

## 62. Emil Fischer: Synthesen in der Puringruppe.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 13. Februar.)

Nachdem in dem Purin der Stammvater der Harnsäure und der nahe verwandten Xanthinkörper aufgefunden ist, scheint mir der geeignete Zeitpunkt für eine Zusammenstellung meiner Beobachtungen, welche in zahlreichen, über einen Zeitraum von 18 Jahren zerstreuten Abhandlungen niedergelegt sind, gekommen zu sein. Da der synthetische Ausbau der Gruppe in den Hauptpunkten jetzt beendet zu sein scheint, und damit die Geschichte der Harnsäure einen gewissen Abschluss gefunden hat, so wird auch ein historischer Rückblick auf die wichtigsten chemischen Thatsachen in diesem für die organische Chemie, die Biologie und die Heilkunde gleich interessanten Gebiete Manchem willkommen sein.

Entdeckt wurde die Harnsäure im Jahre 1776 in den Blasensteinen und im Harn des Menschen von Karl Wilhelm Scheele. Aus seiner kurzen, aber um so inhaltreicheren Abhandlung<sup>1)</sup> erfährt man mit Staunen, welch' einfache Hilfsmittel dem grossen Forscher genühten, um die wesentlichsten chemischen Merkmale der neuen Materie in aller Schärfe festzustellen. Ihre saure Natur bewies er durch die Lösung in Alkalien und Kalkwasser, aus welcher sie durch andere, auch schwache Säuren wieder gefällt wird, ein Weg, der bekanntlich leicht ihre Reinigung gestattet. Bei der trocknen Destillation beobachtete er die Bildung von Kohle, kohlensaurem Ammoniak und einer neuen, flüchtigen, in heissem Wasser leicht löslichen Säure (der heutigen Cyanursäure). Kochende Salzsäure war ohne Wirkung. Heisse, starke Schwefelsäure verursachte Zersetzung unter Bildung von Kohlensäure und schwefliger Säure. Silberlösung wurde durch die alkalische Auflösung schwarz gefällt. Die merkwürdigste Veränderung endlich gab die Salpetersäure oder das Königswasser. Denn sie lösten sofort unter Aufschäumen: die hierbei entstehende Flüssigkeit färbte die Haut roth und gab beim Abdampfen einen charakteristischen, rothen Rückstand. Man sieht, dass in diesen ebenso knappen wie scharfen Beobachtungen die wichtigsten Metamorphosen der Harnsäure und zugleich die Proben, welche noch heute für ihre Erkennung benutzt werden, gegeben sind.

Gleichzeitig und unabhängig von Scheele hat sein berühmter Landsmann Torbern Bergmann<sup>2)</sup> die Harnsäure in den Blasen-

<sup>1)</sup> Examen chemicum Calculi urinarii, Opuscula II, 73–79; vergl. auch Lorenz Crell, Die neuesten Entdeckungen in der Chemie, III, 227.

<sup>2)</sup> Opuscula IV, 387 und Crell, Die neuesten Entdeckungen in der Chemie, III, 232.

steinen gefunden. Aber er überliess in vornehmer Weise die Priorität der Entdeckung seinem Schüler und Freunde, dessen Abhandlung kurz vor der seinigen erschien, und begnügte sich damit, dessen Angaben zu bestätigen und in einigen, allerdings unwesentlichen Punkten zu ergänzen.

Nächst den beiden schwedischen Gelehrten hat sich im vorigen Jahrhundert besonders A. F. Fourcroy<sup>1)</sup> um die Kenntniss der Harnsäure verdient gemacht. Er beschrieb genauer als jene die physikalischen Eigenschaften des reinen Präparates, fand bei der trocknen Destillation die Entstehung von Blausäure, beobachtete, dass Chlorwasser dieselbe Zersetzung wie Salpetersäure hervorruft, und gebrauchte für die Säure, welche Scheele unbenannt liess, zuerst den Namen *acide lithique* und später *acide ourique*. Er vertheidigte ferner die Auffassung von Scheele und Bergmann gegen die irrthümliche Kritik von Pearson. Dann scheint er auch zuerst die wichtige Beobachtung gemacht zu haben, dass bei der Zersetzung der Harnsäure durch Chlorwasser Harnstoff entsteht<sup>2)</sup>. Seine weitere Angabe, dass hierbei noch Aepfelsäure gebildet werde, hat sich allerdings später nicht bestätigt.

Das für die Medicin so wichtige Vorkommen der Harnsäure in den Gichtknoten (*concrétions arthritiques* oder arthritische Steine) wurde von Pearson entdeckt<sup>3)</sup>.

Etwas später fanden Fourcroy und Vauquelin sie in den Excrementen der Vögel und in besonders grosser Menge (25 pCt. des Gesamtgewichtes) im Guano der Südseeinseln<sup>4)</sup>, welchen A. von Humboldt ihnen zur Untersuchung übergeben hatte, und welcher bis heute die billigste Quelle für die Darstellung der Säure geblieben ist.

<sup>1)</sup> *Annales de Chimie* 16, 113 (1793), *Comparée des différentes espèces de Concrétions animales et végétales*, und ebenda 27, 225 (1798), *Examen des expériences et des observations nouvelles de M. G. Pearson sur les Concrétions urinaires de l'homme et comparaison des résultats obtenus par ce chimiste avec ceux de Scheele, de Bergmann et de quelques chimistes français*.

<sup>2)</sup> *Annales du Museum* I, 98 (1802). Sur le nombre, la nature et les caractères distinctifs des différents matériaux qui forment les calculs, les béczoards et les diverses concrétions des animaux.

<sup>3)</sup> *Philosophical Transactions of the Royal Society*, London 1798, 15. Scherer's *Allgemeines Journal der Chemie* I, 75. In dem Lehrbuch der physiolog. Chemie von R. Neumeister (2. Aufl., S. 681) ist angegeben, dass W. H. Wollaston dieselbe Beobachtung 1797 gemacht habe. Die Originalmittheilung konnte ich aber nicht finden.

<sup>4)</sup> *Annales de Chimie* 56, 258 (1805). Sur le guano, ou sur l'engrais naturel des îlots de la mer du Sud, près des côtes du Pérou.

1815 machte endlich William Prout<sup>1)</sup> die auffällige Beobachtung, dass die Excremente der Boa Constrictor zu 90 pCt. aus Harnsäure, welche zum Theil an Ammoniak und Kali gebunden ist, bestehen, und seitdem sind Schlangenexcremente das beliebteste Rohmaterial für die Gewinnung der Säure im kleineren Maassstabe geblieben.

Die merkwürdige Zersetzung der Harnsäure durch Salpetersäure, wobei nach Scheele und Bergmann zuerst eine farblose Flüssigkeit und beim Eindampfen eine roth gefärbte Substanz entsteht, wurde im Jahre 1818 gleichzeitig von G. Brugnatelli<sup>2)</sup> und von William Prout genauer untersucht. Ersterer entdeckte dabei eine krystallisirende, farblose Verbindung und nannte sie *acido ossieritrico* (das heutige Alloxan). Letzterer<sup>3)</sup> zeigte, dass beim Neutralisiren der farblosen, salpetersauren Lösung mit Ammoniak und Eindampfen in reichlicher Menge prächtig gefärbte Krystalle entstehen, welche er als das Ammoniaksalz einer neuen Säure erkannte und deshalb purpursaures Ammoniak nannte.

Eine neue, interessante Beziehung der Harnsäure zu anderen, einfacheren, stickstoffhaltigen organischen Verbindungen brachte die Beobachtung von Friedrich Wöhler aus dem Jahre 1829<sup>4)</sup>, dass die bei der trocknen Destillation schon von Scheele erhaltene, sublimirte Säure, die man bis dahin Brenzblasensteinsäure oder Brenzharnsäure genannt hatte, identisch ist mit der von Serullas ein Jahr zuvor aus Cyanurchlorid dargestellten Cyanursäure, und dass nebenher bei jener Zersetzung auch eine erhebliche Menge von Harnstoff entsteht, was übrigens Fourcroy und Vauquelin schon 1808 sehr wahrscheinlich gemacht hatten.

Erst 58 Jahre nach der Entdeckung der Harnsäure gelang es gleichzeitig Justus Liebig<sup>5)</sup> und E. Mitscherlich<sup>6)</sup>, ihre elementare Zusammensetzung endgültig festzustellen und daraus die Formel  $C_5H_4N_4O_3$  abzuleiten.

Nachdem so Wöhler und Liebig von verschiedener Seite her in die Geschichte der Säure eingegriffen hatten, vereinigten sie sich

<sup>1)</sup> Thomson, *Annals of Philosophy* 5, 413. Analysis of the Excrements of the Boa Constrictor.

<sup>2)</sup> *Giornale di Fisica, Chimica etc. di Brugnatelli* 11. 38 und 117. Osservazioni sopra varj cangiamenti che avvengono nell' ossiurico (ac. urico) trattato coll' ossisettonoso (ac. nitroso).

<sup>3)</sup> *Philosophical Transactions* 1818, 420. Description of an acid principle prepared from the lithic or uric acid.

<sup>4)</sup> Poggendorff's *Ann. d. Physik u. Chemie* 15, 619. Ueber die Zersetzung des Harnstoffs und der Harnsäure durch höhere Temperatur.

<sup>5)</sup> *Ann. d. Chem. u. Pharm.* 10, 47 (1834).

<sup>6)</sup> Poggendorff's *Ann. d. Physik u. Chemie* 33, 335.

mit einander, und die Frucht ihrer gemeinsamen Arbeit waren die grossen »Untersuchungen über die Natur der Harnsäure«<sup>1)</sup>, welche die höchste Bewunderung der Zeitgenossen fanden und welche dauernd ein unübertroffenes Muster für das systematische Studium einer natürlichen organischen Verbindung sein werden. Sie lehrten die Verwandlung der Harnsäure durch Oxydation mit Bleisuperoxyd in Allantoin, welches lange vorher in der Allantoisflüssigkeit der Kühe entdeckt war<sup>2)</sup>. Besonders fruchtbar erwies sich unter ihren Händen die Zerstörung der Harnsäure durch Salpetersäure. Bei gemässiger Einwirkung des Oxydationsmittels sahen sie dieselbe zerfallen in Harnstoff und Alloxan, welches zwar schon von Brugnatelli beschrieben, aber in Vergessenheit gerathen war, und dessen Zusammensetzung erst durch ihre genauen Analysen ermittelt wurde. Die weitere, systematische Untersuchung dieser verwandlungsfähigen Substanz lieferte ihnen das Alloxantin, die Dialursäure, die Alloxansäure, die Thionursäure, das Uramil, die Parabansäure, Oxalursäure, Mesoxalsäure, Mycomelinsäure und Uramilsäure, und zwischen allen diesen Körpern wurden einfache Beziehungen der Zusammensetzung und der Bildung festgestellt. Mit einer eingehenden Untersuchung des purpursäuren Ammoniaks oder Murexids, wie sie dasselbe genannt haben, schliesst diese denkwürdige Arbeit, von welcher Berzelius in seinem Jahresbericht sagt, sie übertriffe an Interesse noch die Untersuchung der gleichen Forscher über das Bittermandelöl, und der Reichthum an neu entdeckten und analysirten Körpern darin sei ohne Beispiel.

Dass nach einer so erschöpfenden Behandlung zunächst ein Stillstand in dem Studium der Harnsäure eintrat, ist leicht begreiflich. Die beiden folgenden Jahrzehnte brachten nur eine wichtigere Publication von A. Schlieper<sup>3)</sup> »Ueber neue Zersetzungsproducte der Harnsäure«, unter welchen die Hydrilsäure und die Dilitursäure besondere Beachtung verdienen, weil sie die Vermittlung bilden zwischen der Arbeit von Wöhler und Liebig und den im gleichen Stile angelegten, überaus fruchtbaren Untersuchungen über die Harnsäuregruppe von Adolf Baeyer<sup>4)</sup> aus den Jahren 1863 und 1864.

<sup>1)</sup> Annal. Chem. Pharm. **26**, 241 (1838).

<sup>2)</sup> Buniva et Vauquelin, Ann. de Chimie **33**, 269 (1799) sur l'eau de l'arnios de femme et de vache. Sie nannten die Verbindung acide amniotique. Ferner Lassaigne, Annal. de Chimie et de Physique **17**, 295 (1821), Nouvelles Recherches sur la Composition des eaux de l'allantoïde et de l'arnios de la vache. Er fand sie nicht in dem Wasser des Amnion, sondern in demjenigen der Allantois und nannte sie deshalb acide allantoïque. Dieser Name wurde von Wöhler und Liebig in Allantoin abgeändert.

<sup>3)</sup> Ann. Chem. Pharm. **55**, 251 und 56, 1 (1845).

<sup>4)</sup> Ann. Chem. Pharm. **127**, 1 und 199; **130**, 129; **131**, 291.

Ihnen verdanken wir die genauere Kenntniss der beiden zuletzt genannten Säuren, ferner die Entdeckung der Barbitursäure, ihrer Bromderivate, der Bibarbitursäure, der durch ihre prächtigen Salze ausgezeichneten Violursäure und des Violantins, der sogen. Nitrosomalonsäure und Amidomalonsäure, welche sämmtlich durch zahlreiche Uebergänge mit einander und mit dem Alloxan und Uramil verknüpft wurden. Durch diese Beobachtungen ist die Constitution sämmtlicher Glieder der Alloxangruppe im Sinne der neueren Anschauung so gründlich beleuchtet worden, dass die spätere Zeit nichts mehr hinzuzufügen hatte. Baeyer war auch der erste, welcher den Weg der Synthese auf diesem Gebiet betrat. Anknüpfend an einen negativen Versuch von Wöhler und Liebig zeigte er in Gemeinschaft mit Schlieper die Verwandlung des Uramils durch Kaliumcyanat in Pseudoharnsäure. Ferner gelang es ihm, das Hydantoïn, welches er zuerst durch Reduction des Allantoïns gewonnen hatte, künstlich aus Bromacetylharnstoff darzustellen und damit die erste totale Synthese eines Gliedes der Parabansäurereihe zu verwirklichen.

Von weiteren Metamorphosen der Harnsäure ist zu erwähnen die Ueberführung in Uroxansäure<sup>1)</sup> und Oxonsäure<sup>2)</sup> und ferner die ebenfalls von A. Strecker 1868 beobachtete Spaltung in Kohlensäure, Ammoniak und Glycocoll<sup>3)</sup>, welche einerseits den Anstoss zur Synthese der Harnsäure durch Horbaczewski gegeben und andererseits für das Studium der alkylirten Harnsäuren gute Dienste geleistet hat. Die erste flüchtige Angabe über die Bereitung solcher Alkylderivate rührt von Drygin<sup>4)</sup> her, aber erst den Arbeiten von Hill und Mabery<sup>5)</sup> verdanken wir die genauere Kenntniss einer Monomethyl- und einer Dimethyl-Harnsäure.

Wie schon erwähnt, nahm die Synthese von Gliedern der Harnsäuregruppe ihren Anfang mit der künstlichen Gewinnung des Hydantoïns. Ihr folgen der Aufbau der Parabansäure aus Oxalursäure und aus den Ureiden der Brenztraubensäure<sup>6)</sup>, ferner der Barbitursäure aus Malonsäure und Harnstoff (Grimaux 1879)<sup>7)</sup> und der Dimethylbarbitursäure (Mulder 1879)<sup>8)</sup>. Von den natürlich vor-

1) Städel, Ann. Chem. Pharm. 78, 286 (1851).

2) Strecker-Medicus, Ann. Chem. Pharm. 175, 230 (1875).

3) Ann. Chem. Pharm. 146, 142 (1868).

4) Jahresber. f. Chemie 1864, 629.

5) Amer. chem. Journ. 2, 305 und diese Berichte 9, 370 (1876).

6) Grimaux, Ann. Chim. Phys. [5] 11, 356 (1877). Zwar hat schon 1872 Ponomarew (Bull. soc. chim. [2] 18, 97) eine Synthese der Parabansäure aus Harnstoff und Oxalsäure angegeben, aber seine Beschreibung des Productes, besonders die Analyse, sprechen mehr dafür, dass er keine Parabansäure unter Händen hatte.

7) Ann. chim. phys. [5] 17, 276.

8) Diese Berichte 12, 465.

kommenden Verbindungen der Harnsäuregruppe wurde zuerst das Allantoin aus Harnstoff und Glyoxylsäure von Grimaux<sup>1)</sup> synthetisirt, und dem gleichen Forscher verdanken wir die Darstellung der Pyruvilverbindungen aus Brenztraubensäure und Harnstoff<sup>2)</sup>. Im Jahre 1882 gelang dann Horbaczewski die erste Synthese der Harnsäure durch Schmelzen von Glycocoll und Harnstoff<sup>3)</sup> und etwas später durch Schmelzen von Harnstoff mit Trichlormilchsäureamid<sup>4)</sup>. Ohne dem Verdienste dieses Chemikers, welcher das so häufig vergeblich versuchte Problem zum ersten Male glücklich löste, zu nahe zu treten, darf man sagen, dass die von ihm gewählten Methoden, welche die Anwendung hoher Temperaturen erfordern und complicirt verlaufende Processe zur Folge haben, über die Natur der Harnsäure keinen neuen Aufschluss gebracht haben und auch für die Lösung weiterer synthetischer Fragen unfruchtbar geblieben sind.

Ungleich durchsichtiger und deshalb systematisch werthvoller ist die zweite Synthese der Harnsäure von Behrend und Roosen<sup>5)</sup>. Analog der von Grimaux ausgeführten Synthese der Pyruvilverbindungen aus Brenztraubensäure und Harnstoff combinirten sie den Acetessigester mit dem Harnstoff und erhielten so das Methyluracil, dann die Isobarbitursäure und Isodialursäure, welche letztere mit Harnstoff zur Harnsäure vereinigt werden konnte.

Die letzte und einfachste Synthese der Harnsäure endlich, welche von L. Ach und mir<sup>6)</sup> 1896 gefunden wurde, knüpft wieder an die älteren Versuche von Baeyer und Schlieper an, indem es gelang, der Pseudoharnsäure durch Schmelzen mit Oxalsäure oder besser durch Kochen mit starker Salzsäure die Elemente des Wassers zu entziehen. Dadurch wurde einerseits die Harnsäure synthetisch wieder mit dem Alloxan verknüpft, andererseits erwies sich dieses Verfahren als sehr brauchbar für die Bereitung von alkylirten Harnsäuren.

Betrachtungen über die Constitution der Harnsäure und ihrer Methylproducte sind seit der Arbeit von Wöhler und Liebig sehr häufig gewesen und haben mit den veränderten allgemeinen Anschauungen verschiedene Form angenommen. Die jetzt gebräuchlichen Structurformeln der Glieder der Alloxangruppe verdanken wir wesentlich den Untersuchungen von Baeyer. Unter den zahlreichen Structurformeln der Harnsäure selbst haben nur zwei allgemeine Anerkennung gefunden und sich als gleichberechtigt ein Jahrzehnt neben einander gehalten, weil sie in gleichem Maasse den Thatsachen

<sup>1)</sup> Compt. rend. 83, 62.

<sup>2)</sup> Ann. chim. phys. [5] 11, 356.

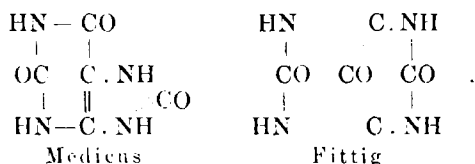
<sup>3)</sup> Monatshefte f. Chemie 1882, 796 und 1885, 356.

<sup>4)</sup> Monatshefte f. Chemie 1887, 201.

<sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 251, 235 (1888).

<sup>6)</sup> Diese Berichte 28, 2473.

gerecht wurden; es sind die von Medicus<sup>1)</sup> und Fittig<sup>2)</sup> aufgestellten Formeln:



Meine Untersuchungen über die Methylderivate der Harnsäure, vor Allem der Nachweis, dass zwei isomere Monomethylharnsäuren existiren, haben dann zu Gunsten der Formel von Medicus entschieden<sup>3)</sup>. Wie weit dieselbe mit den bisher bekannten Thatsachen in Einklang steht, werde ich später ausführlich darlegen.

Mit der Harnsäure am nächsten verwandt ist das Xanthin, welches von Marcet 1817 in einem Blasenstein entdeckt und Xanthic-Oxyd genannt wurde<sup>4)</sup>. Wöhler und Liebig<sup>5)</sup> ermittelten seine Zusammensetzung, welche von derjenigen der Harnsäure durch den Mindergehalt von einem Sauerstoffatom verschieden ist, und nannten es deshalb Harnoxyd. Ihre Vermuthung, dass dasselbe auch im Harn enthalten sei, ist erst in viel späterer Zeit bestätigt worden. Das Vorkommen der Base im Muskelfleisch und der Pankreasdrüse wurde von Scherer<sup>6)</sup> erkannt, und jetzt wissen wir, dass dieselbe in der organischen Natur ausserordentlich verbreitet ist. Die Aehnlichkeit mit der Harnsäure hat offenbar dazu geführt, das Xanthin ebenso wie das später zu erwähnende Hypoxanthin gleichfalls als Producte des regressiven Stoffwechsels aufzufassen.

Der experimentelle Beweis, dass das Xanthin als ein Reductionsproduct der Harnsäure zu betrachten sei, wurde zuerst von Strecker<sup>7)</sup> versucht, aber seine vorläufige Angabe, dass die Harnsäure durch Natriumamalgam in Xanthin verwandelt werde, hat sich nicht bestätigt<sup>8)</sup>. Die Entscheidung dieser Frage brachte erst die von mir ausgeführte Synthese des Xanthins<sup>9)</sup>, nachdem ich lange zuvor seine Spaltung in Alloxan und Harnstoff und seine Homologie mit dem

<sup>1)</sup> Liebig's Ann. d. Chem. 175, 243 (1875).

<sup>2)</sup> Lehrbuch d. organ. Chemie (1877).

<sup>3)</sup> Diese Berichte 17, 1776 (1884).

<sup>4)</sup> An essay on the chemical history and medical treatments of calcul disorders. London 1817).

<sup>5)</sup> Ann. Chem. Pharm. 26, 340 (1838).

<sup>6)</sup> Ann. Chem. Pharm. 112, 257 (1859).

<sup>7)</sup> Ann. Chem. Pharm. 131, 119 (1864).

<sup>8)</sup> E. Fischer, diese Berichte 17, 329 (1884).

<sup>9)</sup> Diese Berichte 30, 2232 (1897).

Theobromin und Caffëin<sup>1)</sup> nachgewiesen hatte. Eine ältere Angabe von Gautier<sup>2)</sup> über die Bildung von Xanthin aus Blausäure ist bisher zweifelhaft geblieben. Denn mir gelang es nicht<sup>3)</sup>, auf diesem Wege die Base zu erhalten, und die von Hrn. Gautier<sup>4)</sup> angekündigten neuen Versuche über diesen Process sind bisher nicht publicirt.

Natürlich vorkommende Methylderivate des Xanthins kennt man bis jetzt fünf. Das älteste und wichtigste davon ist das Caffëin. Seine Entdeckung im Kaffee wird gewöhnlich Robiquet und Pelletier und Caventou<sup>5)</sup> zugeschrieben (1821). In Wirklichkeit aber rührt die erste Mittheilung über dasselbe von Ferd. Runge her, welcher es unter dem Namen Kaffeebase in seinen 1820 erschienenen »Phytochemischen Entdeckungen« (Berlin 1820, S. 144) beschrieben, aber, wie es scheint, nicht in ganz reinem Zustand unter den Händen gehabt hat. Seine Identität mit dem aus dem Thee von Oudry<sup>6)</sup> isolirten Thein wurde 1838 durch die Analysen von Jobst<sup>7)</sup> erkannt. Die erste Beobachtung, welche die Verwandtschaft der Base mit der Harnsäure anzeigte, rührt von Stenhouse<sup>8)</sup> her, welcher sie auch im Paraguay-Thee fand. Durch Oxydation mit Salpetersäure erhielt er nämlich daraus eine Substanz, welche mit Ammoniak eine Purpurfarbe lieferte, ähnlich der des Murexids, und ausserdem das schön krystallisirte sogen. Nitrothein, das heutige Cholestrophan, welches von Gerhardt für Dimethylparabansäure erklärt und später von A. Strecker<sup>9)</sup> thatsächlich durch Methylierung der Parabansäure erhalten wurde. Die Resultate von Stenhouse sind von Rochleder<sup>10)</sup> weiter verfolgt worden. Bei der Behandlung der Base mit Chlor in wässriger Lösung entdeckte er das Chlorcaffëin, ferner als Spaltungsproducte das Methylamin (von ihm Formylin genannt) und die dem Alloxantin so ähnliche Amalinsäure, welche später von Strecker<sup>11)</sup> für ein Methylderivat des Alloxantins erklärt wurde.

Bei der Spaltung des Caffëins durch Barythydrat fand A. Strecker<sup>12)</sup> das Caffëidin, dessen weitere Zerlegung in Kohlensäure, Ameisensäure, Methylamin und Sarkosin von O. Schultzeu<sup>13)</sup> und dann von Rosengarten und Strecker<sup>14)</sup> studirt wurde.

<sup>1)</sup> Liebig's Ann. d. Chem. 215, 310 (1882).

<sup>2)</sup> Bull. soc. chim. 42, 142 (1884).      <sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 3131 (1897).

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 449.

<sup>5)</sup> Berzelius, Jahresb. 4, 180 u. 7, 269.

<sup>6)</sup> Mag. Pharm. 19, 49.

<sup>7)</sup> Ann. Chem. Pharm. 25, 63.

<sup>8)</sup> Ann. Chem. Pharm. 45, 371; 46, 227 (1843).

<sup>9)</sup> Ann. Chem. Pharm. 118, 173 (1861).

<sup>10)</sup> Ann. Chem. Pharm. 71, 1 (1849).

<sup>11)</sup> Ann. Chem. Pharm. 118, 176 (1861).

<sup>12)</sup> Ann. d. Chem. 123, 360 (1862).

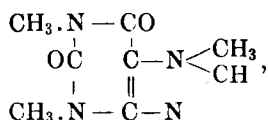
<sup>13)</sup> Zeitschr. f. Chem. 1867, 614.

<sup>14)</sup> Ann. d. Chem. 157, 1 (1871).



Anknüpfend an die Versuche von Stenhouse und Rochleder habe ich<sup>1)</sup> die Zerlegung des Caffeins durch Chlor und Wasser in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff aufgefunden und dadurch die volle Analogie mit der Zerlegung der Harnsäure bewiesen. Ferner gelang mir die Verwandlung des Chlor- und Brom-Caffeins in das Hydroxycaffein und der Nachweis, dass diese Verbindung eine ungesättigte Gruppe enthält, weil sie durch Brom und Alkohol in das Diäthoxyhydroxycaffein verwandelt wird. Durch Abbau des letzteren erhielt ich dann weiter das Apocaffein, die Caffursäure, die Hydrocaffursäure und das Methylhydantoïn, ferner das Hypocaffein und das Caffolin. Endlich gelang es mir, die Base aus dem Xanthin durch Methylierung darzustellen und dadurch als Trimethylxanthin zu charakterisiren.

An Structurformeln des Caffeins bietet die ältere Literatur eine ziemlich grofse Auswahl. Von denselben hat nur diejenige, welche Medicus<sup>2)</sup> 1875 aufstellte und die ich hier allein anführe,



heute noch Bedeutung, weil sie durch meine Versuche bestätigt wurde.

Das dem Caffein am nächsten stehende Theobromin wurde von Woskresensky<sup>3)</sup> 1842 im Kakao aufgefunden. Nachdem Glasson<sup>4)</sup> bei der Oxydation desselben mit Bleisuperoxyd und Schwefelsäure die Bildung einer alloxanähnlichen Substanz beobachtet hatte und Rochleder<sup>5)</sup> bei der Oxydation mit Chlor Amalinsäure erhalten zu haben glaubte, was sich später als ein Irrthum herausstellte, zeigte Strecker<sup>6)</sup> 1861 die Verwandlung in Caffein durch Methylierung. 21 Jahre später gelang mir der Nachweis, dass das Theobromin Dimethylxanthin<sup>7)</sup> ist, und dass es durch feuchtes Chlor in Monomethylalloxan und Monomethylharnstoff zerlegt wird<sup>8)</sup>.

Das isomere Theophyllin fand Kossel 1888 im Thee. Er zeigte ferner, dass es durch Methylierung in Caffein übergeht und bei der

<sup>1)</sup> Diese Berichte 14, 637 u. 1905 (1881) und Liebig's Ann. d. Chem. 215, 253 (1882).

<sup>2)</sup> Liebig's Ann. d. Chem. 175, 250.

<sup>3)</sup> Ebenda 41, 125.

<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 61, 335 (1847).

<sup>5)</sup> Ebenda 71, 9; 79, 124 (1851).

<sup>6)</sup> Ann. d. Chem. 118, 170 (1861).

<sup>7)</sup> Diese Berichte 15, 453; ferner Ann. d. Chem. 215, 311.

<sup>8)</sup> Diese Berichte 15, 32; ferner Ann. d. Chem. 215, 303 (1882). Vergl. auch Maly und Andreasch, Monatsh. f. Chem. 1882, 107.

Oxydation mit feuchtem Chlor in Dimethylalloxan und Harnstoff zerfällt<sup>1)</sup>).

Das gleichfalls isomere Paraxanthin wurde im Harn von Thudichum<sup>2)</sup> (1879) und nochmals unabhängig von G. Salomon<sup>3)</sup> aufgefunden und von letzterem genauer untersucht. Die endgültige Feststellung seiner Structurformel fällt mit der von mir ausgeführten Synthese zusammen.

Das einzige Monomethylxanthin, welches vor meinen Untersuchungen existirte, war das von Salomon<sup>4)</sup> im menschlichen Harn entdeckte Heteroxanthin. Seine Verwandlung in Caffein und die Aufklärung seiner Constitution verdankt man Krüger und Salomon<sup>5)</sup> und seine Entstehung aus dem Theobromin im thierischen Organismus wurde von Gottlieb und Bondzyński<sup>6)</sup> festgestellt.

Versuche zur Synthese der oben erwähnten methylirten Xanthine sind von anderen Autoren nicht beschrieben worden.

Das von Scherer<sup>7)</sup> entdeckte Hypoxanthin ist, wie schon die Wahl des Namens zeigt, von jeher den Xanthinen an die Seite gestellt worden, wozu nicht allein die Zusammensetzung und das gemeinsame, weit verbreitete Vorkommen in den thierischen und pflanzlichen Organen, sondern auch das recht ähnliche Verhalten Veranlassung gegeben haben. Der erste Versuch, beide Körper experimentell mit einander in Beziehung zu bringen, rührt von A. Strecker<sup>8)</sup> her. Aber seine Angabe, dass das Hypoxanthin oder Sarkin, wie er es genannt hat, durch Salpetersäure in Xanthin verwandelt werde, ist später von A. Kossel<sup>9)</sup> als irrthümlich erkannt worden. Derselbe Forscher<sup>10)</sup> wies nach, dass die von Weidel beobachtete Bildung eines murexid-ähnlichen Farbstoffs aus Hypoxanthin, welche lange Zeit als Weidel'sche Reaction in der Literatur figurirte, beim reinen Hypoxanthin nicht eintritt. Erst in der neueren Zeit ist es M. Krüger<sup>11)</sup> gelungen, aus dem Hypoxanthin Alloxan zu gewinnen, indem er zuerst Bromhypoxanthin bereitete und dieses mit Salzsäure und chlorsaurem Kali oxydirte. Er lehrte ferner die Darstellung des Dimethylhypoxanthins<sup>12)</sup>, nachdem vorher schon Thois

<sup>1)</sup> Diese Berichte 21, 2164; Zeitschr. für physiolog. Chem. 13, 298.

<sup>2)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 11, 415.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 16, 195 (1883); 18, 3406.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 18, 3407 (1885).

<sup>5)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 21, 169 (1895).

<sup>6)</sup> Diese Berichte 28, 1113 (1895).

<sup>7)</sup> Ann. d. Chem. 73, 328 (1850). <sup>8)</sup> Ann. d. Chem. 108, 156 (1858).

<sup>9)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 6, 428 (1882).

<sup>10)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 6, 428.

<sup>11)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 18, 445 (1894).

<sup>12)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 18, 436.

eine Benzylverbindung und Kossel eine Urethanverbindung beschrieben hatten. Endgültige Aufklärung über die Constitution der Base brachte aber erst die von mir ausgeführte Synthese<sup>1)</sup>.

Ebenso verbreitet wie Xanthin und Hypoxanthin sind im Thierreich bekanntlich das von Unger<sup>2)</sup> im Guano gefundene Guanin und das von Kossel<sup>3)</sup> entdeckte Adenin. Die wichtigsten Metamorphosen der ersten Base, d. h. ihre Ueberführung in Xanthin<sup>4)</sup> durch salpetrige Säure und ihre Verwandlung in Guanidin<sup>5)</sup> durch Chlor und Wasser, hat A. Strecker aufgefunden, und die genaue Kenntniss des Adenins verdanken wir Kossel und seinen Schülern. Von den Verwandlungen der Base ist als besonders wichtig hervorzuheben ihre Ueberführung in Hypoxanthin durch Behandlung mit salpetriger Säure.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, sind die früheren Versuche, Beziehungen zwischen den so ähnlich zusammengesetzten drei Stoffen, Harnsäure, Xanthin und Hypoxanthin experimentell zu finden, vergeblich gewesen. Insbesondere war es nicht möglich, der Harnsäure durch die gewöhnlichen Reductionsmittel Sauerstoff zu entziehen. Ich habe deshalb vor 15 Jahren einen anderen Weg eingeschlagen, dieses Ziel zu erreichen, und es gelang mir zunächst bei einer Methylharnsäure durch Behandlung mit Chlorphosphor sämmtlichen Sauerstoff nebst drei Wasserstoffatomen zu eliminiren und durch Chlor zu ersetzen<sup>6)</sup>. Das erhaltene Product  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_5\text{N}_4\text{Cl}_3$  war ein sehr reactionsfähiger Stoff, in welchem das Halogen in der mannigfaltigsten Weise gegen Aethoxyl, Hydroxyl und zum Theil auch gegen Wasserstoff ausgetauscht werden konnte. Die Nothwendigkeit, diese Producte systematisch zu ordnen und zu benennen, veranlassten mich, sie als Abkömmlinge einer zunächst noch unbekannten Verbindung  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4$  zu betrachten und die letztere Methylpurin zu nennen. Diese Anschauung führt selbstverständlich dazu, die Harnsäure von der Verbindung  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4$ , dem Purin, abzuleiten. Zur Rechtfertigung des Namens führe ich an, dass er aus den Wörtern purum und uricum combinirt ist, und dass die mir damals bekannten Erscheinungen schon mit voller Sicherheit auf die basische Natur der Stammsubstanz schliessen liessen. Die nachträgliche Auffindung der Verbindung hat die ursprüngliche Voraussetzung bestätigt. Das Purin ist in der That

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2228 (1897).

<sup>2)</sup> Poggend. Ann. 65 (1845); Ann. d. Chem. 58, 20; 59, 58.

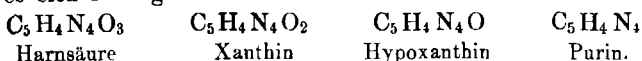
<sup>3)</sup> Diese Berichte 18, 79, 1928 (1885); Zeitschr. für physiolog. Chem. 10, 250; 12, 241.

<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 108, 141 (1858).

<sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 118, 151 (1861).

<sup>6)</sup> Diese Berichte 17, 328 (1884).

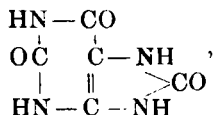
der Stammvater der Harnsäure, des Xanthins und Hypoxanthins, mit denen es sich in folgende Reihe einordnet:



Und wie in anderen Kapiteln der organischen Chemie, hat es sich auch hier für die Systematik als zweckmässig erwiesen, die Wasserstoffverbindung in den Mittelpunkt zu stellen und von einer Puringruppe zu reden. Ich bin mir wohl bewusst, damit der alten Gewohnheit entgegenzutreten, alle Ureide und Diureide der zwei-basischen Säuren, welche mit der Harnsäure in Relation stehen, in der sogenannten Harnsäuregruppe zusammenzufassen. Aber dieses Kapitel ist nachgerade so umfangreich geworden, dass eine Theilung kaum mehr umgangen werden kann, und die Unterschiede in der Structur und den Eigenschaften zwischen dem Purin und dem Malonylharnstoff oder der Parabansäure sind doch gewiss ebenso gross, wie diejenigen zwischen dem Pyridin und Chinolin oder zwischen Benzol und Naphtalin. Ich denke mir deshalb, dass man in Zukunft eine Abgrenzung zwischen den Purinkörpern, wozu die Harnsäure, Xanthin u. s. w. gehören, und den einfacheren Ureiden der mehrbasischen Säuren eintreten lässt. Im Nachfolgenden will ich alle bisher mit Sicherheit als Purinderivate erkannten Verbindungen behandeln und dabei insbesondere meine eigenen Versuche mit dem Hinweis auf die ausführlicheren speciellen Abhandlungen zusammenstellen.

### Structur und Nomenclatur der Purinkörper.

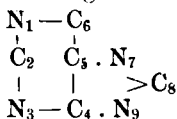
Da von allen Purinderivaten die Harnsäure experimentell bei weitem am sorgfältigsten untersucht worden ist, so müssen heute noch ebenso wie früher alle Betrachtungen über die Structur dieser Körperklasse von ihr ausgehen. Unter den früher für die Harnsäure vorgeschlagenen Formeln ist, wie schon erwähnt wurde, diejenige von Medicus,



der beste Ausdruck der Thatsachen geblieben. Sie giebt ein einfaches Bild von der Spaltung in Alloxan und Harnstoff, von der Zerlegung in Kohlensäure, Ammoniak und Glycocoll und endlich von der Verwandlung in Allantoin. Sie erklärt ferner in ungezwungener Weise die von mir beobachtete Bildung der Tetramethylharnsäure bei der Behandlung mit Alkali und Jodmethyl und auch die von mir festgestellte Existenz isomerer Monomethyl-, Dimethyl- und Trimethylharnsäuren. Dagegen genügt sie nicht mehr für die Erklärung der Existenz von fünf Monomethylharnsäuren, und es wird deshalb viel-



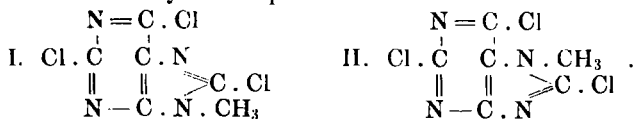
und der Imidazole. Um eine einheitliche Nomenclatur der zahlreichen Verbindungen möglich zu machen, habe ich vorgeschlagen<sup>1)</sup>, die Glieder des Purinkerns nach folgendem Schema zu numeriren:



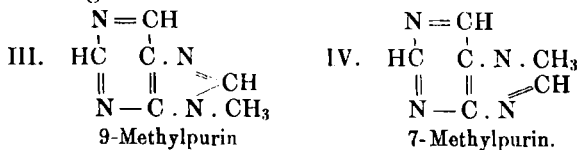
und die Stellung der substituierenden Gruppen in der üblichen Weise durch Beifügung der betreffenden Zahlen zu markiren, ferner die Reihenfolge der Substituenten entsprechend den Beschlüssen des Genfer Congresses nach dem Atomgewicht des unmittelbar am Purinkern haftenden Elementes zu bestimmen. Da indessen ein übertriebener Schematismus den Chemikern mit Recht unsympathisch ist, so werde ich die alteingebürgerten Namen Harnsäure, Xanthin u. s. w. möglichst beibehalten, aber bei der Bezeichnung der Derivate die oben festgelegten Nomenclaturprincipien, insbesondere die Zählung der Substituenten, mitbenutzen. Diese Bemerkungen werden genügen, um alle später gebrauchten Namen verständlich zu machen.

#### Structur des Purins, sowie seiner Methyl- und Chlor-Derivate.

Die Reduction der Harnsäure und ihrer Methylderivate ist bisher nur auf dem Umwege über die gechlorten Purine möglich gewesen. Der erste erfolgreiche Schritt in dieser Richtung geschah bei der 9-Methylharnsäure, welche bei erschöpfender Behandlung mit Chlorphosphor in das 9-Methyltrichlorpurin übergeht. Der Uebergang ist der Verwandlung der Säureamide in die Imidchloride zu vergleichen. Geht man aus von der Structurformel der 9-Methylharnsäure, so resultirt für das 9-Methyltrichlorpurin die Formel I. In der gleichen Art entsteht aus der 7-Methylharnsäure das isomere, der Formel II entsprechende 7-Methyltrichlorpurin:

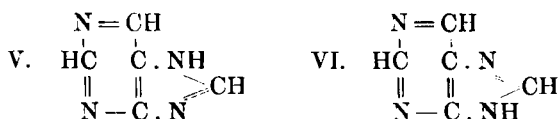


Dieselbe Art von Isomerie ist vorhanden bei den aus den Trichloriden durch Reduction erhaltenen Methylpurinen, wie die folgenden Formeln zeigen:



<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 557.

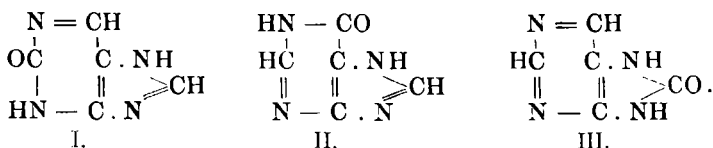
Daraus folgt, dass man bei dem der Harnsäure entsprechenden, freien Purin die Wahl zwischen den beiden Formeln



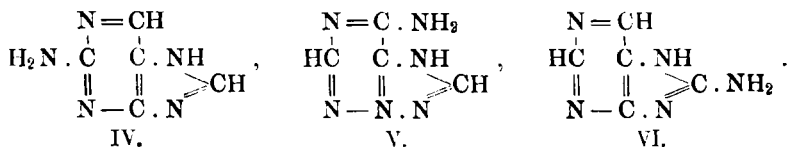
hat, und dasselbe gilt selbstverständlich für das Trichlorpurin. Diese beiden Formeln bieten offenbar einen neuen Fall von Tautomerie, welcher an diejenige der Amidine erinnert. Dasselbe wiederholt sich bei den übrigen Purinderivaten, bei welchen der Imidazolring keinen Sauerstoff enthält. Es gehören dahin das Xanthin, Hypoxanthin, Adenin, Theophyllin usw., und ich habe in mehreren Fällen die beiden isomeren Methylproducte, z. B. 2 Methyladenine und 2 Methylhypoxanthine, darstellen können, wo die Wasserstoffverbindung nur in einer Form bekannt ist. Aus Gründen der Bequemlichkeit will ich für das freie Purin in Zukunft nur die obige Formel V benutzen und demselben Grundsatz in allen ähnlichen Fällen folgen.

#### Structur der Monoxypurine.

Monoxypurine, welche den Sauerstoff ähnlich gebunden enthalten, wie die Harnsäure, lässt die Theorie in folgenden drei Formen voraussehen:



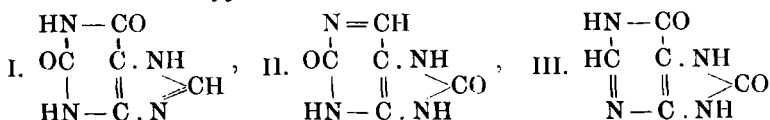
Dass man an Stelle derselben auch die entsprechenden Lactimformeln setzen könnte, bedarf keiner weiteren Erörterung. Bekannt sind die Formen II und III, während Methylderivate von allen drei Formen gewonnen wurden. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Monoaminopurinen, wo ich aber aus später zu erörternden Gründen folgende Formeln vorziehe:



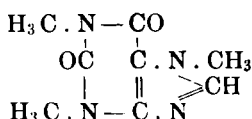
Bekannt sind die Form V (Adenin) und Methylderivate von allen dreien.

### Structur der Dioxypurine.

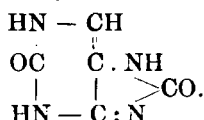
Bei den Dioxypurinen sind ebenfalls drei Isomere möglich:



Davon sind I und III dargestellt, und Methylderivate kennt man von allen drei Formen. Eine besondere Betrachtung verdient die Einreihung der Xanthine in diese Gruppe, weil die Aufklärung ihrer Constitution die meisten Schwierigkeiten gemacht hat. Zwar hatte Medicus<sup>1)</sup> vor meinen Untersuchungen für das Xanthin die jetzt von mir angenommene Formel I des 2.6-Dioxypurins aufgestellt und dem Caffein die entsprechende Structur:



zugeschrieben. Aber die einzigen Thatsachen, welche eine Verwandtschaft des Caffeins mit der Harnsäure damals bekundeten, waren die Bildung der Amalinsäure und die Spaltung in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Sarkosin. Dazu traten später allerdings noch die von mir beobachtete Spaltung des Caffeins in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff, die analoge Zerlegung des Xanthins in Alloxan und Harnstoff, die Ueberführung des Xanthins durch Methylierung in Theobromin und Caffein und endlich der Nachweis einer doppelten Bindung im Caffein bezw. Hydroxycaffein durch die Ueberführung in Diäthoxyhydroxycaffein. Aber der von mir ausgeführte Abbau des Letzteren zu Apo- und Hypo-Caffein, Caffursäure u. s. w., wie ferner die Verschiedenheit desselben von der  $\alpha$ -Trimethylharnsäure, zumal im Verhalten bei der Alkylierung, führten mich zu der Anschauung, dass in den Xanthinen der Kohlenstoffstickstoffkern eine andere Structur als in der Harnsäure besitze, und ich gab dieser Ueberzeugung, welche mir durch die Thatsachen aufgezwungen war, Ausdruck durch die Aufstellung folgender Xanthinformel<sup>2)</sup>:



Erst durch die Synthese der Xanthine und namentlich durch die Erkenntniss, dass das Hydroxycaffein eine Trimethylharnsäure sei,

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 175, 230.

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 215, 313 (1882).



wurde ich dann veranlasst, meine Formeln aufzugeben und diejenigen von Medicus anzunehmen<sup>1)</sup>).

Die Arbeit, welche nöthig war, um zu dieser Erkenntniss zu gelangen, darf ich ohne Uebertreibung aussergewöhnlich gross nennen, und ich halte mich deshalb für berechtigt, gerade an diesem Beispiel den Werth vorzeitiger, structurchemischer Speculationen zu besprechen. Dass unter den zahlreichen Formeln, welche für wichtige natürliche Verbindungen im Laufe der Zeit aufgestellt werden, eine schliesslich als richtig erkannt wird, ist nicht gerade selten, und in der Geschichte unserer Wissenschaft pflegt man häufig einer solchen, zufällig richtigen Prognose ein übertriebenes Gewicht beizulegen, während ein Missgriff in der Wahl der Formel ihrem Autor kaum jemals zum Vorwurf gemacht wird. Die Neigung, zu speculiren auf Gebieten, wo die Thatsachen nicht ausreichen, wird dadurch in bedauernswerther Weise gefördert und manchem experimentellen Problem ein Theil von seinem Reize genommen. Man braucht nur die neuere Geschichte der Terpengruppe zu studiren, um sich von der Wahrheit des Gesagten zu überzeugen. So wenig man dem einzelnen Forscher es versagen wird, seinen experimentellen Resultaten durch Aufstellung von Formeln einen theoretischen Ausdruck zu geben, so gering ist doch andererseits der Nutzen, welchen die Wissenschaft von der einen oder anderen Structurformel, wenn sie nicht gerade eine besonders scharfsinnige Interpretation der Thatsachen darstellt, erfährt. Im vorliegenden Falle kann ich z. B. die Erklärung abgeben, dass die Formeln von Medicus, obschon sie richtig waren, mir bei der ganzen Untersuchung keine einzige, bestimmte, experimentelle Anregung gebracht haben, dass vielmehr alle entscheidenden Thatsachen entweder auf dem Wege der empirischen Beobachtung, oder in directer Anknüpfung an ältere experimentelle Angaben gefunden wurden.

### Synthetische Methoden.

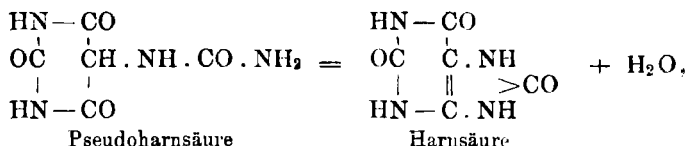
Für den synthetischen Ausbau der Puringruppe haben vorzüglich 5 Methoden gedient, erstens die Bereitung der Harnsäure und ihrer Methyl-derivate aus den Pseudoharnsäuren, zweitens die Methylierung der Harnsäure und der Xanthine, drittens die Verwandlung der Harnsäure und der Dioxypurine in Chloride durch Einwirkung von Chlorphosphor, viertens die Ueberführung der Chlorverbindungen in Oxy-, Thio- und Amino-Derivate und fünftens die Reduction der Chlorpurine durch Jodwasserstoff oder Zinkstaub. Die mannigfaltige Anwendbarkeit derselben ist aus der folgenden Zusammenstellung der Resultate ersichtlich.

---

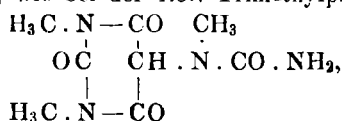
<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 549 (1897).

### Synthese der Harnsäure aus Pseudoharnsäure.

Diese schon früher öfters vergeblich versuchte Reaction, welche durch folgendes Schema dargestellt wird:

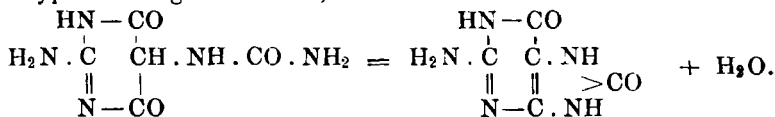


wurde zuerst von L. Ach und mir<sup>1)</sup> durch Schmelzen mit Oxalsäure ausgeführt, und etwas später habe ich<sup>2)</sup> ein viel bequemerer Verfahren in der Anwendung der Mineralsäuren gefunden. Es genügt, in Salzsäure zu lösen und einige Zeit zu kochen. Bei der Pseudoharnsäure selbst ist hierzu allerdings eine sehr grosse Menge des Lösungsmittels erforderlich, aber bei den Methylderivaten fällt diese Schwierigkeit fort, sodass die Operation dort sehr einfach wird. Ja in einzelnen Fällen, wie bei der 1.3.7-Trimethylpseudoharnsäure:



erfolgt die Wasserabspaltung und Verwandlung in Trimethylharnsäure (Hydroxycaffeïn) schon bei Abwesenheit von Mineralsäuren durch blosses Erhitzen der wässrigen Lösung.

Die Fruchtbarkeit der Methode wurde noch erhöht durch die Beobachtung, dass methylierte Pseudoharnsäuren sich nicht allein durch Combination von Monomethyl- oder Dimethyl-Alloxan mit Ammoniak, sondern auch mit Methylamin bereiten lassen. Das Verfahren hat ferner den besonderen Vorzug, Methylharnsäuren von bekannter Constitution und in der Regel gleich in reinem Zustand zu liefern. Dass endlich diese Synthese eine neue Stütze für die Structurformel der Harnsäure ist, bedarf keiner weiteren Erörterung. Gewonnen wurden auf diesem Wege folgende Methylharnsäuren: 1-Methyl-<sup>3)</sup>, 7-Methyl-, 1.3-Dimethyl-, 1.7-Dimethyl-<sup>3)</sup> und 1.3.7-Trimethyl-Harnsäure, ferner die 1.3-Diäthylharnsäure<sup>4)</sup>. Das Verfahren zeigt sich endlich auch brauchbar bei der Imidopseudoharnsäure, welche so in 2-Amino-6.8-dioxypurin übergeführt wird<sup>5)</sup>:



<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 2473.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 559.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 3089.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 1814.

<sup>5)</sup> u. a. O.

### Alkylierung der Oxypurine.

Die erste Angabe über Aethylierung der Harnsäure stammt von Drygin her, welcher trocknes, harnsaures Blei mit Jodäthyl behandelte und dabei eine Diäthyl- und eine Triäthyl-Verbindung erhalten haben will. Eine Controlle seiner dürftigen Beobachtungen scheint mir sehr nothwendig, ist aber bisher nicht ausgeführt worden. Viel sorgfältiger studirt wurde die Methylierung der Harnsäure auf trockenem Wege von Hill und Mabery<sup>1)</sup>. Durch Erhitzen von harnsaurem Blei mit Jodmethyl erhielten sie, je nachdem das saure oder das neutrale Salz verwendet wurde, die erste Monomethyl- (jetzt 3-Methyl-) harnsäure und die erste Dimethylverbindung (jetzt 3.9-Dimethylharnsäure). Da die Reaction im geschlossenen Gefässe unter Druck ausgeführt werden muss und eine spätere Ausfällung des Bleis erfordert, so ist sie in der Ausführung sehr unbequem, und sie bleibt es auch noch bei der kleinen Modification, welche ich<sup>2)</sup> zuerst angewandt habe und welche darin besteht, das basisch-harnsaure Blei mit Jodmethyl nicht bei 160°, sondern bei Wasserbadtemperatur zu behandeln.

Ausserordentlich viel leichter in der Ausführung und ergiebiger in den Resultaten ist die von mir aufgefundene Methylierung auf nassem Wege. Sie besteht darin, eine alkalische Lösung der Harnsäure mit Jodmethyl zu schütteln. Soweit die bisherigen Beobachtungen reichen<sup>3)</sup>, erhält man dabei je nach der Menge des angewandten Alkalis und des Jodmethyls, wenn die Reaction bei höherer Temperatur verläuft, die 3-Methyl- und 9-Methyl-Harnsäure, die 3.9-Dimethyl-, 1.3-Dimethyl- und 7.9-Dimethyl-Verbindung, die 3.7.9-Trimethylharnsäure und schliesslich als Endproduct die Tetramethylharnsäure. Bei niedriger Temperatur endlich entsteht auf diesem Wege auch, neben anderen Producten, die 1.3.7-Trimethylharnsäure (Hydroxycaffein). Das Verfahren lässt sich selbstverständlich auch bei den verschiedenen Methylharnsäuren wiederholen und kann endlich dazu benutzt werden, um Harnsäuren mit verschiedenen Alkylen darzustellen, unter denen eine Methylbenzyl- und eine Dimethylbenzyl-Harnsäure angeführt werden können.

Die Methylierung der Xanthine wurde zuerst von Strecker auf trockenem Wege bewerkstelligt. Durch Erhitzen von Theobrominsilber mit Jodmethyl erhielt er das Caffein und bewies so die Homologie der beiden Basen<sup>4)</sup>. Derselbe Versuch, mit Xanthinsilber aus-

<sup>1)</sup> Amer. chem. Journ. 2, 305; diese Berichte 9, 370.

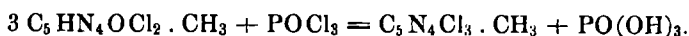
<sup>2)</sup> Diese Berichte 17, 330.

<sup>3)</sup> Um die Ausarbeitung des Verfahrens hat Hr. Friedrich Ach sich besondere Verdienste erworben.

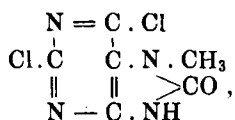
<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 118, 170.



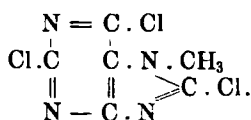
Beim stärkeren Erhitzen mit dem Gemisch von Oxychlorid und Pentachlorid geht dasselbe über in das 9-Methyltrichlorpurin. Besser gelingt diese Verwandlung durch Erhitzen mit Oxychlorid allein<sup>1)</sup>:



Unter ähnlichen Bedingungen verwandelt sich die 7-Methylharnsäure<sup>2)</sup> in die beiden Producte:



7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin.

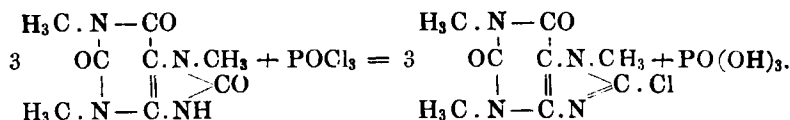


7-Methyltrichlorpurin.

Um bei der Harnsäure selbst dieses Resultat zu erzielen, war eine Abänderung der experimentellen Bedingungen nothwendig. Das Phosphorpentachlorid bewirkt hier einen complicirten Verlauf der Reaction, und die Unlöslichkeit der Säure erschwert den Angriff des Reagens. Das war der Grund der anfänglichen Misserfolge<sup>3)</sup>. Behandelt man dagegen harnsaurer Kalium mit Phosphoroxychlorid bei 160—170°, so entsteht in reichlicher Ausbeute das 8-Oxy-2.6-dichlorpurin<sup>4)</sup>. Um seine Umwandlung in das Trichlorpurin zu erreichen, ist weiteres Erhitzen mit Oxychlorid auf 160° erforderlich, und wegen der geringen Löslichkeit des Materials muss die Menge des Oxychlorids sehr gross sein und die Masse recht häufig geschüttelt werden<sup>5)</sup>.

Wesentlich anders verläuft die Wirkung des Chlorphosphors bei den im Alloxankern alkylirten Harnsäuren und hängt auch hier wieder ab von der Anzahl und der Stellung der Methylene.

Die älteste Beobachtung dieser Art betrifft das Hydroxycapfein (1.3.7-Trimethylharnsäure)<sup>6)</sup>. Es wird durch Kochen mit Oxychlorid und Pentachlorid, oder auch durch Oxychlorid allein, nahezu quantitativ in Chlorcapfein verwandelt:



Die Sauerstoffatome 2 und 6, welche in den vorbergehenden Fällen zuerst entfernt werden, sind also hier durch das Fehlen des Wasserstoffs und die Anwesenheit der Methylgruppen vor dem Angriff des Chlorphosphors geschützt.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 2568.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 32, 271.

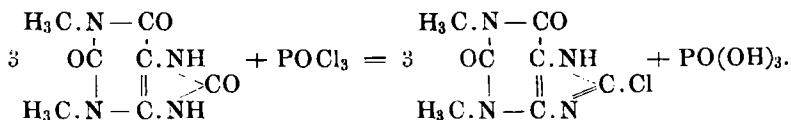
<sup>3)</sup> Diese Berichte 17, 329.

<sup>4)</sup> E. Fischer und L. Ach, diese Berichte 30, 2208.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 2220.

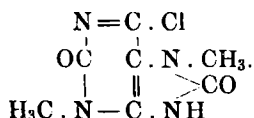
<sup>6)</sup> Ann. d. Chem. 215, 271.

Dieselbe Erfahrung wurde gemacht bei der 1.3-Dimethylharnsäure, welche durch Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid bei 140–150° ziemlich glatt in Chlorthephyllin verwandelt wird<sup>1)</sup>:



Der gleiche Verlauf der Reaction wurde später erreicht durch Benutzung von Oxychlorid allein bei der 3-Methylharnsäure<sup>2)</sup>, der 3.7-Dimethylharnsäure<sup>2)</sup> und der 1.7-Dimethylharnsäure<sup>3)</sup>, welche dabei auch nur das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom verlieren und in 3-Methylchlorxanthin bezw. Chlorthobromin (3.7-Dimethylchlorxanthin) und Chlorparaxanthin (1.7-Dimethylchlorxanthin) übergehen.

Wie geringe Veränderungen der Bedingungen das Resultat beeinflussen können, zeigt am besten die 3.7-Dimethylharnsäure. Denn wird dieselbe nicht mit Phosphoroxychlorid allein, sondern unter Zusatz von Pentachlorid auf 140° erwärmt, so tritt das Chlor an die Stelle 6, und es resultirt, statt des Chlorthobromins, das isomere 3.7-Dimethyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin<sup>4)</sup>:



Steigert man aber bei dieser Reaction die Temperatur auf 170° und verwendet überschüssiges Pentachlorid, so werden auch die beiden anderen Sauerstoffatome sammt einem Methyl abgespalten, und es resultirt 7-Methyltrichlorpurin<sup>4)</sup>.

Eine ähnliche Ablösung von Methyl wurde noch bei drei anderen Methylharnsäuren beobachtet. Die 3.7.9-Trimethylverbindung wird durch Oxychlorid und Pentachlorid schon bei 145–150° in 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin<sup>5)</sup> verwandelt, unter ähnlichen Bedingungen entsteht aus 3.9-Dimethylharnsäure das 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin<sup>6)</sup>, und die Tetramethylharnsäure giebt beim Erhitzen mit Oxychlorid auf 160° Chlorcaffein<sup>7)</sup>.

Bei den Xanthenen ist die Eliminirung des Sauerstoffs durch Chlorphosphor schwieriger auszuführen. So sind bisher die Versuche

<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 3138.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 1980.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 2622.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 28, 2481; 30, 1839.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 28, 2494.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 32, 270.

<sup>7)</sup> Diese Berichte 30, 3010.



beute an Hydroxycaffein bei der Einwirkung von wässrigem Alkali auf Chlor- oder Brom-Caffein<sup>1)</sup>).

Viel bessere Resultate liefert in diesen Fällen das alkoholische Alkali. Seine Einwirkung erfolgt im Allgemeinen bei niedriger Temperatur und führt zur Bildung von Alkyloxyderivaten, während die hydrolytische Spaltung des Purinkerns zurücktritt. Beispiele dieser Art hat man beim Chlor- oder Brom-Caffein<sup>2)</sup> und bei den beiden Methyltrichlorpurinen, welche leicht in Dialkyloxyderivate<sup>3)</sup> verwandelt werden können.

Die sauren Halogenpurine sind im Allgemeinen gegen Alkali beständiger<sup>4)</sup>, besonders was die hydrolytische Aufspaltung des Purinkerns betrifft; aber auch die Ablösung des Halogens erfolgt hier viel langsamer. So kann man Bromtheobromin erst durch vielständiges Erwärmen mit Alkali in 3.7-Dimethylharnsäure umwandeln, dafür ist aber die Ausbeute recht befriedigend<sup>5)</sup>. Auch beim sauren Trichlorpurin geht die Umwandlung in 6-Oxydichlorpurin durch Erhitzen mit wässrigem Alkali recht glatt von Statten<sup>6)</sup>. Andererseits lässt die Methode beim Bromxanthin gänzlich im Stich, und ebenso bietet die Ablösung des in Stellung 2 befindlichen Halogens durch wässriges Alkali öfters grosse Schwierigkeiten. Manchmal gelangt man auch hier mit alkoholischem Alkali weiter, wie die Verwandlung des Trichlorpurins in 2.6-Diäthoxy-8-chlorpurin beweist<sup>6)</sup>.

Noch radicaler als Alkali wirkt concentrirte Salzsäure bei höherer Temperatur. Bei 125—130° bewirkt sie in den allermeisten Fällen die vollständige Ablösung des Halogens und seinen Ersatz durch Hydroxyl. Als typisches Beispiel führe ich an die Verwandlung des Trichlorpurins<sup>7)</sup> und seiner beiden Methylderivate in Harnsäure bzw. Methylharnsäure<sup>8)</sup>. In diesen Fällen wird zuerst das in Stellung 8 befindliche Halogen und dann erst die beiden andern abgelöst. Um so auffallender ist es, dass bei den Dioxychlorpurinen das Halogen in der Stellung 8 in der Regel am festesten haftet. So ist das Chlorcaffein gegen Salzsäure auch bei 130° beständig<sup>9)</sup>, während die isomeren 6.8-Dioxy-2-chlorpurine<sup>10)</sup> und die 2.8-Dioxy-6-chlorpurine gerade beim Erhitzen mit Salzsäure das Chlor recht leicht verlieren. Noch leichter werden die Jodpurine durch Salzsäure zersetzt, wie die Verwandlung des 2.6-Dijodpurin in Xanthin bei 100° beweist<sup>11)</sup>.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 2485.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 1846.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 28, 2480.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 2223 u. 2211.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 3011.

<sup>11)</sup> Diese Berichte 31, 2562.

<sup>7)</sup> Ann. d. Chem. 215, 266.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 3266.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 30, 2227.

<sup>8)</sup> Diese Berichte 28, 2492.

<sup>10)</sup> Diese Berichte 32, 250.



Aehnlich den Alkalien wirkt eine wässrige Lösung von Kaliumhydrosulfid unter Bildung von Thiokörpern, nur erfolgt diese Reaction leichter. So wird das Trichlorpurin durch überschüssiges Kaliumhydrosulfid schon bei  $100^{\circ}$  in Trithiopurin verwandelt, und ebenso entsteht aus dem Bromxanthin bei  $120^{\circ}$  das 2.6-Dioxy-8-thiopurin, während der Uebergang in Harnsäure durch Alkali nicht bewerkstelligt werden konnte<sup>1)</sup>.

Ammoniak wirkt bei höherer Temperatur auf die Chlorpurine allgemein unter Bildung von Aminoderivaten, und bei Anwendung von alkoholischer Lösung ist bis  $150^{\circ}$  eine hydrolytische Aufspaltung des Purinkerns kaum zu befürchten. Auch bei wässrigem Ammoniak, welches etwas stärker wirkt, als die alkoholische Lösung, findet diese Zerstörung des Kerns in den meisten Fällen nur in untergeordnetem Maasse statt. In Folge dessen lassen sich auch Diaminopurine auf diesem Wege gewinnen. Dagegen ist bisher kein Triaminoderivat erhalten worden. Da die Aminogruppe häufig durch salpetrige Säure recht glatt gegen Hydroxyl ausgetauscht werden kann, so habe ich diesen Umweg wiederholt für die Darstellung von Oxypurinen aus den Halogenverbindungen benutzt.

Diese Bemerkungen werden zur allgemeinen Orientirung genügen, selbstverständlich aber entbinden sie nicht von der Nothwendigkeit, in jedem einzelnen neuen Falle den besten Weg durch empirische Beobachtung aufzusuchen.

### Die Reduction der halogenhaltigen Purine

zu den entsprechenden Wasserstoffverbindungen lässt sich in der Regel am bequemsten mit rauchendem Jodwasserstoff unter Zusatz von Jodphosphonium ausführen. Das Verfahren wurde zuerst bei dem 9-Methyl- und dem 7.9-Dimethyl-8-Oxy-2.6-dichlorpurin<sup>2)</sup> angewandt und hat bisher bei allen Purinen, welche ausser dem Halogen noch Sauerstoff, Schwefel oder die Aminogruppe enthalten, gute Dienste gethan. Nur in einem Falle, bei dem 2-Amino-8-oxy-6-chlorpurin, blieb die Wirkung bei Temperaturen bis zu  $100^{\circ}$  bei der Bildung des entsprechenden Jodkörpers, 2-Amino-8-oxy-6-jodpurin stehen, und bei höherer Temperatur trat eine complicirtere Spaltung des Moleküls ein<sup>3)</sup>.

Viel weniger einfach gestaltet sich die Wirkung des Jodwasserstoffs bei den sauerstofffreien Chlorpurinen. So wird das Trichlorpurin von rauchendem Jodwasserstoff und Jodphosphonium schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Abspaltung von einem Kohlenstoff in Hydurinphosphorsäure<sup>4)</sup> verwandelt. Dagegen gelang es bei dem 7-Methyl-2.6-dichlorpurin, durch Reduction mit Jodwasserstoff bei ge-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 431.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 17, 332.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 2621.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 2546.

wöhnlicher Temperatur in kleiner Menge das 7-Methylpurin<sup>1)</sup> zu gewinnen. Aber die Ausbeute war so gering, dass das Verfahren nur geringen Werth hat. Die Reduction dieser Körper zu den Wasserstoffverbindungen musste deshalb auf umständlichere Weise ausgeführt werden.

Den Weg dazu bot die Beobachtung, dass der concentrirte Jodwasserstoff bei 0° Jodpurine erzeugt, welche nachträglich durch Kochen mit Zinkstaub und Wasser reducirt werden können. So entsteht aus dem Trichlorpurin durch Jodwasserstoff bei 0° ein Dijodpurin, und aus dem 7-Methyldichlorpurin unter denselben Bedingungen eine Monojodverbindung, welche beide durch Zinkstaub recht glatt in Purin bezw. 7-Methylpurin verwandelt werden können<sup>2)</sup>.

Eine partielle Reduction lässt sich bei den Chlorpurinen auch durch Zinkstaub und Wasser erreichen. So werden 7-Methyldichlorpurin und das 7-Methyltrichlorpurin dadurch in 7-Methyl-2-chlorpurin übergeführt, und ganz die gleiche Veränderung erfährt auch das 9-Methyltrichlorpurin. Das aus dem letzteren entstehende Monochlorproduct konnte dann durch Behandlung mit Jodwasserstoff bei 0° in die entsprechende Jodverbindung und diese wieder durch Kochen mit Wasser und Zinkstaub in 9-Methylpurin übergeführt werden<sup>1)</sup>. In einigen Fällen empfiehlt es sich auch, die reducirende Wirkung des Zinkstaubes noch durch Zusatz von Ammoniak zu erhöhen.

Ich habe diese Beobachtungen im Einzelnen angeführt, weil sie zeigen, wie verschiedenartige Resultate durch scheinbar recht unbedeutende Variationen der Bedingungen erzielt werden.

## Ueberblick über die Gewinnung und die Structur der einzelnen Purinkörper.

Um zu zeigen, wie weit der Ausbau der Puringruppe mit Hilfe der zuvor geschilderten Methoden bisher geführt wurde, scheint mir eine Einzelbesprechung der wichtigeren Verbindungen nöthig zu sein, um dabei gleichzeitig die manchmal etwas verwickelten Schlüsse nochmals darzulegen, welche zur Aufstellung der Structurformeln geführt haben. Ich folge dabei einer systematischen Anordnung, welche nach dem Vorhergegangenen ohne Weiteres verständlich ist, und beginne mit den Oxypurinen, an deren Spitze ich die

### *Trioxypurine oder Harnsäuren*

stelle.

Von der Harnsäure selbst ist zuvor die Structur ausführlich genug besprochen worden. Dasselbe gilt für die neue Synthese aus der Pseudoharnsäure und ihre Ueberführung in Trichlorpurin durch

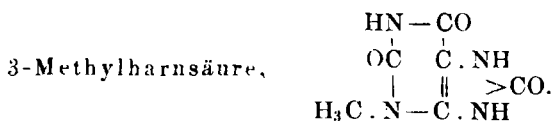
<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 2550.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 2550.

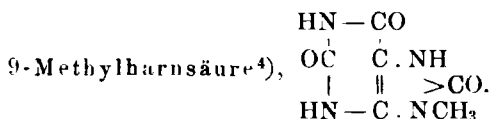
Behandlung mit Phosphoroxchlorid. Ungleich zahlreicher sind meine Beobachtungen bei ihren Methylderivaten.

*Monomethylharnsäuren*

kennt man bis jetzt fünf, von welchen vier genau untersucht sind. Nach dem Datum der Entdeckung ordnen sie sich in folgende Reihe:



Sie wurde von Hill und Mabery bei der Einwirkung von Jodmethyl auf saures harnsaures Blei aufgefunden. Viel bequemer wird sie nach meiner Beobachtung auf nassem Wege durch Schütteln einer alkalischen Lösung von Harnsäure mit Jodmethyl bei 70–80° dargestellt<sup>1)</sup>. Am reinsten gewinnt man sie<sup>2)</sup> durch Erhitzen von 3-Methylchlorxanthin mit Salzsäure auf 125°. Aus der Spaltung in Monomethylalloxan und Harnstoff, welche von Hill und Mabery festgestellt wurde, ist zu folgern, dass sie das Methyl im Alloxankern enthält. Der Beweis, dass dasselbe in Stellung 3 sich befindet, wurde von F. Ach und mir<sup>3)</sup> durch ihre Verwandlung in Methylchlorxanthin und Chlortheobromin erbracht. Denn für das Theobromin selbst ist, wie später erörtert wird, die Stellung der Methyle 3.7 ermittelt.



Sie wurde von mir zuerst aus 9-Methyltrichlorpurin und dann aus dem 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin durch Erhitzen mit starker Salzsäure dargestellt. Sie entsteht ferner direct bei der Methylierung der Harnsäure, sowohl auf trockenem Wege mit Hülfe des Bleisalztes, wie auf nassem Wege bei Anwendung von harnsaurem Alkali, allerdings in untergeordneter Menge. Sie unterscheidet sich von der 3-Methylharnsäure äusserlich durch die viel geringere Löslichkeit in heissem Wasser und durch die grössere Beständigkeit des Ammoniaksalzes. Ihre Spaltung in Alloxan und Monomethylharnstoff beweist, dass das Methyl im Imidazolring steht. Da sie ferner beim Erhitzen mit Salzsäure in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Glycocoll

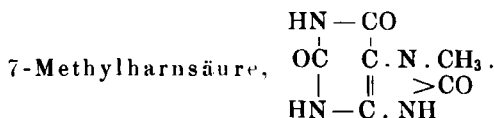
<sup>1)</sup> Chem. Centralblatt 1897, II, 157 u. 456.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 1984.

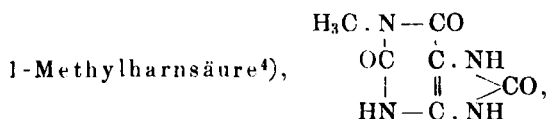
<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 1981.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 17, 332 u. 1777.

zerfällt, so ist sie offenbar die 9-Methylverbindung. Durch Phosphor-pentachlorid und Phosphoroxychlorid wird sie bei 130° in 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin verwandelt.



Sie wurde von mir zuerst aus dem 7-Methyltrichlorpurin<sup>1)</sup>, welches aus Theobromin entsteht, durch Erhitzen mit Salzsäure dargestellt. Ferner entsteht sie synthetisch aus der 7-Methylpseudoharnsäure<sup>2)</sup>. Von allen Monomethylharnsäuren ist sie am leichtesten in Wasser löslich. Bei weiterer Methylierung mit Hülfe des Bleisalzes verwandelt sie sich in die 3.7-Dimethylharnsäure<sup>3)</sup>. Ihre Structur folgt einerseits aus der Synthese, andererseits aus der Spaltung in Alloxan und Methylharnstoff bezw. in Kohlensäure, Ammoniak und Sarkosin.



wurde von H. Clemm und mir synthetisch aus Monomethylalloxan bezw. Monomethylpseudoharnsäure dargestellt. Charakteristisch ist das Magnesiumsalz. Aus der Synthese folgt, dass das Methyl im Alloxankern steht, und da sie total verschieden ist von der 3-Methylharnsäure, insbesondere auch gegen Phosphoroxychlorid sich ganz anders verhält, so ist die Stellung 1 für das Methyl sehr wahrscheinlich, obschon der directe Beweis dafür bisher nicht geführt wurde. Eine gewisse Stütze findet aber diese Formel auch in der sicher ermittelten Structur der 1.7-Dimethylharnsäure, welche ganz auf dem gleichen Wege gewonnen wurde.

Ein fünftes Isomere ist die von v. Loeben<sup>5)</sup> unter dem Namen  $\delta$ -Methylharnsäure beschriebene Verbindung, welche er aus Monomethylharnstoff durch die Synthese von Behrend gewann. Ein damit sehr wahrscheinlich identisches Product entsteht bei der Methylierung der Harnsäure auf nassem Wege. Nach dem Verhalten des letzteren gegen Phosphoroxychlorid, welches später von F. Ach und mir genauer beschrieben werden wird, enthält sie sehr wahrscheinlich das Methyl ebenfalls in der Stellung 3. Da sie aber von der obigen 3-Methylharnsäure verschieden ist, so besteht hier eine Isomerie,

<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 2492.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 563.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 564.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 3039.

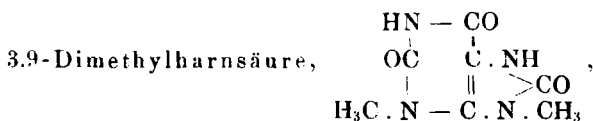
<sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 298, 181.

welche structurchemisch schwer zu erklären ist, und deren weiteres Studium deshalb ein erhöhtes Interesse bietet.

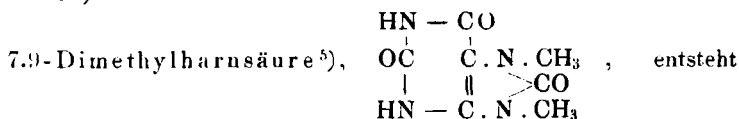
Endlich wurde noch eine Methylharnsäure von Horbaczewski<sup>1)</sup> durch Schmelzen von Sarkosin mit Harnstoff gewonnen. Aber seine dürftigen Angaben gestatten kein Urtheil über die Identität oder die Verschiedenheit des Productes mit den zuvor erwähnten Substanzen.

#### Dimethylharnsäuren

lässt die Theorie 6 structurisomere voraussehen, welche sämmtlich dargestellt sind. Die älteste darunter ist die



von Hill und Mabery<sup>2)</sup> beim Erhitzen von neutralem, harnsaurem Blei mit Jodmethyl zuerst erhalten. Sie entsteht ferner nach meiner Beobachtung bei der Methylierung der Harnsäure auf nassem Wege und lässt sich auch aus der 3-Methylharnsäure bereiten<sup>3)</sup>. Da sie nach den Beobachtungen der Entdecker in Monomethylalloxan und Monomethylharnstoff zerfällt und ferner bei der Spaltung durch Salzsäure Glycocoll liefert, so muss sie das zweite Methyl im Imidazolkern, und zwar in der Stellung 9 enthalten. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid und Pentachlorid auf 155° wird sie theilweise unter Abspaltung von einem Methyl in 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin verwandelt<sup>4)</sup>.



aus dem 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin durch Erhitzen mit Salzsäure auf 130° und wird durch Chlorphosphor in dieses Chlorid zurückverwandelt. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 170° zerfällt sie in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Sarkosin und enthält mithin ein Methyl in Stellung 7. Die Stellung des zweiten Methyls folgt aus den Beziehungen zum 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin. Zu demselben Schlusse führt das charakteristische Verhalten gegen Salpetersäure oder Chlorwasser, wobei sie in die sogenannte Oxy-β-dimethylharnsäure verwandelt wird, deren Spaltung durch Baryt den Beweis liefert, dass die beiden Methyle in einem Harnstoffrest ver-

<sup>1)</sup> Monatshefte f. Chem. 1885, 359.

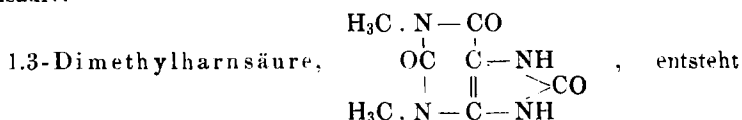
<sup>2)</sup> Americ. chem. Journ. 2, 305. Vgl. auch diese Berichte 17, 1777.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 32, 268.

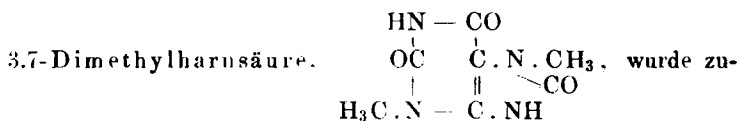
<sup>4)</sup> Diese Berichte 32, 270.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 17, 1780.

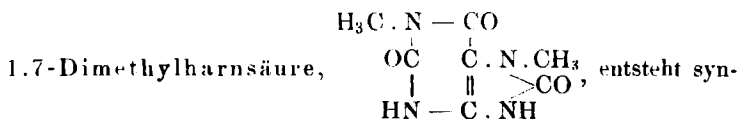
einigt sind. Bei weiterer Methylierung giebt sie die 3.7.9-Trimethylharnsäure.



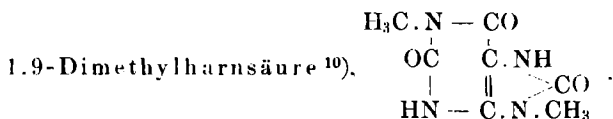
synthetisch aus dem Dimethylalloxan bzw. der 1.3-Dimethylpseudo-harnsäure<sup>1)</sup>, wodurch ihre Structur festgestellt ist. Sie bildet sich ferner bei der Methylierung der 1-Methylharnsäure auf nassem Wege und schmilzt gegen 410° unter Zersetzung<sup>2)</sup>. Durch Chlorphosphor wird sie in Chlorthetheophyllin verwandelt<sup>3)</sup>.



erst von mir aus dem Bromtheobromin durch Erwärmen mit Alkali dargestellt und ist auf diesem Wege auch jetzt noch am leichtesten zu bereiten<sup>4)</sup>. Synthetisch wurde sie zuerst durch Methylierung der 7-Methylharnsäure gewonnen<sup>5)</sup>. Durch Phosphoroxychlorid wird sie in Chlorthetheobromin<sup>6)</sup> und durch Pentachlorid in 3.7-Dimethyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin<sup>7)</sup> verwandelt. Ihre Structur folgt aus den Beziehungen zum Theobromin.



thetisch aus der 1.7-Dimethylpseudo-harnsäure<sup>8)</sup> und lässt sich durch Phosphoroxychlorid in Chlorparaxanthin<sup>9)</sup> verwandeln, wodurch ihre Structur bewiesen ist.



Als Ausgangsmaterial diene das 9-Methyl-6-8-dioxy-2-chlorpurin. Durch Combination mit Formaldehyd entsteht daraus eine Oxymethylverbindung, deren Kaliumsalz in wässriger Lösung mit Jodmethyl be-

<sup>1)</sup> Diese Berichte **28**, 2475 und **30**, 560.

<sup>2)</sup> Diese Berichte **30**, 3094.

<sup>4)</sup> Diese Berichte **28**, 2480.

<sup>6)</sup> Diese Berichte **31**, 1988.

<sup>8)</sup> Diese Berichte **30**, 3095.

<sup>10)</sup> E. Fischer und F. Ach, diese Berichte **32**, 250.

<sup>3)</sup> Diese Berichte **28**, 3138.

<sup>5)</sup> Diese Berichte **30**, 564.

<sup>7)</sup> Diese Berichte **28**, 2486.

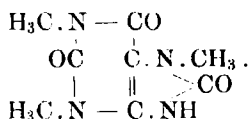
<sup>9)</sup> Diese Berichte **31**, 2622.

handelt, das 1.9-Dimethyl-7-oxymethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin liefert. Letzteres geht durch Abspaltung des Oxymethyls und des Chlors in 1.9-Dimethylharnsäure über.

*Trimethylharnsäuren.*

Die vier theoretisch möglichen Structurisomeren sind ebenfalls alle dargestellt. Die älteste davon ist die

1.3.7-Trimethylharnsäure oder Hydroxycaffeïn,



Dasselbe wurde zuerst von mir aus dem Caffeïn über die Brom- oder Chlor-Verbindung und das daraus durch alkoholisches Kali entstehende Aethoxycaffeïn dargestellt<sup>1)</sup>, aber erst 14 Jahre später als Abkömmling der Harnsäure durch Ueberführung in die Tetramethylverbindung erkannt<sup>2)</sup>. Es entsteht ferner aus der 1.3.7-Trimethylpseudoharnsäure<sup>3)</sup> durch blosses Kochen der wässrigen Lösung oder rascher durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren. Endlich lässt es sich durch directe Methylierung der Harnsäure bei 0° gewinnen<sup>4)</sup>. Durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid oder mit einem Gemisch von Oxychlorid und Pentachlorid wird es sehr glatt in Chlorcaffeïn<sup>5)</sup> übergeführt. Beachtenswerth ist sein Verhalten bei der Alkylierung. Behandelt man nämlich das Silbersalz mit Jodäthyl, so entsteht Aethoxycaffeïn<sup>5)</sup>. Ebenso resultirt bei Einwirkung von Jodmethyl Methoxycaffeïn; aber gleichzeitig bildet sich Tetramethylharnsäure. Wird endlich die wässrig-alkalische Lösung des Hydroxycaffeïns mit Jodmethyl unter Schütteln erwärmt, so bildet sich in überwiegender Menge Tetramethylharnsäure<sup>5)</sup>. Die Verhältnisse liegen also hier umgekehrt wie bei dem Isatin, wo bekanntlich die Methylierung des Silbersalzes vorzugsweise zur methyilirten Lactamform führt.

Bei dem Hydroxycaffeïn wurde zuerst der sichere Nachweis geliefert, dass die Xanthinkörper eine doppelte Bindung enthalten. Denn es verwandelt sich durch Behandlung seines unbeständigen

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 215, 268.

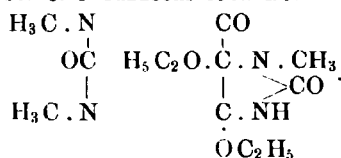
<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 569.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 567.

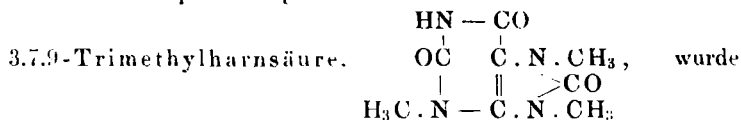
<sup>4)</sup> Nähere Mittheilungen über diese Bildung werden später von F. Ach und mir gemacht werden.

<sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 215, 271.

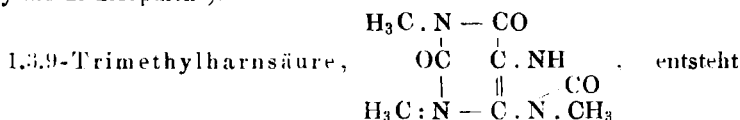
Bromadditionsproductes mit Alkohol in das Diäthoxyhydroxycafein<sup>1)</sup>, dem jetzt folgende Structur zuzuschreiben ist:



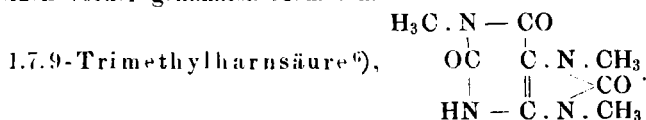
Die Spaltung des letzteren durch Salzsäure in Apo- und Hypo-Cafein werde ich später besprechen.



zuerst aus der 7.9-Dimethylverbindung durch Behandlung des Bleisalzes mit Jodmethyl gewonnen<sup>2)</sup>. Sie entsteht ferner aus der 3.7-Dimethylharnsäure<sup>3)</sup> nach dem gleichen Verfahren, wodurch ihre Structur festgestellt ist. Sie schmilzt nicht constant zwischen 370° und 380° unter Gasentwicklung und giebt ein beständiges Silbersalz, welches durch Erhitzen mit Jodmethyl Tetramethylharnsäure liefert. Beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid und Pentachlorid auf 145—150° verliert sie ein Methyl und 2 Sauerstoff, und es entsteht 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin<sup>4)</sup>.



aus der 1.3-Dimethylverbindung durch Methylierung mit Hülfe des Bleisalzes und zerfällt beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150° in Kohlensäure, Methylamin und Glycocol<sup>5)</sup>. Daraus folgt, dass das dritte Methyl die Stellung 9 hat. Sie reducirt beim Kochen die ammoniakalische Silberlösung und unterscheidet sich dadurch von den beiden vorher genannten Isomeren.



Aehnlich der 1.9-Dimethylharnsäure wird sie aus dem 9-Methyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin durch Methylierung und nachherige Abspaltung des Halogens mit heisser, starker Salzsäure gewonnen. Da das als Zwischenproduct resultirende Trimethyldioxychlorpurin bei der Re-

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. **215**, 273.

<sup>2)</sup> Diese Berichte **17**, 1782.

<sup>3)</sup> Diese Berichte **28**, 2484.

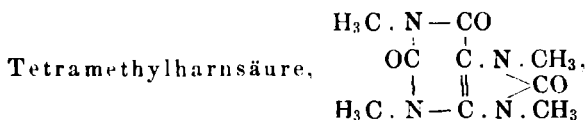
<sup>4)</sup> Diese Berichte **28**, 2494.

<sup>5)</sup> Diese Berichte **28**, 2478.

<sup>6)</sup> E. Fischer und F. Ach, diese Berichte **32**, 250.



duction das 1.7.9-Trimethyl-6.8-diooxypurin liefert, dessen Structur festgestellt ist, so gilt dasselbe für die Stellung der 3 Methylene in dieser Harnsäure.

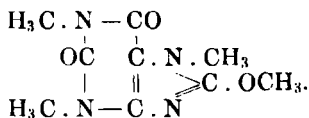


wurde von mir zuerst erhalten aus dem Silbersalz der 3.7.9-Trimethylverbindung<sup>1)</sup>, dann durch Methylierung in wässrig-alkalischer Lösung aus der Harnsäure<sup>2)</sup>, der 3-Monomethyl-, der 1.3.9-Trimethyl-<sup>3)</sup> und der 1.3.7-Trimethyl-Harnsäure<sup>4)</sup> und lässt sich voraussichtlich aus allen übrigen Methylharnsäuren durch erschöpfende Methylierung mit Jodmethyl in alkalischer Lösung gewinnen. Von dem isomeren Methoxycaffein unterscheidet sie sich durch die Beständigkeit gegen kochende Salzsäure. Dagegen wird sie von starker Salzsäure bei 170° vollständig zerstört und giebt dabei kein Ammoniak. Dadurch wurde zuerst der Beweis geliefert, dass in der Harnsäure vier Wasserstoffatome gegen Alkyl ausgetauscht werden können, so dass alles Alkyl an Stickstoff tritt<sup>1)</sup>.

Sie ist eine neutrale Verbindung und dem entsprechend ausserordentlich empfindlich gegen Alkali; ähnlich dem Caffein wird sie davon sehr rasch gespalten und zum Theil in das Tetramethylureidin verwandelt<sup>5)</sup>. Die Anhäufung des Methyls bedingt auch offenbar die grosse Löslichkeit in Wasser, wodurch sie sich von allen vorhergehenden Verbindungen unterscheidet. Merkwürdig ist ferner ihr Verhalten gegen Chlor in wässriger Lösung, wobei Allocaffein entsteht<sup>5)</sup>. Ein anderes Oxydationsproduct, die Oxytetramethylharnsäure, liefert sie bei der Behandlung ihrer Lösung in Chloroform mit gasförmigem Chlor<sup>5)</sup>. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 160° wird sie partiell unter Abspaltung von Methyl in Chlorcaffein verwandelt<sup>6)</sup>. Durch diese Reaction wurde der erste Uebergang von der Harnsäure zum Caffein bewerkstelligt.

Zu den Derivaten des Trioxypurins ist auch noch das mit der Tetramethylharnsäure isomere

Methoxycaffein oder 1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxy-8-methoxypurin zu zählen:



<sup>1)</sup> Diese Berichte 17, 1784.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 28, 2479.

<sup>3)</sup> Ebenda 30, 3009.

<sup>4)</sup> Chem. Centralblatt 1897, II, 157.

<sup>5)</sup> Ebenda 30, 569.

<sup>6)</sup> Ebenda 30, 3010.

Dasselbe entsteht aus dem Brom- oder Chlor-Caffëin durch Erwärmen mit methylalkoholischer Natronlauge<sup>1)</sup>, ferner aus dem Hydroxycaffëin durch Methylierung<sup>2)</sup> neben der isomeren Tetramethylharnsäure. Durch Erwärmen mit wässriger Salzsäure wird es sehr leicht in Hydroxycaffëin verwandelt. Genau ebenso verhält sich das Aethoxycaffëin<sup>3)</sup>.

### *Dioxypurine.*

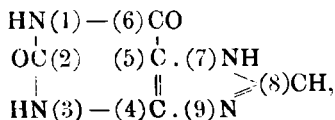
Die älteste Verbindung dieser Abtheilung ist das 2.6-Dioxypurin oder Xanthin. Seine Geschichte habe ich im Vorhergehenden ausführlich genug geschildert, ich beschränke mich deshalb hier auf die Zusammenstellung meiner eigenen Beobachtungen.

Durch Chlor in salzsaurer Lösung wird es analog der Harnsäure in Alloxan und Harnstoff gespalten<sup>4)</sup>. Beim Erhitzen seines Bleisalzes mit Jodmethyl entsteht Theobromin<sup>5)</sup>, durch Methylierung in wässrig-alkalischer Lösung kann es direct in Caffëin verwandelt werden<sup>6)</sup>. Synthetisch erhielt ich es aus Trichlorpurin auf zweierlei Weise, entweder durch Verwandlung des Trichlorids mit Natriumäthylat in das 2.6-Diäthoxy-8-chlorpurin, welches durch Jodwasserstoff in Xanthin übergeführt wird<sup>7)</sup>, oder durch Ueberführung des Trichlorids in Dijodpurin vermittels Jodwasserstoff bei 0° und nachträgliche Verwandlung dieses Dijodkörpers in Xanthin durch Erhitzen mit Salzsäure<sup>8)</sup>.

Für die Erkennung des Xanthins und insbesondere für seine Unterscheidung von Dioxypurinen ist nach meinen Erfahrungen die Verwandlung in Caffëinderivate am meisten geeignet, und ich habe deshalb als analytische Probe die Ueberführung in Bromxanthin, Bromcaffëin, Aethoxy- und Hydroxy-Caffëin empfohlen<sup>8)</sup>.

Praktisch dargestellt wird das Xanthin noch immer am besten nach der Methode von Strecker aus Guanin. Benutzt man dabei an Stelle der salpetersauren die von mir empfohlene schwefelsaure Lösung, so ist die Ausbeute recht gut und das Product nahezu rein<sup>9)</sup>.

Von der Structurformel des Xanthins:



lassen sich drei Monomethyl-, drei Dimethyl- und eine Trimethyl-Verbindung ableiten. Sie sind sämmtlich bekannt, vorausgesetzt, dass

<sup>1)</sup> Ebenda 17, 1785.

<sup>2)</sup> Ebenda 30, 569.

<sup>3)</sup> Ann. Chem. Pharm. 215, 266.

<sup>4)</sup> Liebig's Ann. Chem. 215, 310.

<sup>5)</sup> Ebenda 215, 311.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 31, 2563.

<sup>7)</sup> Ebenda 30, 2232.

<sup>8)</sup> Ebenda 31, 2562.

<sup>9)</sup> Ann. Chem. 215, 309.

das 1-Methylxanthin wirklich die von seinem Entdecker angenommene Structur besitzt.

*Monomethylxanthine.*

Am längsten bekannt ist das Heteroxanthin oder 7-Methylxanthin, welches von Salomon im menschlichen Harn entdeckt wurde. Die Aufklärung seiner Structur verdankt man Krüger und Salomon, welche es durch Methylierung in Caffein überführten und bei der Spaltung mit Salzsäure die Bildung von Sarkosin feststellten. Synthetisch habe ich es aus Theobromin gewonnen<sup>1)</sup>. Letzteres verwandelt sich beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 140° in 7-Methyl-2,6-dichlorpurin, welches beim Erhitzen mit Salzsäure auf 120° in Heteroxanthin übergeht.

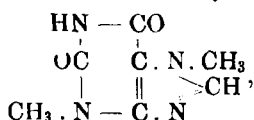
3-Methylxanthin<sup>2)</sup> wurde synthetisch von F. Ach und mir aus der 3-Methylharnsäure gewonnen. Dieselbe wird durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 130—140° in 3-Methylchlorxanthin übergeführt, welches sich mit Jodwasserstoff reduciren lässt. Seine Structur folgt einerseits aus den Beziehungen zur 3-Methylharnsäure und andererseits aus der Verwandlung in Theobromin durch Methylierung in alkalischer Lösung.

1-Methylxanthin<sup>3)</sup> ist von Krüger und Salomon im Harn gefunden worden. Seine Structur wurde aus der Verschiedenheit von den beiden anderen Monomethylxanthinen gefolgert. Der directe Beweis fehlt indessen bisher, ebenso die Synthese.

Unter den

*Dimethylxanthinen*

ist das Theobromin oder 3,7-Dimethylxanthin.



das älteste und zugleich das wichtigste. Seine Geschichte ist zuvor dargelegt. Die entscheidenden Daten für die Beurtheilung seiner Structur hat erst die Synthese aus der 3,7-Dimethylharnsäure geliefert<sup>4)</sup>. Letztere verliert nämlich beim Erhitzen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid das Sauerstoffatom 6, und das hierbei entstehende Chlorid wird durch Ammoniak in die entsprechende Amino-Verbindung, das 3,7-Dimethyl-6-amino-2,8-dioxypurin, verwandelt. Dessen Structur folgt aus der Spaltung mit Chlor, wobei kein Guanidin entsteht. Bei weiterer Behandlung mit Phosphoroxychlorid wird

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2400.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 1980.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 384.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 1839.

in dieser Aminoverbindung das in der Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht, und durch Reduction des so entstehenden Chlorids bildet sich dann das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurin, welches schliesslich durch salpetrige Säure in Theobromin verwandelt wird. Ich habe diese Schlussfolgerung wegen ihrer Wichtigkeit hier nochmals wiederholt, weil aus der Structur des Theobromins erst die Structur der 3,7-Dimethylharnsäure und der 3-Monomethylharnsäure gefolgert werden konnte.

Zwei andere, einfachere Synthesen des Theobromins sind später von F. Ach und mir beschrieben worden<sup>1)</sup>. Die eine beruht auf der Verwandlung der 3,7-Dimethylharnsäure in Chlorthobromin durch Kochen mit Phosphoroxychlorid, bei der anderen dient als Ausgangsmaterial die 3-Methylharnsäure. Diese wird zuerst in 3-Methylchlorxanthin und letzteres dann durch Methylierung in Chlorthobromin übergeführt. Da die 3-Methylharnsäure durch directe Methylierung der Harnsäure entsteht, so ist man jetzt auch im Stande, aus dieser durch verhältnissmässig einfache Operationen das Theobromin zu gewinnen.

Das Theobromin hat bei dem Ausbau der Puringruppe wiederholt als Ausgangsmaterial gedient. Seine Bromverbindung, welche ich vor vielen Jahren auffand<sup>2)</sup>, lieferte bei der Zersetzung mit Alkali zuerst die 3,7-Dimethylharnsäure<sup>3)</sup>. Besonders fruchtbar ist ferner seine Behandlung mit Chlorphosphor gewesen. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 140° verliert es beide Sauerstoffatome und ein Methyl und verwandelt sich in das 7-Methyl-2,6-dichlorpurin, mit dessen Hülfe die Synthese des Heteroxanthins und Paraxanthins und die Gewinnung zahlreicher anderer Purinderivate möglich wurde<sup>4)</sup>. Durch Erhitzen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid auf 160° wird es ferner in das 7-Methyltrichlorpurin<sup>5)</sup> verwandelt, welches auf diesem Wege entdeckt wurde, und dessen Metamorphosen zuerst die 7-Methylharnsäure und zahlreiche andere Producte geliefert haben. Merkwürdige Resultate hat endlich die Behandlung des Theobromins mit trockenem Chlor in Chloroformlösung gegeben. Es wird dabei nicht, wie das homologe Caffëin, in sein Chlorderivat verwandelt, sondern erfährt eine complicirte Zersetzung, welche zu einem neuen Abbau des Theobromins geführt hat<sup>6)</sup>.

### 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin

ist das erste Xanthinderivat, welches von L. Ach und mir synthetisch, und zwar aus der 1,3-Dimethylharnsäure, dargestellt wurde<sup>7)</sup>. Letz-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 1980.

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. 215, 305.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 28, 2480.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 2400.

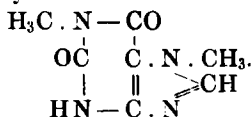
<sup>5)</sup> Diese Berichte 28, 2489.

<sup>6)</sup> E. Fischer und F. Frank, diese Berichte 30, 2604.

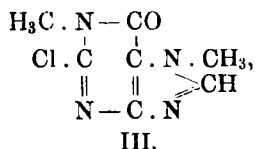
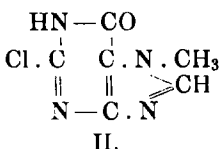
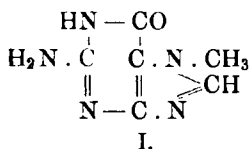
<sup>7)</sup> Diese Berichte 28, 3135.

tere wird durch Behandlung mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid in Chlorthephyllin verwandelt und dieses dann reducirt.

1.7-Dimethylxanthin oder Paraxanthin.



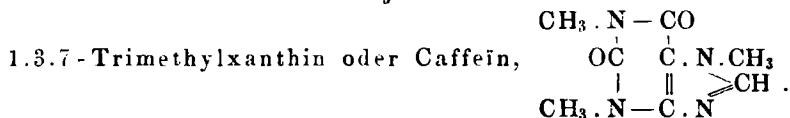
Durch Methylierung wird es in Caffein verwandelt<sup>1)</sup>. Die Stellung der beiden Methylgruppen folgt aus der ersten Synthese, welche ich mit Hilfe des aus dem Theobromin entstehenden 7-Methyl-2,6-dichlorpurins ausgeführt habe<sup>2)</sup>. Dieses verliert bei der Behandlung mit Alkali zunächst ein Chlor, und das dabei resultirende 7-Methyloxychlorpurin giebt mit Ammoniak ein 7-Methylaminooxypurin, welches bei der Oxydation mit Chlor eine reichliche Menge von Guanidin liefert und mithin die Structur I hat. Daraus folgt für das eben erwähnte 7-Methyloxychlorpurin die Structur II. Wird dieses nun methyliert, so entsteht eine Dimethylverbindung, welche nur die Structur III haben kann:



und da daraus durch Erhitzen mit Salzsäure Paraxanthin gewonnen wird, so müssen in diesem die Methylgruppen ebenfalls die Stellung 1 und 7 haben. Die Beweisführung ist ähnlich wie beim Theobromin, und wie man sieht, stehen die beiderseitigen Resultate im besten Einklang.

Eine zweite Synthese des Paraxanthins habe ich in Gemeinschaft mit H. Clemm beschrieben<sup>3)</sup>. Die 1,7-Dimethylharnsäure, welche selbst aus Monomethylalloxan aufgebaut werden kann, wird nämlich durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 135—140° in Chlorparaxanthin übergeführt, und letzteres lässt sich leicht zu Paraxanthin reduciren. Aus dieser Reaction ist dann umgekehrt die Structur der 1,7-Dimethylharnsäure gefolgert worden.

*Trimethylxanthine.*



Da die Geschichte, die Structur und die Spaltungen der Base an anderen Stellen dieser Abhandlung besprochen sind, so beschränke

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2409.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 2400.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 2622.

ich mich auf die Zusammenstellung der Synthesen. Die erste<sup>1)</sup>, von L. Ach und mir ausgeführte beruht auf der Verwandlung der 1.3-Dimethylharnsäure in Chlorthetheophyllin, welches bei der Methylierung Chlorcaffein liefert, dessen Reduction zu Caffein von mir schon früher ausgeführt war<sup>2)</sup>. Da die 1.3-Dimethylharnsäure selber aus Dimethylalloxan bezw. Dimethylmalonylharnstoff erhalten werden kann, so war damit die totale Synthese des Caffeins verwirklicht.

Die zweite Synthese, durch welche zuerst die Gewinnung der Base aus der Harnsäure ermöglicht wurde, wurde von mir ausgeführt durch Verwandlung der Tetramethylharnsäure in Chlorcaffein<sup>3)</sup>.

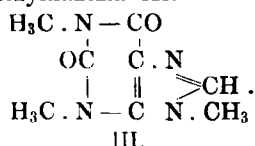
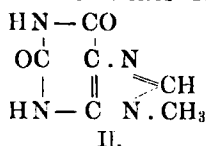
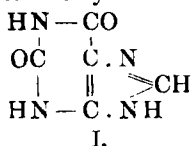
Eine dritte, totale Synthese führt über das Hydroxycaffein, welches aus dem Dimethylalloxan über die 1.3.7-Trimethylpseudoharnsäure gewonnen wurde<sup>4)</sup>.

Zwei weitere Synthesen, welche wiederum das Caffein mit der Harnsäure verbinden, wurden später von F. Ach und mir gefunden. Die eine führt über die 3-Methylharnsäure und das 3-Methylchlorxanthin zum Chlorcaffein<sup>5)</sup>, die zweite beruht auf der Verwandlung der Harnsäure in Hydroxycaffein durch directe Methylierung in wässrig-alkalischer Lösung bei niederer Temperatur.

Dazu kommt endlich noch die Bildung des Caffeins durch Methylierung des Xanthins und seiner Monomethyl- und Dimethyl-Derivate, welche selbst wieder synthetisch gewonnen sind.

Dass man dem Xanthin statt der bisher gebrauchten Lactamformel auch die Lactimformel zuschreiben kann, bedarf nach dem, was bei der Harnsäure gesagt ist, keiner weiteren Erörterung. Von dieser leiten sich dann die Alkyloxyderivate des Xanthins ab, zu welchen mehrere, von mir dargestellte, chlorhaltige Producte zu zählen sind. Ich erwähne hier von ihnen nur das 2.6-Diäthoxy-8-chlorpurin<sup>6)</sup>, welches für die erste Synthese des Xanthins gedient hat.

Endlich darf man erwarten, dass in dem Imidazolkern des Xanthins dieselbe Tautomerie statthat, welche ich bei dem Purin, dem Hypoxanthin und dem Adenin nachgewiesen habe. Mit anderen Worten, man wird Methylderivate des Xanthins erwarten dürfen, welche sich von der tautomeren Form I ableiten, z. B. ein viertes Monomethylxanthin II und ein zweites Trimethylxanthin III.



<sup>1)</sup> Diese Berichte 28, 3135.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 3010.

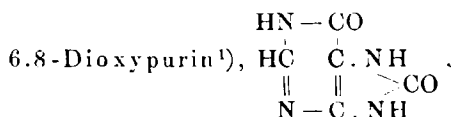
<sup>5)</sup> Diese Berichte 31, 1980.

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 215, 263.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 564.

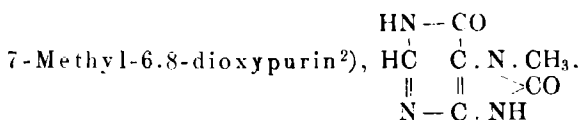
<sup>6)</sup> Diese Berichte 30, 2234.

Bekannt ist allerdings von diesen Producten bisher keines, aber ich zweifle nicht daran, dass ihre Darstellung gelingen wird.

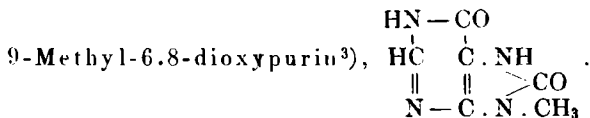


entsteht durch salpetrige Säure aus dem 6-Amino-8-oxypurin, welches letzteres durch Einwirkung von Ammoniak auf das 8-Oxy-2.6-dichlorpurin und nachträgliche Reduction des hierbei entstehenden Amino-oxychlorkörpers gewonnen wurde. Seine Structur ergibt sich aus den Beziehungen zu dem 6-Amino-8-oxypurin, welches seinerseits mit dem Adenin verknüpft werden konnte. Von dem isomeren Xanthin ist es leicht zu unterscheiden durch die grössere Löslichkeit in heissem Wasser, durch die grössere Krystallisationsfähigkeit, durch die Unbeständigkeit gegen warme Salpetersäure und endlich durch das Fehlen der Murexidreaction nach der Zerstörung mit Chlor in salzsaurer Lösung.

Methylderivate desselben sind fünf dargestellt.



entsteht aus dem 7-Methyltrichlorpurin, wenn man es durch gelindes Erwärmen mit alkoholischem Kali zuerst in das 7-Methyl-6.8-diäthoxy-2-chlorpurin überführt und dieses dann mit Jodwasserstoff behandelt. Seine Structur wurde durch Ueberführung in das gleich zu besprechende 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxy purin bewiesen.

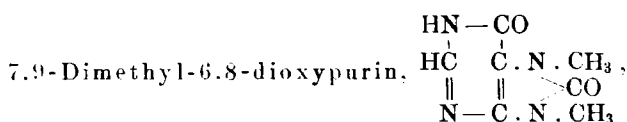


Das 9-Methyl-8-oxo-2.6-dichlorpurin giebt mit Ammoniak das 9-Methyl-8-oxo-6-amino-2-chlorpurin. Aus letzterem entsteht mit salpetriger Säure das 9-Methyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin, welches bei der Reduction mit Jodwasserstoff 9-Methyl-6.8-dioxy purin liefert.

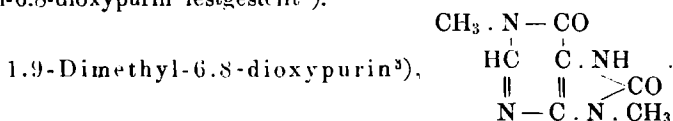
<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2218.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 1850.

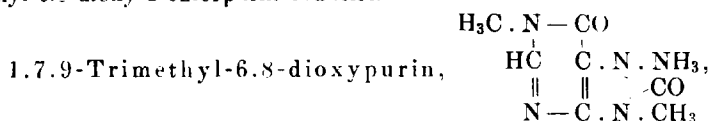
<sup>3)</sup> Diese Berichte 32, 253.



entsteht aus dem 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin durch Einführung einer Aethoxygruppe und nachträgliche Reduction mit Jodwasserstoff<sup>1)</sup>. Seine Structur wurde ebenfalls durch Verwandlung in das 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin festgestellt<sup>2)</sup>.

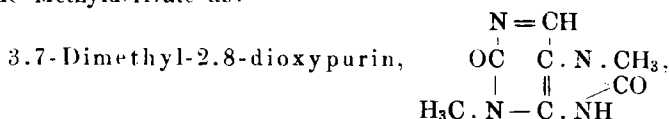


Das soeben erwähnte 9-Methyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin wird mit Formaldehyd verbunden, dann methyliert, jetzt durch Kochen mit Wasser der Formaldehyd wieder abgespalten und das so resultirende 1.9-Dimethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin reducirt.

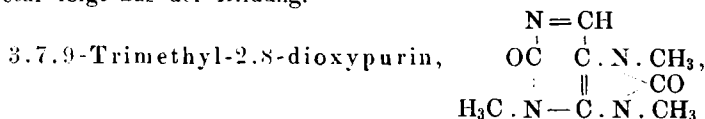


entsteht durch erschöpfende Methylierung sowohl aus 7-Methyl- und 7.9-Dimethyl-6.8-Dioxypurin<sup>2)</sup>, wie auch aus dem 6.8-Dioxypurin selbst<sup>4)</sup>, und ferner durch Reduction des 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurins<sup>5)</sup>.

Von dem noch unbekannten 2.8-Dioxypurin leiten sich folgende Methylderivate ab:



(früher  $\beta$ -Dioxydimethylpurin genannt), entsteht aus der 3.7-Dimethylharnsäure, wenn man durch Behandlung mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid zunächst das in Stellung 6 befindliche Sauerstoffatom durch Chlor ersetzt und dann mit Jodwasserstoff reducirt<sup>6)</sup>. Seine Structur folgt aus der Bildung.



entsteht aus der vorhergehenden Verbindung durch weitere Methylierung<sup>7)</sup>.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 17, 335.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 32, 258.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 32, 255.

<sup>7)</sup> Diese Berichte 30, 1853.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 1852.

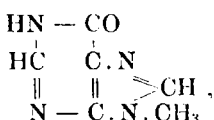
<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 2219.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 28, 2487.



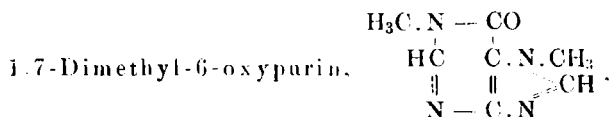


## 9-Methyl-6-oxypurin oder 9-Methylhypoxanthin.



entsteht aus dem 9-Methyladenin durch salpetrige Säure<sup>1)</sup>.

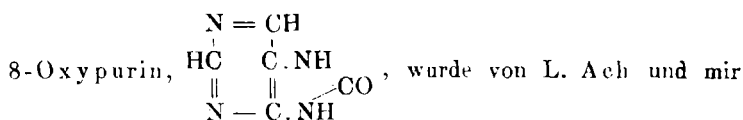
Von den zwei theoretisch möglichen Dimethyl-6-oxypurinen ist bisher nur das



genauer untersucht.

Es wurde zuerst von Krüger aus dem Hypoxanthin<sup>2)</sup>, später von mir aus dem 7-Methylhypoxanthin<sup>3)</sup> und ferner auch aus dem Dichlorhypoxanthin durch Methylierung und nachfolgende Reduction<sup>4)</sup> dargestellt. Dass die Verbindung bei der Spaltung mit Salzsäure Sarkosin liefert, hat Krüger angegeben<sup>5)</sup>.

Die isomere 1,9-Dimethylverbindung entsteht aller Wahrscheinlichkeit nach durch Methylierung des 9-Methylhypoxanthins<sup>6)</sup>.



durch Reduction des 8-Oxy-2,6-dichlorpurins, welches aus harnsaurem Kalium durch Phosphoroxychlorid entsteht, gewonnen<sup>7)</sup>. Es unterscheidet sich von dem Hypoxanthin durch die Schmelzbarkeit (gegen 317°) und durch die grössere Löslichkeit in Wasser (in ungefähr 12 Th. von 100°).

Seine durch die Theorie angezeigten Methylderivate sind sämtlich bekannt. Das älteste davon ist das 9-Methyl-8-oxypurin (Formel I), welches von mir durch Reduction seiner Dichlorverbindung erhalten wurde<sup>8)</sup>, Schmp. 233° (uncorr.). Auf die gleiche Art entsteht das 7-Methyl-8-oxypurin (II) (früher β-Oxymethylpurin)<sup>9)</sup>,

<sup>1)</sup> Diese Berichte **31**, 113.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 436.

<sup>3)</sup> Diese Berichte **30**, 2411.

<sup>4)</sup> Diese Berichte **30**, 2230.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 456.

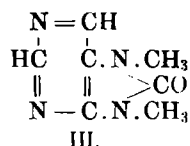
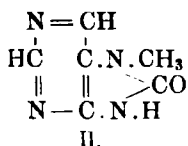
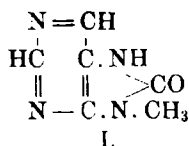
<sup>6)</sup> Diese Berichte **31**, 115.

<sup>7)</sup> Diese Berichte **30**, 2213.

<sup>8)</sup> Diese Berichte **17**, 332.

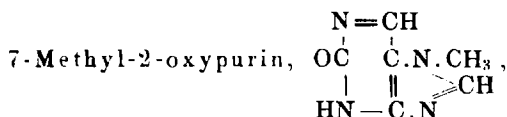
<sup>9)</sup> Ebenda **28**, 2491.

Schmp. 266—267° (corr.), löslich in 5—6 Theilen kochendem Wasser. 7.9-Dimethyl-8-oxypurin (III) entsteht ebenfalls durch Reduction



der Dichlorverbindung<sup>1)</sup>. Letztere lässt sich aus den Dichlorderivaten der drei vorhergehenden Körper durch erschöpfende Methylierung gewinnen<sup>2)</sup>.

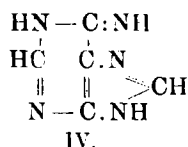
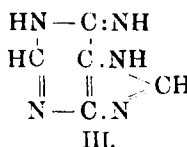
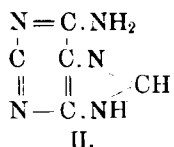
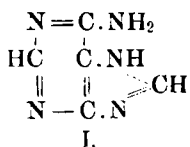
Von dem noch unbekannten 2-Oxypurin ist bisher nur ein Methyl-derivat. das



dargestellt. Es entsteht aus der entsprechenden Chlor- oder Jod-Verbindung durch Behandlung mit Alkali<sup>3)</sup>.

#### *Monoaminopurine.*

Bezüglich der Structur dieser Verbindungen gelten a priori die gleichen Betrachtungen, wie für diejenige der Monoxypurine. Dass es sich hier namentlich auch um tautomere Formen handelt, will ich an dem Beispiel des 6-Aminopurins (Adenins) zeigen. Für dasselbe ergeben sich folgende vier Formeln:

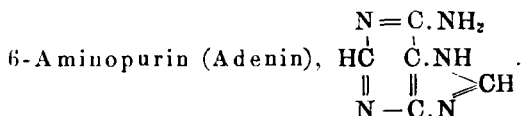


Bisher sind nur zwei Methylderivate des Adenins bekannt, welche das Alkyl in Stellung 9 oder 7 enthalten und von denen die 9-Verbindung bei der directen Methylierung der Base vorzugsweise entsteht. Aus der Indifferenz der beiden Methylverbindungen gegen Alkali glaube ich mit einiger Wahrscheinlichkeit schliessen zu dürfen, dass die Formeln III und IV geringere Berechtigung haben, als die beiden anderen. Denn die Anwesenheit von Imidgruppen würde nach den sonstigen Erfahrungen in dieser Gruppe wahrscheinlich die Löslichkeit in Alkali zur Folge haben. Noch grösseres Gewicht erhält dieser Schluss durch das später zu besprechende Dimethylguanin, bei welchem der elektronegative Charakter des Systems durch den Sauerstoffgehalt er-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 17, 335.

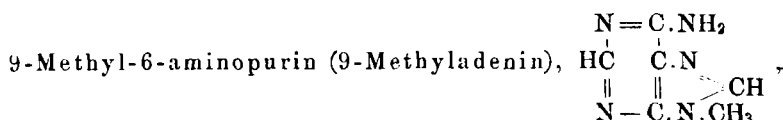
<sup>2)</sup> Diese Berichte 17, 333; 28, 2490; 30, 2211. <sup>3)</sup> Ebenda 31, 2554.

hört wird und trotzdem dieselbe Indifferenz gegen Alkali besteht. Aus diesem Grunde bevorzuge ich für Adenin, Guanin und ähnliche Producte die Formeln mit der Amidogruppe. Dagegen sind die zuvor angeführten Formeln I und II gleichberechtigt, und nur aus Gründen der Bequemlichkeit benutze ich die erstere.



Für seine Synthese aus der Harnsäure habe ich zwei Wege gefunden. Der eine führt über das Trichlorpurin zum 6-Amino-2.8-dichlorpurin und durch dessen Reduction zum Adenin<sup>1)</sup>. Diese Reaction verläuft fast quantitativ und ihre Ausführung ist so leicht, dass sie sich zur Darstellung der Base eignet. Bei dem anderen Verfahren<sup>2)</sup> wird das aus der Harnsäure entstehende 8-Oxy-2.6-dichlorpurin zunächst durch Einwirkung von Ammoniak in das 6-Amino-8-oxy-2-chlorpurin übergeführt, und aus diesem dann das letzte Sauerstoffatom ebenfalls durch Chlorphosphor entfernt. Dabei entsteht wahrscheinlich 6-Amino-2.8-dichlorpurin, aber so stark mit Zersetzungsproducten vermengt, dass seine Isolirung bisher nicht gelang. Wohl aber gab das Rohproduct nach der Reduction mit Jodwasserstoff Adenin. Das Verfahren ist für die Darstellung der Base nicht geeignet, liefert aber bei den folgenden Methylderivaten recht gute Resultate.

Methyladenine sind bisher zwei dargestellt. Das



wurde zuerst von Krüger durch Methylierung des Adenins bereitet und von mir auf analogem Wege durch Methylierung des Dichloradenins und nachfolgende Reduction hergestellt<sup>3)</sup>. Es lässt sich ferner aus 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin bereiten, indem man daraus durch Ammoniak zuerst das 9-Methyl-6-amino-8-oxy-2-chlorpurin und dann durch Chlorphosphor das 9-Methyl-6-amino-2.8-dichlorpurin darstellt, welches bei der Reduction in 9-Methyladenin übergeht<sup>4)</sup>. Diese Synthese giebt so gute Resultate, dass sie für die Darstellung der Base dienen kann. Eine dritte Synthese der Verbindung habe ich in der Wechselwirkung zwischen dem 9-Methyltrichlorpurin und Ammoniak gefunden, wobei ein Gemisch von Aminokörpern entsteht, in welchem aber das 9-Methyl-6-amino-2.8-dichlorpurin überwiegt<sup>4)</sup>. Das 9-Methyl-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2238.

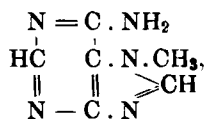
<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 104.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 2250.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 32, 267.

adenin schmilzt bei 308—310° (corr.). Durch salpetrige Säure wird es in das entsprechende Hypoxanthin verwandelt<sup>1)</sup>, welches auf diesem Wege gefunden wurde; durch Erhitzen mit starken Mineralsäuren auf 180° wird es völlig gespalten, wobei Methylamin (Krüger)<sup>2)</sup> und Glycocoll (E. Fischer)<sup>3)</sup> entsteht.

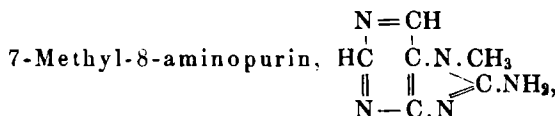
Das isomere 7-Methyl-6-aminopurin (7-Methyladenin).



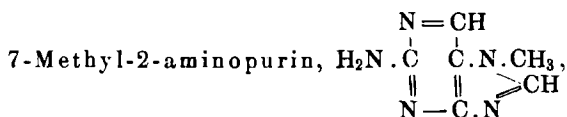
entsteht durch die gleiche Synthese aus dem 7-Methyl-8-oxy-2,6-dichlorpurin<sup>1)</sup>. Bequemer erhält man es aus dem 7-Methyl-2,6-dichlorpurin durch Einwirkung von Ammoniak und nachfolgende Reduction des dabei entstehenden 7-Methylaminochlorpurins<sup>4)</sup>. Durch salpetrige Säure wird es in 7-Methylhypoxanthin verwandelt. Schmp. 351° (corr.)

Beide Methyladenine sind indifferent gegen Alkali und werden aus den wässrigen Lösungen durch dasselbe sogar gefällt. Ein drittes, isomeres Methyladenin, welches das Alkyl in der Aminogruppe enthält, wird sich zweifellos aus Trichlorpurin und Methylamin herstellen lassen. Ich habe den Versuch nicht ausgeführt, weil er mir vorläufig kein principiellcs Interesse zu bieten scheint.

Von den beiden noch unbekannten Isomeren des Adenins, dem 8- und dem 2-Aminopurin, ist bisher nur je ein Methylderivat hergestellt. Das



wurde aus dem 7-Methyltrichlorpurin gewonnen<sup>5)</sup>. Es ist ebenfalls unlöslich in Alkalien und unterscheidet sich äusserlich von den Isomeren durch die geringe Löslichkeit in Wasser und den Mangel eines Schmelzpunktes.



entsteht aus dem 7-Methyl-2-jod- (oder -chlor-)purin durch Einwirkung von Ammoniak<sup>6)</sup> und hat von den Isomeren den niedrigsten Schmelzpunkt 283° (corr.) und die grösste Löslichkeit in Wasser.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 104.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 453.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 2250.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 117.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 1857.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 31, 2555.



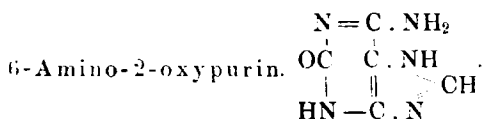
durch Lösen der zwischen den Gliedern 1 und 6 bestehenden Bindung gesprengt und dann durch Eintritt der bis dahin als Seitenglied fungirenden Aminogruppe wieder geschlossen wird<sup>1)</sup>. Bei der Spaltung mit Chlor in salzsaurer Lösung giebt das 7-Methylguanin ebenfalls Guanidin.

Das Vorkommen der Base im Harn ist inzwischen von Krüger und Salomon<sup>2)</sup> festgestellt worden.

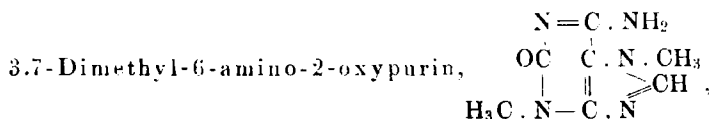
Ganz analog sind die Bildungsweisen des

### 1.7-Dimethylguanins<sup>3)</sup>,

und dasselbe gilt für seine Spaltung mit Chlor, wobei Methylguanin entsteht. Das Dimethylguanin ist das einzige, bisher bekannte Amino-oxypurin, welches einen Schmelzpunkt (343—345° corr.) hat. Ferner unterscheidet es sich von seinen Verwandten durch die grosse Löslichkeit in heissem Wasser. Bemerkenswerth ist noch seine Unlöslichkeit in Alkali, woraus ich früher den Schluss gezogen habe, dass die Base keine Imidgruppe enthält. Beim Erhitzen mit verdünntem Alkali wird es ziemlich rasch zersetzt<sup>4)</sup>.



wurde synthetisch aus dem Dichloradenin durch Einführung einer Aethoxygruppe und nachträgliche Reduction gewonnen<sup>5)</sup>. Es ist dem Guanin äusserlich so ähnlich, dass es damit verwechselt werden kann. Ein scharfer Unterschied zeigt sich jedoch in dem Verhalten gegen Chlor, wodurch es in salzsaurer Lösung ebenfalls rasch oxydirt wird, ohne aber Guanidin zu liefern. Seine Structur folgt einerseits aus den Beziehungen zum Adenin, andererseits aus der Verschiedenheit von dem 6-Amino-8-oxypurin. Sein einziges Derivat ist das



welches bei der ersten Synthese des Theobromins eine Rolle gespielt hat<sup>6)</sup>.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 542.

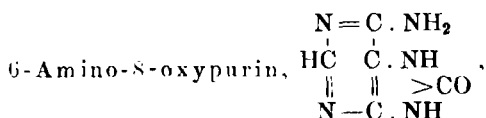
<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 389.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 2413.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 3270.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 2245.

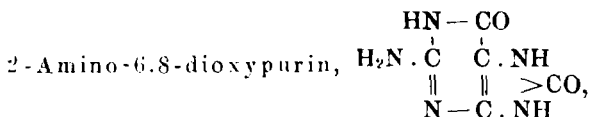
<sup>6)</sup> Diese Berichte 30, 1843.



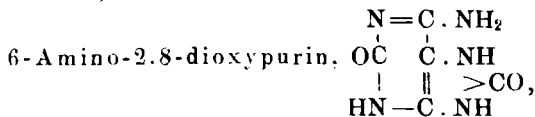
entsteht aus dem 8-Oxy-2.6-dichlorpurin durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf 150° und nachfolgende Reduction der hierbei zunächst entstehenden Aminooxychlorverbindung<sup>1)</sup>. Seine Structur folgt aus den Beziehungen zu dem 6-Amino-2.8-dioxy-purin<sup>2)</sup>, welches, mit Chlor oxydirt, kein Guanidin liefert und deshalb die Aminogruppe nicht in der Stellung 2 enthalten kann. Von den Isomeren unterscheidet sich die Base durch die grössere Empfindlichkeit gegen ammoniakalische Silberlösung.

*Aminodioxy-purine.*

Von den drei theoretisch möglichen Grundformen sind zwei dargestellt und die dritte ist durch mehrere Methylderivate vertreten. Diese Verbindungen nähern sich in ihrem Verhalten den Harnsäuren, sind wie diese in Wasser schwer löslich und zersetzen sich ohne zu schmelzen; insbesondere sind sie auch gegen oxydirende Agentien empfindlicher, als die Aminomonooxy-purine. Mit Chlor behandelt, liefern nur diejenigen Guanidin, welche die Aminogruppe in der Stellung 2 enthalten.



entsteht einerseits<sup>3)</sup> aus der sogenannten Iminopseudoharnsäure, welche von Traube mit Hilfe von Guanidin nach ähnlichen Methoden wie die Pseudoharnsäure aufgebaut wurde. Sie bildet sich andererseits beim längeren Erhitzen des Bromguanins mit starker Salzsäure auf 100°<sup>4)</sup>.



entsteht sowohl aus dem 6-Aminodichlorpurin (Dichloradenin), wie auch aus dem 6-Amino-8-oxy-2-chlorpurin durch Erhitzen mit Salzsäure auf 125°<sup>5)</sup>. Die Beobachtung, dass es bei der Spaltung durch Chlor kein Guanidin liefert, hat zu wichtigen Schlüssen bezüglich der Structur des Adenins und Hypoxanthins geführt. Seine Derivate sind das

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2215.

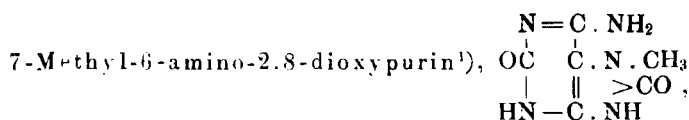
<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 2243.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 570.

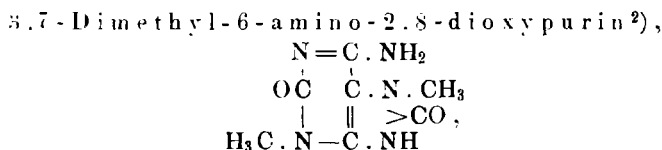
<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 572.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 2243.

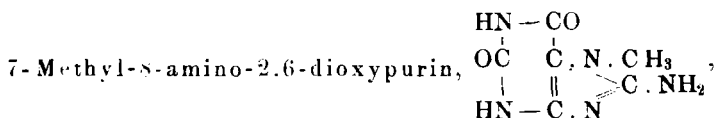




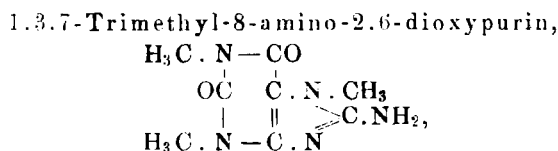
und das



welches bei der ersten Synthese des Theobromins Verwendung fand. Entscheidend für die Discussion ihrer Structur war wiederum die Spaltung durch Chlor, wobei kein Methylguanidin entsteht. Dieses Resultat hat dann weiter zu wichtigen Schlüssen über die Stellung der beiden Methyl- im Theobromin geführt.

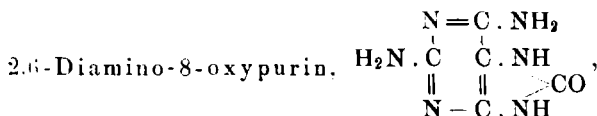


entsteht aus dem 7-Methyltrichlorpurin durch Einwirkung von Ammoniak und Erhitzen des hierbei zuerst resultirenden Methylamino-dichlorpurins mit starker Salzsäure auf 130°<sup>3)</sup>. Die Stellung der Aminogruppe folgt aus den Beziehungen zum 7-Methyl-8-aminopurin.



ist das Aminocaffeïn und zugleich das erste künstliche Aminoderivat des Purins. Es wurde von mir durch Erhitzen des Bromcaffeïns mit Ammoniak auf 130° gewonnen<sup>4)</sup>. Analoge Verbindungen hat später L. Cramer auf meine Veranlassung mit Methylamin und Anilin dargestellt<sup>5)</sup>.

Von den drei möglichen *Diaminooxypurinen* kennt man nur das



welches aus dem 8-Oxy-2.6-dichlorpurin durch Erhitzen mit wässrigem Ammoniak auf 150° entsteht<sup>6)</sup>. Es ist ebenfalls in Wasser noch

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 115.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 1840.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 1858.

<sup>4)</sup> Ann. Chem. Pharm. 215, 265.

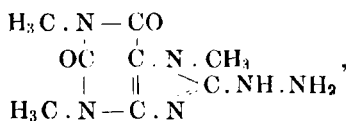
<sup>5)</sup> Diese Berichte 27, 3089.

<sup>6)</sup> Ebenda 30, 2217.

recht schwer löslich und hat keinen Schmelzpunkt, unterscheidet sich aber von den Aminodioxypurinen durch die stärkere Basicität und die dadurch bedingte grössere Beständigkeit der Salze.

*Hydrazinopurine* entstehen noch leichter, als die Aminoverbindungen aus den Halogenkörpern durch eine wässrige Lösung von Hydrazin und zeigen, wie zu erwarten war, das Verhalten der primären Hydrazinbasen. Das älteste derselben ist das

1.3.7-Trimethyl-8-hydrazino-2.6-dioxypurin,



oder Hydrazinocaffeïn. Den Angaben von Cramer<sup>1)</sup>, welcher die Base auf meine Veranlassung darstellte, kann ich noch hinzufügen, dass sie sich durch Kochen mit einer Kupfervitriollösung partiell in Caffeïn zurückverwandeln lässt.

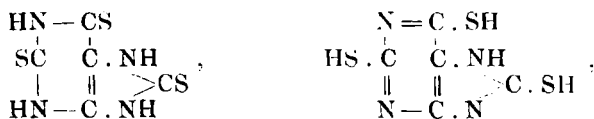
Das 7-Methylhydrazinochlorpurin erhielt ich neben einem Hydrazokörper durch Behandlung des 7-Methyl-2.6-dichlorpurins mit einer verdünnten, wässrigen Hydrazinlösung<sup>2)</sup>.

Den Oxypurinen sehr ähnlich sind die

#### *Thiopurine*<sup>3)</sup>.

Ihre Bildung aus den Halogenverbindungen und Kaliumhydrosulfid findet überraschend leicht statt. So wird das Trichlorpurin, welches beim Erhitzen mit Alkali auf 100° nur ein Chloratom verliert, durch die gleiche Behandlung mit überschüssigem Kaliumhydrosulfid direct in das der Harnsäure entsprechende

Trithiopurin verwandelt. Für diese Verbindung könnte man, ähnlich wie bei der Harnsäure, auch die beiden Formeln:



entwickeln. Mit Rücksicht auf das Verhalten der Thiopurine bei der Methylierung und ihre Aehnlichkeit mit anderen Sulfhydrylverbindungen bevorzuge ich die zweite Formel.

Abgesehen von der gelben Farbe, hat die Substanz viele Aehnlichkeit mit der Harnsäure. Unter anderem wird sie von Salpetersäure und Chlor ebenso leicht wie diese zerstört, giebt dabei aber

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 3090.

<sup>2)</sup> Ebenda 31, 120.

<sup>3)</sup> Ebenda 31, 431.

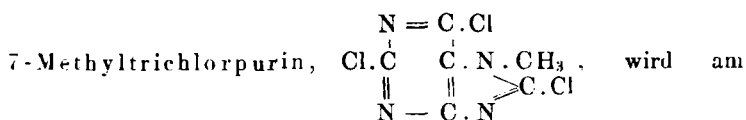




dichlorpurin (Dichloradenin)<sup>1)</sup>. Energischer als Alkali reagirt Kaliumhydrosulfid mit dem Trichlorpurin, denn, im Ueberschuss angewendet, erzeugt es schon bei 100° das Trithiopurin<sup>2)</sup>.

Recht verschieden verläuft je nach der Temperatur die Reduction mit rauchendem Jodwasserstoff. Bei 15—20° bewirkt derselbe eine Spaltung des Purinkernes, und es entsteht Hydurinphosphorsäure<sup>3)</sup>. Bei 0° wird dagegen ein Chloratom durch Wasserstoff und die beiden anderen durch Jod ersetzt, und das resultirende Product ist das 2.6-Dijodpurin<sup>4)</sup>.

Trichlorpurin schmilzt bei 187—189° unter Zersetzung und löst sich in ungefähr 70 Theilen kochendem Wasser.



besten aus dem Theobromin durch Erhitzen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid auf 155° gewonnen<sup>5)</sup>. Durch dieselbe Behandlung entsteht es auch aus der 3.7-Dimethylharnsäure<sup>5)</sup> und der 7-Methylharnsäure<sup>6)</sup>, wodurch ein directer Weg für seine totale Synthese gegeben ist. Es schmilzt bei 159—161° (corr.) und löst sich in ungefähr 320 Theilen kochendem Wasser. In Folge des Mangels einer Imidogruppe besitzt es keine sauren Eigenschaften. Von den drei Chloratomen wird das in Stellung 8 befindliche am leichtesten abgelöst. Das findet nicht allein beim Erwärmen mit Mineralsäuren statt, sondern auch, im Gegensatz zum Trichlorpurin, bei der Einwirkung von Alkalien und Ammoniak<sup>7)</sup>. So erzeugt wässriges Alkali schon bei gewöhnlicher Temperatur das 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin und Ammoniak in warmer alkoholischer Lösung das 7-Methyl-8-amino-2.6-dichlorpurin. Alkoholisches Alkali reagirt schon bei 0° unter Bildung von 7-Methyl-8-äthoxy-2.6-dichlorpurin. Dieses verliert bei 40° ein zweites Halogen, und es entsteht 7-Methyl-6.8-diäthoxy-2-chlorpurin. Das dritte Halogen auch durch Äthoxyl zu ersetzen, ist bisher nicht gelungen, denn bei höherer Temperatur bildet sich in Folge einer complicirteren Reaction eine Säure.

Noch leichter, als wässriges Kali, wirkt eine Lösung von Kaliumhydrosulfid<sup>5)</sup>. Dass hierbei zwei isomere Monothioverbindungen, oder bei höherer Temperatur ein 7-Methyltrithiopurin, entstehen, ist bei der Besprechung der Thiopurine schon dargelegt.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 2238.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 2546.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 28, 2489.

<sup>7)</sup> Diese Berichte 30, 1846.

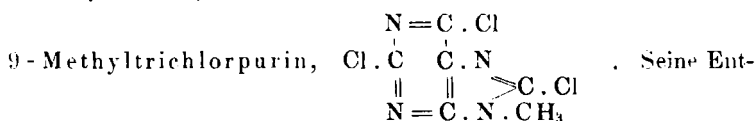
<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 431.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 2561.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 32, 271.

<sup>8)</sup> Diese Berichte 31, 441.

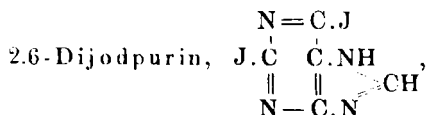
Während die Wirkung des Jodwasserstoffs auf dieses Trichlorid noch nicht genügend untersucht ist, gelang seine partielle Reduction recht leicht durch Kochen der wässrigen Lösung mit Zinkstaub, wobei 7-Methyl-2-chlorpurin entsteht<sup>1)</sup>.



deckung<sup>2)</sup> und der Einfluss, den das Studium seiner Metamorphosen auf die ganze Richtung meiner Versuche und die Betrachtungen über die Structur der Harnsäure ausgeübt hat, sind früher dargelegt worden. Es entsteht aus der 9-Methylharnsäure bezw. dem 9-Methyl-8-oxy-2-6-dichlorpurin durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 160°<sup>3)</sup>, schmilzt bei 176° (corr.) und löst sich in ungefähr 900 Theilen siedendem Wasser. Aehnlich dem Isomeren, ist es unlöslich in Alkali und verliert sowohl beim Kochen mit Mineralsäuren, wie bei der Behandlung mit alkoholischem Kali zunächst das in Stellung 8 befindliche Halogen<sup>4)</sup>. Etwas anders werden die Verhältnisse bei der Zersetzung durch wässriges Alkali oder durch Ammoniak. Ersteres erzeugt zwar auch noch 9-Methyl-8-oxy-2-6-dichlorpurin, aber daneben entsteht schon in merklicher Menge ein zweites Product, wahrscheinlich die isomere Verbindung mit Sauerstoff in der Stellung 6. Auch bei der Einwirkung des Ammoniaks entstehen zwei isomere Amino-dichlorpurine, von welchen das 9-Methyl-6-amino-2-8-dichlorpurin im reinen Zustand isolirt und in 9-Methyladenin übergeführt wurde<sup>5)</sup>. Man ist durch diese Reaction in den Stand gesetzt, die letztere Base aus der 9-Methylharnsäure nach denselben Methoden darzustellen, welche von der Harnsäure zum Adenin hinführen.

Jodwasserstoff erzeugt bei gewöhnlicher Temperatur aus dem 9-Methyltrichlorpurin leichtlösliche Producte und bei 0° jodhaltige Verbindungen, deren Untersuchung noch aussteht. Leicht gelingt dagegen die partielle Reduction des Körpers durch Zinkstaub in wässriger Lösung, wobei ein 9-Methylmonochlorpurin resultirt<sup>6)</sup>.

Dihalogenpurine sind nur zwei bekannt.



welches aus dem Trichlorpurin durch Behandlung mit Jodwasserstoff bei 0° entsteht, beim Erhitzen mit Salzsäure Xanthin liefert, wodurch

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 2558.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 2568.

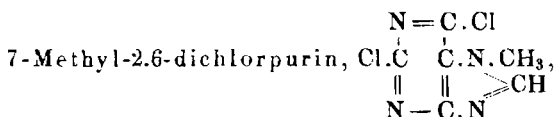
<sup>3)</sup> Diese Berichte 32, 267.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 17, 331.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 1854.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 31, 2569.

seine Structur festgestellt ist, und durch Reduction mit Zinkstaub in wässriger Lösung das freie Purin giebt<sup>1)</sup>.



welches bei der Synthese des Heteroxanthins, Paraxanthins, 7-Methylpurins und vieler anderer, verwandter Körper als Ausgangsmaterial gedient hat. Es entsteht<sup>2)</sup> aus dem Theobromin durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 140° und schmilzt bei 199—200° (corr.). Bei der Einwirkung von Alkali oder Ammoniak<sup>3)</sup> verliert es zunächst das in Stellung 6 befindliche Chloratom. Dieses wird auch durch reducirende Agentien am leichtesten abgelöst. So entsteht durch Kochen mit Zinkstaub und Wasser das 7-Methyl-2-chlorpurin und durch Behandlung mit starkem Jodwasserstoff bei 0° das entsprechende 7-Methyl-2-jodpurin<sup>1)</sup>. Bei gewöhnlicher Temperatur giebt die Behandlung mit Jodwasserstoff neben einer kleinen Menge von Methylpurin als Hauptproduct leicht lösliche Stoffe, welche äusserlich der Hydurinphosphorsäure ähnlich sind.

Für die Gewinnung von Monohalogenpurinen ist bis jetzt nur die Reduction der Tri- und Dihalogenproducte benutzt worden. So entsteht das

7-Methyl-2-chlorpurin aus dem entsprechenden Trichlorid oder Dichlorid durch Kochen mit Zinkstaub in wässriger Lösung. Analog wurde das 7-Methyl-2-jodpurin durch gemässigte Behandlung des 7-Methyl-2.6-dichlorpurins mit Jodwasserstoff erhalten. Ein

9-Methylechlorpurin<sup>4)</sup>, welches wahrscheinlich das Halogen auch in Stellung 2 enthält, entsteht in gleicher Art aus dem 9-Methyltrichlorpurin durch die Einwirkung von Zinkstaub und verwandelt sich bei der Behandlung mit kaltem Jodwasserstoff in das entsprechende Jodderivat. Die zuletzt genannten, beiden Jodkörper liefern bei der Reduction mit Zinkstaub und Wasser die beiden isomeren Methylpurine.

Nicht minder wichtig für den Ausbau der Puringruppe sind die

#### *Oxyhalogenpurine*

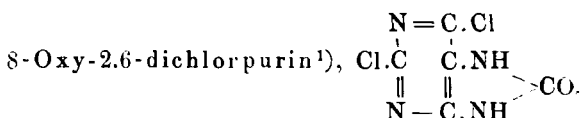
gewesen. Von den drei, theoretisch möglichen Oxydichlorpurinen kennen wir zwei:

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 2550.

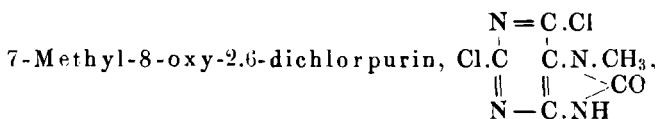
<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 2400.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 116.

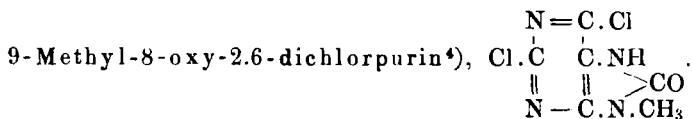
<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 2569.



entsteht aus harnsaurem Kalium und Phosphoroxychlorid bei 160—170° und liefert bei weiterer Behandlung mit demselben Agens das Trichlorpurin, aus welchem es umgekehrt durch Kochen mit Mineralsäuren zurückgebildet wird. Bei der Methylierung liefert es zunächst die 7-Methyl-, dann die 7.9-Dimethyl-Verbindung. Da die Structur der letzteren durch die Beziehungen zur 7.9-Dimethylharnsäure festgestellt ist, so ergibt sich hieraus das Gleiche für die methyllfreie Verbindung. Durch Jodwasserstoff wird das 8-Oxy-2.6-dichlorpurin zu Oxypurin reducirt. Beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak auf 150° tauscht es zunächst das in Stellung 6 befindliche Chloratom gegen die Aminogruppe aus, und bei der gleichen Behandlung mit wässrigem Ammoniak wird auch das andere Chloratom durch Amid ersetzt. Durch längeres Erhitzen mit starker Salzsäure auf 120° endlich wird es in Harnsäure übergeführt.



entsteht als erstes Product der Methylierung aus dem Vorhergehenden. Leichter wird es aus dem 7-Methyltrichlorpurin durch Erhitzen mit Salzsäure dargestellt<sup>2)</sup>. Es entsteht daraus auch durch Behandlung mit Alkali<sup>3)</sup>. Seine Verwandlungen sind denjenigen des 8-Oxy-2.6-dichlorpurins in jeder Beziehung ähnlich. Dasselbe gilt von dem isomeren



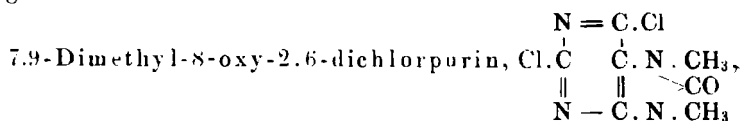
Es entsteht aus der 9-Methylharnsäure durch Erhitzen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid. Für seine Darstellung verwendet man aber am bequemsten die rohe Methylharnsäure, wie sie entweder auf trockenem Wege aus harnsaurem Blei oder auf nassem Wege aus harnsaurem Alkali durch Behandlung mit 1½ — 2 Molekülen Jodmethyl entsteht. Dieselbe enthält neben 3-Methyl- auch 9-Methyl- und 3.9-Dimethyl-Harnsäure, von welchen die beiden letzten durch den Chlorphosphor in das 9-Methyloxydichlorpurin verwandelt werden. Letzteres schmilzt bei 280—281° (corr.).

<sup>1)</sup> E. Fischer und L. Ach, diese Berichte 30, 2208 und 30, 2220.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 28, 2490. <sup>3)</sup> Ebenda 30, 1847. <sup>4)</sup> Ebenda 17, 330.

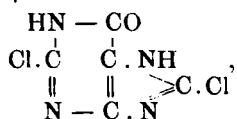


An dieser Verbindung, welche das älteste Glied der Gruppe ist, wurden die grundlegenden Beobachtungen über die Bildung und die Verwandlungen der Halogenpurine gemacht. Ich erwähne hier nur die Beständigkeit gegen Salpetersäure und Chlor, die leichte Reduction durch Jodwasserstoff, den Austausch des Halogens gegen Hydroxyl durch längeres Erhitzen mit starker Salzsäure oder gegen Aethoxyl durch Behandlung mit alkoholischem Kali, sowie endlich die Methylierung.



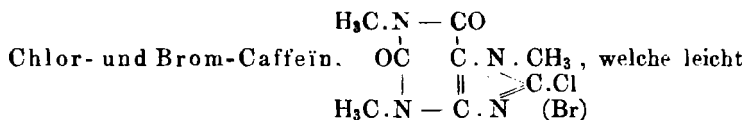
vom Schmp. 187—188° (corr.), entsteht durch erschöpfende Methylierung aus den drei vorhergehenden Verbindungen, am bequemsten auf nassem Wege<sup>1)</sup>. Seine Structur folgt aus den Beziehungen zur 7.9-Dimethylharnsäure. Es ist keine Säure mehr, reagirt aber in Folge seiner Neutralität besonders leicht mit Alkalien, wobei es Halogen verliert und theilweise in 7.9-Dimethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin übergeht.

6-Oxy-2.8-dichlorpurin oder Dichlorhypoxanthin<sup>2)</sup>.



entsteht aus dem Trichlorpurin durch Erwärmen mit Alkali auf 100° und hat für die Synthese des Hypoxanthins und des Guanins gedient. Das erstere entsteht daraus durch Reduction mit Jodwasserstoff, das zweite durch Behandlung mit Ammoniak und Reduction des hierbei zuerst gebildeten Aminoxychlorkörpers. Endlich liefert es bei der Methylierung auf nassem Wege ein Dimethylproduct, welches allerdings ein Gemisch ist, aber, wie durch die Reduction bewiesen werden konnte, in reichlicher Menge das 1.7-Dimethylderivat enthält.

Von den Dioxychlorpurinen, welche als Methylderivate ebenfalls in den drei, theoretisch möglichen Isomeren bekannt sind, erwähne ich hier nur die Derivate der Xanthine. Die ältesten darunter sind:



durch Behandlung der Base mit dem Halogen, am besten bei Ausschluss von Wasser, entstehen<sup>3)</sup>. Aehnliche Bromderivate lassen

<sup>1)</sup> Diese Berichte 17, 333; 28, 2490; 30, 2211.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 30, 2227. <sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 215, 261 und 221, 336.

sich auch aus den übrigen Xanthinen, z. B. dem Theobromin<sup>1)</sup>, Theophyllin<sup>2)</sup>, und endlich aus dem Xanthin<sup>3)</sup> selbst herstellen, während die Gewinnung der Chlorproducte durch dasselbe Verfahren hier Schwierigkeiten macht. Die methylirten Chlorxanthine lassen sich indessen verhältnissmässig leicht aus den Methylharnsäuren durch Chlorphosphor gewinnen, wofür ich nicht weniger als fünf Beispiele anführen kann: 3-Methylehlorxanthin, Chlorthobromin, Chlorthoeophyllin, Chlorparaxanthin und Chlorcaffein. Erfolglos blieb bisher dieses Verfahren bei der 1-Methylharnsäure, wo das entsprechende Chlorxanthin noch fehlt, und bei der Harnsäure selbst. Aber das Chlorxanthin<sup>4)</sup> oder 2,6-Dioxy-8-chlorpurin liess sich auf dem Umwege über das Trichlorpurin gewinnen. Letzteres verwandelt sich, wie schon erwähnt, beim Erhitzen mit alkoholischem Kali in 2,6-Diäthoxy-8-chlorpurin, und dieses geht beim Erwärmen mit Salzsäure unter Verlust der beiden Aethylgruppen in Chlorxanthin über.

Alle Halogenxanthine werden durch Jodwasserstoff leicht und glatt reducirt. Verhältnissmässig beständig sind sie aber gegen Salzsäure; so vertragen z. B. Chlorcaffein<sup>5)</sup> und Bromxanthin Erhitzen mit Salzsäure vom specifischen Gewicht 1.19 auf 130°, während unter denselben Bedingungen andere gechlorte Purine in der Regel das Halogen gegen Sauerstoff austauschen. Diese Beständigkeit ist um so auffallender, als in den Trichlorpurinen gerade das in der Stellung 8 befindliche Halogen am leichtesten beim Erwärmen mit Salzsäure abgespalten wird.

In dem Verhalten gegen Alkalien zeigen die Halogenxanthine erhebliche Unterschiede. Während das Bromxanthin selbst gegen heisses, concentrirtes Alkali sehr beständig ist, wird Bromtheobromin dadurch verhältnissmässig leicht in 3,7-Dimethylharnsäure verwandelt<sup>6)</sup>. Noch viel empfindlicher sind Chlor-<sup>7)</sup> und Brom-Caffein. Aber sie werden durch wässriges Alkali grösstentheils durch hydrolytische Aufspaltung des Purinkerns in neue, bisher nicht untersuchte Producte verwandelt<sup>8)</sup>, dagegen geben sie mit alkoholischem Alkali recht glatt Alkyloxycaffein.

Ausser den zuvor angeführten Halogenkörpern habe ich noch eine grössere Anzahl von complicirteren halogenhaltigen Amino-, Alkyloxy- und Oxy-Purinen dargestellt, deren Aufzählung hier um so überflüssiger ist, als sie entweder im Vorhergehenden in Form von Zwischenproducten angeführt wurden oder doch vollzählig in der späteren tabellarischen Zusammenstellung zu finden sind.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 215, 305.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 28, 3141.

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 221, 343.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 2236.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 3011.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 28, 2480.

<sup>7)</sup> Diese Berichte 28, 2485.

<sup>8)</sup> Diese Berichte 31, 3272.

*Purine*<sup>1)</sup>.

Die Auffindung des Purins und seiner Methylderivate hat bei weitem die meisten Schwierigkeiten gemacht und ist dem entsprechend auch erst zuletzt gelungen. Während die halogenhaltigen Oxy- und Amino-Purine durch Jodwasserstoff entweder bei gewöhnlicher Temperatur oder beim Erwärmen bis 100° in der Regel fast quantitativ das Halogen gegen Wasserstoff austauschen, ist die Wirkung desselben Agens bei den Trichlorpurinen wesentlich anders. Bei gewöhnlicher Temperatur wird hier zwar auch das Chlor völlig entfernt, aber gleichzeitig auch der Purinkern zerstört. Aus dem Trichlorpurin entsteht dabei die Hydurinphosphorsäure, und analoge Producte bilden sich aus den beiden Methyltrichlorpurinen. Selbst bei dem 7-Methyldichlorpurin ist diese Spaltung noch der überwiegende Vorgang, und nur in kleiner Menge resultirt gleichzeitig Methylpurin.

Anders verläuft der Process bei 0°. Die Reduction findet dann allerdings nur partiell statt, aber das übrige Chlor wird durch Jod ersetzt, und diese Jodverbindungen lassen sich durch Zinkstaub und Wasser völlig zu den freien Purinen reduciren.

Das Purin selbst wurde so aus dem 2.6-Dijodpurin erhalten. Es schmilzt bei 216—217° (corr.) und ist ausgezeichnet durch die grosse Löslichkeit in Wasser und die Beständigkeit gegen oxydirende Agentien. Es ist gleichzeitig Säure und starke Base. Bemerkenswerth ist die Unlöslichkeit seines Zinksalzes.

Die beiden Methylderivate entstehen auf analoge Weise aus den Monojodverbindungen. Von dem Purin unterscheiden sie sich durch die Indifferenz gegen Basen. Das 7-Methylpurin schmilzt bei 184° (corr.) und das isomere 9-Methylpurin bei 162—163° (corr.).

Bei der weiten Verbreitung, welche die Oxy- und Amino-Purine sowie ihre Methylderivate in der Natur haben, halte ich es nicht für unmöglich, dass auch das Purin und die Methylpurine im thierischen oder pflanzlichen Organismus entstehen. Dass sie bisher der Aufmerksamkeit der physiologischen Chemiker entgangen sind, würde mich bei ihrer grossen Löslichkeit und der dadurch bedingten schwierigen Isolirung nicht Wunder nehmen.

**Spaltungen der Purinkörper.**

Im Gegensatz zu vielen anderen, cyclischen Systemen lässt sich der Purinkern leicht und in der mannigfachsten Weise aufspalten, wofür allein die Harnsäure Beispiele genug bietet. Von diesen Verwandlungen habe ich besonders drei in vielen Fällen geprüft und zu Constitutionsbeweisen verwerthet; es ist die Bildung des Alloxans mit der darauf basirten Murexidprobe, die Umwandlung in Glycozell

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 2550.

durch Erhitzen mit Säuren und endlich die Bildung von Guanidin aus gewissen Aminopurinen.

Die Verwandlung in Alloxan bezw. Methylalloxan beim Erwärmen mit Salpetersäure erfolgt nur bei den Harnsäuren, den Aminodioxypurinen und einigen Halogenxanthinen. In einzelnen Fällen, wie bei der 7.9-Dimethyl-, ferner bei der Tetramethyl-Harnsäure und endlich bei dem 8-Aminodioxypurin ist, aber die Menge des gebildeten Alloxans so gering, dass die Murexidprobe nur schwach ausfällt.

Wird an Stelle der Salpetersäure Chlorwasser oder Salzsäure und chloresäures Kalium angewendet, so geben auch alle Xanthine meist recht stark die Murexidprobe. Dass dabei derselbe Zerfall in Alloxan und Harnstoff stattfindet, habe ich an dem Xanthin selbst bewiesen. Dass die Halogenxanthine, ferner das Thioxanthin (2.6-Dioxy-8-thiopurin) sich ebenso verhalten, ist leicht begreiflich. Auch bei den Aminomoxypurinen, welche die beiden Substituenten an Stelle 2 und 6 enthalten, fällt die Murexidprobe positiv aus, aber meist ziemlich schwach. Dies gilt insbesondere für diejenigen Verbindungen, welche eine Guanidingruppe enthalten. Endlich habe ich die Probe auch schwach beobachtet bei dem Trithiopurin. Dagegen blieb sie negativ bei den 2.8- und 6.8-Dioxypurinen, bei allen Moxypurinen, bei den Oxydichlorpurinen und bei allen sonstigen Purinderivaten, welche im Alloxankern eine CII-Gruppe enthalten.

Die Bildung von Glycocoll durch Spaltung mit starker Salzsäure bei Temperaturen zwischen 170 und 200° ist zuerst von Strecker bei der Harnsäure beobachtet worden. Die gleiche Zersetzung fand E. Schmidt<sup>1)</sup> bei den Xanthinen, nachdem aber schon Strecker und Rosengarten die Bildung von Sarkosin aus dem Caffein bezw. Caffeidin festgestellt hatten. Dass auch Adenin und die Hypoxanthine dieselbe Spaltung erfahren, zeigten die Versuche von Krüger<sup>2)</sup>. Ich habe die Reaction wiederholt benutzt, um festzustellen, ob Methyl in der Stellung 7 sich befindet; denn in allen diesen Fällen resultirt bei der Spaltung Sarkosin. Ob bei dem Purin selbst und bei seinen Methylderivaten die gleiche Zerlegung eintritt, bleibt noch zu prüfen.

Recht wichtige Dienste bei der Lösung von Structurfragen hat auch die Guanidinbildung bei der Spaltung mit Salzsäure und chloresäurem Kalium geleistet. Die Reaction wurde von Strecker beim Guanin aufgefunden. Sie trifft auch bei seinen Methylderivaten<sup>3)</sup>, ferner bei dem 2-Aminodioxypurin<sup>4)</sup> und bei dem 7-Methyl-2-amino-8-oxypurin<sup>5)</sup> zu. Dagegen wurde sie nicht beobachtet bei einem

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 217, 270.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 167 und 18, 453.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 2413.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 571.

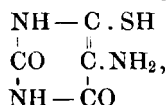
<sup>5)</sup> Nach Versuchen des Hrn. Jessel, welche später publicirt werden.

8-Aminodioxypurin (7-Methyl-8-amino-2.6-dioxypurin<sup>1)</sup>), obschon hier auch die Möglichkeit zur Abspaltung von Methylguanidin gegeben wäre. Die Erkennung des Guanidins und seines Methylderivats ist durch die charakteristischen Eigenschaften der Pikrate so erleichtert, dass die Probe mit recht kleinen Mengen ausgeführt werden kann. Neben Guanidin entsteht in allen Fällen etwas Alloxan, wovon man sich durch die Murexidprobe leicht überzeugen kann. Bei den sauerstofffreien 2-Aminopurinen gelingt die Guanidinspaltung nicht, wie ich nachträglich festgestellt habe.

Die Verwandlungen der Harnsäure in Allantoïn, Uroxansäure und Oxonsäure habe ich nicht untersucht, weil sie ausserhalb des Rahmens meiner Arbeit lagen.

Wie wenig übrigens durch die älteren Beobachtungen dieses Kapitel erschöpft ist, zeigen folgende, von meinen Mitarbeitern und mir beobachteten neuen Spaltungen der Purinkörper.

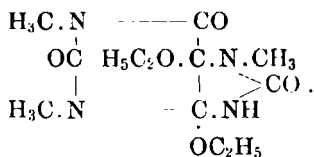
1. Durch Zersetzung der Harnsäure mit wässrigem Schwefelammonium bei 155–160° erhielten L. Ach und ich das Thiouramil<sup>2)</sup>:



welches mit Essigsäureanhydrid eine Aethenylverbindung und mit Kaliumcyanat die  $\beta$ -Thiopseudoharnsäure liefert. Diese eigenthümliche Spaltung, welche wir auch bei der 1.3-Dimethylharnsäure wiederfanden, wurde gleichzeitig mit uns von Weidel und Niemilowicz<sup>3)</sup> beobachtet.

2. Wie zuvor erwähnt, giebt die 7.9-Dimethylharnsäure nur sehr schwach die Murexidreaction, weil sie sowohl durch Salpetersäure wie durch Chlorwasser hauptsächlich in die sogenannte Oxy-7.9-Dimethylharnsäure,  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$ , verwandelt wird<sup>4)</sup>. Letztere ist eine Verbindung der Mesoxalsäure mit Harnstoff und Dimethylharnstoff, deren Structur noch aufzuklären bleibt.

3. Die 1.3.7-Trimethylharnsäure (Hydroxycaffeïn) addirt bei der Behandlung mit Brom und Alkohol 2 Aethoxygruppen und liefert das Diäthoxyhydroxycaffeïn:



<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 1858. Der Versuch wurde von mir nachträglich ausgeführt.

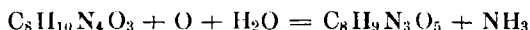
<sup>2)</sup> Ann. Chem. 288, 157.

<sup>3)</sup> Monatshefte f. Chem. 1895, 721.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 17, 1780.

Beim Erhitzen mit starker Salzsäure verliert letzteres die beiden Aethyle und erfährt eine complexe Spaltung, als deren Producte Apo- und Hypo-Caffeïn isolirt wurden. Der weitere Abbau dieser Verbindungen führte dann einerseits zur Caffursäure, Hydrocaffursäure und Methylhydantoincarbonsäure, andererseits zum Caffolin und dessen Spaltungsproducten. Ich habe früher die Structur aller dieser Körper discentirt<sup>1)</sup>, muss aber gestehen, dass nach meinen jetzigen Erfahrungen die dort aufgestellten Formeln zweifelhaft sind, und dass die That-sachen noch nicht ausreichen, um bessere an ihre Stelle zu setzen. Dass auch die Schlüsse, zu welchen mich der analoge Abbau des Theobromins bezüglich der Stellung der beiden Methyle und bezüglich der Structur der Xanthine im Allgemeinen führte, nicht stichhaltig geblieben sind, wurde früher schon erwähnt.

4. Bei der Darstellung des Diäthoxyhydroxycaffeïns aus Hydroxy-caffeïn, Brom und Alkohol erhielt ich als Nebenproduct das sogenannte Allocaffeïn<sup>2)</sup>,  $C_8H_9N_3O_5$ , welches nach der Gleichung:

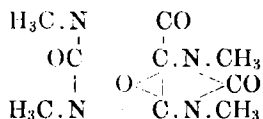


entsteht. Dieselbe Verbindung bildet sich als Hauptproduct beim Einleiten von Chlor in die wässrige Lösung der Tetramethylharn-säure<sup>3)</sup>:



Nach den Beobachtungen von Torrey<sup>4)</sup> zerfällt sie beim Kochen mit Wasser in Kohlensäure und Allocaffursäure, und diese ist eine Ver-bindung der Mesoxalsäure mit Methylamin und Dimethylharnstoff. Aber auch hier sind die That-sachen für die Aufstellung einer Structur-formel nicht ausreichend.

5. Wird die Tetramethylharnsäure in Chloroformlösung mit Chlor behandelt und der Verdampfungsrückstand mit Alkohol ausgelaugt, so gewinnt man in verhältnissmässig geringer Menge die Oxytetramethyl-harnsäure<sup>5)</sup>,  $C_9H_{12}N_4O_4$ , welche sich mithin von der Tetramethylharn-säure nur durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom unter-scheidet und für welche mir die Structurformel:



am besten zu passen scheint.

6. Die Tetramethylharnsäure wird ähnlich dem Caffeïn von ver-dünntem Alkali schon bei gewöhnlicher Temperatur völlig zersetzt.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 215, 313.

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 215, 275.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 30, 3011.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 2159.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 30, 3012.

Neben Kohlensäure entsteht dabei eine Verbindung  $C_8H_{14}N_4O_2$ , welche ich als Analogon des Caffëidins betrachte und Tetramethylureidin genannt habe<sup>1)</sup>.

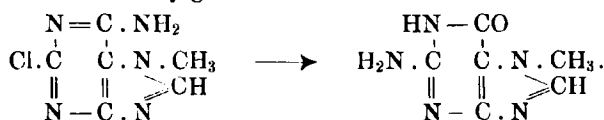
7. Wird das Theobromin in Chloroform suspendirt und mit trockenem Chlor behandelt, so entsteht eine leicht zersetzliche, chlorreiche Substanz, welche durch Wasser in die Theobromursäure,  $C_7H_8N_4O_5$ , übergeht<sup>2)</sup>. Letztere hat drei Sauerstoffatome mehr als das Theobromin und zerfällt beim Kochen mit Wasser in Kohlensäure, Methylharnstoff und Methylparabansäure. Als weitere Abbauprodukte derselben erwähne ich noch die Thëursäure, den Carbonyldimethylharnstoff, das Methylbiuret und die Methylcyanursäure, welche sämmtlich bis dahin unbekannt waren.

8. Bei der Oxydation mit Salzsäure und chloresurem Kalium wird das Theobromin, wie ich früher gezeigt habe, der Hauptmenge nach in Methylalloxan und Methylharnstoff zerlegt<sup>3)</sup>. Als Nebenproduct entsteht hierbei aber, wie H. Clemm gefunden hat<sup>4)</sup>, die Oxy-3.7-dimethylharnsäure, welche isomer mit der oben erwähnten Oxy-7.9-dimethylharnsäure ist und wahrscheinlich auch eine ähnliche Structur hat.

9. Wird das Trichlorpurin mit rauchendem Jodwasserstoff und Jodphosphonium bei gewöhnlicher Temperatur reducirt, so entsteht als Hauptproduct das Jodhydrat der Hydrinphosphorsäure<sup>5)</sup>,  $C_4H_9N_4PO_3 \cdot HJ + H_2O$ , welche ich als ein den Amidophosphorsäuren vergleichbares Derivat des bisher nicht isolirten Hydurins,  $C_4H_8N_4$ , betrachte. Der Purinkern wird hier mithin unter Abspaltung von einem Kohlenstoff, vermuthlich des Gliedes 8, gesprengt.

10. Das 7-Methyl-2-chlorpurin wird durch Alkali zum grösseren Theil in die entsprechende Oxyverbindung verwandelt, aber gleichzeitig entsteht ein Körper  $C_5H_7N_4Cl$ , sodass auch hier die Ablösung von einem Kohlenstoff aus dem Purinkern stattgefunden haben muss<sup>6)</sup>.

11. Eine recht merkwürdige Veränderung im Purinkern findet statt bei der Einwirkung von Alkali auf das 7-Methyl-6-amino-2-chlorpurin. Unter gleichzeitiger Abspaltung des Halogens verwandelt es sich nicht in das zu erwartende 7-Methyl-6-amino-2-oxypurin, sondern in das isomere 7-Methylguanin.



<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 3013.

<sup>2)</sup> E. Fischer und F. Frank, diese Berichte 30, 2604.

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 215, 304.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 1450.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 31, 2546.

<sup>6)</sup> Diese Berichte 31, 2558.

Diese scheinbare intramolekulare Umlagerung ist so zu erklären, dass das ursprünglich als Seitengruppe vorhandene  $\text{NH}_2$  als Glied in den Alloxankern eintritt und dafür die in Stellung 1 befindliche N-Gruppe zur Seitengruppe wird. Den Beweis für diese Auffassung liefert das gleiche Verhalten des 7-Methyl-6-methylamino-2-chlorpurins, woraus unter denselben Bedingungen Dimethylguanin entsteht<sup>1)</sup>.

12. Das 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin giebt beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf  $160^\circ$  eine Verbindung  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$  von unbekannter Structur. Hierbei muss ein Theil des Ausgangsmaterials eine complicirte Spaltung erfahren<sup>2)</sup>.

13. Die meisten Purinkörper werden beim andauernden Erhitzen mit wässrigem Alkali auf  $100^\circ$  unter Bildung von Ammoniak bezw. Methylamin zersetzt<sup>3)</sup>. Der Vorgang entspricht, wie man aus der Spaltung des Caffeins und Theobromins durch Barytwasser schliessen darf, wahrscheinlich der totalen Zersetzung durch starke Mineralsäuren bei höherer Temperatur.

### **Einfluss der Structur auf die physikalischen Eigenschaften und die Metamorphosen der Purinkörper.**

In den Aenderungen, welche Löslichkeit, Schmelzbarkeit und Flüchtigkeit des Purins durch den Eintritt substituierender Gruppen erfahren, zeigen sich einige Regelmässigkeiten, deren Kenntniss bei der Bearbeitung der Gruppe manchen Vortheil gewährt. Durch den Eintritt von Sauerstoff und Amid wird im Allgemeinen die Löslichkeit in Wasser verringert, wie folgende Zusammenstellung einiger Grundformen zeigt:

6-Oxypurin, (Hypoxanthin)	löslich in	69.5 Theilen	siedendem Wasser,
8-Oxypurin,	»	ca. 12	» „ »
2.6-Dioxypurin, (Xanthin)	»	1400	» „ » (ältere Angabe)
6.8 Dioxypurin,	»	270 Theilen	siedendem »
Trioxypurin, (Harnsäure)	»	1850	» „ » (ältere Angabe)
6-Aminopurin, (Adenin)	ziemlich leicht löslich in siedendem Wasser,		
6-Amino-2-oxypurin,	{	äusserst schwer löslich.	
2-Amino-6-oxypurin, (Guanin)			
2-Amino-6.8-oxypurin,			
2.6-Diamino-8-oxypurin		in ca. 350 Theilen siedendem Wasser löslich <sup>4)</sup> .	

<sup>1)</sup> Diese Berichte **31**, 542.    <sup>2)</sup> Ebenda **32**, 271.    <sup>3)</sup> Ebenda **31**, 3266.

<sup>4)</sup> Die genaue Bestimmung der Löslichkeit in heissem Wasser ist bei vielen Purinkörpern mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft, weil die Werthe mit der Dauer des Kochens sich ändern. Ich habe mich deshalb meist mit ungefähren Bestimmungen begnügt, welche für das praktische Bedürfniss ausreichen, aber um mehr als 10 pCt. vom wahren Werth abweichen können.



Ebenso wird die Schmelzbarkeit verringert. Während das Purin bei  $216^{\circ}$ , das 8-Oxypurin gegen  $317^{\circ}$  und das 6-Aminopurin (Adenin) gegen  $360\text{--}365^{\circ}$  unter Zersetzung schmilzt, sind alle anderen, zuvor genannten Substanzen nicht schmelzbar, sondern zersetzen sich bei höherer Temperatur.

Ähnlich dem Sauerstoff wirkt der Schwefel; denn die Thiopurine sind ebenfalls durchgehends schwer löslich und entweder hoch schmelzend oder unschmelzbar.

Recht gross ist ferner der Einfluss der Methyl-, welche in der Regel die Löslichkeit in Wasser beträchtlich erhöhen und den Schmelzpunkt erniedrigen. Der ausserordentliche Unterschied in der Löslichkeit zwischen Xanthin, Theobromin und Caffein ist längst bekannt. Krüger hat darauf aufmerksam gemacht<sup>1)</sup>, dass beim Hypoxanthin wie auch beim Adenin mit dem Eintritt von ein bzw. zwei Methyl- die Löslichkeit in Wasser wächst, und diese Beobachtung trifft für die meisten Reihen der Puringruppe zu. Ich erinnere an den Unterschied von Harnsäure, Hydroxycaffein und Tetramethylharnsäure oder von Guanin und Dimethylguanin. Aber es giebt auch eine Ausnahme, denn das Trichlorpurin ist in Wasser erheblich leichter löslich (in der Hitze circa 70 Theile), als die beiden Methyltrichlorpurine, von welchen die 7-Methylverbindung ungefähr 320 und das 9-Methylproduct ungefähr 900 Theile verlangt. Bei dem Purin und seinen Methyl-derivaten ist die Löslichkeit selbst in kaltem Wasser so gross, dass ich sie aus Mangel an Material nicht bestimmen konnte.

Ferner wird durch Methyl die Flüchtigkeit (Sublimirbarkeit) erhöht und der Schmelzpunkt erniedrigt. Endlich krystallisiren die Methyl-derivate meistens besser, als die nicht methylirten Verbindungen, weshalb sie manchmal für die Charakterisirung der Grundformen zu empfehlen sind.

Dass auch die chemischen Metamorphosen der Purinkörper in hohem Grade von der Zusammensetzung und der Structur abhängig sind, ist eigentlich selbstverständlich. Trotzdem will ich hier nochmals ganz kurz auf die wichtigsten Beobachtungen hinweisen.

1. Die Oxydirbarkeit durch Salpetersäure oder Chlor und Wasser wächst mit dem Gehalt an Sauerstoff oder Aminogruppen. Speciell gelingt die Bildung von Alloxan, wie früher ausführlicher dargelegt wurde, nur dann, wenn in den Stellungen 2 und 6 Sauerstoff bzw. Amid steht. Auch der Eintritt von Methyl kann die Alloxanbildung stark beeinflussen, wie besonders das Beispiel der 7.9-Dimethyl- und der Tetramethyl-Harnsäure zeigt. Die Oxydirbarkeit der Harnsäure durch ammoniakalische Silberlösung wird ebenfalls durch die Anwesenheit

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 439.

von Methyl verändert und am meisten verringert, wenn Methyl in der Stellung 7 sich befindet.

2. Die Verwandlung der Pseudoharnsäure in Harnsäure erfolgt bei den Methylderivaten leichter und wird besonders durch den Eintritt von Methyl in die Stellung 7 befördert. Denn bei der 7-Methyl- und der 1.3.7-Trimethyl-Pseudoharnsäure findet die Wasserabspaltung schon beim blossen Erhitzen der wässrigen Lösung ziemlich rasch statt.

3. Dass die Wirkung von Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid auf Harnsäuren durch die Anwesenheit von Methyl stark verändert wird, ist früher ausführlich dargelegt worden.

4. Endlich wird die Aufspaltung des Purinkernes durch Alkalien, welche zuerst bei dem Caffein beobachtet wurde und dort zunächst zur Bildung von Caffeidincarbonsäure und Caffeidin führt, in hohem Grade durch den Gehalt an Methyl beeinflusst. Sie findet bei weitem am leichtesten statt bei denjenigen Purinderivaten, in welchen sämtlicher saurer Wasserstoff durch Alkyl ersetzt ist. Ferner befördert der neutrale Charakter der Verbindung die Ablösung des Halogens durch wässriges oder alkoholisches Alkali<sup>1)</sup>.

### Physiologische und pharmakologische Bedeutung der chemischen Beobachtungen.

Von den zuvor geschilderten Resultaten der Synthese ist zunächst der experimentelle Beweis, dass Harnsäure und die Xanthinkörper Abkömmlinge der gleichen Grundform sind, für die Biologie von Wichtigkeit. Denn die moderne Lehre von der Bildung der Harnsäure aus den Nucleinen bezw. den darin enthaltenen Purinkörpern erhält dadurch eine neue Stütze. Ferner sind einige der bisher so kostspieligen Purinbasen, wie Heteroxanthin, Adenin, Hypoxanthin, Paraxanthin und Theophyllin durch die künstliche Bereitung leichter zugänglich geworden. Endlich hat die synthetische Erschliessung der Gruppe eine ganze Schaar von neuen Verbindungen zu Tage gefördert, deren biologische Prüfung weiteren Aufschluss über die Metamorphosen der natürlichen Purine im Organismus bringen kann.

Die Hoffnung, dass die physiologischen Chemiker nicht zögern würden, von diesen neuen Hilfsmitteln Nutzen zu ziehen, hat sich zu meiner Freude rascher erfüllt, als ich es erwartete. Die neuen, schönen »Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugethieren« von O. Minkowski<sup>2)</sup> sowie die bemerkenswerthe Beobachtung von Krüger und Salomon<sup>3)</sup> über die Identität

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 3266.

<sup>2)</sup> Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 41.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 389.

des sog. Epiguanins mit dem zuerst synthetisch dargestellten 7-Methylguanin geben den Beweis dafür und werden voraussichtlich nicht ohne Nachfolger sein.

Da ferner einige Glieder der Gruppe, das Caffein und Theobromin, geschätzte Heil- und Genuss-Mittel sind, so darf man von den synthetischen Resultaten auch eine Bereicherung der Pharmakologie erwarten, und ich kann mit grosser Befriedigung schon jetzt mittheilen, dass Hr. O. Schmiedeberg in Strassburg es für der Mühe werth erachtet hat, seine Zeit der diesbezüglichen Untersuchung der neuen Präparate zu widmen. Wenn es endlich den eifrigen Bemühungen der Firma C. F. Boehringer und Söhne in Waldhof bei Mannheim gelingen sollte, die Synthese des Caffeins und Theobromins bis zur technischen Verwerthung auszubilden, so würden auch der organischen Chemie eine grössere Anzahl von billigen Purinkörpern als Rohmaterial für weitere synthetische Versuche zur Verfügung stehen.

Zum Schlusse gebe ich eine **tabellarische Uebersicht** über die Purinkörper, welche alle von mir und meinen Mitarbeitern dargestellten Verbindungen und ausserdem die natürlich vorkommenden Glieder dieser Gruppe enthält. Zur Unterscheidung sind die letzteren nebst einigen von anderen Autoren dargestellten Substanzen durch ein \* markirt. Ausserdem ist bei allen Verbindungen, welche nicht in der früheren Besprechung aufgeführt sind, die Literatur angegeben, wobei der Kürze halber Liebig's Annalen mit A. und diese Berichte mit B. bezeichnet sind. Die Tabelle enthält nicht die von mir aufgefundenen, neuen Spaltungsproducte der Purine, da ihre Zahl viel geringer ist und man sich über sie aus den früheren Darlegungen leicht unterrichten kann.

#### Purine.

Purin

9-Methylpurin

7-Methylpurin

#### Monohalogenpurine.

7-Methyl-2-chlorpurin

9-Methyl-2-chlorpurin

7-Methyl-2-jodpurin

9-Methyl-2-jodpurin

#### Dihalogenpurine.

2.6-Dijodpurin

7-Methyl-2.6-dichlorpurin

#### Trihalogenpurine.

2.6.8-Trichlorpurin

9-Methyl-2.6.8-trichlorpurin

7-Methyl-2.6.8-trichlorpurin

## Monoxypurine.

- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| *6-Oxypurin (Hypoxanthin) | 9-Methyl-6-oxypurin      |
| 8-Oxypurin                | 9-Methyl-8-oxypurin      |
| 7-Methyl-2-oxypurin       | *1.7-Dimethyl-6-oxypurin |
| 7-Methyl-6-oxypurin       | 7.9-Dimethyl-8-oxypurin  |
| 7-Methyl-8-oxypurin       |                          |

## Dioxypurine.

- |  |   |
|--|---|
| *2.6-Dioxypurin (Xanthin)                  | *3.7-Dimethyl-2.6-dioxypurin (Theobromin) |
| 6.8-Dioxypurin                             | 3.7-Dimethyl-2.8-dioxypurin               |
| *7-Methyl-2.6-dioxypurin (Heteroxanthin)   | 7.9-Dimethyl-6.8-dioxypurin               |
| *1-Methyl-2.6-dioxypurin                   | 1.9-Dimethyl-6.8-dioxypurin               |
| 3-Methyl-2.6-dioxypurin                    | *1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxypurin (Caffein) |
| 7-Methyl-6.8-dioxypurin                    | 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin            |
| 9-Methyl-6.8-dioxypurin                    | 3.7.9-Trimethyl-2.8-dioxypurin            |
| *1.3-Dimethyl-2.6-dioxypurin (Theophyllin) |   |
| *1.7-Dimethyl-2.6-dioxypurin (Paraxanthin) |   |

## Trioxypurine.

- |                        |   |
|------------------------|---|
| *Harnsäure             | 1.3.7-Trimethylharnsäure (Hydroxycaffein)                 |
| 1-Methylharnsäure      | 1.3.9-Trimethylharnsäure                                  |
| *3-Methylharnsäure     | 3.7.9-Trimethylharnsäure                                  |
| 7-Methylharnsäure      | 1.7.9-Trimethylharnsäure                                  |
| 9-Methylharnsäure      | 1.3.7.9-Tetramethylharnsäure                              |
| *8-Methylharnsäure     | 1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxy-8-methoxypurin (Methoxycaffein) |
| 1.3-Dimethylharnsäure  | 1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxy-8-äthoxypurin (A. 215, 266)     |
| 1.7-Dimethylharnsäure  | 7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-diäthoxypurin (B. 17, 336)         |
| 3.7-Dimethylharnsäure  |   |
| 1.9-Dimethylharnsäure  |   |
| *3.9-Dimethylharnsäure |   |
| 7.9-Dimethylharnsäure  |   |

## Monoaminopurine.

- |                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| *6-Aminopurin (Adenin) | 7-Methyl-8-aminopurin  |
| 7-Methyl-2-aminopurin  | *9-Methyl-6-aminopurin |
| 7-Methyl-6-aminopurin  |                        |

## Diaminopurine.

- 7-Methyl-2.6-diaminopurin.

## Oxyhalogenpurine.

- 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin (B. 30, 2406)  
 1.7-Dimethyl-6-oxy-2-chlorpurin (B. 30, 2407)  
 8-Oxy-2.6-dichlorpurin  
 6-Oxy-2.8-dichlorpurin  
 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin  
 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin

7.9-Dimethyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin

1.7-Dimethyl-6-oxy-2.8-dichlorpurin (Dimethyldichlorbypoxanthin, B. 30, 2230)

2.6-Dioxy-8-chlorpurin (Chlorxanthin, B. 30, 2236)

2.6-Dioxy-8-brompurin (Bromxanthin, A. 221, 343)

3-Methyl-2.6-dioxy-8-chlorpurin (B. 31, 1982)

9-Methyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin (B. 32, 251)

1.3-Dimethyl-2.6-dioxy-8-chlorpurin (Chlortheophyllin, B. 28, 3138)

1.3-Dimethyl-2.6-dioxy-8-brompurin (Bromtheophyllin, B. 28, 3141)

1.7-Dimethyl-2.6-dioxy-8-chlorpurin (Chlorparaxanthin, B. 31, 2622)

3.7-Dimethyl-2.6-dioxy-8-chlorpurin (Chlortheobromin, B. 31, 1984)

3.7-Dimethyl-2.6-dioxy-8-brompurin (Bromtheobromin, A. 215, 305)

3.7-Dimethyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin (B. 28, 2486)

1.9-Dimethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin (B. 32, 257)

7.9-Dimethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin (B. 32, 255)

\*1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxy-8-chlorpurin (Chlorcaffein)

\*1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxy-8-brompurin (Bromcaffein)

1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxy-2-chlorpurin (B. 32, 254)

7-Methyl-6-äthoxy-2-chlorpurin (B. 30, 2405)

6-Aethoxy-2.8-dichlorpurin (B. 30, 2233)

7-Methyl-8-äthoxy-2.6-dichlorpurin (B. 30, 1847)

9-Methyl-8-äthoxy-2.6-dichlorpurin (B. 30, 1854)

2.6-Diäthoxy-8-chlorpurin (B. 30, 2234)

7-Methyl-6.8-diäthoxy-2-chlorpurin (B. 30, 1848)

9-Methyl-2-diäthoxy-2-chlorpurin (B. 30, 1855)

7-Methyl-2-oxy-2-äthoxy-2-chlorpurin (B. 30, 1849)

7.9-Dimethyl-8-oxy-2-äthoxy-2-chlorpurin (B. 17, 335).

#### Aminohalogenpurine.

7-Methyl-6-amino-2-chlorpurin (B. 31, 116)

7-Methyl-6-methylamino-2-chlorpurin (B. 31, 119)

6-Amino-2.8-dichlorpurin (Dichloradenin, B. 30, 2239)

7-Methyl-6-amino-2.8-dichlorpurin (B. 31, 111)

7-Methyl-8-amino-2.6-dichlorpurin (B. 30, 1856)

9-Methyl-6-amino-2.8-dichlorpurin (B. 31, 108)

#### Aminooxypurine.

\*2-Amino-6-oxypurin (Guanin)

6-Amino-2-oxypurin

6-Amino-8-oxypurin

7-Methyl-2-amino-6-oxypurin (7-Methylguanin)

1.7-Dimethyl-2-amino-6-oxypurin (1.7-Dimethylguanin)

3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurin

2-Amino-6.8-dioxypurin

6-Amino-2.8-dioxypurin

7-Methyl-6-amino-2.8-dioxypurin

7-Methyl-8-amino-2.6-dioxypurin

3.7-Dimethyl-6-amino-2.8-dioxypurin

1.3.7-Trimethyl-8-amino-2.6-dioxypurin

1.3.7-Trimethyl-8-methylamino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-äthylamino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-hydrazino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-benzalhydrazino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-azoimido-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-anilino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-nitrosoanilino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-benzoylanilino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-*p*-toluidino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-*o*-toluidino-2.6-dioxypurin  
 1.3.7-Trimethyl-8-*m*-xyloidino-2.6-dioxypurin  
 2.6-Diamino-8-oxypurin

B. 27, 3089.

#### Aminooxyhalogenpurine.

2-Amino-6-oxy-8-brompurin (Bromguanin A. 221, 342)  
 6-Amino-8-oxy-2-chlorpurin (B. 30, 2214)  
 7-Methyl-6-amino-8-oxy-2-chlorpurin (B. 31, 109)  
 9-Methyl-6-amino-8-oxy-2-chlorpurin (B. 31, 107)  
 3.7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-8-chlorpurin (B. 30, 1841)  
 6-Amino-2-äthoxy-8-chlorpurin (B. 30, 2245)  
 2-Amino-8-oxy-6-chlorpurin (B. 31, 2620)  
 2-Amino-8-oxy-6-jodpurin (B. 31, 2621)  
 7-Methylhydrazinochlorpurin }  
 Hydrazomethylchlorpurin } (B. 31, 120).

#### Thiopurine.

7-Methyl-6-thiopurin  
 7-Methyl-7-thiopurin  
 7-Methyl-6-methylthiopurin  
 7-Methyl-2.6-dithiopurin  
 2.6.8-Trithiopurin  
 7-Methyl-2.6.8-trithiopurin  
 7-Methyl-2-oxy-6-thiopurin  
 7-Methyl-2-äthoxy-6-thiopurin  
 2.6-Dioxy-8-thiopurin  
 7-Methyl-6-thio-2-chlorpurin  
 1.3.7-Trimethyl-2.6-dioxy-8-thiopurin (Thiocaffein).

B. 31, 431.