicht, die Stelle festzustellen, an der das Chlor, und an der Acetoxyl ihren Platz haben. Darüber ist im folgenden Kap. 23 berichtet. Hier sei das Ergebnis vorweggenommen. Chlor steht an 4 und Acetoxyl an 5 in den Chlor-acetoxyl-Verbindungen von Harnsäure und von 1-; 3,9-; 3,7,9-; 1,3,7,9-; 3,9-Dimethyl-7-acetyl; 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-; vielleicht auch von 9-. Nichts Sicheres ist auszusagen bei 7,9- und bei 1,3,9-; letztere könnte sich den oben aufgezählten mit Cl an 4 anschließen. Sicher nachgewiesen ist keine Chlor-acetoxyl-Verbindung mit Chlor an Stelle 5. Ein solcher Typus, der an und für sich möglich wäre, ist zur Zeit nicht verwirklicht.

Zwei sehr merkwürdige Chlor-acetoxyl-Verbindungen leiten sich von Harnsäure und 1-Methyl-harnsäure ab. Sie enthalten Chlor an 4, Acetoxyl an 5 und ein Acetyl an 9. Über ihre Konstitution vgl. das folgende Kap. 23.

Nachdem durch eine neuere Untersuchung<sup>1)</sup> das Verhalten sämtlicher Harnsäuren bei der Chlorierung bekannt geworden ist, hat es Interesse, festzustellen, welche Harnsäuren bei der Chlorierung in Essigsäureanhydrid nicht in Chlor-acetoxyl-Verbindungen übergehen. Es sind das: 3-; 7-; 1,3-; 1,7-; 1,9-; 3,7-; 1,3,7-. Ferner die 7-Acetyl-Verbindungen von: Harnsäure; 1-; 3-; 1,3-; 1,9-. Und schließlich die 8-Acetoxyl-xanthine mit Methyl in 1 oder 1,7. Alle diese liefern Chloriso-Verbindungen. Mit der einzigen Ausnahme 1,9- enthalten sie kein Alkyl an 9, während alle Harnsäuren, die Chlor-acetoxyl-

---

<sup>1)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, Ann. Chem. 515, 201 (1935).

Verbindungen liefern können, an 9, meist außerdem noch an 3 alkyliert sind; mit Ausnahme von Harnsäure selbst und von 1-, die sich beide abnorm verhalten.

Der Einfluß eines Methyls an 9 und ebenso außerdem an 3 wäre wohl dadurch zu erklären, daß diese Methyle eine negativierende Wirkung auf  $C_4$  ausüben, und daß dadurch die Anlagerung von positivem Chlor an  $C_4$  begünstigt wird. Vielleicht kommen räumliche Einflüsse dazu. Substituenten im Sechsringe veranlassen vielleicht eine Verengung an 4,9; und eine solche wäre für das Entstehen einer Doppelbindung (Chloriso-Bildung) an derselben Stelle günstig, während Alkyle an 9 eine Aufweitung veranlassen würden, was für eine Anlagerung von 4 nützlich wäre. Im übrigen vgl. das folgende Kap. 23.

### 23. 4,5-Chlor-oxy-dihydroharnsäuren

Die nur durch wenige Repräsentanten vertretene Klasse der Chlor-oxy-Verbindungen wurde 1914 bei Untersuchung der 3,7-Dimethyl-harnsäure aufgefunden. Der damals erhaltenen reihten sich erst spät einige weitere an. Sie werden zumeist durch Chlorieren der Harnsäuren in wasserhaltigem Eisessig erhalten. Da dabei vielfach Aufspaltung zu 5-Chlorpseudoharnsäuren erfolgt, ist verständlich, daß ihre Zahl gering ist. Beschrieben sind Chlor-oxy-Verbindungen von den Harnsäuren:

- 9- Nicht unmittelbar aus 9-Methyl-harnsäure, Ann. Chem. **413**, 98, sondern durch Verseifung von 9-Methyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-dihydro-harnsäure, Ann. Chem. **515**, 228.
- 1,7- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **515**, 233.
- 3,7- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **406**, 54. Auch aus 3,7-Dimethyl-4-oxy-dihydroharnsäure mit Chlor in Eisessig, Ann. Chem. **406**, 57.
- 3,7,9- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **515**, 249.

9-Methyl-7-acetyl- Durch Chlorierung in wasserhaltigem Eisessig, Ann. Chem. **515**, 227.

3,9-Dimethyl-7-acetyl- Ann. Chem. **457**, 151.

Der Stoff wurde damals — nicht ohne Bedenken — als eine Chloriso-Verbindung mit Acetyl an 1 aufgefaßt. Eine Aufklärung erfolgte dies. Journ. [2] **134**, 341 ff. Er entsteht ersichtlich aus der Chlor-acetoxyl-Verbindung durch Verseifen des Acetoxyls.



Diese Zusammenstellung zeigt, daß alle Harnsäuren, die in Chlor-oxy-Verbindungen unmittelbar übergeführt werden konnten, an 7 substituiert sind, wodurch der Fünfring vor Aufspaltung geschützt ist, vgl. Kap. 14 und 25.

Die Chlor-oxy-dihydroharnsäuren sind nicht hygroskopisch. Sie schmelzen unter Zers.; die 1,7-Verbindung zersetzt sich unter Rötung. Mit Ausnahme der 3,7- krystallisieren sie ohne Solvat-Eisessig. Einige von ihnen sind gegen Wasser und Alkohole auffallend beständig; zumal die sich von der 3,7-Dimethyl-7-acetyl-harnsäure ableitende.

### Über die Stellung des Chlors in den Chlor-oxy- und den Chlor-acetoxyl-Verbindungen

Chlor einerseits und andererseits Hydroxyl bzw. Acetoxyl stehen an 4,5. Die Feststellung, ob Chlor an 4 oder 5, und der andere Substituent an 5 oder 4 den Platz habe, hat beträchtliche Schwierigkeiten gemacht und ist in einigen Fällen noch nicht gelungen. Hierüber sei jetzt im Zusammenhange berichtet.

#### A. Chlor-oxy-Verbindungen.

3,7-Dimethyl-4-oxy-5-chlor-dihydroharnsäure wird durch KJ, HJ oder  $\text{H}_2\text{SnCl}_4$  zur Dimethyl-4-oxy-dihydroharnsäure reduziert, deren Formel durch ihre Spaltung mit Chlorwasserstoff zu 1-Methyl-hydantoin sichergestellt ist, Ann. Chem. **406**, 58. Da die Dimethyl-4-oxy-dihydroharnsäure mit Chlor in Eisessig die Chlor-oxy-Verbindung zurückliefert, besteht kein Zweifel über die Stellung von Chlor und Hydroxyl. Im Einklange steht damit die glatte Umsetzung mit Alkoholen zu den Harnsäureglykol-halbäthern, bei der Chlor einfach durch Alkoxyl ersetzt wird.

Im Gegensatz zu der entsprechenden Umsetzung der Chlor-acetoxyl-Verbindung zu Halbäthern ist hier ein Beweis für die Stellung des Chlors an 5 zu sehen. Das inaktive Hydroxyl an 4 verändert sich unter den Versuchsbedingungen sicher nicht. Entstehen eines Volläthers als Zwischenprodukt ist ausgeschlossen.

1,7-Dimethyl-4-oxy-5-chlor-dihydroharnsäure. Auch hier wird Chlor durch Alkoxyl ersetzt, wobei ein Halbäther entsteht; dadurch ist die Stellung des Chlors bewiesen. Es entsteht aber nicht der Halbäther des 1,7-Dimethyl-harn-

säureglykols, sondern der des 3,7-Dimethyl-harnsäureglykols, was sich durch Aufspaltung zur 1,7-Dimethyl-5-alkoxyl-pseudo-harnsäure und erneuten Ringschluß nach 6 hin erklärt; vgl. Ann. Chem. **413**, 138—139, Formel III, IV, V.

Die Bildung des Halbäthers erfolgt auch hier sicher nicht über den Volläther. Einmal weil bei Abkömmlingen der Dihydroharnsäuren nie ein an 4 oder 5 stehendes Hydroxyl mit Alkoholen alkyliert werden konnte. Vor allem aber deshalb, weil ein etwa entstehender Volläther in der 1,7-Reihe hätte gefaßt werden müssen; denn diese Volläther sind gegen Chlorwasserstoff verhältnismäßig beständig, vgl. Ann. Chem. **413**, 147 unten.

Bemerkenswert ist, daß die 1,7-Dimethyl-4-oxy-5-chlor-dihydroharnsäure die einzige Harnsäure-Verbindung ist, die Methyl an 1 und Hydroxyl an 4 enthält, also eine Annahme von der „Pararegel“ (Kap. 7a) darstellt. Diese tritt erst in Wirkung, wenn Chlor durch Alkoxyl ersetzt wird.

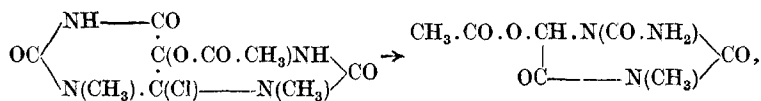
3,7,9-Trimethyl-4,5-chlor-oxy-dihydroharnsäure. Ein sicherer Beweis für die Stellung von Chlor und Hydroxyl ließ sich hier nicht erbringen. Aus der Umsetzung mit warmem Alkohol zu Allokaffein ist nichts zu schließen. Wie in den folgenden theoretischen Betrachtungen ausgeführt ist, steht Chlor wohl an 4.

Es besteht eine Neigung des Chlors, nach 5 zu gehen, bei den Harnsäuren, die in Eisessig und Chlor in 5-Chlor-pseudo-harnsäuren übergehen; das sind die Harnsäure und die Methyl-Harnsäuren: 1-; 9-; 1,3-.

Über die Chlor-oxy-Verbindungen der 9-Methyl-harnsäure, der 9-Methyl-7-acetyl-harnsäure und der 3,9-Dimethyl-7-acetyl-harnsäure sei im Anschlusse an die entsprechenden Chlor-acetoxyl-Verbindungen gehandelt.

B. Chlor-acetoxyl-Verbindungen (vgl. Kap. 22).

3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure. Das Acetoxyl muß an 5 stehen, weil der Stoff durch Anlagerung von Essigsäure an 3,9-Dimethyl-4-chlor-Δ 5,7-isoharnsäure entsteht, Ann. Chem. **457**, 155. Gleiches zeigt der Abbau durch kochendes Wasser zu 1-Carbaminyl-3-methyl-5-acetoxyl-hydantoin:



wobei ein Platzwechsel des Acetoxyls ausgeschlossen ist, Ann. Chem. **457**, 139, 172.

3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyldihydroharnsäure; 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxydihydroharnsäure. Beide enthalten das Chlor an der gleichen Stelle, da die erstere durch Wasser schon bei Zimmertemperatur glatt zur letzteren verseift werden kann. Das Chlor der Chlor-oxy-Verbindung steht an 4, weil das Hydroxyl der Chlor-oxy-Verbindung mit Diazomethan methyliert werden kann, dies. Journ. [2] **134**, 346, worauf Ersatz des Cl durch OH zum bekannten Halbüther des 3,9-Dimethylharnsäureglykols mit Methoxyl an 5 führt. Verständlich ist, daß diese Halbüther auf keine Weise unmittelbar aus der Chlor-oxy-Verbindung mit Alkoholen erhalten werden können.

1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyldihydroharnsäure trägt ebenfalls das Chlor an 4, da sie aus 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyldihydroharnsäure mit Diazomethan entsteht, dies. Journ. [2] **134**, 345. Mit Wasser setzt sie sich erst beim Erwärmen um.

Sehr bemerkenswert ist, daß das Chlor in einigen der zuletzt besprochenen Stoffe auffallend wenig umsetzungsfähig ist. So besonders bei der 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-Verbindung, dies. Journ. [2] **134**, 343, die sich mit zimmerwarmem Wasser in einem Monate auch nicht spurenweise umsetzt, und die durch kochenden Alkohol nicht verändert wird. Auch die 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxy-Verbindung, dies. Journ. [2] **134**, 346, setzt sich mit heißem Wasser oder Methylalkohol nur langsam um, Ann. Chem. **515**, 245. Ein an 5 stehendes Chlor vergleichbarer Stoffe zeigt diese Fähigkeit fast nie<sup>1)</sup>. Trotzdem einige verwandte Stoffe, die Chlor an 4 tragen, diese geringe Reaktionsfähigkeit nicht zeigen, könnte man schließen, daß

9-Methyl-4-chlor-5-oxydihydroharnsäure und

9-Methyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxydihydroharnsäure, Ann. chem. **515**, 225, das Chlor an der angeführten Stelle enthalten, weil die erstere aus der zweiten durch Ver-

---

<sup>1)</sup> Als Ausnahme wäre zu nennen die auffallend beständige 1,9-Dimethyl-7-acetyl-5-chlor-Δ<sup>3</sup>,4-isoharnsäure, Ann. Chem. **515**, 237.

seifung mit kochendem Alkohol erhalten wird, beide das Chlor somit an der gleichen Stelle tragen; und weil die Chlor-oxy-Verbindung gegen kochenden Alkohol beständig ist. Im folgenden ist dargelegt, daß theoretische Überlegungen zur gleichen Anschauung führen.

1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure, vgl. oben, wird aus dem gleichen Grunde das Chlor an 4 tragen. Sie setzt sich mit kochendem Methylalkohol erst langsam um, Ann. Chem. 515, 245.

Bei 1,3,9-Trimethyl-,4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure ist über die Stellung von Chlor und Acetoxyl nichts auszusagen. Es spricht nichts ernstlich dagegen, das Chlor wie in der vorstehenden 7-Acetyl-Verbindung an 4 anzunehmen.

Bei 3,7,9-Trimethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure wäre aus der langsamen Umsetzung mit Alkohol, bei 1,3,7,9-Tetramethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure aus der langsamen Umsetzung mit Wasser zu schließen, daß Chlor an 4 steht. Sicher ist das nicht, aber wahrscheinlich. Bei 7,9-Dimethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure würde die schnelle Umsetzung mit Wasser zum Glykol für Chlor an 5 anzuführen sein. Auch hierfür fehlt ein bindender Beweis.

Ganz abweichend verhält sich Harnsäure selbst gegen Chlor und Essigsäureanhydrid. Es entsteht in völlig über-raschender Weise 9-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure. Acetyl tritt an 9, wohin es sonst nie tritt; und Chlor und Acetoxyl in umgekehrter Ordnung an 4,5, als man erwartet. Wie in der folgenden theoretischen Betrachtung ausgeführt ist, ist in der Harnsäure  $C_4$  positiver als  $C_5$ ; also müßte Acetoxyl an  $C_4$  und Chlor an  $C_5$  treten. Gleiches wäre zu erwarten, wenn die Acetylierung an 9 (etwa unter dem Einflusse von Acetylchlorid, z. B. nascierendem Acetylchlorid) voranginge. Denn durch Acetyl an 9 würde  $C_4$  erst recht positiviert. Ebenso wie Harnsäure verhält sich die ihr auch sonst vielfach ähnliche 1-Methyl-harnsäure. Beide Stoffe sind bei den folgenden theoretischen Betrachtungen nicht berücksichtigt.

Aus der Tatsache, daß einige Chlor-acetoxyl-Verbindungen mit Alkoholen in Harnsäureglykol-halbäther mit Alkoxy an 5 oder in 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren übergangen, darf nicht geschlossen werden,

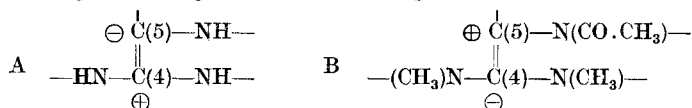
daß sie Chlor an Stelle 5 enthalten. Vielmehr werden sowohl Chlor als auch Acetoxyl sich mit dem Alkohol umsetzen; in einigen Fällen sind die so entstehenden Volläther zu fassen: so bei der Tetramethyl-harnsäure und bei der 1,7,9-Trimethyl-harnsäure. Meist schließt sich der bekannte Abbau von Volläthern zu Halbäthern an, für den Beispiele in den Kapiteln 10 und 15 zu finden sind.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen hat sich gezeigt, daß Acetylierungen bei verwandten Stoffen besonders glatt und mild durch Essigsäureanhydrid und wenig Schwefelsäure bei Zimmertemperatur ausgeführt werden können. Es ist zu hoffen, daß durch Verwendung dieses Verfahrens weitere Beziehungen zwischen Chlor-oxy- und Chlor-acetoxyl-Verbindungen und ihren 7-Acetyl-Derivaten, und damit wohl auch weitere Einblicke in die Konstitution noch nicht aufgeklärter Stoffe zu erhalten sein werden.

### Theoretische Betrachtung

Unter wesentlicher Mitarbeit von Frl. Dr. L. Löwe

Für ein Verständnis der im Vorstehenden mitgeteilten, eigentümlichen Umsetzungen hat sich als förderlich ein Studium der Ladungsverhältnisse der Kohlenstoffatome 4,5 erwiesen. In der Harnsäure ist der Kohlenstoff in 6 und der in 4 als positiviert anzusehen wegen der negativen Nachbarn, zumal des O an Stellung 6, das durch Induktion weiter auf C<sub>4</sub> wirkt; durch beide wird das Kohlenstoffatom in 5 negativiert, was allerdings abgeschwächt wird durch den in 7 stehenden Stickstoff. Vgl. Figur A, in der eine Positivierung durch ein  $\oplus$ , eine Negativierung durch ein  $\ominus$  angedeutet sei.



Positivierung und Negativierung bedeutet natürlich auch hier nicht, daß die betreffenden Atome positiv oder negativ seien, sondern bezeichnet relative Unterschiede im Ladungsverhältnisse der Atome zueinander.

In diesen Ladungsverhältnissen kann durch Substituenten an den N-Atomen eine Verschiebung hervorgerufen werden. Alkyle am Stickstoff schwächen den negativen Charakter der Stickstoffe, positivieren diese also. Dieser Einfluß macht sich besonders geltend in den an 3,9 dimethylierten Harnsäuren; der

Einfluß der zwei Methylene am N wirkt der Positivierung des  $C_4$  entgegen, wodurch ein gewisser positivierender Einfluß auf den Kohlenstoff in 5 ausgeübt wird. Stärker noch wirkt ein Acetyl an 7, das den Stickstoff, an dem es steht, stark negativiert, so daß dieser den Kohlenstoff in 5 stark positiviert.

Während also in der Harnsäure selbst die gegenseitige Polarität der C-Atome 4 und 5, trotz des Einflusses des  $N_7$ , noch im Sinne des Formelbildes A liegt, kann dieser polare Gegensatz durch Alkyle in 3 und 9 zum mindesten stark vermindert, durch Acetyl an 7 aber geradezu im Sinne des Formelbildes B umgedreht sein.

Hieraus ergeben sich für die Bildung der Chlor-oxy- und der Chlor-acetoxyl-Verbindungen folgende Gesichtspunkte: Bei der Einwirkung von Chlor in Gegenwart von wasserhaltigem Eisessig bzw. von wasserfreiem Eisessig und Essigsäureanhydrid ist der wirksame Teil das  $Cl^+$ , welches bei der Spaltung der  $Cl_2$ -Molekel neben  $Cl^-$  entsteht. Das  $Cl^-$  vereinigt sich lediglich mit einem Proton des Wassers oder Eisessigs zu  $HCl$  bzw. dem Acetyl des Essigsäureanhydrids zu Acetylchlorid. Das  $Cl^+$  dagegen füllt sein Sextett mittels eines der Elektronenpaare der Doppelbindung 4,5 zum Oktett auf (vgl. Kap. 20), wobei diese Doppelbindung vorher „elektromer polarisieren“ muß, d. h. eines der Elektronenpaare vorübergehend nur an einem C tragen muß. Das aus dem Wasser verbliebene negative  $OH$ , bzw. das aus dem wasserfreien Eisessig oder Essigsäureanhydrid verbliebene negative Acetoxyl tritt dann an das andere C-Atom unter Auffüllung von dessen Sextett zum Oktett. Für die Frage, welches der C-Atome 4 oder 5 ein einsames Elektronenpaar betätigt, und demnach Chlor aufnimmt, wird u. a. das gegenseitige Ladungsverhältnis dieser C-Atome maßgebend sein. So lange dieses ausgesprochen im Sinne des Formelbildes A liegt, wird das mit  $\ominus$  bezeichnete  $C_5$  von dem Elektronenpaar und demnach von dem Chlor bevorzugt werden; in dem Maße dagegen, wie sich jenes Ladungsverhältnis zugunsten von B verschiebt, wird das Herantreten von Chlor an 4, und von  $OH$  bzw. Acetoxyl an 5 bevorzugt werden.

Besonders schlagende Beispiele sind die Bildungen der Chlor-oxy- und der Chlor-acetoxyl-Verbindungen aus 3,9-Dimethyl-7-acetyl-harnsäure, bei denen die Konstitution genau

bekannt ist. Der Einfluß der beiden Methyle an 3 und 9, und der in gleichem Sinne wirkende Einfluß des Acetyls an 7 leitet das Chlor nach 4. Gleiches findet statt bei der Bildung der Chlor-acetoxyl-Verbindung aus 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-harnsäure; entsprechendes ist anzunehmen für die Chlor-oxy-Verbindung aus 9-Methyl-7-acetyl-harnsäure; und sicher ist es bei der Chlor-acetyl-Verbindung der nicht acetylierten 3,9-Dimethyl-harnsäure, bei der die zwei Methyle an 3 und 9 ausreichen, das Chlor nach 4 zu leiten.

Der entgegengesetzte Einfluß zeigt sich sehr schön bei den Chlor-oxy-Verbindungen von 1,7- und 3,7-Dimethyl-harnsäure, bei denen das Chlor nach 5 tritt. Hier negativiert das Methyl an 7 im Vereine mit sonstigen Einflüssen den Kohlenstoff an 5, so daß Chlor an ihn tritt.

Lehrreich ist das verschiedene Verhalten von 9-Methyl-harnsäure und von 9-Methyl-7-acetyl-harnsäure gegen Chlor und Eisessig, der etwas Wasser enthält. Der Einfluß des Methyls in der ersteren reicht nicht aus, dem Kohlenstoff an 5 seine Negativierung zu nehmen; Chlor tritt an ihn, und unter Aufspalten entsteht 9-Methyl-5-chlor-pseudoharnsäure. In der 9-Methyl-7-acetyl-harnsäure jedoch ist der an 5 stehende Kohlenstoff durch den gleichgerichteten Einfluß von Methyl an 9 und Acetyl an 7 positiviert, so daß Chlor an 4 tritt, wobei das Acetyl an 7 außerdem den Fünfring vor Aufspaltung schützt.

Daß sich Harnsäure, 1-Methyl- und 1,3-Dimethyl-harnsäure der 9-Methyl-harnsäure anschließen und in 5-Chlor-pseudoharnsäuren übergangen, ist mit der vorgetragenen Anschauung im Einklange.

In diesem Zusammenhange sei die auffallend geringe Umsetzungsfähigkeit gegen Wasser und Alkohole betont von 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-dihydroharnsäure und von 1,9-Dimethyl-7-acetyl-5-chlor-4,3,4-iso-harnsäure. In der ersteren ist  $C_4$  durch das Schlüsselatom Chlor, in der zweiten von  $C_2$  aus über die Doppelbindung 3,4 stark positiviert. Das mittlere  $C_5$  ist in beiden zwar negativierend von  $C_4$  und  $C_6$  aus, aber stark positivierend von N.CO.  $CH_3$  in 7 und dem anderen negativen Substituenten beeinflusst. In der erstgenannten Verbindung stehen beide reaktionsfähigen Liganden Cl und OH an stark positivierten Stellen,

in der zweiten Verbindung das Chlor und die Doppelbindung, womit wohl die geringe Reaktionsfähigkeit zusammenhängt.

Es sei bemerkt, daß die Chloriso-Verbindungen von 1-Methyl-7-acetyl-, von 3-Methyl-7-acetyl- und von 1,3-Dimethyl-7-acetyl-harnsäure und ferner die 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure nicht hygroskopisch sind, und daß die erste und letzte mit Methylalkohol nur langsam reagieren. In allen diesen Beispielen zeigt sich der Einfluß des an N<sub>7</sub> befindlichen Acetyls, das auf C<sub>5</sub> stark positivierend wirkt.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß eine Berücksichtigung der Ladungsverhältnisse das Entstehen von Harnsäure-dichloriden aus Chlorisoharnsäuren und Chlorwasserstoff weiter klärt; vgl. Kap. 21. Das Chlor des Chlorwasserstoffes ist negativ. Deshalb lagert es sich an positivierten Kohlenstoff. Und das ist der Kohlenstoff 4 der 1,7- und 3,7-Dimethyl-chlorisoharnsäure; ferner der Kohlenstoff 5 der 3,9-Dimethyl-chlorisoharnsäure und der 1,3,9-Trimethyl-chlor-isoharnsäure, deren Dichlorid hiernach wohl auch über die Chloriso-Verbindung entsteht.

Die Anlagerung von Chlor und Hydroxyl bzw. Acetoxyl stellt ein vortreffliches Mittel dar zur Prüfung des gegenseitigen Ladungsverhältnisses von C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub>; erst auf diese Weise gelang es, dies Problem zu klären. Und zwar:

Im Sinne des Formelbildes A reagieren Harnsäure selbst und die Methylharnsäure: 1-; 9-; 1,3-; 1,7-; 3,7-, denen sich wohl anreihen 3-; 7-; 7,9-; 1,3,7-; 1,7,9-. Für die Harnsäure selbst und die 1-Methyl-harnsäure bestätigt sich diese Einreihung allerdings nur hinsichtlich der Chlorierung unter Mitwirkung von Wasser, wobei 5-Chlor-pseudoharnsäuren entstehen. Das Verhalten der Stoffe gegen Chlor und Essigsäureanhydrid ist, wie oben dargestellt wurde, auch in anderen Hinsichten so anomal, daß hier noch andere, unerklärte Faktoren mitwirken müssen.

Im Sinne des Formelbildes B reagieren die Methylharnsäuren 3,9-; 1,3,9-, die an 7 acetylierten Harnsäuren und wohl auch 3,7,9- und 1,3,7,9-.

Damit ist ein recht tiefer Einblick in die Formel der Harnsäure gewonnen.

Die im vorstehenden abgeleiteten Konstitutionsformeln der Chlor-oxy- und der Chlor-acetoxyl-Verbindungen seien in folgenden Tabellen zusammengefaßt.



## Stellung von Chlor und Hydroxyl in den Chlor-oxy-Verbindungen

1. Sicher steht Chlor an 5 und Hydroxyl an 4 in:  
1,7-Dimethyl-4-oxy-5-chlor-dihydroharnsäure.  
3,7-Dimethyl-4-oxy-5-chlor-dihydroharnsäure.  
Ebenso sicher steht Chlor an 4 und Hydroxyl an 5 in:  
3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-dihydroharnsäure.  
9-Methyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-dihydroharnsäure,  
und in  
9-Methyl-4-chlor-5-oxy-dihydroharnsäure.
2. Nichts Sicheres auszusagen ist bei:  
3,7,9-Trimethyl-4,5-chlor-oxy-dihydroharnsäure;  
wahrscheinlich steht Chlor an 4.

## Stellung von Chlor und Acetoxyl in den Chlor-acetoxyl-Verbindungen

1. Sicher steht Chlor an 4 und Acetoxyl an 5 in:  
9-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure.  
1-Methyl-9-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure.  
3,9-Dimethyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure.  
3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure.  
1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure.  
Und wahrscheinlich in:  
3,7,9-Trimethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure.  
1,3,7,9-Tetramethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure.
2. Nichts Sicheres auszusagen ist bei:  
9-Methyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure (vielleicht Cl an 4).  
7,9-Dimethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure (Cl wohl an 5).  
1,3,9-Trimethyl-4,5-chlor-acetoxyl-dihydroharnsäure (Cl wohl an 4).

24. Zusammenfassung der 4,5-Anlagerungsprodukte (Glykole, deren Halbäther und Volläther, 4-Oxy-dihydroharnsäuren, Dichloride, Chloracetoxyl-, Chloroxy-dihydroharnsäuren; mit Auslassung der N-Acetyl-Verbindungen)

Folgende Zusammenstellung verzeichnet die Vertreter der einzelnen Stoffklassen:

Harnsäure	Harnsäure	1-	3-	7-	9-	1,3-	1,7-	1,9-	3,7-	3,9-	7,9-	1,3,7-	1,3,9-	1,7,9-	3,7,9-	1,3,7,9-
Glykole	ja	—	—	—	9	1,3	—	—	3,7	3,9	7,9	—	—	—	3,7,9	—
Halbäther	ja	—	3	7	9	1,3	—	—	3,7	3,9	7,9	—	1,3,9	—	3,7,9	—
Volläther	ja	1	—	7	—	1,3	1,7	1,9 )	3,7	3,9	7,9	1,3,7	1,3,9	1,7,9	—	1,3,7,9
Oxydihydro	—	—	—	—	—	—	—	—	3,7	—	7,9	—	—	—	3,7,9	—
Dichlorid	—	—	—	—	—	—	1,7	—	3,7	3,9	7,9	—	1,3,9	***)	3,7,9	1,3,7,9
Chloracetoxyl	ja	1	—	—	9	—	—	—	**) 3,7	3,9	7,9	—	1,3,9	—	3,7,9	1,3,7,9
Chloroxy	—	—	—	—	9	—	1,7	—	3,7	—	—	—	—	—	3,7,9	—

\*) Bekannt ist 1-Methyl-9-äthyl-harnsäureglykol-volläther.

\*\*) Wahrscheinlich noch darstellbar.

\*\*\*) Nachgewiesen ist 1,7,9-Dichlorid; seine Isolierung gelang nicht.

Die Statistik lehrt, daß Anlagerung an 4,5 ganz besonders begünstigt wird (5—6-mal) durch die Substituenten:

3,7-; 7,9-; 3,7,9- und auch 3,9-.

Es folgen (3—4-mal) die Substituenten:

Harnsäure; 9-; 1,3-; 1,7-; 1,3,9-; 1,3,7,9-.

Weiterhin (1—2-mal):

1-; 7-; und wohl 1,7,9-.

Am wenigsten (1-mal):

3-; 1,9-; 1,3,7-.

Hiernach zeigen Harnsäure und Tetramethylharnsäure eine mittlere Reaktionsfähigkeit an den Stellen 4,5. Für die Tetramethylharnsäure lehrt das einen Ausgleich der Wirkungen aller vier, auf beide Ringe verteilten Substituenten: das ganze Zweiring-System ist zwar modifiziert bzw. aufgeweitet, aber symmetrisch, so daß der Gesamterfolg etwa der gleiche ist, wie bei der Harnsäure selbst. Symmetriesatz.

Auf mangelnde Symmetrie im Harnsäuresysteme ist die Tatsache zurückzuführen, daß die Zahl von Anlagerungsprodukten an Monomethylharnsäuren auffallend gering ist; von den meisten sind nur 1—2, von 9-Methyl-harnsäure 4 Typen beschrieben. Ihnen schließt sich die 1,3-Dimethyl-harnsäure an, deren einseitige Belastung eine Chloriso-Bildung begünstigt. Für die Abweichung von 7,9- liegen andere Gründe vor.

Am reichsten an Anlagerungsmöglichkeiten sind die Harnsäuren: 3,7-; 7,9-; 3,7,9- und weiterhin 3,9- und 1,3,9-, denen sich 1,3,7,9- anschließt. Daraus folgert ein günstiger Einfluß mehrerer Substituenten an den anlagernden Kohlenstoffen C<sub>4</sub> und C<sub>5</sub>, zumal wenn neben beiden Stellen Alkyle an Stickstoff stehen (3,7-; 7,9-; 3,7,9-). Auch hier handelt es sich um eine gewisse Symmetrie nicht der ganzen Molekel, sondern an der reagierenden Doppelbindung 4,5, deren beide Stellen durch Nachbarsubstitution in gleicher Weise beeinflußt werden. Bei den Harnsäuren 1,3,9- und 1,3,7,9- vermindert das Methyl an 1 die Derivatezahl.

Methyl an 1. Ein solches stört Anlagerungen an 4,5. Zum Belege seien einige Paare von Harnsäuren angeführt, von denen je eine an 1 nicht methyliert ist, die andere dort ein Methyl trägt:

3,7-	3,9-	3,7,9-	7,9-	und Harnsäure
1,3,7-	1,3,9-	1,3,7,9-	1,7,9-	1-

In der zweiten Horizontalen ist die Zahl von Anlagerungsderivaten geringer als in der darüberstehenden. Bei den Paaren 3,7/1,3,7 und 7,9/1,7,9 ist der Unterschied ganz auffällig.

Verglichen seien ferner Paare von Harnsäuren, von denen die eine in 3, die andere in 1 methyliert ist. Nämlich:

3,7-	3,9-	3,7,9-
1,7-	1,9-	1,7,9-

Auch hier ist die Zahl von 4,5-Anlagerungsprodukten bei den in der oberen Zeile verzeichneten Harnsäuren je größer als bei den darunterstehenden. Besonders groß ist der Unterschied bei 3,9/1,9 und 3,7,9/1,7,9-.

Nicht zu vergessen ist aber, daß bei der „Para-Wirkung“ durch die Natur des an 4 stehenden Substituenten Unterschiede

bedingt werden. Der Typus der Volläther mit Alkoxy an 4 wird durch Alkyl an 1 durchaus begünstigt.

Eine einleuchtende Erklärung für diese Fernwirkung von Stelle 1 ist zur Zeit nicht zu geben. Daß sie wirklich vorhanden ist, geht schon daraus hervor, daß die Tabelle dieses Kapitels nur etwa halb so viel Beispiele für 4,5-Anlagerungen mit Alkyl an 1 enthält, als ohne Alkyl an 1.

## 25. 5-Chlor-pseudoharnsäuren

Die ersten Chlor-pseudoharnsäuren wurden 1916 beschrieben, und zwar die zur Harnsäure selbst und die zu den methylierten Harnsäuren 1-; 7-; 9-; 1,3- zugehörigen. Sie entstehen sehr allgemein bei Einwirkung von Chlor auf Pseudoharnsäuren, wobei das an 5 stehende, besonders umsetzungsfähige Wasserstoffatom durch Chlor ausgetauscht wird. Für die vorliegende Arbeit ist interessanter, daß einige von ihnen unmittelbar bei der Chlorierung von Harnsäuren in Eisessig entstehen, wenn 1 Mol. Wasser zugesetzt ist; in einigen Fällen auch ohne diesen Zusatz von Wasser, Ann. Chem. **515**, 224, z. B. bei Chlorierung von 9-Methyl-harnsäure in wasserfreiem Eisessig. Unter den Bedingungen der Chlorpseudo-Bildung spaltet besonders leicht der Fünfring von Harnsäure selbst von 1-Methyl-harnsäure, 9-Methyl-harnsäure und auch 1,3-Methyl-harnsäure auf, und Chlor-pseudoharnsäuren entstehen. Bei den beiden ersteren geht die Neigung zur Spaltung so weit, daß in Gegenwart von mehr Wasser Harnstoff abgespalten wird, und die Alloxane entstehen. Auch sei darauf hingewiesen, daß Harnsäure und 9-Methyl-harnsäure besonders schwer aus den Pseudoharnsäuren zusammenschließen.

Beschrieben sind 8 Chlor-pseudoharnsäuren von:

Harnsäure	Aus Pseudoharnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 25. Aus Harnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 13.
1-	Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 133. Aus der 1-Harnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 133; <b>515</b> , 213.
7-	Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. <b>423</b> , 142. [Aus der Harnsäure entsteht Chloriso-.]
9-	Aus der Harnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 90, 98.

- 1,3- Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 173.  
Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **413**, 174.
- 1,7- Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 151.  
[Aus den 1,7- und 3,7-Harnsäuren entstehen  
die Chloroxy-.]
- 1,9- Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 273.  
[Aus der Harnsäure entsteht Chloriso-.]
- 1,3,7- Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 195.  
[Aus der Harnsäure entsteht Chloriso-.]

Mit Ausnahme von 9-Methyl-chlor-pseudoharnsäure sind diese alle aus den zugehörigen Pseudoharnsäuren erhalten worden; auch diese Ausnahme wird wegfallen, und 9-Methyl-pseudoharnsäure wird sich chlorieren lassen. Es fehlen die Chlor-pseudoharnsäuren 7,9- (Ann. Chem. **423**, 175, durch Chlorieren von 7,9-Dimethyl-harnsäure vergeblich versucht); 1,3,9-; 1,7,9- und 1,3,7,9-, von denen die 1,3,9- sich zweifellos aus der 1,3,9-Trimethyl-pseudoharnsäure darstellen lassen wird.

Die Chlor-pseudoharnsäuren sind nicht hygroskopisch, mit Ausnahme von 1,3,7-. Sie schmelzen unter Zersetzung und Rötung, die nur bei 1,3- schwach ist. Die Di- und Tri-methyl-chlor-pseudoharnsäuren scheiden sich ohne Solvat-Essigsäure ab. Chlor-pseudoharnsäure selbst und ihre Monoalkyl-Derivate nehmen Krystall-Eisessig auf; meist 1 Mol., die 9- aber  $\frac{1}{2}$  Mol.

### Erklärungen

Die glatte Chlorierung von Pseudoharnsäuren erklärt sich durch Negativierung des Kohlenstoffs an Stelle 5 durch die benachbarten 2 CO. Der Wasserstoff ist als Proton gelockert, so daß er mit dem negativen Chlor einer Chlormolekel zu Chlorwasserstoff zusammentritt, und das positive Chlor an C<sub>5</sub> gelagert wird<sup>1)</sup>. Die Lockerung des Wasserstoffs an C<sub>5</sub> ist noch stärker, wenn N<sub>7</sub> alkyliert ist. Umgekehrt, wenn an N<sub>7</sub> Acetyl steht; in der Tat fehlen 7-Acetyl-5-chlor-pseudoharnsäuren.

Ein Verständnis für den Mechanismus der Chlor-pseudo-Bildung aus Harnsäuren ergibt sich aus den Dar-

---

<sup>1)</sup> Analog die Acetylierung von Barbitursäure an C<sub>5</sub>. Ein Proton von C<sub>5</sub> vereinigt sich mit dem Acetoxyl des Essigsäureanhydrids zu Essigsäure, und positives Acetyl tritt an den negativierten C<sub>5</sub>, Ber. **54**, 1046.

legungen, die bei den Chlor-oxy-dihydroharnsäuren, Kap. 23, gegeben sind. In beiden Fällen handelt es sich darum, daß sich positives Chlor und negatives Hydroxyl an die Harnsäure anlagern. 5-Chlor-pseudoharnsäuren können nur entstehen, wenn das Chlor an die Stelle 5 zu stehen kommt, wobei die Bindung 4,9 aufspaltet. Bei den Chlor-oxy-dihydroharnsäuren wurde gezeigt, daß positives Chlor nur dann nach 5 tritt, wenn der Kohlenstoff 5 negativiert ist. Und das ist in allen Fällen, in denen Chlor-pseudo-Bildung beobachtet wurde, der Fall: nämlich bei Harnsäure selbst und bei den Harnsäuren 1-, 1,3- und auch 9-.

Besonders interessant ist die Feststellung, daß keine von den Harnsäuren, die an 3 und 9 alkyliert sind, in eine Chlor-pseudoharnsäure übergeführt werden kann. 3,9- und 1,3,9- liefern Chloriso-Verbindungen; 3,7,9- eine Chlor-oxy-Verbindung. Und 1,3,7,9- führt wohl zu einem Dichlorid und weiterhin zur Spiro-Verbindung. Der Grund ist jetzt klar: in ihnen allen ist der Kohlenstoff 5 positiviert gegenüber  $C_4$  und nicht befähigt zur Aufnahme positiven Chlors.

Es schließt sich die Erfahrung an, daß keine Harnsäure, die an 7 acetyliert ist, in eine 7-Acetyl-5-chlor-pseudoharnsäure übergeführt werden konnte. Auch hier positiviert das Acetyl den Kohlenstoff 5. Daß ein an 9 stehendes Acetyl eine Aufspaltung zum Pseudo-harnsäure-Typus nicht stört, wird gezeigt durch die neuere Auffindung von 9-Acetyl-5-acetoxyl-pseudoharnsäure und von 1,3,7-Trimethyl-5-acetoxyl-9-acetyl-pseudoharnsäure, die unter Ringöffnung 4,9 entstehen, dies. Journ. [2] 140, 216, 221.

Ein Vergleich der Chlor-pseudoharnsäuren und der 5-Chlor-4-oxy-dihydroharnsäuren, die aus Harnsäuren unmittelbar erhalten wurden, zeigt schlagend, daß der Grund dafür, ob erstere unter Aufspaltung des Fünfringes oder letztere ohne Aufspaltung entstehen, in einem an 7 stehenden Substituenten zu sehen ist. Ein Substituent an 7 schützt den Fünfring vor Aufspaltung an 4,9<sup>1)</sup>, Kap. 14: so erklären sich die Chlor-oxy-Verbindungen von den Methyl-

---

<sup>1)</sup> Andererseits erleichtert Alkyl an 7 den Zusammenschluß einer Pseudoharnsäure zur Harnsäure, E. Fischer, Ber. 30, 568 (1897).

harnsäuren: 1,7-; 3,7- und 3,7,9-. Eine Aufspaltung an 4,9 unterblieb ferner, und Chlorisoharnsäuren entstanden aus den Harnsäuren: 7-; 1,7-; 3,7-; 1,3,7-, wobei ebenfalls das Alkyl an 7 schützend wirkt; es schließt sich die 1,9-Dimethylharnsäure an. Auch in der Harnsäure selbst wird die große Neigung zur Chlor-pseudoharnsäure-Bildung unterdrückt, wenn sie an 7 acetyliert wird; 7-Acetyl-harnsäure liefert 7-Acetyl-5-chlor-isoharnsäure, dies. Journ. [2] **140**, 226, ebenso wie 7-Methylharnsäure die 7-Methyl-chlor-isoharnsäure gibt. Da Acetyl und Alkyl gleich wirken, kommen elektrische Ladungsverhältnisse hierfür kaum in Betracht; vielmehr wirken beide durch ihren Raum.

Über analoge Verhältnisse bei den 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren ist im folgenden Kapitel 26 gehandelt.

## 26. 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren

Alkoxy-pseudoharnsäuren wurden zuerst 1916 beschrieben. Sie sind den Halbäthern isomer. Zu ihnen führen verschiedene Wege. Die wichtigsten sind: Umsetzung von Chlor-pseudoharnsäuren mit Alkoholen oder Chlorierung von Pseudoharnsäuren und einigen Harnsäuren in Gegenwart von Alkoholen; Verseifung von Volläthern an Stelle 4 unter gleichzeitiger Aufspaltung; schließlich Umsetzung einiger  $\Delta$  5,7-Chlor-isoharnsäure mit Alkoholen, wobei als Zwischenprodukt jedenfalls Volläther auftreten.

Bekannt sind 12 Alkoxy-pseudoharnsäuren, darunter zwei Äthyl-haltige; es fehlen die von 7,9- und 1,7,9-:

- |           |  |
|-----------|--|
| Harnsäure | Aus dem Volläther, Ann. Chem. <b>413</b> , 21.   |
|           | Aus Chlor-pseudo-, Ann. Chem. <b>413</b> , 27.   |
|           | Aus 5-Oxy-pseudoharnsäure, Methylalkohol, Ann. Chem. <b>413</b> , 33.                    |
| 1-        | Aus der Harnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 130.  |
|           | Aus dem Volläther, Ann. Chem. <b>413</b> , 129.  |
|           | Als Nebenprodukt bei Volläther-Gewinnung aus der Harnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 128. |
|           | Aus 1-Methyl-chlor-pseudo-, Ann. Chem. <b>413</b> , 133.                                 |
|           | Aus 1-Methyl-pseudoharnsäure, Ann. Chem. <b>413</b> , 130.                               |

- 7- Aus der Chlor-pseudo- oder aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 145.
- 9- Aus der Chlor-pseudo-, Ann. Chem. **413**, 92.
- 1,3- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **413**, 170<sup>1)</sup>.  
 Aus dem Volläther, Ann. Chem. **413**, 168.  
 Aus der Chlor-pseudo-, Ann. Chem. **413**, 174.  
 Aus 1,3-Dimethyl-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 170.
- 1,7- Aus 1,7-Dimethyl-chlor-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 152.
- 1,9- Aus 1,9-Dimethyl-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 234.  
 Aus der Chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 232.
- 1,3,7- Aus den Volläthern, Ann. Chem. **413**, 182.  
 Aus der Chlor-pseudo-harnsäure, Ann. Chem. **423**, 196.  
 Aus der Pseudo-harnsäure, Ann. Chem. **413**, 183.
- 1,3,9- Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **423**, 251.  
 Aus der Chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 251.  
 Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 251.
- 1,3,7,9- Aus der Harnsäure nur die Äthoxyl-Verbindung, auch bei tiefer Temperatur, Ann. Chem. **413**, 202.
- 
- 7-Äthyl- Aus der Pseudoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 156.
- 1-Methyl-9-äthyl- Aus der Chlor-isoharnsäure, Ann. Chem. **423**, 240.  
 Aus dem Volläther, Ann. Chem. **423**, 240.  
 Aus der Harnsäure, Ann. Chem. **423**, 240.

Die Alkoxyl-pseudoharnsäuren krystallisieren wohl sämtlich aus Alkoholen; viele aus Wasser. Die Schmelzpunkte liegen hoch, und zwar 175—220°; dabei erfolgt stets Zersetzung, oft starkes Aufschäumen und regelmäßige Rötung. Nicht hygroskopisch.

Die Existenz von Chlor-pseudoharnsäuren geht parallel. Beschrieben sind:

---

<sup>1)</sup> Der Zersetzungspunkt der 1,3-Dimethyl-5-äthoxyl-pseudoharnsäure liegt höher, als angegeben ist; nämlich bei 196° (Pardon).



Chlor-pseudoharnsäuren:

Harnsäure; 1-; 7-; 9-; 1,3-; 1,7-; 1,9-; 1,3,7-.

Alkoxy-pseudoharnsäuren:

Harnsäure; 1-; 7-; 9-; 1,3-; 1,7-; 1,9-; 1,3,7-; 1,3,9-; 1,3,7,9-.

5-Alkoxy-pseudoharnsäuren entstanden aus Harnsäuren unmittelbar (1-; 1,3-; 1,3,9-; 1,3,7,9-); aus den Glykol-volläthern (von Harnsäure; 1-; 1,3-; 1-Methyl-9-äthyl-; 1,3,7-); aus den Chloriso-Verbindungen (von 1,9-; 1,3,9-, wohl über die Volläther). Über den Ringschluß der Alkoxy-pseudoharnsäuren mit Lauge zu Halbäthern vgl. die Kapitel 10 und 27.

### Erklärungen

Über die Bildung von 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren aus Chlor-pseudoharnsäuren ist zu sagen: In den Chlor-pseudoharnsäuren steht negatives Chlor an negativiertem  $C_5$ , ist also stark reaktionsfähig. Es ist zu verstehen, daß es sich durch weniger negatives Alkoxy ersetzen läßt.

Substituenten an 7. Die Bildung von 5-Chlor-pseudoharnsäuren und von Alkoxy-pseudoharnsäuren aus Harnsäuren ist beobachtet bei der Harnsäure selbst und bei 1-; 9-; 1,3-; 1,3,9-; 1,3,7,9-; und schließlich bei 1-Methyl-9-äthyl. Mit Ausnahme der vollsubstituierten 1,3,7,9-, bei der die Substituenten einen gewissen Ausgleich ausüben, fehlt ein Substituent an 7, der den Fünfring stabilisieren und eine Aufspaltung verhindern würde, vgl. dazu Kap. 14.

Gleiches gilt für die Bildung von Alkoxy-pseudoharnsäuren aus Volläthern und aus Chloriso-Verbindungen, die mit Alkohol zunächst wohl zu Volläthern reagieren. Die Umsetzung ist beobachtet bei Volläthern von der Harnsäure selbst und von: 1-; 1,3-; 1-Methyl-9-äthyl-; 1,3,7-; ferner über die Chlorisoharnsäuren bei 1,9-; 1,3,9-. Mit der einzigen Ausnahme 1,3,7- fehlt ein stabilisierender Substituent an 7; und hier überwiegt die den Sechsring stabilisierende Wirkung der Methylene in 1 und 3.

Substituent an 1. Andererseits begünstigt ein Substituent an 1 die Bildung von Alkoxy-pseudoharnsäuren unter Aufspaltung der Bindung 4,9-. Belege liegen vor in den Reihen: 1-; 1,3-; 1,9-; 1,3,7-; 1,3,9-; 1,3,7,9-; denen sich die Harn-

säure anschließt. Entsprechend entstehen Chlor-pseudoharnsäuren aus den Methylharnsäuren 1-; 1,3-. In diesen Beispielen zeigt sich der Einfluß der Parawirkung, die einem gleichzeitigen Bestehen von Methyl an 1 und Hydroxyl an 4 entgegen ist, vgl. Kap. 7a.

Bei der Bildung von 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren zeigte sich in einigen Fällen ein Unterschied, je nachdem es sich um Methoxyl- oder Äthoxyl handelt. Eine Aufspaltung des Harnsäuresystems zur Alkoxy-pseudoharnsäure erfolgte leichter mit Äthylalkohol als mit Methylalkohol. So setzte sich 1-Methyl-7-acetyl-5-chlor-isoharnsäure nur mit Äthylalkohol (unter Verlust des Acetyls) zur 1-Methyl-7-äthoxyl-pseudoharnsäure um, während mit Methylalkohol der 1-Methyl-7-acetyl-harnsäureglykol-dimethyläther entstand, Ann. Chem. **515**, 219. Ferner: Von der Tetramethyl-harnsäure ließ sich nur mit Äthylalkohol die Tetramethyl-5-äthoxyl-pseudoharnsäure erhalten, mit Methylalkohol nur der Volläther, Ann. Chem. **413**, 200, 202; **515**, 251. Wirksam ist hierbei wohl der größere Raumbedarf eines Äthoxyls gegenüber dem eines Methoxyls; vielleicht auch die Ladungsverhältnisse beider Alkyle.

#### 26a. Pseudoharnsäuren mit Hydroxyl, Acetoxyl, Amino an 5

Angeschlossen seien einige vereinzelte Stoffe vom Pseudoharnsäuretypus, die an Stelle 5 andere, aber ebenfalls negative Substituenten tragen.

5-Oxy-pseudoharnsäuren. Bekannt ist nur die gut untersuchte 5-Oxy-pseudoharnsäure selbst, Ann. Chem. **413**, 28, die aus Chlor-pseudoharnsäure und Wasser entsteht. Interessant ist ihre Methylierung am OH durch Methylalkohol und Chlorwasserstoff, die aus den Ladungsverhältnissen leicht verständlich ist; und ihr Zusammenschluß zum Harnsäureglykole.

5-Acetoxyl-pseudoharnsäuren. Beschrieben sind in letzter Zeit: 9-Acetyl-5-acetoxyl-pseudoharnsäure aus 9-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure und Wasser, dies. Journ. [2] **140**, 216; und 1,3,9-Trimethyl-9-acetyl-5-acetoxyl-pseudoharnsäure, dies. Journ. [2] **140**, 221.

5-Amino-pseudoharnsäuren. 5-Amino- und Alkaminopseudoharnsäuren aus der 5-Oxy-pseudoharnsäure und Am-

moniak oder Aminin, Ann. Chem. **413**, 34ff. Oder aus 5-Chlor-pseudoharnsäure und Ammoniak, Ann. Chem. **448**, 137. Es erscheint aussichtsvoll, auf diese zweite Weise weitere Amino-pseudoharnsäuren zu gewinnen. 9-Acetyl-5-amino-pseudoharnsäure aus 9-Acetyl-5-acetoxyl-pseudoharnsäure und Ammoniak, dies. Journ. [2] **140**, 218. Der nur mäßig negative Stickstoff der Aminogruppe sitzt an C<sub>5</sub> fester als die stärker negativen Substituenten. So ist verständlich, daß 5-Amino-pseudoharnsäuren bei der Reduktion unter Abspaltung von Harnstoff Uramile liefern, Ann. Chem. **413**, 36 ff., dies. Journ. [2] **140**, 218, während Chlor-, Oxy-, Alkoxy-, Acetoxyl-pseudoharnsäuren bei Reduktion in Pseudoharnsäuren übergehen.

## 27. Chlorierung der Harnsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln, Zusammenfassung

Chlor wirkt auf die verschiedenen Harnsäuren je nach ihrer Natur und nach der Beschaffenheit des Lösungsmittels verschieden ein. Zur Erkennung eines Einflusses der Substituenten ist im folgenden das Beobachtungsmaterial nach den Harnsäuren geordnet zusammengestellt. Da die Natur der Substituenten von geringerem Einflusse ist, sind Äthyl- und Acetyl-Derivate den Methyl-Derivaten von gleicher Substituentenzahl angereiht. Das Versuchsmaterial ist sehr verstreut. Wichtige Nachträge und eine Zusammenstellung in einer von der folgenden abweichenden Anordnung wurden neuerdings geliefert<sup>1)</sup>.

Harnsäure In Chloroform: keine Einwirkung, Ann. Chem. **413**, 23.

In Essigsäureanhydrid: 9-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure, dies. Journ. [2] **140**, 214.

In Eisessig: keine Einwirkung, Ann. Chem. **413**, 23.

Mit 1 Mol. Wasser: Chlorpseudo-, Ann. Chem. **413**, 23.

Mit ca. 5 Mol. Wasser: Alloxan, Ann. Chem. **413**, 61.

1- In Chloroform: nichts gefaßt, Ann. Chem. **515**, 213.

In Essigsäureanhydrid: 1-Methyl-9-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure, Ann. Chem. **515**, 214.

<sup>1)</sup> H. Biltz u. H. Pardon, Ann. Chem. **515**, 201 (1935).

- In Essigsäure: Chlorpseudo-, Ann. Chem. **413**, 133. Diese mit Wasser: 1-Methyl-alloxan, Ann. Chem. **423**, 288.  
 [1-Methyl-harnsäure schließt sich der Harnsäure weitgehend an.]
- 3- In Chloroform: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 222.  
 In Essigsäureanhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 222.  
 In Eisessig: bei völligem Wasserausschluß: Chloriso-, Ber. **52**, 771.  
 Mit etwas Wasser: Spaltung zu Methyl-alloxan, Ber. **52**, 775.
- 7- In Chloroform: keine Einwirkung, Ann. Chem. **423**, 138.  
 In Essigsäureanhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 223.  
 In wasserfreiem Eisessig: Chloriso-, Ann. Chem. **423**, 138.
- 7-Äthyl- In Eisessig, der wohl nicht ganz entwässert war: Abspaltung von Äthyl-harnstoff, Ann. Chem. **423**, 155.
- 7-Acetyl- In Essigsäureanhydrid: 7-Acetyl-5-chlor-isoharnsäure, dies. Journ. [2] **140**, 226.
- 9- In Chloroform: Dichlorid nachgewiesen, Ann. Chem. **515**, 226.  
 In Essigsäureanhydrid: Chlor-acetoxyl-, Ann. Chem. **515**, 226.  
 In Eisessig, ohne Wasser: Chlorpseudo-, Ann. Chem. **515**, 226.  
 Mit etwas Wasser: Chlorpseudo-, Ann. Chem. **413**, 98.
- 1,3- In Chloroform: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 229.  
 In Essigsäureanhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 229  
 In Eisessig, ohne Wasser: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 229.  
 Aus dem Monohydrate: Chlorpseudo-, Ann. Chem. **413**, 174.
- 1,7- In Chloroform: Chloriso-, Ann. Chem. **413**, 142.  
 In Essigsäureanhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 232.  
 In Eisessig, ohne Wasser: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 231.  
 Mit Wasserzusatz: Chlor-oxy-, Ann. Chem. **515**, 233.  
 Mit HCl: Dichlorid, Ann. Chem. **515**, 232.
- 1-Methyl-7-acetyl- In Chloroform: Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 219.  
 In Essigsäureanhydrid: Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 219.  
 In Eisessig: Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 219.

- 1,9- In Chloroform: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 236.  
 In Essigsäure-anhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 235.  
 In Eisessig: Chloriso-, Ann. Chem. **423**, 230.
- 3,7- In Chloroform: Chloriso-, Ann. Chem. **406**, 29.  
 In Essigsäureanhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 238.  
 In Eisessig: Mit HCl: Dichlorid-, Ann. Chem. **406**, 52.  
 Mit H<sub>2</sub>O: Chlor-oxy-, Ann. Chem. **406**, 54.
- 3-Methyl-7-acetyl- In Chloroform: Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 222.  
 In Essigsäureanhydrid: Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 222.  
 In Eisessig: Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 222.
- 3,9- In Chloroform: keine Einwirkung, Ann. Chem. **423**, 279, Anm. 1.  
 In Essigsäureanhydrid: Chlor-acetoxyl-, Ann. Chem. **457**, 155.  
 In Eisessig: zunächst Chloriso-, Ann. Chem. **457**, 148. Bei längerem Stehen, besser mit HCl: Dichlorid, Ann. Chem. **457**, 157.
- 7,9- In Chloroform: Dichlorid, Ann. Chem. **423**, 174.  
 In Essigsäureanhydrid: Chlor-acetoxyl-, Ann. Chem. **515**, 240.  
 In Eisessig: kein festes Produkt, Ann. Chem. **515**, 239. Ebenso wenig unter Zusatz von 1 Mol. Wasser, Ann. Chem. **423**, 175.
- 9-Methyl-7-acetyl- In Chloroform: vielleicht unreines Dichlorid, Ann. Chem. **515**, 227.  
 In Essigsäureanhydrid: keine feste Abscheidung. Nach Wasserzusatz: 7-Acetyl-4-chlor-5-oxy-, Ann. Chem. **515**, 227.  
 In Eisessig + 1 H<sub>2</sub>O: 7-Acetyl-4-chlor-5-oxy-, Ann. Chem. **515**, 228.
- 1,3,7- In Chloroform: Chloriso-, Ber. **43**, 3559.  
 In Essigsäureanhydrid: Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 240.  
 In Eisessig, auch mit 1 Mol. H<sub>2</sub>O: Chloriso-, Ann. Chem. **413**, 185.
- 1,3-Dimethyl-7-acetyl- In Chloroform: acetylfreie Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 230.

- In Essigsäureanhydrid: 7-Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 229.
- In Eisessig: 7-Acetyl-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 230.
- 1,3,9- In Chloroform: Dichlorid, Ann. Chem. **515**, 242.
- In Essigsäureanhydrid: Chlor-acetoxyl-, Ann. Chem. **515**, 242.
- In Eisessig: Chloriso-, Ann. Chem. **423**, 249; Chlorbestimmung: Ann. Chem. **515**, 242.
- 1,7,9- In Chloroform: Dichlorid nachgewiesen, Ann. Chem. **423**, 184; **515**, 247.
- In Essigsäureanhydrid: Chlor-acetoxyl- nachgewiesen, Ann. Chem. **515**, 247.
- In Eisessig: Kaffolid-Abbau, Ann. Chem. **423**, 184; **515**, 247.
- 1,9-Dimethyl-7-acetyl- In Chloroform: Acetyl-freie Chloriso-, Ann. Chem. **515**, 237.
- In Essigsäureanhydrid: 7-Acetyl-5-chlor- $\Delta$ 3,4-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 237.
- In Eisessig: 7-Acetyl-5-chlor- $\Delta$ 3,4-chloriso-, Ann. Chem. **515**, 237.
- 3,7,9- In Chloroform: Dichlorid, Ann. Chem. **515**, 248.
- In Essigsäureanhydrid: 4-Chlor-5-acetoxyl-, Ann. Chem. **515**, 249.
- In Eisessig, unter Zusatz von Wasser: Chlor-oxy-, Ann. Chem. **515**, 249.
- 3,9-Dimethyl-7-acetyl- In Chloroform: acetylfreie Chloriso-, dies. Journ. [2] **134**, 339.
- In Essigsäureanhydrid: 7-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-, Ann. Chem. **457**, 156.
- In Eisessig, ohne Wasser: 7-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-, dies. Journ. [2] **134**, 340;
- unter Wasseraufnahme: 7-Acetyl-4-chlor-5-oxy-, Ann. Chem. **457**, 151; dies. Journ. [2] **134**, 342.
- 1,3,7,9- In Chloroform: Dichlorid, Ann. Chem. **515**, 250.
- In Essigsäureanhydrid: 4-Chlor-5-acetoxyl- Ann. Chem. **515**, 250.
- In Eisessig: zunächst wohl Dichlorid, Ann. Chem. **515**, 251.
- Das Dichlorid geht unter Anziehen von Wasser in Tetramethyl-spirodihydantoin über, Ann. Chem. **413**, 205.

1,3,7-Trimethyl-9-äthyl- In Eisessig: zunächst wohl Dichlorid; das Rohprodukt geht beim Umkrystallisieren aus Alkohol in den Spirostoff über, Ann. Chem. **414**, 65.

3,7,9-Trimethyl-1-äthyl- In Eisessig: zunächst wohl Dichlorid; das Rohprodukt gab mit Alkohol den Spirostoff, Ann. Chem. **414**, 74.

1,9-Diäthyl-3,7-dimethyl- In Eisessig: zunächst wohl Dichlorid; das Rohprodukt gab mit Alkohol den Spirostoff, Ann. Chem. **414**, 82.

[Alle drei verhalten sich wie Tetramethyl-harnsäure.]

1,3,9-Trimethyl-7-acetyl- In Chloroform: 7-Acetyl-dichlorid, Ann. Chem. **515**, 244.

In Essigsäureanhydrid: 7-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-, Ann. Chem. **515**, 244.

In Eisessig: 7-Acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-, Ann. Chem. **515**, 244.

## 28. Ringschluß von 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren zu Harnsäureglykol-halbbäthern

Im Jahre 1916 wurde mitgeteilt, daß einige Alkoxy-pseudoharnsäuren leicht zu Harnsäureglykol-halbbäthern zusammen-schließen. Die Umsetzung ist von allgemeiner Bedeutung; sie erfolgt bei allen Alkoxy-pseudoharnsäuren, bei denen die zugehörigen Halbbäther bekannt sind, also nicht bei 1,3,7-<sup>1)</sup> und 1,3,7,9-.

Der Ringschluß verläuft unter verschiedenen Bedingungen: manchmal genügt höhere Temperatur oder Erhitzen mit Wasser, oder mit Eisessig, oder mit Ammoniaklösung. Sehr allgemeine Bedeutung hat Lösen in Lauge und nachheriges Ansäuern.

Ganz allgemein gilt, daß, wenn im Sechsringe nur 1 Methyl steht, dieses nach Stellung **3** des Halbbäthers tritt, vgl. Ann. Chem. **413**, 126, 138; **423**, 234, 256.

<sup>1)</sup> Neuere Versuche von Herrn Dr. Fritz Lachmann führten auch nicht zum Ziele: Eine Lösung von 1,3,7-Trimethyl-5-methoxyl-pseudoharnsäure in konzentrierter Ammoniaklösung wurde sofort bei Unterdruck eingedampft: keine Veränderung. Beim Eindampfen der Lösung auf dem Wasserbade entstand 1-Methyl-5-methoxyl-hydantoyl-amid, Ann. Chem. **423**, 310. Eine Lösung in 25-prozent. Natronlauge wurde sofort angesäuert: beim Aufarbeiten wurde 1,3,7-Trimethyl-5-methoxyl-isoharnsäure erhalten.

Der Ringschluß wurde beobachtet bei den 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren der:

Harnsäure Mit heißem Eisessig, Ann. Chem. **413**, 22.

Mit konz. Ammoniak oder heißem Wasser, Ann. Chem. **423**, 315, 316.

1- Mit Lauge entstand 3-Methyl-halbäther, Ann. Chem. **413**, 135.

7- Durch Erwärmen mit verd. Salzsäure, Ann. Chem. **423**, 146.

9- Durch kochendes Wasser, Ann. Chem. **413**, 93.

1,3- Abrauchen mit Ammoniaklösung, Ann. Chem. **423**, 314.  
Lösen in Lauge, Ann. Chem. **413**, 176.

1,7- Erhitzen auf 165°, oder kochendes Wasser, oder konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur, Ann. Chem. **413**, 153. Stets entstand 3,7-Dimethyl-halbäther.

1,9- Lauge gab 3,9-Halbäther, Ann. Chem. **423**, 236, 237.

1,3,9- Durch Lauge, Ann. Chem. **423**, 254.

Von 7,9- und 1,7,9- fehlen die Alkoxy-pseudoharnsäuren; von 1,3,7- und 1,3,7,9- die Halbäther.

### Erklärungen

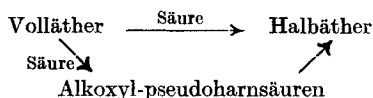
Die Erfahrung, daß einige Harnsäureglykol-Volläther (von Harnsäure und den Methylharnsäuren 1-; 1,3-; 1,3,7-) mit Säuren leicht zu 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren aufspalten, daß anderseits eine Reihe von 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren (Harnsäure; 1-; 7-; 9-; 1,3-; 1,7-; 1,9-; 1,3,9-) mit Lauge oder unter sonstigen Einflüssen Ringschluß zu Halbäthern erfahren, könnte zu der Vermutung Anlaß geben, daß hier eine Art Reversibilität vorläge:

Äther von Harnsäureglykolen  $\rightleftharpoons$  5-Alkoxy-pseudoharnsäuren.

Das ist aber durchaus nicht der Fall. Nicht die Reaktion der Lösung, in der die Umsetzung verläuft, ist maßgebend für ihre Richtung; sondern die Stabilität der Stoffe selbst. Stabil sind die Halbäther; weniger stabil die 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren; und am wenigsten die Volläther; vgl. Kap. 12. Halbäther und Volläther stehen einander fern. Volläther können unmittelbar in die Halbäther übergehen, oder über die Zwischen-



stufe der Alkoxy-pseudoharnsäuren; sie sind aus den Halbäthern nicht zurückzuerhalten.



Der Zusammenschluß von Alkoxy-pseudoharnsäuren erfolgt besonders glatt mit Laugen; so entstehen die Glykolhalbäther von Harnsäure, von 3-; 1,3-; 3,7-; 3,9-; 1,3,9-. Unbedingt nötig ist aber Lauge nicht: Zur Bildung der Halbäther von Harnsäure, von 9- und 1,7-reicht heißes Wasser aus; für Harnsäure auch Eisessig; für den besonders begünstigten Ringschluß zum 7-Methylhalbäther sogar verd. Salzsäure.

Es sei wiederholt: Umsetzung erfolgt in dem Sinne, daß weniger stabile Stoffe unter geeigneten Bedingungen in stabilere übergehen.

Ein Verständnis für größere Stabilität des Halbäther-typus gegenüber dem Typus der 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren ergibt sich aus folgender Überlegung. In der Reihe der drei Kohlenstoffe 4,5,6 sind bei den Alkoxy-pseudoharnsäuren C<sub>4</sub> und C<sub>6</sub> durch die Schlüsselatome Sauerstoff stark positiviert. Das mittlere C<sub>5</sub> wird von C<sub>4</sub> und C<sub>6</sub> negativierend, von OR und N<sub>7</sub> aber positivierend beeinflusst. Die Negativierung überwiegt zwar sicher; jedenfalls besteht aber in der Reihe 4,5,6 kein ausgesprochenes Alternieren.

Vergleichbar wäre Alloxan-monohydrat, dessen C<sub>5</sub> in etwa gleicher Lage ist, wie C<sub>5</sub> in den Alkoxy-pseudoharnsäuren. Alloxan-monohydrat befreit sich aus dieser Zwangslage und erreicht ein genügendes Alternieren im Charakter der Kohlenstoffkette durch Umsetzungen, z. B. zu Harnsäure-Glykol, Oxim.

Ausweichreaktionen, die ein genügendes Alternieren im Charakter der Kette 4,5,6 verursachen, sind in den 5-Alkoxy-pseudoharnsäuren an Stelle 5 ohne weitgehenden Zerfall nicht möglich. Somit bleiben Reaktionen an einem CO, z. B. an 4, übrig, durch die der positive Charakter des betreffenden C abgeschwächt wird. Und dafür kommt eine Aufrichtung des CO in Frage, bei der die wirksame vierelektronige Bindung verschwindet; also Hydroxyl-Bildung an 4 mit einem Wasserstoff von N<sub>9</sub> und eine neue Bindung 4,9. Über den Ringschluß der an 7 alkylierten Alkoxy-pseudoharnsäuren vgl. weiter unten.

Sehr bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei Vorhandensein nur eines Alkyls im Sechsringe der Ringschluß zum Halbäther an dem dem methylierten Stickstoffe benachbarten Carbonyl stattfindet (aus 1-; 1,7-; 1,9-). Nicht neben NH wie beim Ringschlusse der Pseudoharnsäuren zu Harnsäuren, der theoretisch mit den hier behandelten Verhältnissen gar nichts zu tun hat.

Dafür, daß die Reaktion an dem neben  $\text{NCH}_3$  befindlichen CO leichter erfolgt als neben NH, wäre als Erklärung anzuführen, daß dieses Carbonyl sich in einem stärkeren Spannungszustande befindet als das neben NH stehende: denn das Methyl wirkt auf das N-Oktett desintegrierend, demnach auf das C-Oktett stabilisierend, in gleichem Sinne wie eine einem Keto-Carbonyl benachbarte Estergruppe (so auch im Alloxan usw.). Dadurch wird die Aufrichtung des Carbonyl-sauerstoffs begünstigt. Das Proton von  $\text{N}_9$  geht an diesen Sauerstoff, während ein Elektronenpaar des  $\text{N}_9$  mit dem Kohlenstoff anteilig wird. Die Elektronenbeanspruchung seitens der beiden Gruppen OH und NH ist weit geringer als die seitens eines 4-elektronisch-gebundenen Sauerstoffatoms (vgl. Hydratbildung von Chloral).

Dazu kommt ein zweites, das sicher von noch größerem Einfluß ist: die Parawirkung von Methyl an 1 und Hydroxyl an 4. Wiederholt hat sich gezeigt, daß eine solche Verteilung der Substituenten nicht erstrebt wird. Somit wird sicher auch hier der Ringschluß in der Richtung erfolgen, daß das Methyl seinen Platz an 3 bekommt, vgl. Kap. 7a und 10.

Daß ein Alkyl an 7 den Ringschluß zum Halbäther begünstigt (7-; 1,7- und auch 1,3,7), entspricht dem Erfahrungssatze, daß Alkyl an 7 ganz allgemein den Fünfring stabilisiert, Kap. 14. Weder in der 7-, noch in der 1,7-Reihe entsteht ein Derivat der entsprechenden Pseudoharnsäure unmittelbar aus der Harnsäure oder einem ihrer Derivate; das gleiche gilt mit nur einer Ausnahme für die 1,3,7-Reihe, in der die Aufspaltung des Volläthers zur 5-Methoxyl-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 182—183, abweicht. Und diese Ausnahme ist verständlich.

Daß gerade Laugen sehr allgemein den Ringschluß zum Halbäther veranlassen, hängt wohl damit zusammen, daß ein neutraler Stoff (Alkoxyl-pseudoharnsäure) in einen sauren (Halbäther) übergeht. Leider wissen wir über die Acidität der Halb-

äther nur wenig. Sicher ist bei ihnen ein Wasserstoff an 9 acid, weil er durch Diazomethan methyliert wird. Möglich wäre auch eine gewisse Acidität des Hydroxyls an C<sub>4</sub>, wie sie sich beim Zusammenschluß von 1,3,9-Trimethyl-5-alkoxyl-pseudoharnsäuren mit Lauge zu den Halbäthern zeigt, da hier alle sonst als sauer in Betracht kommenden Wasserstoffatome fehlen.

Für den Zusammenschluß mit Lauge bestehen zwei Möglichkeiten: er kann schon unter dem Einfluß von Lauge erfolgen, oder erst beim Ansäuern. Das erstere ist das wahrscheinlichere und wird durch einige Beobachtungen bewiesen. So kann aus einer Lösung von 5-Methoxyl-pseudoharnsäure in alkoholischer Ammoniaklösung das Ammoniumsalz des Harnsäure-glykol-methylhalbäthers abgeschieden werden, Ann. Chem. **448**, 159—160. Oder: eine Lösung von 5-Aminopseudoharnsäure in wässriger Ammoniaklösung enthält 4-Oxy-5-amino-dihydroharnsäure, die als Salz gefällt werden kann; gleiches ließ sich bei Verwendung von Kalilauge nachweisen, Ann. Chem. **448**, 159.

## 29. Ringschluß der Pseudoharnsäuren zu Harnsäuren

Die wichtige Ringschließung der Pseudoharnsäuren zu Harnsäuren wurde von E. Fischer entdeckt, Ber. **28**, 2473 (1895). Die Folgezeit lehrte, daß sie allen Pseudoharnsäuren zukommt. Sie erfolgt ganz allgemein unter dem Einfluß von heißer starker Salzsäure, Ber. **30**, 559; in einigen Fällen genügt ein Erhitzen der wässrigen Lösung.

Ganz allgemein gilt, daß, wenn im Sechsringe nur 1 Methyl steht, dieses nach Stellung 1 der Harnsäure tritt, Ber. **30**, 568, 3090. Der Vorgang ist gerade umgekehrt als bei den 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren. Ebenso wie Pseudoharnsäuren verhalten sich die 8-Thio-pseudoharnsäuren, vgl. Ann. Chem. **423**, 218.

Harnsäure Ber. **28**, 2473; **30**, 560. Der Ringschluß erfolgt schwer.

1- Ber. **30**, 3092. Der Ringschluß erfolgt leicht, Ann. Chem. **413**, 127.

7- Ber. **30**, 563. Der Ringschluß erfolgt sehr leicht, sogar schon in kochender, wässriger Lösung.

- 9- Ann. Chem. **413**, 96. Der Ringschluß erfolgt schwer.
- 1,3- Ber. **30**, 560. Der Ringschluß erfolgt leicht.
- 1,7- Ber. **30**, 3096. Der Ringschluß erfolgt leicht, Ann. Chem. **413**, 142.
- 1,9- Ann. Chem. **423**, 269. Nähere Angaben fehlen.
- 1,3,7- Ber. **30**, 567. Der Ringschluß erfolgt sehr leicht, schon in kochender, wässriger Lösung, Ber. **32**, 465.
- 1,3,9- Ann. Chem. **423**, 249. Der Ringschluß erfolgt offenbar schwer.

Die methylierten Pseudoharnsäuren 7,9-; 1,7,9- und 1,3,7,9- fehlen.

Angeschlossen seien einige Beispiele, bei denen größere Radikale, zumal Phenyl, letzteres an Stellung 9, stehen.

- 7-Äthyl- Ann. Chem. **423**, 150. Der Ringschluß erfolgt un-  
schwer.
- 9-Phenyl- E. Fischer, Chem. Zentralbl. **1900**, I, 806.
- 7-Methyl-9-phenyl- F. J. Moore u. E. St. Gatewood,  
Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 135 (1923).
- 1,3-Dimethyl-9-phenyl- E. St. Gatewood, Journ. Amer.  
chem. Soc. **45**, 143.
- 1,7-Dimethyl-9-phenyl- E. St. Gatewood, Journ. Amer.  
chem. Soc. **45**, 3063.
- 1,3-Dimethyl-9-allyl- E. St. Gatewood, Journ. Amer.  
chem. Soc. **47**, 2180.

In diesen letzten 5 Beispielen (mit Ausnahme von 7-Äthyl-) erfolgt der Zusammenschluß, soweit aus den Beschreibungen zu ersehen ist, schwer; ebenso, wie wenn Methyl an 9 steht. Für den im vorigen Kapitel behandelten Zusammenschluß der Alkoxy-pseudoharnsäuren zu Halbäthern besteht ein entsprechender erschwerender Einfluß eines Alkyls an 9 offenbar nicht.

Zahlreiche Beispiele für den besonders leicht erfolgenden Ringschluß von 9-Alkyl-8-thio-pseudoharnsäure liegen vor; z. B. Ann. Chem. **423**, 203—225; Ber. **64**, 756. 8-Thio-harnsäure selbst entsteht aus 8-Thio-pseudoharnsäure etwas schwerer, dies. Journ. [2] **118**, 163.

Harnsäuren entstehen besonders leicht aus den substituierten Pseudoharnsäuren 7- und 1,3,7-, bei denen schon ein Kochen

der wässerigen Lösung genügt, und bei 1,7-; es folgen 1- und 1,3-; weiterhin 1,3,9- und schließlich schwierig 9-, die Pseudoharnsäure selbst und die an 9 phenylierten Pseudoharnsäuren. Hieraus ergibt sich die Regel, die schon E. Fischer<sup>1)</sup> erkannte, daß der Ringschluß durch Methyl an 7 begünstigt wird, vgl. Kap. 14. Auch Äthyl scheint ebenso zu wirken. Ungünstig wirkt Alkyl in 9. Ein Grund für diese Einflüsse wäre vom raumchemischen Gesichtspunkte aus darin zu sehen, daß ein Alkyl an 7 die Bindung 5,7 weitet, und die Stelle der entstehenden Bindung 4,9 verengt, den Bindungsvorgang also unterstützt, während ein Alkyl an 9 umgekehrt wirken könnte. Substituenten im Sechsringe unterstützen den Einfluß des Alkyls an 7, da sie auf 4,9 ebenfalls verengend wirken könnten (1-; 1,3-; 1,3,9- gegenüber 9). Schon E. Fischer zog für die Wirkung eines Alkyls an 7 räumliche Ursachen in Betracht; auch schien ihm eine Enolisierung an 7,8, die nur bei freiem NH in 7 möglich ist, nicht ausgeschlossen zu sein; ihr Fehlen sollte den Ringschluß erleichtern. Dieser letzte Gedankengang ist abzulehnen.

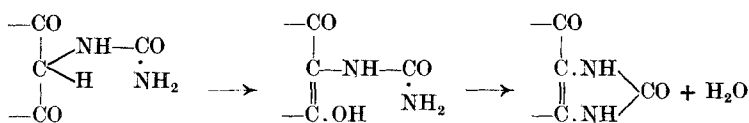
Wie erwähnt, tritt beim Ringschluß der Pseudoharnsäuren — anders als bei dem der 5-Alkoxy-pseudoharnsäure — ein Methyl im Sechsringe nach Stelle 1. Für das Verständnis dieses verschiedenen Verhaltens ist die Erkenntnis wichtig, daß der Vorgang in beiden Fällen in viel höherem Maße verschieden ist, als es zunächst wohl den Anschein hat. Bei der Harnsäurebildung handelt es sich um eine Wasserabspaltung, bei der Halbäther-Bildung um Anlagerung unter Aufrichten eines Sauerstoffatoms. Dieser zweite Vorgang ist im vorhergehenden Kapitel aufgeklärt.

### Theorie für den Ringschluß der Pseudoharnsäuren zu Harnsäuren

Nahe liegt die Auffassung, daß zunächst die Pseudoharnsäure an 4,5 Enolisierung erfährt, und daß das Hydroxyl von 4 mit einem Wasserstoff von N<sub>9</sub> austritt, wobei die Bindung 4,9 entsteht:

---

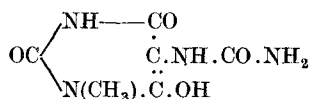
<sup>1)</sup> E. Fischer, Ber. 30, 568 (1897).



Ein näheres Studium der Enolisierung von Pseudoharnsäuren führt zu dem Ergebnis, daß dieses Schema abzulehnen ist. Das sei zunächst besprochen.

**Enolisierung von Pseudoharnsäure.** In Kap. 2 ist die Säurenatur der Pseudoharnsäure erklärt. Sie beruht auf Lockerung des an C<sub>5</sub> stehenden Wasserstoffs durch starke Negativierung von C<sub>5</sub> und auf seiner Wanderung unter Enolisierung zum Sauerstoffe eines benachbarten CO.

Wichtig ist nun die Feststellung, nach welcher Richtung (5,4 oder 5,6) die Enolisierung erfolgt, wenn im Sechsring ein Stickstoff, z. B. in 1, alkyliert ist. Es ergibt sich als wahrscheinlich, daß ein Hydroxylwasserstoff neben NCH<sub>3</sub> weniger acid ist, als neben NH. Denn in der Reihenfolge —HN—C.OH ist der Sauerstoff durch das NH negativiert, und der Wasserstoff an ihm zum Austritt als Proton prädisponiert, während in der Reihenfolge —N(CH<sub>3</sub>).C.OH diese Negativierung des Sauerstoffs geringer ist, der Wasserstoff also fester gehalten wird. In diesem letzteren Falle ist der prototrope Arbeitsaufwand (F. Arndt, Ann. Chem. 499, 253) geringer. Es bildet sich somit die schwächere Säure:



Sollte die Para-wirkung im Sechsringe, Kap. 7a, auch im monocyclischen Gebilde gelten — was noch nicht geprüft ist —, so würde sie zu derselben Konstitution führen.

**Ringschluß zur Harnsäure.** Wenn nun eine enolisierte Monomethyl-pseudoharnsäure zur Harnsäure zusammenschließt, müßte in dem eben formulierten Beispiele die 3-Methylharnsäure entstehen. Das ist aber nicht der Fall. Stets bildet sich die Harnsäure, in der das Alkyl an 1 steht. Somit kann der Weg zur Harnsäure nicht über die Enolform der Pseudoharnsäure gehen.

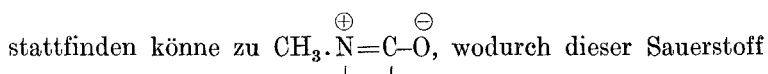
Eine Bestätigung ergab die Untersuchung der Methyläther der Enol-Pseudoharnsäuren, die sich ohne verseifende Mittel nicht in Harnsäuren überführen ließen, was zu erwarten wäre, wenn der Weg zur Harnsäure über die enolisierten Pseudoharnsäuren ginge, Ber. 67, 1200.

Dazu kommt ein Weiteres, das schließlich wohl zur richtigen Erklärung führt. Die Harnsäurebildung erfolgt regelmäßig

in stark sauerem Milieu; fast stets, nach E. Fischers Vorgänge, mit hochkonz. Salzsäure. Dadurch wird eine Proton-Abspaltung an C<sub>5</sub> der Pseudoharnsäure und eine Enolisierung sicher unmöglich gemacht.

Daraus ergibt sich folgendes Bild. 1. Es besteht an C<sub>4</sub>.C<sub>5</sub> auf Grund des Konjugationsbestrebens ein starker enotroper Drang. 2. Der Wasserstoff an C<sub>5</sub> ist stark gelockert, wird aber durch die H<sup>+</sup>-Ionen der Lösung dort festgehalten. 3. Zu einer Abspaltung ist der Sauerstoff neben dem negativeren NH in höherem Maße als neben NCH<sub>3</sub> geeignet (Feldwirkung). Gleiches führte schon W. Klemm 1923 in seiner Breslauer Manuskript-Dissertation, S. 33, aus. Somit tritt der Sauerstoff von C<sub>4</sub> (neben dem NH) mit Wasserstoff von C<sub>5</sub> und Wasserstoff von N<sub>9</sub> als Wasser aus, und der Ringschluß erfolgt. 4. Die Wasserabspaltung erzeugt die Doppelbindung 4,5 in Konjugation zu CO in 6 und befriedigt den Konjugationsdrang, der durch eine Enolbildung, wie bei der Salzbildung der Pseudoharnsäuren, in stark sauerem Medium nicht zu befriedigen ist.

Herr Prof. Arndt machte freundlichst auf eine andere Beziehung zur Erklärung aufmerksam: nämlich auf die Möglichkeit, daß an der Stelle CH<sub>3</sub>.N.C:O eine Art Betainisierung



stattfinden könne zu CH<sub>3</sub>.N=C-O, wodurch dieser Sauerstoff zu anderen Reaktionen unfähig würde. Dann stände für die Ringschluß-Reaktion nur das CO neben NH zur Verfügung.

Mit den vorgetragenen Anschauungen sind einige Erfahrungen bestens vereinbar. So der für den Ringschluß förderliche Einfluß eines Alkyls an 7. Er erklärt sich leicht. Alkyl an N<sub>7</sub> mindert den positivierenden Einfluß eines N<sub>7</sub> auf C<sub>5</sub>, stärkt somit dessen negative Natur und befördert eine Protonabgabe von C<sub>5</sub>. Dazu kommt der viel bestätigte Erfahrungssatz, daß in der entstehenden Harnsäure ein Alkyl an 7 die Stabilität des Systems verstärkt.

Entgegengesetzt, nämlich hemmend, wirkt ein Alkyl an 9. Zur Wasserbildung steht ein Sauerstoff mit 8 Elektronen zur Verfügung, der außer dem Proton von C<sub>5</sub> ein Proton von N<sub>9</sub> braucht. Alkyl an 9 erschwert aber die Protonabgabe an dieser Stelle, während sie von einem NH<sub>2</sub> leichter erfolgt.

Auszuschließen ist eine Auffassung, nach der unter Aufrichtung eines CO-Sauerstoffs der Pseudoharnsäure an ihn vom Ende ihrer offenen Kette ein Wasserstoff, und der zugehörige Stickstoff an den Kohlenstoff tritt (nach Art von Aldehyd-ammoniak); und daß sich dann eine Wasserabspaltung anschliesse. Ausgeschlossen, weil die dabei entstehende 4-Oxy-dihydroharnsäure unter den Versuchsbedingungen (starke Salzsäure) zum Hydantoin abgebaut würde, vgl. Kap. 11. Und dann, weil ein Hydroxyl nach der Para-Regel (Kap. 7a) sicher nicht gegenüber einem  $\text{NCH}_3$ , sondern gegenüber einem NH entstehen würde, so daß auf diesem Wege nur eine 3-Methylharnsäure zu erwarten wäre.

### Abschnitt E. Systeme mit zwei Fünfringen

In diesem Abschnitte werden zwei Stoffklassen — Kaffolide und Spirodihydantoine — zusammengefaßt, die nicht mehr das Skelett der Harnsäure enthalten, sondern aus zwei Fünfringen aufgebaut sind. Wie ja auch die im vorhergehenden besprochenen Stoffe vom Pseudoharnsäure-Typus nicht mehr die zwei Ringe der Harnsäure enthalten. Sie wurden wie diese in die Abhandlung aufgenommen, weil sie in nahen Beziehungen zu den Harnsäuren stehen, und weil die für die Chemie der Harnsäure geltenden Gesichtspunkte auch bei ihnen von Einfluß sind.

#### 30. Kaffolide

Die ersten Kaffolide wurden von E. Fischer<sup>1)</sup> entdeckt, nämlich „Apokaffein“ und „Allokaffein“; ihre Konstitution ergab sich später nach Aufklärung der Ausgangsstoffe, Vermehrung der Bildungsweisen und einem erweiterten Studium ihrer Umsetzungen<sup>2)</sup>. Zur Zeit sind das Kaffolid selbst, alle seine Methylderivate, alle Dimethyl-äthyl-Derivate und alle Dimethyl-acetyl-Derivate bekannt. Eine tabellarische Zusammenstellung findet sich Ann. Chem. **515**, 209.

Kaffolide entstehen auf sehr verschiedene Weise: aus einigen hochalkylierten Harnsäuren mit Chlor und Wasser; aus Harnsäureglykolen über Oxy-hydantoyl-harnstoffe oder un-

<sup>1)</sup> E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 275, 277 (1882).

<sup>2)</sup> H. Biltz, Ber. **43**, 1618, 1600 (1910).



mittelbar durch Einwirkung von Lauge; aus einigen Chlorisoharnsäuren und Wasser; schließlich synthetisch aus Alloxanen und Harnstoffen.

**Kaffolid** Aus Harnsäureglykol und Lauge, Ann. Chem. **413**, 56.

1- Aus 3,7-Glykol über den Oxy-hydantoyl-harnstoff, Ber. **44**, 1529.

Mit Lauge setzt sich 3,7-Glykol nur unvollkommen zum 1-Methyl-kaffolid um, vgl. die Anmerkung zum folgenden Teile c) dieses Kapitels.

3- Aus 9-Methyl-harnsäureglykol oder 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol und Lauge, Ann. Chem. **423**, 277—278.

7- Aus 1-Methyl-7-acetyl-harnsäure über die Chloriso-Verbindung und 1-Acetyl-7-methyl-kaffolid, Ann. Chem. **515**, 221.

1,3- Aus 7,9-Dimethyl-harnsäureglykol über den Oxy-hydantoyl-harnstoff, der mit Lauge abgebaut wird, Ber. **43**, 1591—1593.

1,7- (Apokaffein). Aus 1,3,7-Trimethyl-harnsäure, Wasser, Brom usw., Ber. **43**, 1623.

Aus 1,3,7-Volläther mit konz. HCl, neben Hypokaffein, Ann. Chem. **215**, 277; Ber. **43**, 1623; Ann. Chem. **413**, 183 (Darstellung).

Aus 1,3,7-Volläther mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Ber. **44**, 292.

Aus Kaffein, HCl,  $\text{KClO}_3$ , Ber. **43**, 1624.

Aus 1,3-Chloriso- und Wasser, Ber. **43**, 3560.

Aus 1,7-Chloriso- und Wasser, Ann. Chem. **413**, 144.

Synthese aus symm. Dimethyl-alloxan und Methylharnstoff, neben Iso-apokaffein, Ber. **43**, 1630.

3,7- (Iso-apokaffein). Aus 1,3,7-Harnsäure, Kaffein, Chlorkaffein mit verd. Salzsäure,  $\text{KClO}_3$ , neben Apokaffein, Ber. **43**, 1628. Über die Konstitution Ber. **46**, 3407.

Aus 1,7-Dimethyl-harnsäure, warmem Wasser,  $\text{Cl}_2$ , Ann. Chem. **413**, 144.

Aus Theobromin, HCl,  $\text{KClO}_3$ . Neben 3,7-Glykol. So bequemste Darstellung, Ber. **64**, 1016. Dabei

- zerspaltet zunächst der Fünfring, und Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff treten zusammen.  
 Aus 1,9-Chloriso-, Ann. Chem. **423**, 231.  
 Synthese aus Methyl-alloxan, Methyl-harnstoff, neben 3,7-Glykol, Ann. Chem. **423**, 290.  
 Synthese aus Dimethyl-alloxan und Methyl-harnstoff, neben Apokaffein, Ber. **43**, 1630.  
 1,3,7- (Allokaffein). Aus Tetramethyl-harnsäure, Wasser,  $\text{Cl}_2$ , Ber. **30**, 3011.  
 Aus Kaffein-methyl-hydroxyd bei Oxydation, Ann. Chem. **228**, 159.  
 Aus 1,7,9-Volläther, Salzsäure, Ann. Chem. **423**, 183.  
 Aus 1,3,7,9-Volläther, Salzsäure, Ann. Chem. **413**, 202.  
 Aus 1,3,7,9-Tetramethyl-5-äthoxyl-pseudoharnsäure mit HJ in Eisessig, Ann. Chem. **413**, 204.  
 Aus 3,7,9-Glykol und heißem Eisessig, nach Spaltung, Ann. Chem. **413**, 191.  
 Aus 3,7,9-Harnsäure, Eisessig, Chlor, Ann. Chem. **413**, 196.  
 Aus 1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoyl-harnstoff mit Diazomethan, Ann. Chem. **448**, 158.  
 Aus 7-Methyl- oder 3,7-Dimethyl-kaffolid mit Diazomethan, Ann. Chem. **515**, 221; Ber. **64**, 1017.  
 Aus 1,3-, 1,7- oder 3,7-Dimethyl-kaffolid über die Silbersalze, Ber. **43**, 1607, 1626, 1630.  
 Synthese aus Methyl-alloxan und Dimethyl-harnstoff, Ber. **43**, 1606.  
 Synthese aus Dimethyl-alloxan und Dimethyl-harnstoff, Ber. **43**, 1604 (Darstellung).
- 
- 1-Äthyl- Aus 7-Äthyl-harnsäure,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2$  über ein Zwischenprodukt (vielleicht das Glykol-hypochlorit), das mit konz. HCl abbaut Ann. Chem. **423**, 157.  
 1,3-Diäthyl- Aus dem 7,9-Diäthyl-harnsäureglykol über den Oxyhydantoyl-harnstoff, Ber. **44**, 1516.  
 1-Methyl-7-äthyl- Aus 1-Äthyl-3,7-dimethyl-harnsäure,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2$ , Ann. Chem. **414**, 91.

- 1,3-Dimethyl-7-äthyl- Aus 1-Äthyl-trimethyl-harnsäure,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2$ , vgl. Ann. Chem. **414**, 74.  
 Aus 1-Äthyl-trimethyl-volläther,  $\text{HCl}$ , Ann. Chem. **414**, 75.
- 1,7-Dimethyl-3-äthyl- Aus 9-Äthyl-trimethyl-harnsäure,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2$ , Ann. Chem. **414**, 63.
- 3,7-Dimethyl-1-äthyl- Aus 3,7-Dimethyl-kaffolid und Diazoäthan, dies. Journ. [2] **141**, 244.
- 1,3,7-Triäthyl-(?) Aus dem Silbersalze des 1,3-Diäthyl-kaffolids mit  $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ . Noch nicht rein erhalten, Ber. **44**, 1517.
- 
- 1-Acetyl-7-methyl-kaffolid. Aus 1-Methyl-7-acetyl-chlorisoharnsäure, Ann. Chem. **515**, 220.
- 1-Acetyl-3,7-dimethyl- Aus Iso-apokaffein durch Acetylieren, Ber. **64**, 1018.  
 Aus 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure mit warmem Wasser, dies. Journ. [2] **134**, 346; Ann. Chem. **515**, 245.
- 3-Acetyl-1,7-dimethyl- Aus Apokaffein durch Acetylieren, Ber. **64**, 1018.
- 7-Acetyl-1,3-dimethyl- Aus 1,3-Dimethyl-kaffolid durch Acetylieren, Ber. **64**, 1019.

Die Kaffolide sind gut beständige Stoffe, zumal die höher alkylierten. Kaffolid und seine Monoalkyl-Derivate schmelzen oberhalb  $200^\circ$  u. Zers.; die höher-alkylierten schmelzen, mit Ausnahme des Iso-apokaffeins, ohne Zersetzung; die Dimethyl-kaffolide bei  $155\text{--}175^\circ$ ; das Trimethyl-kaffolid aber wesentlich höher. Trimethyl-kaffolid und wohl auch die anderen trialkylierten Kaffolide lassen sich destillieren.

Sämtliche an Stickstoff stehenden Wasserstoffatome der Kaffolide sind acid. Für Stelle 3 macht das die Nachbarschaft zweier CO mit positivierten Kohlenstoffen klar; wohl in noch höherem Maße gilt das gleiche für  $\text{N}_7$ , neben dem das  $\text{C}_8$  durch drei Bindungen an Sauerstoff besonders stark positiviert ist. Schließlich ist, wenn auch in minderm Maße, Stelle  $\text{N}_1$  acidifiziert, und zwar durch den positivierten  $\text{C}_2$  und den von  $\text{OC.O-}$  positivierend beeinflussten  $\text{C}_5$ .

Zum Belege seien folgende Erfahrungen zusammengestellt: Iso-apokaffein wird durch Diazomethan an  $\text{N}_1$  methyliert,

Ber. **64**, 1017. 7-Methyl-kaffolid wird durch Diazomethan an  $N_1$  und  $N_3$  methyliert, Ann. Chem. **515**, 221. Von 1,3-Dimethyl-kaffolid wurde ein 7-Silbersalz erhalten, das mit Jodmethyl in Allokaffein übergang, Ber. **43**, 1607. Kaffolid selbst gab ein 3,7-Disilbersalz, das mit Jodmethyl in Iso-apokaffein übergang; an Stelle 1 reicht die Acidität nicht zur Salzbildung aus, Ann. Chem. **413**, 58.

Acetylierbar sind die drei NH der Kaffolide, wie durch Acetylierung von Iso-apokaffein, Apokaffein und 1,3-Dimethyl-kaffolid gezeigt wurde, Ann. Chem. **64**, 1018. Das Acetyl ließ sich durch mehr oder weniger langes Erhitzen mit Wasser wieder abspalten. Wie nach den vorstehenden Ausführungen zu erwarten ist, hält Acetyl an der weniger aciden Stelle 1 etwas fester als an 3 oder 7.

Heißes Wasser spaltet die Kaffolide zu den 5-Oxyhydantoyl-amiden auf, wobei das CO aus Stelle 8 austritt. Bei 3,7-Dimethyl-kaffolid schließt sich ein Austritt von CO aus Stellung 2 an, Ber. **64**, 1017. 3,7-Dimethyl-kaffolid ist von den Di- und Tri-alkyl-kaffoliden das wenigst beständige, wie schon sein Schmelzen unter Zersetzung anzeigt.

Im folgenden seien die Wege, die zu den Kaffoliden führen, besprochen.

#### a) Kaffolide aus Harnsäuren

Kaffolide wurden vorwiegend aus höher alkylierten Harnsäuren erhalten; von tetrasubstituierten Harnsäuren sind sie das normale Oxydationsprodukt. Als Oxydationsmittel wurden Chlorwasser oder Kaliumchlorat und Salzsäuren verwendet.

Beispiele: 1,3,7-Trimethyl-; 1-Äthyl-3,7-dimethyl-; 1,3,7,9-Tetramethyl-; 1-Äthyl-trimethyl-; 9-Äthyl-trimethyl-Harnsäure. Unter Zerspaltung des Fünfringes entstand aus der methylierten Harnsäure 3,7,9- synthetisch Allokaffein; und Iso-apokaffein aus 1,7- und vielleicht aus 1,9-, in geringer Menge aus 1,3,7-. Und zwar je aus den entsprechenden Alloxanen und Harnstoffen, Formulierung Ann. Chem. **413**, 187. Nicht unmöglich wäre auch, daß als Zwischenreaktion nur eine Ringöffnung zu den 5-Oxy-pseudoharnsäuren erfolgt, die allerdings nicht bekannt sind.

Über die Oxydation von Harnsäuren mit Chlorwasser und dergleichen ist zusammenfassend zu sagen:

Es erfolgt Spaltung zu den Alloxanen und Harnstoffen: bei Harnsäure und den Monomethyl-harnsäuren. Im übrigen entstehen Harnsäureglykole, wenn Stellung 1 nicht besetzt oder neben 1 nur noch 3 methyliert ist (1,3-<sup>1</sup>); 3,7-; 3,9-; 7,9-; 3,7,9-). Kaffolide entstehen ohne Spaltung des Fünfringes, wenn die Stellen 1 und 7 Alkyl tragen (aus 1,3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-); nach Spaltung synthetisch (Iso-apokaffein aus 1,7-, wahrscheinlich auch aus 1,9- und als Nebenprodukt aus 1,3,7-). Wirksam ist bei diesen Umsetzungen die Parawirkung von Stelle 1 (Kap. 7a) und die Festigung des Fünfringes durch Substituenten an Stelle 7 (Kap. 14). Versuchsdaten fehlen nur bei 1,3,9-Trimethyl-harnsäure; ihre Präzisierung wäre erwünscht bei 1,3-.

b) Kaffolide aus Chlor-isoharnsäuren und Wasser

Das Verhalten der Chlor-isoharnsäuren gegen Wasser ergibt sich aus folgender Zusammenstellung, die alle 17 Chlor-isoharnsäuren umfaßt.

- 3- Spaltung in Methyl-alloxan und Harnstoff, Ber. **52**, 774.
- 7- Spaltung zu Alloxan und Methyl-harnstoff, die langsam zu 9-Methyl-harnsäure-glykol zusammentreten, Ann. Chem. **423**, 140.
- 1,3- 1,3-Glykol, Ann. Chem. **413**, 161.
- 1,7- Apokaffein, Ann. Chem. **413**, 144.
- 1,7-Dimethyl-5-chlor- $\Delta$ 3,4-isoharnsäure. Etwas Apokaffein, Ann. Chem. **515**, 234.
- 1,9- Isoapokaffein, Ann. Chem. **423**, 231.
- 3,7- 3,7-Glykol, Ann. Chem. **406**, 31.
- 3,9- 3,9-Glykol, Ann. Chem. **457**, 150.
- 1,3,7- Apokaffein, Ber. **43**, 3560.
- [1,3,9- Umsetzung mit Wasser nicht untersucht, Ann. Chem. **423**, 249; **515**, 242.]

- 
- [1-Methyl-9-äthyl- Nicht geprüft, Ann. Chem. **423**, 239.]
  - [1-Äthyl-3,7-dimethyl- Nicht geprüft, Ann. Chem. **414**, 93.]
- 

<sup>1</sup>) Durchgeführt über die Chloriso-Verbindung.

[1-Acetyl- Umsetzung mit Wasser nicht untersucht, dies. Journ. [2] **140**, 226.]

1-Methyl-7-acetyl- 1-Acetyl-7-methyl-kaffolid, Ann. Chem. **515**, 220.

3-Methyl-7-acetyl- Methyl-alloxan und Harnstoff, Ann. Chem. **515**, 223.

1,3-Dimethyl-7-acetyl- Acetyl-freies 1,3-Glykol, Ann. Chem. **515**, 230.

[1,9-Dimethyl-7-acetyl-5-chlor- $\Delta$  3,4-isoharnsäure ist gegen Wasser beständig, Ann. Chem. **515**, 237.]

Somit erfolgt:

1. Zerspaltung des Fünfringes zum Alloxane und Harnstoffe bei: 3-; 7-; 3-Methyl-7-acetyl- (und bei 1,9-, vgl. unten).
2. Bildung von Harnsäure-glykolen bei: 1,3-; 3,7-; 3,9-; 1,3-Dimethyl-7-acetyl- (unter Acetyl-Abspaltung); also in allen den Fällen, in denen gut beständige Glykole entstehen können.
3. Bildung von Kaffoliden bei 1,7-; 1,9- (Synthese aus den Spaltstücken); 1,3,7-; 1-Methyl-7-acetyl-; 1,7-Dimethyl-5-chlor- $\Delta$  3,4-isoharnsäure.

Es gelang, diese Verhältnisse zu durchschauen, nachdem Licht in die Umsetzung der Harnsäureglykol-volläther mit Säuren gebracht war, Kap. 15. Es herrscht weitgehende Analogie. Für die hier interessierenden Umsetzungen gilt:

Die Bildung von Harnsäureglykolen wird begünstigt durch NH in Stellung 1. Der die Glykolbildung störende Einfluß eines Methyls an 1 kann ausgeglichen werden durch Vollsubstitution des Sechsringes, vgl. Kap. 7a.

Bildung von Kaffoliden erfolgt nur, wenn Stellung 1 methyliert ist, und wenn außerdem der Fünfring durch einen Substituenten an 7 (Methyl oder Acetyl) gefestigt ist. Die einzige Ausnahme (1,9-) erklärt sich dadurch, daß gar keine einfache Umsetzung vorliegt: die Chloriso-Verbindung 1,9- setzt sich mit Wasser unter völliger Spaltung in 1-Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff um, die dann langsam zu Iso-apokaffein zusammentreten, wie im weiteren Verlaufe dieses Kapitels behandelt ist.

Die Stellung der Doppelbindung in der Chlor-isoharnsäure, ob an 4,9 oder 5,7 oder 3,4, äußert keinen wesentlichen Einfluß.

Im Anschluß sei die Bildung von Acetyl-iso-apokaffein aus 1,3,9-Trimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-acetoxyl-dihydroharnsäure erwähnt; sie erfolgt unter dem Einflusse von heißem Wasser, dies. Journ. [2] 134, 346. Die Umsetzung wird ersichtlich durch das Acetyl an 7 unterstützt.

#### c) Kaffolide aus Harnsäureglykolen und Laugen

Für diesen wichtigen Abbau, der den einzigen Weg zur Darstellung von Kaffolid selbst und von 3-Methyl-kaffolid bietet, liegen nur drei Beispiele vor: Harnsäure-glykol, 9-Methyl-harnsäure-glykol, 3,9-Dimethyl-harnsäure-glykol. (Die Umsetzung von 3,7,9-Harnsäure-glykol zu Allokaffein, die beim Erhitzen mit Eisessig erfolgt, verläuft unter Aufspaltung und einer neuen Fünfring-Bildung, weicht also ab.) Versuche mit 1,3-Dimethyl-harnsäureglykol führten nicht zum Erfolge. Bei diesem beschränkten Material<sup>1)</sup> ist nichts über den Einfluß der Alkyle auf den Verlauf der Reaktion zu sagen.

Auch über den Einfluß der Lauge kann nichts Sicheres ausgesagt werden. Die Vermutung liegt aber nahe, daß sie den Sechsring an der Bindung 2,3 aufspaltet, so daß das Natriumsalz einer 5-Oxy-hydantoyl-carbaminsäure entsteht, die beim Ansäuern frei wird und den neuen Fünfring schließt. Aus dem NH oder NR in 3 wird unter Mitwirkung des benachbarten Hydroxyls an 4 eine Imino- oder Methylimino-Gruppe, die leicht abspaltet, vgl. Ann. Chem. 406, 62ff.

#### d) Kaffolide aus Harnsäureglykol-volläthern und aus 5-Alkoxyl-pseudoharnsäuren

Höher substituierte Kaffolide können aus höher substituierten Volläthern mit Säuren entstehen. Und zwar Apokaffein und Allokaffein. So aus den Volläthern: 1,3,7-

---

<sup>1)</sup> Nach neueren Versuchen von Herrn Dr. Fr. Lachmann entsteht aus 3,7-Dimethyl-harnsäureglykol zu etwa 1% 1-Methyl-kaffolid; die Ausbeute ließ sich nicht verbessern. 3,7,9-Trimethyl-harnsäureglykol wurde z. T. unverändert zurückgehalten; z. T. zerfiel es unter CO<sub>2</sub>-Abgabe. Einwirkungsdauer der Lauge je 10 Minuten bei Zimmer-temperatur.

(Ann. Chem. **413**, 182, neben der 5-Alkoxy-pseudoharnsäure); 1,7,9- (Ann. Chem. **423**, 183); 1,3,7,9- (Ann. Chem. **413**, 202). Hierüber ist ausführlich in Kap. 15 berichtet. Es wurde gezeigt: Bei der Verseifung des Volläthers tritt Alkoxy von  $C_4$  aus. Wenn an Stelle 1 kein Methyl steht, tritt Hydroxyl an die Stelle des Alkoxy, und es entsteht ein Halbäther. Wenn an Stelle 1 ein Methyl steht, ist das nicht möglich (Kap. 7a); es erfolgen Ausweichreaktionen. Und zwar tritt Sauerstoff an  $C_4$ ; und Wasserstoff unter Aufspaltung der Bindung 4,9 an  $N_9$  (5-Alkoxy-pseudoharnsäuren); oder der Wasserstoff tritt an  $N_3$  unter Aufspaltung der Bindung 3,4 und Abbau zum Kaffolid. Letzteres hat statt, wenn der Fünfring durch Methyl an 7 (Kap. 25a) gefestigt ist. Kaffolide entstehen also nur bei Volläthern, die an 1 und 7 substituiert sind.

Weniger klar ist das Entstehen von Apokaffein aus 1,3,7-Trimethyl-5-methoxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 184, und von Allokaffein aus Tetramethyl-5-äthoxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 204, mit Säuren. Der Weg ist kompliziert: der Fünfring muß zusammenschließen (Methyl an 7), und der Sechsring erleidet Abbau (Methyl an 1). Sicher ist, daß als Zwischenprodukt ein Halbäther nicht auftreten kann; solche sind nicht bekannt und würden sich auch nicht zum Kaffolid abbauen lassen. Im übrigen schließen sich diese Umsetzungen den obigen an.

#### e) Kaffolide aus Alloxanen und Harnstoffen durch Synthese

Bestimmte Einflüsse sind an den nicht zahlreichen Umsetzungen kaum zu erkennen. Höchstens, daß auf diese Weise nur di- und trialkylierte Kaffolide erhalten werden.

Daß Dimethyl-alloxan und Dimethyl-harnstoff fast quantitativ Allokaffein liefern, ist klar. Ein Glykol ist wegen Vollsubstitution nicht beständig.

Dimethyl-alloxan mit Monomethyl-harnstoff ergibt ein Gemisch von Apo- und Iso-apokaffein. Methyl-harnstoff wirkt dabei in zweierlei Sinne, wobei sein Methyl nach 1 oder 3 des Kaffolids tritt.

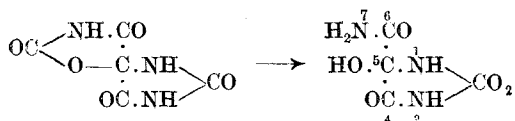


Daß Methyl-alloxan mit Dimethyl-harnstoff so reagiert, daß sein Methyl im Kaffolid bleibt (Allokaffein), ist schwer zu begründen. Wenn die Synthese mit Bildung einer 5-Oxy-pseudoharnsäure beginnen sollte, müßte man im Vergleich zur Halbäther-Bildung aus Äthoxyl-pseudoharnsäuren vermuten, daß es nach 3 der Harnsäure-Bezifferung träte.

Bei der Umsetzung zwischen Methyl-alloxan und Methyl-harnstoff treten die Methyle nach 3 und 7 der Harnsäure-Bezifferung (3,7-Glykol) oder nach 1 und 9 (Isoapokaffein). Andere Verteilungen wurden nicht beobachtet; weder 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol noch seine Abbauprodukte konnten synthetisch erhalten werden.

### 30 a. Aufspaltung der Kaffolide zu 5-Oxy-hydantoylamiden (Alloxansäure-amide)<sup>1)</sup>

Das erste Beispiel dieses Abbaues beschrieb E. Fischer 1882 bei der Untersuchung des Apokaffeins als Kaffursäure; kurz darauf folgte der Abbau des Allokaffeins zu Allokaffursäure. Eine Aufklärung des Vorganges kam 1910<sup>2)</sup>. Dem schlossen sich zahlreiche weitere Beispiele an.



Die Umsetzung erfolgt beim Erwärmen wässriger Lösungen der Kaffolide:

Kaffolid	5-Oxy-hydantoylamid, Ann. Chem. <b>413</b> , 58.
1-Kaffolid	1-Methyl-5-oxy-hydantoylamid, Ber. <b>44</b> , 1531.
3-Kaffolid	3-Methyl-5-oxy-hydantoylamid, Ann. Chem. <b>423</b> , 278.
[7-Kaffolid	Abbau nicht durchgeführt.]
1,3-Kaffolid	1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoylamid, Ber. <b>43</b> , 1595.

<sup>1)</sup> Zusammenstellungen von Amiden der Alloxansäure u. dgl. sind gegeben Ann. Chem. **423**, 301 (1921) und dies. Journ. [2] **113**, 310 (1926).

<sup>2)</sup> H. Biltz, Ber. **43**, 1589, 1627, 1609 (1910).

- 1,7-Kaffolid 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid,  
„Kaffursäure“, Ann. Chem. **215**, 280; Ber.  
**43**, 1627.
- 3,7-Kaffolid 3-Methyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid, „Iso-  
kaffursäure“, Ber. **46**, 3408; **64**, 1017.
- 1,3,7-Kaffolid 1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid,  
„Allokaffursäure“, Ann. Chem. **228**, 171;  
Ber. **31**, 2160; **43**, 1609.

---

[1-Äthyl-kaffolid Abbau nicht durchgeführt.]

- 1-Methyl-7-äthyl-kaffolid 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-  
äthylamid, Ann. Chem. **414**, 92.
- 1,3-Diäthyl-kaffolid 1,3-Diäthyl-5-oxy-hydantoyl-amid,  
Ber. **44**, 1517.
- 1,3-Dimethyl-7-äthyl-kaffolid 1,3-Dimethyl-5-oxy-hy-  
dantoyl-äthylamid, Ann. Chem. **414**, 76.
- 1,7-Dimethyl-3-äthyl-kaffolid 1-Methyl-3-äthyl-5-oxy-  
hydantoyl-methylamid, Ann. Chem. **414**,  
64.

Die trisubstituierten Oxyhydantoylamide schmelzen ohne Zersetzung, die weniger substituierten meist unter Zersetzung.

Dieser Abbau der Kaffolide ist eine ganz allgemeine Reaktion von ihnen. Einflüsse durch die Substituenten fehlen.

### Erklärungen

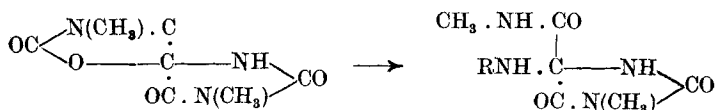
Abbau der Kaffolide zu 5-Oxy-hydantoylamiden. Wie die große Zahl von Kaffoliden zeigt, ist das Kaffolid-System begünstigt. Trotzdem herrscht in ihm ein Zwang. Auf C<sub>5</sub> wird von den zwei CO in 4 und 6 ein negativierender Einfluß ausgeübt. Ein positivierender aber von Stelle 1 aus durch ein NH, besonders wenn es acetyliert ist, weniger von einem NR in 1; vor allem wirkt aber das NCOO- auf C<sub>5</sub> stark positivierend. Dieser zuletzt genannte Einfluß wird stark gemildert durch Aufspaltung und Abbau zum Systeme des 5-Oxy-hydantoyl-amids. Hieraus ergibt sich die Umsetzung.

Verätherung der Oxy-hydantoyl-amide. In den 5-Oxy-hydantoyl-amiden verhält sich C<sub>5</sub> etwa wie in der

5-Oxy-pseudoharnsäure, Ann. Chem. **413**, 33, und im Alloxan-säure-ester (5-Oxy-hydantoin-carbonsäureester), Ann. Chem. **413**, 72. In diesen Fällen ist eine Alkylierung des an ihm stehenden Hydroxyls mit Alkohol und Chlorwasserstoff durchführbar, so Ber. **43**, 1596, 1612, 1613; **44**, 1519, 1520. Diese Alkylierungen erfolgen unter den Bedingungen einer Veresterung; und zwar deshalb, weil dabei das OH durch ein OR ersetzt wird, der positivierende Einfluß des OH auf C<sub>5</sub>, also ausgeschaltet, und der Widerstreit der Induktionen auf C<sub>5</sub> vermindert wird.

Ähnlich erklärt sich die Anlagerung von Alkoholen an die Alloxan-anhydride, Ber. **45**, 3667.

Iso-apokaffein. Diese Anschauungen machen einige Umsetzungen des Iso-apokaffeins verständlich. Iso-apokaffein setzt sich mit Methyl- oder Äthyl-amin leicht zu 3-Methyl-5-alkylamino-hydantoyl-methyl-amiden um, Ber. **64**, 1019<sup>1)</sup>.



Die an 1 alkylierten Kaffolide zeigen diese Umsetzungen nicht. Wohl aber das an 1 acetylierte Acetyl-iso-apokaffein, das sogar schon mit Ammoniak reagiert, Ber. **64**, 1022.

Die Sonderstellung des Iso-apokaffeins erklärt sich durch das NH in 1, das zusammen mit dem N.COO- einen noch stärker positivierenden Einfluß auf C<sub>5</sub> ausübt als ein NR in 1. Dadurch wird die Umsetzungsfähigkeit zu Ausweich-Reaktionen an C<sub>5</sub> gesteigert, so daß die Umsetzung mit Aminen und sogar auch mit Dimethyl-harnstoff, Ber. **64**, 1023, erfolgt. Erklärt wird ferner die noch weiter verstärkende Wirkung eines Acetyls im 1-Acetyl-iso-apokaffein.

### Reduktion der 5-Oxy-hydantoyl-amide zu Hydantoyl-amiden

Die Reduktion wurde zuerst von E. Fischer bei der Kaffursäure durchgeführt. Hierbei wie bei späteren Reduktionen

<sup>1)</sup> Über das entsprechende Verhalten der 5-Oxy-pseudoharnsäure vgl. Ann. Chem. **413**, 34ff.

wurde Jodwasserstoff verwendet. Dabei wird das an 5 stehende Hydroxyl durch Wasserstoff ersetzt, und Hydantoyl-amide entstehen. Es wurden so erhalten aus den entsprechenden Oxy-hydantoyl-alkamiden:

1-Methyl-hydantoyl-methylamid, Ann. Chem. **215**, 285.

3-Methyl-hydantoyl-methylamid, Ber. **46**, 3409.

1,3-Dimethyl-hydantoyl-methylamid, Ber. **43**, 1613.

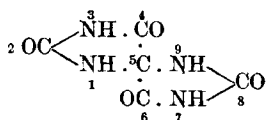
1,3-Dimethyl-hydantoyl-äthylamid, Ann. Chem. **414**, 78.

1 - Methyl - 3 - äthyl - hydantoyl - methylamid, Ann. Chem. **414**, 65.

Über das Entstehen der gleichen Stoffe beim thermischen Abbau von Oxy-dihydroharnsäuren vgl. Kap. 11; beim Abbau von Harnsäuren mit Lauge vgl. Kap. 5. Die Hydantoyl-amide sind wohlbeständige Stoffe, die ohne Zersetzung schmelzen. Für die größere Festigkeit von Säurealkamiden gegenüber Säureamiden sei angeführt, daß die Reduktion nur bei ersteren glatt gelang; die nicht substituierten Säureamide wurden dabei verseift, Ber. **43**, 1633. Oxydation führt die Hydantoyl-amide in 5-Oxy-hydantoyl-amide über, vgl. z. B. Ber. **43**, 1614.

### 31. Spirodihydantoine

Als erste 5,5-Spiro-dihydantoine wurden von E. Fischer 1882 das „Hypokaffein“ und die „Oxy-tetramethylharnsäure“ entdeckt. Erst später<sup>1)</sup> wurde ihre Konstitution aufgeklärt.



Spirodihydantoine entstehen bei Chlorierung verschiedener, zumal höher substituierter Harnsäuren in Eisessig; aus Harnsäureglykolen oder ihren Halbäthern mit konz. Schwefelsäure; oder aus einigen Harnsäureglykol-Volläthern mit Salzsäure; schließlich synthetisch aus einigen 5-Oxy-hydantoin-carbonsäure-Estern oder Amiden mit Harnstoffen. Beschrieben sind:

rac. Spirodihydantoin Aus Harnsäureglykol mit konz. Salzsäure oder Schwefelsäure, Ann. Chem. **413**, 38, 79; dies. Journ. [2] **141**, 241.

<sup>1)</sup> H. Biltz, Ber. **44**, 282 (1911).

Aus Harnsäureglykol mit Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **448**, 151; dies. Journ. [2] **141**, 219, Anm.

Aus 4-Oxy-5-amino-dihydroharnsäure mit konz. Salpetersäure, Ann. Chem. **413**, 38; oder auch mit anderen Säuren, mit Bromwasser usw., mit Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **448**, 138, 147, 153.

Aus Uroxansäureestern, Ber. **53**, 1959.

Synthetisch aus 5-Oxy- oder 5-Methoxyl-hydantoin-carbonsäureestern und Harnstoff beim Verschmelzen in Gegenwart von HCl, Ann. Chem. **413**, 74.

Synthetisch aus Alloxan-monohydrat, Harnstoff, HCl, Ann. Chem. **413**, 80.

3-Methyl-spirodihydantoin und sein Halbhydrat. Aus seiner 1,9-Diacetyl-Verbindung, dies. Journ. [2] **141**, 262, 267.

Aus 3-Methyl-1-acetyl-allantoin-5-carbonsäure-methylester, mit Salzsäure unter Ringschluß, dies. Journ. [2] **141**, 256.

1,7-Dimethyl-spiro- Aus 3,9-Dimethyl-harnsäure mit Chlor in Eisessig. Langsam, Ann. Chem. **423**, 279.

Aus 3,9-Glykol oder 3,9-Halbäther mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Ann. Chem. **423**, 279; vgl. auch dies. Journ. [2] **141**, 278.

Aus 3,9-Dimethyl-7-acetyl-4-chlor-5-oxy-dihydroharnsäure mit heißem Wasser, dies. Journ. [2] **134**, 343.

1,9-Dimethyl-spiro- Aus 3,7-Glykol mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Ann. Chem. **413**, 84; dies. Journ. [2] **141**, 241.

3,7-Dimethyl-spiro- Aus Spirodihydantoin durch Methylieren des Silbersalzes, Ann. Chem. **413**, 82.

Synthetisch aus Iso-apokaffein und Harnstoff, Ber. **64**, 1025.

1,3,7-Trimethyl-spiro- Aus 3,6,8-Trimethyl-allantoin-5-carbonsäure-methylamid durch Ringschluß, Ber. **64**, 1024.

1,3,9-Trimethyl-spiro- („Hypokaffein“). Aus 1,3,7-Trimethyl-harnsäure, konz. HCl,  $\text{Cl}_2$ ; neben Apokaffein, Ann. Chem. **215**, 179.

Aus 1,3,7-Volläther mit alkoholischer Salzsäure, Ann. Chem. **215**, 288; Ber. **44**, 291.

Aus 1,3,7-Chloriso- oder 1,3,7-Alkoxyl-iso-, Ber. **44**, 292.

Synthetisch aus 1-Methyl-5-oxy-hydantoyl-methylamid (neben Tetramethyl-spirodihydantoin) oder besser Amid

mit Dimethyl-harnstoff, HCl, Ber. **44**, 296; Ann. Chem. **406**, 97.

1,3,7,9-Tetramethyl-spiro- („Oxy-tetramethyl-harnsäure“). Aus Tetramethyl-harnsäure, Cl<sub>2</sub> in Chloroform, Ber. **30**, 3012; **44**, 285. Viel besser in Eisessig, Ann. Chem. **413**, 205.

Synthetisch aus 1,3-Dimethyl-5-oxy-hydantoyl-Amid oder Methylamid beim Verschmelzen mit symm. Dimethyl-harnstoff, Ber. **44**, 295.

Ebenso aus 1,3-Dimethyl-5-methoxyl-hydantoin-carbonsäureester, Ann. Chem. **423**, 173.

Ebenso aus Dialursäure und symm. Dimethylharnstoff, dies. Journ. [2] **142**, 197.

Aus Spirodihydantoin, seiner Diacetyl-Verbindung oder 1,7-Dimethyl-spirodihydantoin mit Diazomethan, Ber. **53**, 2342; Ann. Chem. **448**, 152.

Aus Hypokaffein-silber mit Methyljodid, Ber. **44**, 294.

1,9-Dimethyl-3-äthyl-spiro- Aus 1-Äthyl-3,7-dimethyl-harnsäure in konz. Salzsäure, Cl<sub>2</sub>, Ann. Chem. **215**, 308; Ber. **44**, 287; Ann. Chem. **414**, 90.

Aus dem Glykolvolläther dieser Harnsäure in Alkohol, HCl, Ann. Chem. **414**, 90.

1,7,9-Trimethyl-3-äthyl-spiro- Aus 9-Äthyl-trimethyl-harnsäure in Eisessig, Cl<sub>2</sub>, Ann. Chem. **414**, 65.

Aus 1-Äthyl-trimethyl-harnsäure in Eisessig, Cl<sub>2</sub>, Ann. Chem. **414**, 74.

1,9-Dimethyl-3,7-diäthyl-spiro- Aus 1,9-Diäthyl-3,7-dimethyl-harnsäure in Eisessig oder Alkohol, Cl<sub>2</sub>, Ann. Chem. **414**, 82.

Aus dem Glykolvolläther dieser Säure, Alkohol, Salzsäure beim Einkochen, Ann. Chem. **414**, 83.

Aus 1,9-Dimethyl-spirodihydantoin mit Diazoäthan, Dies. Journ. [2] **141**, 243.

3-Methyl-triäthyl-spiro- Aus 3-Methyl-1,9-diacetyl-spirodihydantoin mit Diazoäthan, dies. Journ. [2] **141**, 258.

Tetraäthyl-spiro- Aus Spirodihydantoin und Diazoäthan, unrein als dickes Öl, dies. Journ. [2] **141**, 243.

In der Reihe der methylierten Spirodihydantoine fehlen die nur in einem Ringe, also unsymmetrisch substituierten: 1- und 1,3-. Wiederholte Versuche, sie zu gewinnen, scheiterten. 3-Methyl-spirodihydantoin wurde erst nach langen Bemühungen gefaßt.

Über die optisch aktiven Formen des Spirodihydantoins vgl. W. J. Pope, J. B. Whitworth, Proc. Roy. Soc. London **134**, 357 (1931).

Die Spirodihydantoine sind alles in allem sehr beständige Stoffe<sup>1)</sup>, zumal gegen Säuren, in deren Gegenwart sie vielfach entstehen. Tetramethyl-spirodihydantoin läßt sich ohne, Hypokaffein fast ohne Zersetzung destillieren. Spirodihydantoin zersetzt sich erst um 400°; seine Alkylderivate schmelzen fast alle ohne Zersetzung. Spirodihydantoin und Hypokaffein werden durch heiße konz. Salpetersäure nicht verändert. Empfindlich ist Spirodihydantoin gegen Laugen, die eine Aufspaltung über Allantoin-5-carbonsäure zu Allantoin, Ann. Chem. **413**, 39, 41, oder zu Uroxansäure herbeiführen. Einen gleichen Abbau zu Allantoinen erleiden auch die substituierten Spirodihydantoine. Gelegentlich reicht zu solchen Aufspaltungen auch Ammoniak, Wasser oder Methylalkohol aus. Über den Ort der Aufspaltung vgl. Kap. 31 A.

In den Spirodihydantoinen sind die Wasserstoffe an 3 und 7 ausgesprochen sauer. Sie lassen sich mit Laugen gegen Phenolphthalein titrieren, ohne daß das Spiro-System aufspaltet<sup>2)</sup>. Enolisierung erfolgt dabei nicht; denn Diazomethan erzeugt stets an Stickstoff stehende Methyle. Das Proton steht am Stickstoff.

Die Spirodihydantoin-Bildung ist eine „Austauschreaktion“, unter welchem Sammelnamen ich die Umlagerungen der Pinakone, Oxime, Säureamide usw. zusammenfasse. Wie bei der Pinakolin-Umlagerung wirkt bei der Umlagerung der Harnsäureglykole und ihrer Äther zu Spirodihydantoinen eine Anhäufung von Alkylen in der Nachbarschaft der Hydroxyle förderlich. Auch bei der Spirodihydantoin-Umlagerung der Harnsäureglykole wirken wasserabspaltende

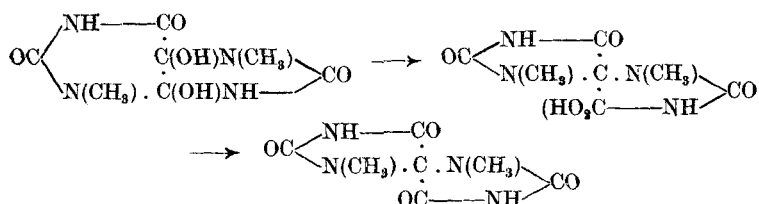
---

<sup>1)</sup> Vgl. H. Biltz u. L. Loewe, dies. Journ. [2] **141**, 270 (1934).

<sup>2)</sup> H. Biltz u. L. Loewe, dies. Journ. [2] **141**, 266 (1934).

Mittel als Agens, so konz. Schwefelsäure, Essigsäureanhydrid, alkoholische Salzsäure.

Typische Austausch-Umlagerungen sind die Bildungen von Spirodihydantoinen aus Harnsäureglykolen (Harnsäureglykol selbst; 3,7-; 3,9-) oder



aus ihren Halbäthern (3,9-), die mit konz. Schwefelsäure erfolgen; ebenso die mit kochendem Essigsäureanhydrid vor sich gehenden Umsetzungen der Glykole von Harnsäure, von 9- und 3,9- zu Acetyl-Verbindungen der Spirodihydantoin. Weiterhin die Umsetzungen von Harnsäureglykol-volläthern (1,3,7-), wobei konz. wässrige oder besser alkoholische Salzsäure angewendet wurde<sup>1)</sup>; wie die Volläther verhalten sich die 1,3,7-Chloriso- oder Alkoxy-isoharnsäuren, da sie mit Alkoholen zunächst Volläther ergeben.

Komplizierter verläuft die Bildung mehrerer Spirodihydantoin aus Harnsäuren (3,9-; 1,3,7-; 1,3,7,9-; auch einigen äthylhaltigen) beim Chlorieren in Eisessig, Stehenlassen und langsamem Eindampfen der Umsetzungslösungen. Auch hier ist eine Austausch-Umlagerung das Wesentliche; nur ist der Mechanismus im einzelnen nicht völlig klargelegt.

Das Treibende bei allen diesen Umsetzungen ist der Drang nach einer Verkleinerung des Sechsrings (vgl. Kap. 7c). Förderlich erscheint ein Methyl an 3, das wohl durch Abschwächung des negativen Charakters von N<sub>3</sub> die Bindung 3,4 lockert. Lockernde Einflüsse auf elektrostatischer Grundlage sind vielleicht bei den Harnsäureglykolen an Stelle 5 zu erkennen: das dort haftende Hydroxyl hält verhältnismäßig fest, wenn N<sub>7</sub> methyliert ist; weniger, wenn dort ein NH steht; und noch weniger, wenn an N<sub>7</sub> ein Acetyl steht. Bei diesem Versuche einer Erklärung ist jedenfalls Vorsicht am Platze.

<sup>1)</sup> Gegenwart von Wasser begünstigt einen Abbau zu Kaffoliden. So bei den Volläthern 1,3,7-; 1,7,9-; 1,3,7,9-.



## Acetylierte Spirodihydantoine

In den Spirodihydantoinen läßt sich Wasserstoff an allen 4 Stellen 1,3,7,9 durch Acetyl ersetzen. Bevorzugt sind, wie zu erwarten war, die minder aciden Stellen 1 und 9. In jeden Ring tritt nie mehr als 1 Acetyl.

Hieraus könnte man schließen, Ann. Chem. **448**, 135, 151, daß das Acetyl an die Sauerstoffe in 2 oder 8 einer Enolform tritt. Bei einer Enolform müßten die aciden Wasserstoffe von 3 und 7 an die an 2 und 8 stehenden Sauerstoffe treten, bzw. dort durch Acetyl ersetzt werden (Formel Ann. Chem. **448**, 135). Eine solche Formel ist aber höchst unwahrscheinlich, weil mit ihr keine konjugierten Doppelbindungen mit C:C entstehen, und weil die acideren Wasserstoffe 3 und 7 durch Acetyl ersetzt wären. Schließlich gelang es, durch Umsetzung von Diacetyl-spirodihydantoin mit reinem Diazomethan den Beweis zu liefern, daß die Acetyle an den Stickstoffen 1 und 9 stehen; denn es wurde 3,7-Dimethyl-1,9-diacetyl-spirodihydantoin gewonnen, das schon vorher aus 3,7-Dimethyl-spirodihydantoin erhalten war. Energische Einwirkung von Diazomethan gab Tetramethyl-spirodihydantoin, Ber. **64**, 1149.

Folgende Acetyl-Derivate der Spirodihydantoine sind beschrieben:

rac. 1,9-Diacetyl-spirodihydantoin. Aus Spirodihydantoin oder Harnsäureglykol mit Essigsäureanhydrid, Ann. Chem. **448**, 150; dies. Journ. [2] **141**, 219, Anm.; Konstitutionsbeweis: Ber. **64**, 1149.

Die d- und l-Form sind beschrieben Proc. Roy. Soc. London **134**, 369—370.

1-Acetyl-3-methyl-spirodihydantoin. Aus 9-Methyl-harnsäureglykol, dies. Journ. [2] **141**, 253.

1,9-Diacetyl-3-methyl-spirodihydantoin. Aus 9-Methyl-harnsäureglykol, dies. Journ. [2] **141**, 257. Konstitutionsbeweis: Ber. **64**, 1148.

9-Acetyl-1,7-dimethyl-spirodihydantoin. Aus der Diacetyl-Verbindung, dies. Journ. [2] **141**, 279. Konstitutionsbeweis: Ber. **64**, 1147.

3,9-Diacetyl-1,7-dimethyl-spirodihydantoin. Aus 3,9-Dimethyl-harnsäureglykol, dies. Journ. [2] **141**, 277.

3-Acetyl-1,9-dimethyl-spirodihydantoin. Aus 1,9-Dimethyl-spirodihydantoin bei 2-stündiger Acetylierung, dies. Journ. [2] **141**, 242.

3,7-Diacetyl-1,9-dimethyl-spirodihydantoin. Ebenso bei 6-stündiger Acetylierung, dies. Journ. [2] **141**, 242.

1,9-Diacetyl-3,7-dimethyl-spirodihydantoin, Ann. Chem. **448**, 153; dies. Journ. [2] **141**, 242.

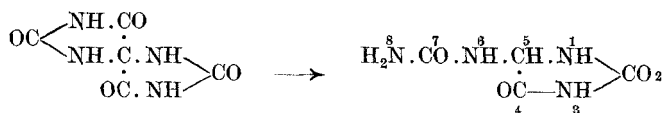
1,9-Diacetyl-3-methyl-7-äthyl-spirodihydantoin, dies. Journ. [2] **141**, 259.

9-Acetyl-1,3,7-trimethyl-spirodihydantoin. Aus 3-Methyl-1-acetyl-spirodihydantoin, dies. Journ. [2] **141**, 253, oder aus 9-Acetyl-1,7-dimethyl-spirodihydantoin mit Diazomethan, Ber. **64**, 1148.

7-Acetyl-1,3,9-trimethyl-spirodihydantoin. Aus Hypokaffein, dies. Journ. [2] **141**, 245.

### 31a. Abbau von Spirodihydantoinen zu Allantoinen

Spirodihydantoine können unter hydrolytischer Öffnung des einen Ringes und Abgabe von Kohlendioxyd zu Allantoinen abgebaut werden. Also Verseifung eines Säureamids.



Die Reaktion wurde zuerst von E. Fischer, Ann. Chem. **215**, 292 (1882), beim „Hypokaffein“ durchgeführt. Als dann das Hypokaffein als 1,3,9-Trimethyl-spirodihydantoin erkannt war, ergab sich für das Abbauprodukt die Formel eines 1,3,6-Trimethyl-allantoins, Ber. **44**, 282. Der Abbau erfolgt in basischer Lösung, so in basischer Bleiacetat-Lösung oder in Bariumhydroxyd-Lösung. Präparativ ist er wichtig, weil einige Allantoine bisher nur auf diesem Wege erhalten wurden; nämlich 1,6- und 1,8-Dimethyl-allantoin.

Die Umsetzung ist durchgeführt bei:

Spirodihydantoin gab Allantoin, Ann. Chem. **413**, 39.

1,9-Dimethyl-spirodihydantoin

gab 1,6-Dimethyl-allantoin, Ann. Chem. **413**, 85.

3,7-Dimethyl-spirodihydantoin

gab 3,8-Dimethyl-allantoin, Ann. Chem. **413**, 83.

## 1,3,7,9-Tetramethyl-spirodihydantoin

gab 1,3,6,8-Tetramethyl-allantoin, Ber. **44**, 304.

In diesen vier Beispielen sind beide Ringe des Spirodihydantoins durch ihre Substituenten gleich. Dasselbe Allantoin muß entstehen, sowohl wenn der eine Ring an 3,4 oder der andere an 6,7 aufspaltet. In den folgenden 3 Beispielen sind die beiden Ringe durch ihre Substitution ungleich.

## 3-Methyl-spirodihydantoin

gab 3-Methyl-allantoin, dies. Journ. [2] **141**, 265.

## 1,7-Dimethyl-spirodihydantoin

gab 1,8-Dimethyl-allantoin, Ber. **54**, 2472. Konstitutionsbeweis: dies. Journ. [2] **141**, 286.

## 1,3,9-Trimethyl-spirodihydantoin

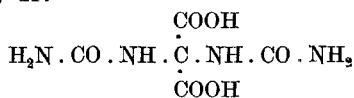
gab 1,3,6-Trimethyl-allantoin, Ann. Chem. **215**, 292; Ber. **44**, 287, 298.

Bei den letzten drei Beispielen erregt die Frage nach dem Orte, an dem die Aufspaltung erfolgt, besonderes Interesse. Die Erfahrungen widersprechen sich. Denn in den Spiro-Verbindungen 3- und 1,3,9- spaltet die Molekel neben HN, bei 1,7- aber neben NCH<sub>3</sub> auf. Die Aufspaltung erfolgt in basischer Lösung; und zwar bei den Spiro-Verbindungen 3- und 1,3,9- an dem Stickstoff, an dem unter Loslösung eines Protons Salz-bildung statt hat. Evident ist das System dadurch so gelockert, daß hier die Säureamid-Verseifung bevorzugt ist; jedenfalls mehr als an einem alkylierten Stickstoffe. Eine Erklärung fehlt dafür, daß 1,7-Dimethyl-spirodihydantoin im Gegensatze dazu neben NCH<sub>3</sub> Ringöffnung und Abbau zu 1,8-Dimethyl-allantoin erfährt, dies. Journ. [2] **141**, 286.

Der Allantoin-Abbau der Spirodihydantoine wird durch Acetylene begünstigt; er erfolgt dann schon unter dem Einflusse heißen Wassers. So geht 3-Methyl-1-acetyl-spirodihydantoin mit Wasser schon von 60° ab in 3-Methyl-1-acetyl-allantoin über, dies. Journ. [2] **141**, 247, 254. Ferner 1,7-Dimethyl-3,9-diacetyl-spirodihydantoin in ein Gemisch von Mono- und Di-acetyl-1,8-dimethyl-allantoin, dies. Journ. [2] **141**, 269, 279 ff. Auch 1,9-Dimethyl-3,7-diacetyl-spirodihydantoin erfährt den gleichen Abbau, doch wurde er nicht näher untersucht, dies. Journ. [2] **141**, 242.

Auch Methylalkohol und Ammoniak können die gleiche Ringöffnung veranlassen. Die aus 3-Methyl-1-acetyl-spiro-dihydantoin dabei als erstes Umsetzungsprodukt entstehende 3-Methyl-1-acetyl-allantoin-5-carbonsäure wird als Methylester oder Amid gefestigt und gefaßt, dies. Journ. [2] **141**, 249, 255, 259. Weitere Beispiele dieser interessanten Umsetzung sind noch nicht beschrieben.

Abbau zu Uroxansäure. Eine Aufspaltung beider Ringe an den Stellen 3,4 und 6,7 mit starker Lauge wurde beim Spirodihydantoin selbst durchgeführt. Sie ergab Uroxansäure, Ann. Chem. **413**, 41.



Voraussichtlich wird sich 1,9-Dimethyl-spirodihydantoin und vielleicht auch die Tetramethyl-Verbindung ebenso verhalten.