

Servat, Franzisco, Santiago (durch A. Delisle und F. Tiemann);
 Saul, Erich, Hamburgerstr. 5, Berlin N. (durch R. Meyer und J. Biebringer);
 Daecke, K. F., Bergheimerstr. 50, Heidelberg (durch V. Meyer und L. Gattermann).

Für die Bibliothek sind als Geschenke eingegangen:

396. Ladenburg, A. Handwörterbuch der Chemie. 57. Lfg. (Sulfonsäuren — Thallium). Breslau 1893.
 715. Meyerhoffer, W. Stéréochimie; Nouvelle édition de »Dix années dans l'histoire d'une théorie« par J.-H. van't Hoff. Paris 1892.

Der Vorsitzende:

H. Landolt.

Der Schriftführer:

F. Tiemann.

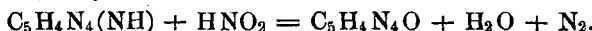
Mittheilungen.

365. M. Krüger; Ueber die Constitution des Hypoxanthins und des Adenins.

(Vorgetragen in der Sitzung vom 10. Juli vom Verfasser.)

Während die Constitution der Harnsäure, des Guanins, des Xanthins und seiner Homologen als aufgeschlossen zu betrachten ist, ist man über die Zusammensetzung des Hypoxanthins (Sarkins) und des Adenins, der letzten bisher bekannten Basen der Harnsäuregruppe, noch vollständig im Unklaren.

Das Adenin¹⁾, C₅H₆N₅, steht zum Hypoxanthin, C₅H₄N₄O, in derselben Beziehung, wie Guanin zum Xanthin. Es geht durch Einwirkung von salpetriger Säure in Hypoxanthin über:



Mit der Constitution des einen ist daher auch die des anderen Körpers vollständig aufgeschlossen.

Strecker hatte schon vor einer Reihe von Jahren angegeben, dass Hypoxanthin durch Oxydation mit Salpetersäure in Xanthin ver-

¹⁾ A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, 258.

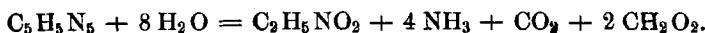
wandelt werden könne, eine Angabe, die zuerst von A. Kossel¹⁾ und später von E. Fischer²⁾ widerlegt wurde. Als ebenso unrichtig hatte sich nach Versuchen des letzteren (l. c.) die Mittheilung Strecker's erwiesen, dass es Rheineck in seinem Laboratorium gelungen sei, die Harnsäure durch Reduction mit Natriumamalgam in Xanthin und Hypoxanthin überzuführen.

Für den zweifellos bestehenden Zusammenhang zwischen den in ihren Eigenschaften so ähnlichen Basen, Guanin und Adenin einerseits, Xanthin und Hypoxanthin andererseits, fehlt daher bis jetzt jeder experimentelle Beweis.

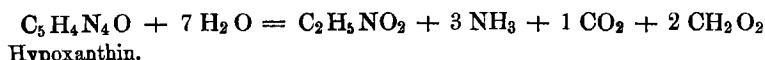
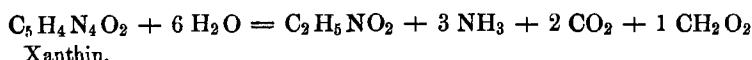
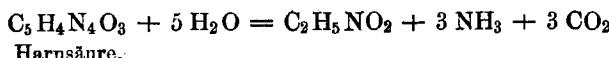
Es lag nahe, die Constitution des Adenins und Hypoxanthins auf dem von E. Fischer beim Caffein mit so grossem Erfolge angewandten Wege des Abbaues der Bromderivate der genannten Basen zu ergründen. Doch gelang es weder beim Bromadenin³⁾, $C_5H_4N_5Br$, noch beim Bromhypoxanthin (s. unten) das Brom zu substituiren.

Es blieb daher für die Ermittlung der Constitution nur die Spaltung der betreffenden Basen durch concentrirte Salzsäure bei höherer Temperatur und die Oxydation ihrer Bromderivate mit Salzsäure und chlorsaurem Kali übrig.

Adenin wird nach früheren Versuchen⁴⁾ von mir durch concentrirte Salzsäure bei 12ständigem Erwärmten auf 180—200° glatt gespalten in Glycocol, Ammoniak, Ameisensäure und Kohlensäure.



In ähnlicher Weise muss Hypoxanthin gespalten werden. Vergleicht man die Zersetzungspoducte des letzteren mit den unter gleichen Bedingungen aus Xanthin und Harnsäure erhaltenen, so ergeben sich maunigfache Beziehungen zwischen den einzelnen Verbindungen:



Die Zersetzungspoducte sind daher qualitativ dieselben, quantitativ unterscheiden sie sich nur durch das Verhältniss von Kohlensäure zu Ameisensäure.

Die Anzahl der Moleküle Kohlensäure entspricht der Anzahl der im Moleküle der gespaltenen Körper enthaltenen Sauerstoffatome.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, 428.

²⁾ Diese Berichte 17, 329.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 10. ⁴⁾ ebenda 167.

Vergegenwärtigt man sich ferner die bekannten von Medicus und Fischer angegebenen Constitutionsformeln der Harnsäure und des Xanthins, so zeigt sich, dass die Anzahl der Kohlensäure-Moleküle der Anzahl der im Molekül der gespaltenen Körper vorhandenen Carbonylgruppen, die Anzahl der Ameisensäure-Moleküle dagegen den Methenyl-Gruppen entspricht.

Hierach muss man annehmen, dass im Molekül des Hypoxanthins 2 Methenyl- und 1 Carbonylgruppe vorhanden sind.

Bemerkenswerth ist ferner, dass mit der Anzahl der unter den Spaltungsproducten sich findenden Kohlensäure-Moleküle auch die Anzahl der im Molekül der gespaltenen Körper substituirbaren Imidgruppen abnimmt. So enthält Harnsäure 4 Imidgruppen und giebt bei der Spaltung mit Salzsäure 3 Moleküle Kohlensäure; Xanthin enthält 3 Imidgruppen und giebt 2 Mol. Kohlensäure; Hypoxanthin enthält hiernach 2 Imidgruppen und giebt nur ein Molekül Kohlensäure.

In der That ist das Dimethylhypoxanthin (s. unten) ein vollkommen substituirtes Hypoxanthin.

Die Spaltung der Harnsäure und der genannten Basen durch concentrirte Salzsäure erfolgt in der Weise, dass die Wasserstoffatome des Wassers an Stickstoff, die Sauerstoffatome resp. die Hydroxyle an die Kohlenstoffatome treten; nur wo eine doppelte Bindung zwischen 2 Kohlenstoffatomen besteht, gehen die verschiedenen Bestandtheile des Wassers an je ein Kohlenstoffatom. Die einfachen Bindungen zwischen 2 Kohlenstoffatomen werden nicht gelöst. Das Auftreten von Glycocol unter den Spaltungsproducten des Hypoxanthins ist daher nur durch das Vorhandensein folgender Atomgruppe, welche auch im Molekül der Harnsäure und des Xanthins enthalten ist, zu erklären:

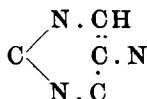


In einer weiteren Mittheilung¹⁾ habe ich gezeigt, dass Bromadenin bei der Oxydation mit Salzsäure und chlorsaurem Kali in Alloxan, Harnstoff und Oxalsäure zerfällt; die geringe Ausbeute an Alloxan erlaubte nicht zu behaupten, dass ein Harnstoffkern neben einem Alloxankern im Adenin vorhanden sei.

Zweifellos enthält nach diesem Versuche sowohl Adenin wie Hypoxanthin einen Alloxankern, d. h. die im Alloxan enthaltene Gruppierung der Kohlenstoff- und Stickstoffatome. Combinirt man diesen Atomcomplex mit dem durch das Auftreten von Glyeocoll bei der vorher besprochenen Spaltung bedingten, so muss im Hypoxanthin-

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 333.

molekül folgende Anordnung der Kohlenstoff- und Stickstoffatome enthalten sein:



Adenin und Hypoxanthin geben ferner, ebenso wie Xanthin Mono-bromderivate, deren Existenz auf die Anwesenheit derselben Methenylgruppe zurückzuführen ist, wie sie im Xanthin vorkommt (siehe obige Figur).

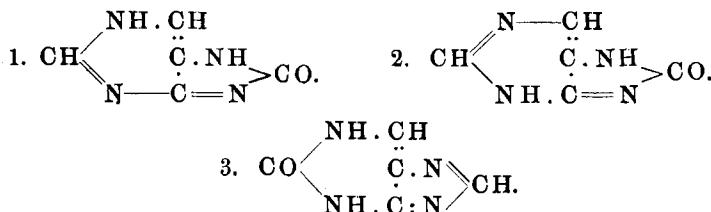
Zur Vervollständigung des Scelettes des Hypoxanthinmoleküls ist nur noch die Einfügung je eines Kohlenstoff- und Stickstoffatoms erforderlich. Da kaum eine andere Anordnung denkbar ist, als die im Xanthin gegebene, so würde, was die gegenseitige Stellung der Stickstoff- und Kohlenstoffatome anbelangt, die Constitution des Hypoxanthins mit der des Xanthins identisch sein; Unterschiede können nur in der Stellung der Wasserstoff- und Sauerstoffatome stattfinden.

Berücksichtigt man die oben erwähnte Thatsache, dass Xanthin 1 Carbonylgruppe und 1 Imidgruppe mehr als Hypoxanthin, letzteres dafür eine Methenyl-Gruppe mehr enthält, ferner dass Bromxanthin ein Dibromadditionsproduct, Bromhypoxanthin ein Tetrabromadditionsproduct (siehe unten) bildet, so wird man nothwendig darauf hingewiesen, sich das Hypoxanthin aus dem Xanthin in der Weise entstanden zu denken, dass man eine Carbonylgruppe des letzteren in eine Methenyl-Gruppe verwandelt unter gleichzeitiger Ueberführung der einfachen Bindung zwischen dem Kohlenstoffatom und einem der benachbarten Stickstoffatome in eine doppelte Bindung; aus dem

Harnstoffrest $\text{CO}-\text{NH}_2$ würde dann werden $\text{CH}=\text{N}-\text{NH}_2$ (vergleiche E.)

Fischer, diese Berichte 15, 455—456).

Da nun Xanthin zwei Carbonylgruppen enthält, würde man auf die angegebene Weise 3 Formeln für Hypoxanthin erhalten.



Eine engere Wahl zwischen 1. und 2. zu treffen, ist mir nicht gelungen; denn selbst wenn man die Wasserstoffatome der beiden Imidgruppen durch Alkyle ersetzt und die entstandenen Derivate mit

Salzsäure und chlorsaurem Kali oder mit Salzsäure allein spalten wollte, müsste man nach beiden Formeln dieselben Producte erwarten.

Wohl aber ist es möglich zu zeigen, ob Formel 1 resp. 2, welche im übrigen nicht wesentlich verschieden sind, oder Formel 3 die für Hypoxanthin gültige ist.

Es war vorher erwähnt, dass Bromadenin durch Salzsäure und chlorsaures Kali in Alloxan und Harnstoff gespalten wird; die Ausbeute an Alloxan war jedoch nur eine geringe. Es konnten hier ähnliche Verhältnisse obwalten wie beim Guanin. Guanin liefert bei gleicher Behandlung Parabansäure, Kohlensäure und Guanidin, kein Alloxan, während Xanthin ziemlich glatt in Alloxan und Harnstoff zerlegt wird. Die Hoffnung, durch Oxydation des Bromhypoxanthins die Ausbeute an Alloxan zu erhöhen, ging nicht in Erfüllung.

Käme nun dem Hypoxanthin die Formel 3 zu, so müsste man bei der Oxydation desselben dieselbe Ausbeute an Alloxan erwarten, wie beim Xanthin. Formel 1 oder 2 erklären dagegen die geringe Ausbeute an Alloxan und die verhältnismässig grosse an Harnstoff sehr einfach durch die leichtere Spaltbarkeit des Alloxankerns an Stelle der durch eine doppelte Bindung mit einem Stickstoffatom verbundenen Methenylgruppe.

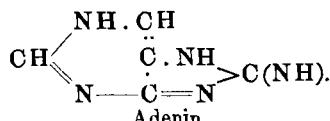
Ein endgültiger Beweis für die Richtigkeit der Formel 1 oder 2 wurde durch die Spaltung des Dimethylhypoxanthins erbracht.

In Formel 3 befinden sich beide substituierbaren Imidgruppen im Alloxankern, in Formel 1 und 2 je eine im Alloxankern, die andere im Harnstoffkern; die letztere ist ausserdem diejenige, welche bei der Spaltung des Hypoxanthins durch conc. Salzsäure im Glycocol wieder erscheinen muss.

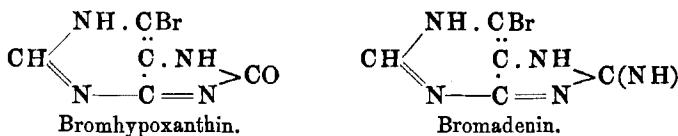
Leitet sich nun das Dimethylhypoxanthin von Formel 3 ab, so müssten bei der Spaltung desselben durch conc. Salzsäure beide Methylgruppen als Methylamin erscheinen und nebenbei, wie beim Hypoxanthin, Glycocoll auftreten. Ist dagegen Dimethylhypoxanthin nach Formel 1 oder 2 zusammengesetzt, so müssen bei der Spaltung Methylamin und Methylglycocol (Sarkosin) erhalten werden.

Die Zersetzung des Dimethylhypoxanthins ist nun in der That im letzteren Sinne erfolgt. Somit ist Formel 3 als Constitutionssformel für Hypoxanthin ausgeschlossen, es bleiben übrig die im wesentlichen gleichen Formeln 1 und 2.

Nimmt man willkürlich Formel 1 als die richtige an, so würde dem Adenin die Constitution zukommen:



ferner dem Bromhypoxanthin und Bromadenin:



Experimenteller Theil.

Bromhypoxanthin, $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrN}_4\text{O}$.

Die Darstellung des Bromhypoxanthins kann auf zweierlei Weise ausgeführt werden: einmal durch Einwirkung von wasserfreiem Brom auf trockenes Hypoxanthin, das andere Mal durch Behandeln von Bromadenin mit salpetriger Säure.

Letztere Darstellungsweise ist bequemer: Man löst 5 g Bromadenin in 200 ccm Wasser unter Zusatz des Doppelten der berechneten Menge an Schwefelsäure und trägt bei einer Temperatur von 70—80° unter häufigem Umschütteln so lange Natriumnitrit ein, bis eine Probe der Flüssigkeit nicht mehr sofort einen Niederschlag mit Natriumpikrat giebt. Tritt während der Operation eine Ausscheidung von Bromadenin ein, so löst man dieselbe zweckmäßig durch weiteren Zusatz einer gemessenen Menge Schwefelsäure. Nach Vollendung der Operation erwärmt man die Flüssigkeit unter Zusatz von etwas Thierkohle kurze Zeit zum Sieden, filtrirt heiß und stumpft die überschüssige Schwefelsäure durch die berechnete Menge an Soda ab. Innerhalb 24 Stunden scheidet sich das Bromhypoxanthin als schweres Krystallpulver, aus kleinen, rundlichen Krystallen bestehend, ab. Die Ausbeute an wasserfreiem Bromhypoxanthin beträgt etwa 80 pCt. der theoretischen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrN}_4\text{O} + 2\text{aq.}$

Procente: N 22.31, Br 31.87, H_2O 14.34.

Gef. " " 22.20, " 31.80, " 14.04.

Das Bromhypoxanthin krystallisiert aus Wasser häufig auch mit $1\frac{1}{2}$ Mol. Wasser in langen, feinen, zu Büscheln vereinigten Nadeln.

Es löst sich ziemlich leicht in heissem, schwer in kaltem Wasser; die wässrige Lösung reagiert sauer. Es ist ferner leicht löslich in Ammoniak und fixen Alkalien. Eine Auflösung von Bromhypoxanthin in heißer, verdünnter Sodalösung giebt beim Erkalten feine, seidenglänzende Prismen einer Natriumverbindung.

Analyse: Ber. für $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrN}_4\text{O}\text{Na} + 2\text{H}_2\text{O}$.

Procente: N 20.51, Br 29.30, Na 8.42, H_2O 13.19.

Gef. " " 20.37, " 29.53, " 8.40, " 12.87.

Brom wirkt auf Hypoxanthin in der Kälte nicht ein; erwärmt man dagegen getrocknetes Hypoxanthin mit wasserfreiem Brom 6 Stunden auf 120°, vertreibt den Ueberschuss an Brom nach dem

Oeffnen der Röhren durch Erwärmen derselben im Wasserbade, so hinterbleibt eine dunkelrote, glitzernde Masse von krystallinischem Gefüge, deren Zusammensetzung der Formel entspricht: $C_5H_3N_4OBr \cdot HBr \cdot Br_4$, das ist bromwasserstoffsaures Bromhypoxanthintetrabromid.

Die Verbindung riecht stark nach Brom, giebt in der Kälte nur langsam einen Theil des addirten Broms ab, vollständig beim Erwärmen auf 130° . Zur Gewinnung des Bromhypoxanthins digerirt man den bei 130° bis zum constanten Gewicht getrockneten Rückstand mit schwefliger Säure bis zur Entfärbung, löst in der Wärme, übersättigt mit Soda und lässt nach dem Eindampfen das oben beschriebene Natriumbromhypoxanthin auskrystallisiren, aus welchem durch Säuren das Bromhypoxanthin selbst isolirt werden kann.

Spaltung des Bromhypoxanthins durch Salzsäure und chlorsaures Kali.

17.5 g wasserfreies Bromhypoxanthin wurden mit 50 ccm Wasser und 20 ccm Salzsäure (1.19 spec. Gew.) übergossen und in die auf 60° erwärmt Mischung allmählich 7.5 chlorsaures Kali eingetragen. Das Bromhypoxanthin löste sich während der 2stündigen Operation vollständig. Die Lösung wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, von der Hauptmenge des Chlors und Broms durch Einleiten eines Luftstromes, von dem Reste durch Zusatz schwefliger Säure befreit. Alsdann wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet. Da selbst nach längerem Stehen kein Niederschlag entstand, wurde die Flüssigkeit im Vacuum bis zum Syrup eingedampft und der Rückstand mit Alkohol extrahirt.

Der in Alkohol unlösliche Theil wurde nach dem Auswaschen mit wenig kaltem Wasser aus heissem Wasser umkrystallisiert. Innerhalb 12 Stunden schieden sich die sechsflächigen Säulchen des Alloxanthins aus.

Analyse: Ber. für $C_8H_4N_4O_7 + 3aq.$

Procente: N 17.39, C 29.81, H 3.11.

Gef. » » 17.48, » 30.41, » 3.29.

Das erhaltene Product gab die für Alloxanthin und seine Homologen charakteristischen Reactionen: veilchenblauen Niederschlag mit Barytwasser, Blaufärbung mit Eisenvitriol und Ammoniak und Reduction von ammoniakalischer Silberlösung.

Die oben erwähnte alkoholische Lösung wurde mit Bleicarbonat bis zur Neutralisation digerirt, dann auf Zusatz von Bleioxyd eingedampft. Der Rückstand wurde mit Alkohol extrahirt, das Filtrat mit dem gleichen Volumen Aether versetzt und 12 Stunden stehen gelassen. Das nunmehrige Filtrat schied nach dem Eindunsten und beim Erkalten kleine, schwach glänzende Prismen aus.

Die Verbindung enthielt 47.1 pCt. Stickstoff, gab mit Oxalsäure und Salpetersäure schwer lösliche Niederschläge. Allerdings zeigte auch dieses Product, wie der bei der Spaltung des Bromadenins (l. c.) erhaltenen Körper, nicht die für salpetersauren Harnstoff charakteristischen Blättchen, dennoch ist an der Identität des Körpers mit Harnstoff kaum zu zweifeln. In wenig Wasser gelöst und mit kalt gesättigter Oxalsäurelösung versetzt gab der Körper eine in prismatischen, zu Drusen vereinigten Krystallen sich ausscheidende Verbindung.

Analyse: Ber. für $(\text{CON}_2\text{H}_4)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$.

Procente: Oxalsäure 42.86, N 26.67.

Gef. » » 42.42, » 27.20.

Bromhypoxanthin liefert demnach wie Bromadenin bei der Spaltung mit Salzsäure und chlorsaurem Kali Alloxan und Harnstoff. Die Ausbeute an ersterem betrug in diesem Falle etwa 10 pCt., an letztem 45 pCt. der theoretischen Ausbeute.

Dimethylhypoxanthin.

5 g Hypoxanthin wurden in 46 ccm Natriumalkoholatlösung (4 g Natrium auf 100 ccm Alkohol) auf Zusatz von 50 ccm Alkohol und 50 ccm Wasser gelöst; nach Hinzufügung von 11 g Methyljodid wurde die Lösung 6 Stunden am Rückflussküller erhitzt, alsdann Kohlensäure eingeleitet. Beim Einengen der Flüssigkeit schieden sich glasglänzende Prismen aus, welche aus Alkohol umkrystallisiert sich als Doppelverbindung von Dimethylhypoxanthin mit Natriumjodid erwiesen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O} \cdot \text{NaJ} + 3 \text{aq}$.

Procente: H_2O 14.67, J 34.51, Na 6.25, N 15.22, C 22.83, H 3.80.

Gef. » » 14.58, » 34.29, » 6.31, » 15.09, » 23.26, » 3.83.

Ausbeute 3.3 g.

Zur Darstellung der freien Base wurde die Verbindung in Wasser gelöst, mit frisch gefälltem Silberoxyd von Jod befreit, alsdann Kohlensäure durch die Flüssigkeit geleitet. Nach dem Einengen derselben wurde dem Rückstand durch Chloroform das Dimethylhypoxanthin entzogen. Es krystallisiert aus Chloroform in feinen seidenglänzenden Nadeln, aus Alkohol in zu Drusen vereinigten prismatischen Krystallen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$.

Procente: N 34.15, C 51.22, H 4.88.

Gef. » » 34.16, » 51.37.

Die Base löst sich leicht in Wasser und Chloroform, ebenso in heissem Alkohol, schwieriger in kaltem.

In ihren Löslichkeitsverhältnissen und Eigenschaften zeigt sie viel Aehnlichkeit mit Caffein.

In einprozentiger Lösung wird sie nicht gefällt durch ammoniakalische Silbernitratlösung oder durch Sublimat. Das Dimethylhypoxanthin ist demnach ein vollkommen substituirtes Hypoxanthin.

Nur in starken Lösungen ruft Silbernitrat einen in feinen seiden-glänzenden Nadeln krystallisirenden Niederschlag hervor, der auf Zusatz von Salpetersäure in glasglänzende Prismen übergeht. Beide Niederschläge lösen sich aber beim Erwärmen ihrer Mutterlaugen leicht.

Das Platindoppelsalz scheidet sich aus concentrirten Lösungen in glänzenden, orangerothen, langen Prismen aus.

Das Golddoppelsalz krystallisirt in langen gelben Nadeln.

Spaltung des Dimethylhypoxanthins durch Salzsäure.

3 g nicht völlig reines Dimethylhypoxanthin wurde durch 8 stündiges Erwärmen mit Schwefelsäure (2 Volumina Wasser + 1 Volumen concentrirter Schwefelsäure) auf 180—200° gespalten.

Ein Theil der Flüssigkeit wurde nach Zusatz von Natronlauge destillirt, das Destillat in Salzsäure geleitet und die salzaure Flüssigkeit nach dem Einengen mit Platinchlorid versetzt. Neben dem Platsalmiak waren in reichlicher Menge die 6 seitigen Blättchen des Methylaminplatinchlorids zu erkennen.

Die Hauptmenge des Reactionsproductes wurde mit Baryhydrat übersättigt, erwärmt, bis Ammoniak und Methylamin vertrieben waren; dann wurde Kohlensäure eingeleitet, filtrirt, das Filtrat in der Wärme mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd behandelt. Aus dem eingeengten Filtrate schieden sich nach Zusatz von Alkohol Krystalle ab, welche noch nicht völlig reines Sarkosinkupfer waren. Nach deren Entfernung schied das Filtrat auf ein geringes Volumen eingeengt bei längerem Stehen tief lasurblau gefärbte, grosse rhombische Säulen und Blättchen aus, welche reines Sarkosinkupfer waren.

Analyse: Ber. für $(C_3H_6NO_2)_2Cu + 2 H_2O$.

Procente: H_2O 13.07, N 10.16, C 26,14, H 5.81.

Gef. » 13.18, » 9.97, » 25.94, » 6.08.

Von den beiden in das Hypoxanthin eingeführten Methylgruppen wird demnach die eine als Methylamin, die andere als Methylglycocol (Sarkosin) abgespalten.

Die ausführliche Mittheilung der vorliegenden Untersuchung erfolgt in der Zeitschr. f. physiol. Chemie.

Chem. Abtheilung des physiol. Instituts zu Berlin.