

Als sehr schön in demselben Sinne wirksam wie die Malonester sind dagegen seit meiner vorigen Mittheilung neu hinzugekommen: Benzyleyanid und Cyanessigester, zuweilen auch Desoxybenzoin und Acetylaceton.

Organ. Laboratorium der techn. Hochschule zu Berlin.

37. Emil Fischer: Vermischte Beobachtungen in der Puringruppe.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 1. Februar.)

In Nachfolgendem stelle ich einige Versuche zusammen, welche nachträglich als Ergänzung der früheren Synthesen in der Purinreihe gemacht wurden.

Einwirkung von Ammoniak auf 9-Methyltrichlorpurin.

Während das Trichlorpurin beim Erhitzen mit Ammoniak das in Stellung 6 befindliche Halogen verliert und Dichloradenin liefert¹⁾, wird bei dem 7-Methyltrichlorpurin²⁾ unter ähnlichen Bedingungen das in der Stellung 8 befindliche Chlor durch die Aminogruppe ersetzt, sodass hier derselbe Unterschied besteht wie bei der Einwirkung von Alkali. Etwas anders verhält sich wieder das 9-Methyltrichlorpurin. Es liefert, mit alkoholischem Ammoniak erhitzt, als Hauptproduct 9-Methyldichloradenin; nebenher aber entsteht eine zweite Verbindung, welche ich nicht ganz rein erhalten habe, welche aber vermuthlich das isomere 9-Methyl-8-amino-2.6-dichlorpurin ist.

4 g 9-Methyltrichlorpurin wurden in der gerade nöthigen Menge heissem, absolutem Alkohol gelöst, dann in die auf 0° abgekühlte Flüssigkeit, welche natürlich viel Krystalle abschied, Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet und das Gemisch im geschlossenen Rohr 1 Stunde auf 100° erhitzt. Dabei trat wieder klare Lösung ein, und beim Erkalten schied sich ein aus undeutlich ausgebildeten Prismen bestehender Krystallbrei aus, dessen Menge nach längerem Stehen in Eis 2 g betrug. Dieses Product besteht zum grössten Theil aus 9-Methyl-6-amino-2.8-dichlorpurin (9-Methyldichloradenin). Es wurde zur Reinigung mit der 20-fachen Menge 2 1/2-procentiger Salzsäure ausgekocht und der Rückstand aus viel heissem Wasser umkrystallisirt. Die so erhaltenen, feinen, federartig verwachsenen Nadelchen zeigten den Schmp. 260–261° und die übrigen Eigenschaften des

¹⁾ Diese Berichte 30, 2239.

²⁾ Diese Berichte 30, 1856.

bekannten 9-Methyl-6-amino-2,8-dichlorpurins¹⁾ und lieferten auch bei der Reduction mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium das durch charakteristische Eigenschaften ausgezeichnete 9-Methyladenin.

0.1122 g Subst.: 31.4 ccm N (22°, 760 mm).

$C_6H_5N_5Cl_2$. Ber. N 32.11. Gef. N 31.71.

In der oben erwähnten, ammoniakalisch-alkoholischen Mutterlauge befindet sich das zweite Product der Reaction, es bleibt unrein beim Verdampfen als krystallinische Masse zurück (1 g). Löst man es in heisser, 5-procentiger Salzsäure, so scheidet sich beim Erkalten das Hydrochlorat in langen Nadeln ab, welche noch durch zweimaliges Umlösen aus derselben Salzsäure gereinigt wurden. Die aus dem Hydrochlorat durch Ammoniak in Freiheit gesetzte Base krystallisierte aus Wasser in äusserst feinen, biegsamen Nadelchen, welche beim schnellen Erhitzen gegen 314° unter Zersetzung schmolzen. Nach einer Stickstoffbestimmung:

0.0851 g Subst.: 23.7 ccm N (24°, 760 mm).

$C_6H_5N_5Cl_2$. Ber. N 32.11. Gef. 31.23,

halte ich die Substanz ebenfalls für ein Methylaminodichlorpurin, auf dessen nähere Untersuchung ich aber wegen der schlechten Ausbeute verzichtet habe.

Struktur der α -Dimethylharnsäure.

Die älteste Dimethylharnsäure, welche von Hill und Mabery²⁾ durch Erhitzen von neutralem, harnsaurem Blei mit Jodmethyl auf 160° gewonnen wurde, und welche ich bisher zur Unterscheidung von den Isomeren α -Dimethylharnsäure genannt habe, wird nach der Beobachtung der Entdecker durch Salzsäure und chloresaures Kalium in Methylharnstoff und Methylalloxan gespalten und liefert bei der totalen Zersetzung mit Salzsäure Glykokoll. Man darf daraus den Schluss ziehen, dass sie ein Methyl in der Stellung 9 enthält. Die Stellung des zweiten Methyls war aber bis jetzt unsicher.

Inzwischen ist die α -Monomethylharnsäure von F. Ach und mir³⁾ als 3-Methylharnsäure charakterisirt worden, und man konnte daraus mit einiger Wahrscheinlichkeit für die α -Dimethylverbindung die Stellung 3 und 9 ableiten.

Da aber derartige Wahrscheinlichkeitsschlüsse sehr leicht zu Irrthümern führen, so schien es mir nothwendig, den Zusammenhang zwischen der α -Monomethyl- und der α -Dimethyl-Harnsäure experimentell zu prüfen.

Der Versuch hat ergeben, dass die letztere in der That durch weitere Methylierung der ersteren entsteht, dass mithin die α -Dimethylharnsäure als 3,9-Dimethylverbindung zu betrachten ist.

¹⁾ Diese Berichte 31, 108.

²⁾ Amer. chem. Journ. 2, 305.

³⁾ Diese Berichte 31, 1980.

Der Versuch konnte nur dann beweiskräftig sein, wenn er mit einer ganz reinen 3-Methylharnsäure ausgeführt war. Diese Garantie hat man weder bei dem Präparate, welches nach der Vorschrift von Hill und Mabery, noch bei dem Producte, welches nach meinem Verfahren durch Methylierung der Harnsäure in wässrig-alkalischer Lösung entsteht. Denn in beiden Fällen werden nebenher auch 9-Methylharnsäure und noch andere Producte gebildet. Und daraus durch Darstellung von Salzen oder durch Umkrystallisiren eine ganz reine 3-Methylharnsäure zu gewinnen, ist recht schwierig.

Ganz sichere Resultate giebt dagegen der von F. Ach und mir¹⁾ beschriebene Umweg über das 3-Methylchlorxanthin. Die aus letzterem durch Erhitzen mit starker Salzsäure dargestellte 3-Methylharnsäure ist frei von Isomeren. Sie diente deshalb für den entscheidenden Versuch der Methylierung. Letztere wurde auf trockenem Wege mit Hülfe des Bleisalzes ausgeführt, weil auf nassem Wege die Methylierung über die Bildung der Dimethylharnsäure hinausgehen kann.

4 g der reinen Säure wurden in 40 ccm Normalkalilauge gelöst und in der Hitze mit einer Lösung von 7 g Bleinitrat gefällt, dann das sorgfältig gewaschene und bei 130° scharf getrocknete Bleisalz mit der gleichen Menge Jodmethyl und absolutem Aether 16 Stunden auf 130—135° erhitzt. Der Röhreninhalt wurde mit 1200 ccm Wasser ausgekocht, die Lösung mit Schwefelwasserstoff gefällt und das mit Ammoniak neutralisirte Filtrat auf etwa $\frac{1}{6}$ seines Volumens eingedampft. Dabei schied sich ein krystallinisches, schwach gelbes Pulver ab, welches zum grössten Theile aus α -Dimethylharnsäure bestand. Die Ausbeute betrug 2 g. Zur Reinigung wurde dasselbe in der 200-fachen Menge heissem Wasser gelöst und mit Thierkohle behandelt. Beim Abkühlen fiel die Dimethylharnsäure in feinen, schmalen, schief abgeschnittenen Prismen aus, deren Eigenschaften ganz der Beschreibung von Hill und Mabery entsprechen. Für die Analyse wurde das Product nochmals aus heissem Wasser umgelöst, und zwar so, dass die 300-fache Menge Wasser angewandt und die Flüssigkeit rasch abgekühlt wurde, um die Krystallisation bei niederer Temperatur stattfinden zu lassen. Nur unter diesen Umständen gelingt es nämlich, wie schon Hill und Mabery beobachteten, einheitliche Krystalle mit 1 Molekül Wasser zu erhalten.

0.4117 g der über Schwefelsäure im Vacuum getrockneten Substanz verloren bei 160° 0.0337 g.

$C_7H_8N_4O_3 + H_2O$. Ber. H_2O 8.41. Gef. H_2O 8.18.

Die getrocknete Säure gab folgende Zahlen:

0.2008 g Sbst.: 0.3116 g CO_2 . 0.0752 g H_2O .

$C_7H_8N_4O_3$. Ber. C 42.85, H 4.08.

Gef. » 42.32, » 4.16.

¹⁾ Diese Berichte 31, 1984.

Das Präparat zeigte ferner beim Erhitzen und in Bezug auf Löslichkeit völlige Uebereinstimmung mit der von Hill und Mabery beschriebenen Säure, sodass ich an der Identität nicht zweifeln kann.

Bildung von 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin aus
3.9-Dimethylharnsäure.

Das 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin habe ich früher durch Einwirkung von Phosphor-Oxy- und -Penta-Chlorid auf eine rohe Methylharnsäure gewonnen, welche durch Erhitzen von neutralem, harnsaurem Blei mit Jodmethyl auf 100° dargestellt war¹⁾. Die nachträgliche Untersuchung dieses Rohproductes hat ergeben, dass es ein Gemisch von 3-Methyl-, 9-Methyl- und 3.9-Dimethyl-Harnsäuren war. Da aber die Ausbeute an 9-Methyloxydichlorpurin die Menge der 9-Methylharnsäure überstieg, so musste ich vermuthen, dass auch die 3.9-Dimethylharnsäure durch den Chlorphosphor unter Ablösung von einem Methyl dasselbe Methyloxydichlorpurin gebe. Der directe Versuch hat es bestätigt.

Für denselben diente die Dimethylharnsäure, welche nach dem obigen Verfahren aus reiner 3-Methylharnsäure gewonnen und mithin zweifellos ganz frei von 9-Methylharnsäure war.

1 g des reinen, bei 160° getrockneten Productes wurde mit 10 ccm Phosphoroxychlorid und 2.7 g Phosphorpentachlorid im geschlossenen Rohr unter steter Bewegung zuerst 3 Stunden auf 145—150° und dann noch 3½ Stunden auf 155° im Oelbad erhitzt. Zum Schluss trat klare Lösung ein und die Flüssigkeit war stark dunkel gefärbt. Sie wurde im Vacuum verdampft, und der Rückstand mit kaltem Wasser behandelt, wobei ein braunes, körniges Product aufgelöst blieb. Seine Menge betrug 0.7 g. Dasselbe wurde zuerst mit wenig Salpetersäure auf dem Wasserbade erwärmt, bis die braune Farbe verschwunden und eine hellgelbe, krystallinische Masse entstanden war. Dann wurde mit Wasser verdünnt und filtrirt. Das Product, dessen Menge 0.4 g betrug, war fast reines 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin. Nach dem Umkristallisiren aus heissem Alkohol schmolz es bei 272—273° (corr. 280—281°).

Zur weiteren Identificirung diente die Verwandlung in das 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin. Dieselbe wurde früher mit Hülfe des Bleisalzes ausgeführt²⁾. Viel bequemer wird die Operation auf nassem Wege. Man löst in der für 1 Molekül berechneten Menge Normalkalilauge, fügt die berechnete Menge Jodmethyl hinzu und erhitzt im geschlossenen Rohr unter Umschütteln auf 100°. Schon nach wenigen Minuten beginnt die Krystallisation der Dimethylverbindung. Nach etwa ½ Stunde ist die Reaction beendet. Das Product wurde noch

¹⁾ Diese Berichte 17, 330.

²⁾ Diese Berichte 17, 333.

mit kalter, sehr verdünnter Natronlauge gewaschen und aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Es zeigte dann den Schmp. $185-186^{\circ}$ (corr. $187-188^{\circ}$) und die übrigen Eigenschaften des 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurins.

Die eben beschriebene Zersetzung der 3.9-Dimethylharnsäure entspricht dem Verhalten des Theobromins und Caffeins¹⁾ beim Erhitzen mit Phosphoroxy- und Phosphorpenta-Chlorid, wobei ebenfalls die im Alloxankern befindlichen Methyle abgespalten werden.

Verwandlung der 7-Methylharnsäure in 7-Methyltrichlorpurin.

Das 7-Methyltrichlorpurin verliert beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 130° alles Halogen und geht in die 7-Methylharnsäure über²⁾. Als Zwischenproduct entsteht dabei das 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin. Es war deshalb zu erwarten, dass man auch umgekehrt durch Behandlung der 7-Methylharnsäure mit Chlorphosphor zum 7-Methyltrichlorpurin zurückgelangen würde. Die Richtigkeit dieser Voraussetzung wird durch die folgenden Versuche bewiesen, aber dieselben zeigen auch von Neuem, wie sehr der Verlauf der Reaction von der Wahl der Bedingungen abhängig ist.

Phosphoroxychlorid erzeugt aus der 7-Methylharnsäure bei 140° das 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin. Als 1 g der trocknen Säure mit 10 ccm Phosphoroxychlorid in geschlossenem Rohr bei 140° dauernd geschüttelt wurde, war nach 5 Stunden eine klare Lösung entstanden. Dieselbe wurde im Vacuum verdampft und der Rückstand mit Alkohol behandelt. Dabei entstand eine krystallinische Masse, aus welcher durch Lösen in Alkali, Füllen mit Säuren und Umkrystallisiren aus Alkohol eine reichliche Menge von reinem 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin isolirt werden konnte.

Die weitere Verwandlung dieses Productes in 7-Methyltrichlorpurin bietet grössere Schwierigkeiten dar und ist mir bisher nur durch Anwendung von Phosphorpentachlorid gelungen. 2 g 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin wurden mit 4 g Phosphorpentachlorid und 8 g Phosphoroxychlorid im geschlossenen Rohr 5 Stunden auf $155-160^{\circ}$ erhitzt. Beim mehrstündigen Stehen der Lösung in der Kälte hatten sich 0.55 g 7-Methyltrichlorpurin krystallinisch abgeschieden. Sie wurden nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol durch den Schmelzpunkt und die Verwandlung in 7-Methyl-8-oxy-dichlorpurin identificirt. Eine weitere, noch etwas grössere Menge desselben Methyltrichlorpurins befand sich in der Mutterlauge, aber der Vorgang verläuft dennoch keineswegs quantitativ.

¹⁾ Diese Berichte 28, 2489 und 30, 2400.

²⁾ Diese Berichte 28, 2492.

Ganz anders vollzieht sich auffallenderweise die Reaction bei Abwesenheit von Phosphorpentachlorid.

5 g 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin wurden mit 100 g Phosphoroxychlorid im geschlossenen Rohr unter dauerndem Umschütteln auf 155–160° erhitzt. Nach kurzer Zeit trat klare Lösung ein. Nach 5 Stunden wurde die Operation unterbrochen. Beim längeren Stehen in der Kälte schied sich ein krystallinisches Product ab, welches nach dem Waschen mit Aether in verdünntem Alkali völlig löslich war und sich als unverändertes 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin erwies.

0.1839 g Sb.st.: 0.2229 g CO₂, 0.0344 g H₂O.

0.1538 g Sb.st.: 32.4 ccm N (9°, 760 mm).

0.1927 g Sb.st.: 0.2512 g AgCl

C₆H₄N₄OCl₂. Ber. C 32.87, H 1.83, N 25.57, Cl 32.42.

Gef. » 33.06, » 2.08, » 25.34, » 32.25.

Als die Mutterlauge zur Entfernung des Phosphoroxychlorids im Vacuum verdampft wurde, blieb ein gelbbrauner Syrup, welcher beim Schütteln mit eiskaltem Wasser allmählich ein krystallinisches Product lieferte. Dasselbe wurde zur Entfernung von unverändertem Methyloxydichlorpurin mit verdünnter, kalter Natronlauge sorgfältig ausgezogen. Der unlösliche Rückstand betrug 3.2 g. Derselbe besteht zum grösseren Theil aus einem neuen Körper, welcher von dem 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin durch die Unlöslichkeit in verdünntem Alkali scharf unterschieden ist. Um denselben rein zu gewinnen, wird das Rohproduct in heissem Aceton gelöst. Die durch Eindampfen etwas concentrirte Lösung scheidet beim Abkühlen feine, farblose Nadeln ab, deren Menge 60–70 pCt. des Rohproductes beträgt. In der Mutterlauge bleibt ein anderes, schlechter krystallisirendes Product, welches nicht weiter untersucht wurde. Für die Analyse wurden die Krystalle nochmals aus heissem Aceton umgelöst und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Krystalle verloren dann beim Erhitzen auf 130° nicht an Gewicht. Aus den analytischen Zahlen berechnet sich die Formel C₁₀H₇N₆OCl₃. Die für die Analysen I und II verwandten Präparate stammten von verschiedenen Darstellungen her.

I. 0.1995 g Sb.st.: 0.2631 g CO₂, 0.0404 g H₂O.

0.1695 g Sb.st.: 36.5 ccm N (17°, 769 mm).

0.1959 g Sb.st.: 0.2534 g AgCl.

II. 0.2013 g Sb.st.: 0.2650 g CO₂, 0.0366 g H₂O.

0.1522 g Sb.st.: 31.6 ccm N (6°, 762 mm).

0.1747 g Sb.st.: 37.0 ccm N (11°, 759 mm).

C₁₀H₇N₆OCl₃. Ber. C 35.98, H 2.1, N 25.19, Cl 31.93.

Gef. I. » 35.97, » 2.25, » 25.29, » 32.00.

II. » 35.90, » 2.02, » 25.36, 25.22.

Die Substanz macht in ihren äusseren Eigenschaften durchaus den Eindruck einer einheitlichen chemischen Verbindung. Sie schmilzt bei 281° (corr.) zunächst ohne Gasentwicklung; diese tritt aber ein, wenn man längere Zeit auf derselben Temperatur erhält. Sie ist in Wasser so gut wie unlöslich und auch in siedendem Alkohol sehr schwer löslich. Von verdünnten, kalten Alkalien wird sie nicht angegriffen; kocht man aber damit, so geht sie langsam unter Zersetzung und mit gelber Farbe grösstentheils in Lösung, und beim Ansäuern des Filtrats fällt ein neues krystallinisches Product aus. Auch von alkoholischem Kali wird sie beim Erwärmen rasch verändert. Um Aufschluss über ihre Constitution zu erlangen, habe ich sie in üblicher Weise mit Jodwasserstoff (spec. Gewicht 1.96) und Jodphosphonium in gelinder Wärme reducirt. Beim Verdampfen der farblosen Lösung blieb ein krystallinisches Jodhydrat, welches in wenig Wasser gelöst und durch überschüssiges Ammoniak zerlegt wurde. Die auf dem Wasserbade stark concentrirte Lösung schied jetzt beim Abkühlen ein krystallinisches Product aus, welches nach dem Filtriren und Umkrystallisiren aus Wasser und dann aus Alkohol alle Eigenschaften des 7-Methyl-8-oxypurins¹⁾ besass. Der Schmelzpunkt lag bei 258° (uncorr.), es löste sich auch wie jenes in 5–6 Theilen heissem Wasser und schied sich daraus in feinen, meist eigenthümlich gekrümmten, häufig zu Kugeln verwachsenen Nadeln aus.

0.1142 g Subst.: 0.2019 g CO_2 , 0.0440 g H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$. Ber. C 48.00, H 4.00.

Gef. » 48.21, » 4.28.

Die Ausbeute an diesem Product war allerdings ziemlich gering, sie betrug nur 25–30 pCt. des Chlorkörpers.

Die Beobachtung deutet darauf hin, dass der Körper $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ ein Derivat des 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurins, $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$, ist. Als Differenz zwischen beiden Formeln ergiebt sich $\text{C}_4\text{H}_3\text{ClN}_2$.

Ueber diesen Rest kann ich nur sagen, dass er durch eine partielle Zertrümmerung des Methyloxydichlorpurins zu Stande kommen muss.

Die Bildung der Verbindung $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ zeigt also wiederum, wie wenig das Studium der Parinkörper durch die bisherigen Versuche, so gross auch ihre Zahl sein mag, erschöpft ist.

Schliesslich sage ich den HHrn. DDr. F. Hübner und F. Lehmann für die Hülfe, welche sie mir geleistet haben, besten Dank.

¹⁾ Diese Berichte 28, 2491.