

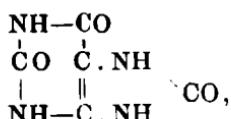
Aus dieser Gegenüberstellung ist ersichtlich, dass in dem chemischen Verhalten beider Säuren eine bemerkenswerthe Ueber-einstimmung existirt; ein eigentlicher Unterschied tritt nur in dem einzigen Fall auf, wo es sich um die Drehungsrichtung beider Säuren handelt. Hiernach liegt es nahe, anzunehmen, dass der chemische Bau und die Configuration beider Säuren, wenn nicht identisch, so jedenfalls überaus ähnlich ist. Da infolge der einen physikalischen Differenz beider Säuren, der entgegengesetzten Drehung, die Annahme der Identität vorderhand nicht zulässig ist, andererseits die Möglichkeit, dass wir in der Crassulaceensäure den optischen Antipoden der *l*-Aepfelsäure vor uns haben, ausgeschlossen erscheint, weil beide Säuren nahezu gleich stark linksdrehende Anhydride liefern: so liegt in der A berson'schen Säure ein merkwürdiger Fall von Isomerie vor: soll derselbe eine Umwälzung des Bestehenden inauguriren, so ist es unerlässlich, dass neue Versuche an der Crassulaceensäure, bezw. eingehendere physikalische Untersuchungen der krystallinischen und destillirbaren (einheitlichen) Derivate dieser Säure angestellt werden.

Riga, Polytechnicum, im August 1899.

424. Emil Fischer und Friedrich Ach: Ueber die Isomerie der Methylharnsäuren¹⁾.

(Eingegangen am 11. October; vorgetragen in der Sitzung von Hrn. E. Fischer.)

Die jetzt gebräuchliche Formel der Harnsäure,



lässt vier Monomethylverbindungen voraussehen, je nachdem sich das Alkyl in Stellung 1, 3, 7 oder 9 befindet. Ausser diesen Säuren, welche bei den Synthesen in der Puringruppe eine hervorragende Rolle spielten und deshalb eingehend untersucht wurden²⁾, existirt nun in Wirklichkeit noch ein fünftes Isomeres, welches durch von Loeben nach der synthetischen Methode von Behrend dargestellt wurde³⁾. Bei der Methylirung der Harnsäure auf nassem Wege in schwach essigsaurer Lösung beobachteten wir etwas später die Bildung eines Productes, welches der Beschreibung von Loeben's so vollkommen

¹⁾ Vergl. Sitzungsberichte d. Berl. Akademie vom 13. Juli 1899.

²⁾ Die Zusammenstellung der Literatur findet sich diese Berichte 32, 461.

³⁾ Ann. d. Chem. 298, 181.

entsprach, dass wir es für identisch damit hielten und dieser Ansicht auch durch eine kurze Bemerkung gelegentlich einer anderen Untersuchung Ausdruck gaben¹⁾). Erst der directe Vergleich beider Körper, den wir mit Hülfe eines Präparates, welches Hr. Behrend uns-gütigst zur Verfügung gestellt hatte, ausführen konnten, zeigte uns das Gegentheil an. Denn die beiden Säuren unterscheiden sich trotz der grossen äusseren Aehnlichkeit ganz scharf durch ihr Verhalten gegen Phosphoroxychlorid.

In unserem Präparat liegt also wiederum eine neue Monomethylharnsäure vor, welche wir als das sechste Isomere ζ -Methylharnsäure nennen, und welche zu der von Loeben'schen δ -Methylharnsäure, sowie zur alten Hill'schen α -Methylharnsäure in sehr interessanten Beziehungen steht.

Die ζ -Methylharnsäure ist der δ -Verbindung in Löslichkeit, Kry-stallwassergehalt, äusserer Form der Krystalle, Aussehen einzelner Salze zum Verwechseln ähnlich; aber sie zeigt ein anderes und höchst charakteristisches Verhalten gegen Phosphoroxychlorid. Denn sie wird dadurch, im Gegensatz zur α - und δ -Methylharnsäure, bei 130° in eine Chlorverbindung von der Formel $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ überge-führt, welche in Phosphoroxychlorid sehr schwer löslich ist und sich deshalb leicht isoliren lässt. Dieser Chlorkörper enthält das Halogen an Stelle 6, denn er liefert bei der Reduction eine Base $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$, welche durch erschöpfende Methylierung in das 3.7.9-Trimethyl-2.8-di-oxypurin²⁾ verwandelt wird.

Wird der Chlorkörper mit Phosphoroxychlorid auf 140—145° erhitzt, so geht er in Lösung, und daraus lässt sich das mit ihm iso-niere 3-Methylchlorxanthin in reichlicher Menge abscheiden. Der Vor-gang ist complexer Art; denn, wie bei der Beschreibung des Ver-suches noch genauer aus einander gesetzt wird, entstehen dabei leicht-lösliche, wahrscheinlich phosphorhaltige Zwischenproducte. Aber es liegt kein Grund vor für die Annahme, dass das Methyl bei dieser Reaction seine Stellung wechselt. Wir schliessen vielmehr aus dieser Bildung des 3-Methylchlorxanthins, dass der isomere Chlorkörper und ferner auch die ζ -Methylharnsäure das Methyl an der Stelle 3 enthalten.

Wir nennen dementsprechend die oben erwähnte Chlorverbindung 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin und finden darin ein Analogon des 3.7-Dimethyl-2.8-dioxy-6-chlorpurins³⁾, welches aus 3.7-Dimethylharn-säure entsteht.

¹⁾ Diese Berichte 31, 1982.

²⁾ Diese Berichte 30, 1853.

³⁾ Diese Berichte 28, 2486.

Im Gegensatz zur ζ -Methylharnsäure wird die δ -Methylverbindung von Phosphoroxychlorid bei 130° viel langsamer angegriffen und giebt dabei kein schwer lösliches Chlorid. Bei $140-145^\circ$ dagegen wird sie ungefähr in derselben Zeit wie die α - und ζ -Verbindung von dem Phosphoroxychlorid gelöst, und es entsteht auch wieder in erheblicher Menge dasselbe 3-Methylchlorxanthin. Da letzteres durch Erhitzen mit Salzsäure in α -Methylharnsäure übergeht, so ist man im Stande, diese aus den beiden Isomeren mit dem Umweg über das Chlorxanthin darzustellen.

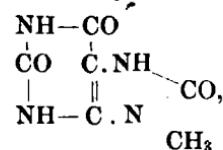
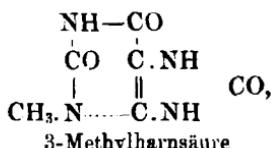
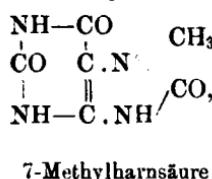
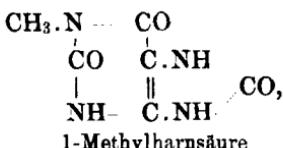
Nachdem es durch diese Beobachtungen wahrscheinlich geworden war, dass α -, δ - und ζ -Methylharnsäure das Methyl an derselben Stelle 3 enthalten, lag es nahe, auch noch einen directen Uebergang zwischen δ - und ζ -Säure zu suchen.

Wir haben gefunden, dass die letztere in der That auf verschiedenem Wege in die δ -Säure verwandelt werden kann. Das findet statt, wenn man mit Hülfe von Phosphoroxychlorid erst das 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurin darstellt und dies mit verdünnten Säuren kocht, wobei es überraschend leicht das Halogen gegen Sauerstoff und Wasserstoff austauscht. Dabei entsteht dann ein Gemisch von ζ - und δ -Säure.

In kleinerer Menge entsteht die letztere auch bei mehrständigem Erhitzen der ζ -Verbindung mit rauchender Salzsäure auf 100° . Viel besser erfolgt endlich diese Verwandlung bei längerem Erhitzen der alkalischen Lösung der ζ -Verbindung auf 100° .

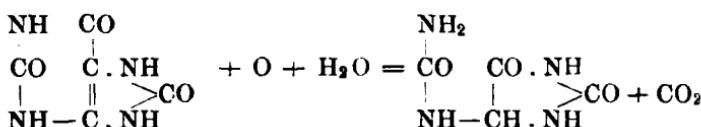
Der umgekehrte Uebergang von der δ - zur ζ -Säure findet partiell beim langen Erhitzen mit starker Salzsäure auf 100° statt.

Für die theoretische Betrachtung der Säuren war es besonders wichtig, zu zeigen, dass das Methyl in ihnen dieselbe Stellung 3 und zwar am Stickstoff einnehme. Wir haben deshalb noch ihre Verwandlung in Methylallantoïn untersucht und zum Vergleich auch sämtliche anderen Monomethylharnsäuren herangezogen. Dabei hat sich ergeben, dass α -, δ - und ζ -Methylharnsäure das gleiche Methylallantoïn liefern, welches bei $248-252^\circ$ (corr. $255-259^\circ$) unter Zersetzung schmilzt. Dieselbe Verbindung wird endlich aus der 9-Methylharnsäure erhalten. Im Gegensatz hierzu geben die 1-Methyl- und die 7-Methyl-Harnsäure ein zweites, isomeres, bisher unbekanntes Methylallantoïn. Das Resultat steht im Einklang mit den bisherigen Annahmen über die Stellung des Alkyls in den verschiedenen Methylharnsäuren. Am besten begründet ist nach den früheren Auseinandersetzungen die Structurformel der 7- und 9-Methylharnsäure, während gegen die Formulirung der 1- und 3- oder α -Methylharnsäure noch Einwände gemacht werden könnten. Betrachtet man jetzt die Structurformeln der vier Säuren:



so ergibt sich, dass die 7-Methylsäure nur mit der 1-Methylverbindung das gleiche Methylallantoin liefern kann, und dass derselbe Schluss auch für 9 und 3 zutrifft.

Weiterhin aber zeigt die thatsächliche Beobachtung, dass die bisher übliche Formulirung der Allantoïnbildung nach dem Schema

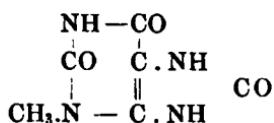


modifiziert werden muss, da sie die Entstehung von 2 verschiedenen Methylallantoïnen aus 7- und 1-Methylharnsäure verlangen würde. Man muss vielmehr annehmen, dass beide Ringe des Purinkernes gesprengt werden, sodass die beiden Harnstoffreste der Harnsäure wenigstens vorübergehend die gleiche Rolle spielen. Mit anderen Worten, wenn das Allantoïn die obige Structurformel mit dem fünfgliedrigen Ringe enthält, so muss man annehmen, dass derselbe nicht identisch ist mit dem ursprünglichen Ringe der Harnsäure, sondern secundär aus einer offenen Kette entsteht.

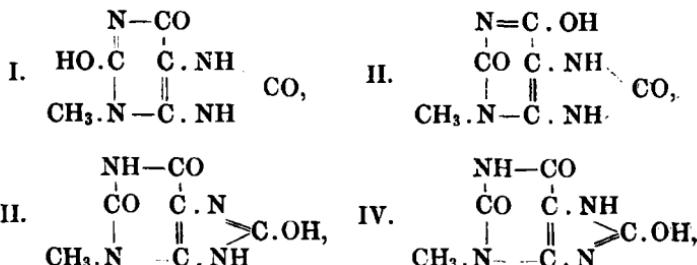
Alle bisherigen Beobachtungen führen mithin übereinstimmend zu dem Schlusse, dass die drei Verbindungen α -, δ - und ζ -Methylharnsäure das Methyl an Stickstoff gebunden, und zwar an der gleichen Stelle 3 enthalten. Die drei Verbindungen bieten also eine Art von Isomerie dar, welche bisher in der Harnsäuregruppe nicht beobachtet wurde.

Dass dieselbe durch Polymerie bedingt sei, ist wenig wahrscheinlich; denn wenn es auch bei der geringen Löslichkeit der Verbindungen nicht möglich war, maassgebende Molekulargewichtsbestimmungen auszuführen, so spricht doch die grosse Aehnlichkeit in den äusseren Eigenschaften vielmehr für die Gleichheit der Molekulargrösse. Versucht man nun, drei derartige Isomere mit der bisher üblichen Strukturformel zu deuten, so ist das nur möglich durch Heranziehung der Lactam- und Lactim-Formen.

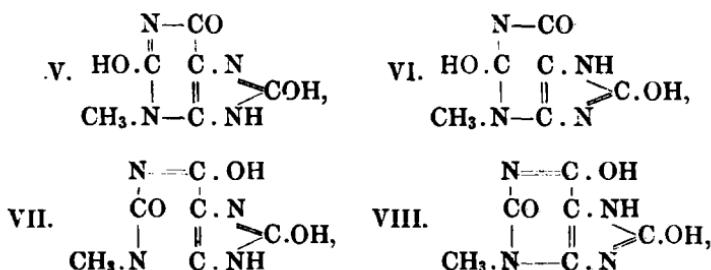
Neben der bisher gebrauchten Lactamformel



würden sich dann allerdings folgende vier verschiedene Formeln mit einer Lactimgruppe



und ferner noch vier weitere mit zwei Lactimgruppen



ableiten lassen.

In dem Umstände, dass von den drei Säuren nur die ζ -Verbindung durch Phosphoroxychlorid ziemlich glatt in das 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurin verwandelt wird, könnte man sogar einen Hinweis darauf finden, dass der ζ -Verbindung die obige Structurformel II gebührt. Auch würde die Thatsache, dass die Isomerie der drei Säuren bei der erschöpfenden Methylirung verloren geht, da sie alle drei die gleiche Tetramethylharnsäure liefern, mit dieser Annahme von Lactimformen im Einklang stehen.

Andererseits wird man die relativ grosse Beständigkeit der drei Verbindungen mit der bisher üblichen Anschauung über die Tautomerie von Lactam- und Lactim-Form schwer vereinigen. So lange man also nicht an einfacheren Beispielen eine ähnliche Stabilität von Lactam- und Lactim-Form beobachtet hat, muss diese Erklärung mit Misstrauen betrachtet werden.

Will man sie aber verwerfen, so bietet die Structurchemie kein Mittel mehr, die drei Isomeren zu erklären. In solchen Fällen wendet man heutzutage das sehr bequeme Aushilfsmittel der sterischen Betrachtung an. So liesse sich auch sagen, dass bei der Harnsäureformel mit der doppelten Kohlenstoffbindung eine Stereoisomerie im Sinne der Fumar- und Malein-Säure möglich wäre. Allerdings würde das erst zwei Isomere ergeben. Aber man könnte dann auch noch von der Asymmetrie des methylirten Stickstoffatoms reden, wie es u. A. Hr. Ladenburg gethan hat, um die von ihm behauptete Existenz des Isoconiins zu erklären. Endlich ist es noch möglich, die stereochemische Speculation mit der structurchemischen Annahme von Lactamen und Lactimen zu verbinden und so eine Anzahl von Isomeren zu construiren, die voraussichtlich in Wirklichkeit niemals gefunden werden.

Aber alle diese Betrachtungen sind für uns in hohem Maasse unbefriedigend; denn das, was man von einer nützlichen Theorie verlangen muss, dass sie ein einfaches Bild der Erscheinungen giebt, welches durch neue Beobachtungen controllirt werden kann, fehlt hier. Wir sind weit davon entfernt, den ungeheuren Nutzen leugnen zu wollen, welchen structur- und stereo-chemische Betrachtungen der organischen Chemie geleistet haben, und auch voraussichtlich noch weiter leisten werden; aber das darf uns nicht hindern, auch die Grenzen ihrer Nützlichkeit zu erkennen. Nach dem Entwicklungsgang der organischen Chemie ist es begreiflich, dass die theoretischen Anschaunungen in erster Linie auf die einfachen Verbindungen, zumal die Kohlenwasserstoffe und ihre Sauerstoffderivate, zugeschnitten wurden. Mit dem fortschreitenden Studium der Stickstoffverbindungen stösst man immer mehr auf Erscheinungen, welche nur in gezwungener Weise durch die jetzigen Anschaunungen und Formeln dargestellt werden können, und wo man sich des Gefühls nicht erwehren kann, dass die Wirklichkeit mit unserer Formulirung nur noch inlosem Zusammenhange steht.

Der Eine von uns hat sich bereits vor drei Jahren auf der Naturforscherversammlung zu Frankfurt a. M. in diesem Sinne geäussert. So lange man allerdings nichts Besseres an die Stelle zu setzen hat, wird structur- und stereo-chemische Formulirung unentbehrlich sein. Aber um so mehr ist es Pflicht, sich bewusst zu bleiben, welche Unvollkommenheiten derselben anhaften.

Darstellung der ζ -Methylharnsäure.

Die Verbindung entsteht bei der Methylirung des harnsauren Kaliums in schwach essigsaurer Lösung. Bei Versuchen in kleinerem Maassstabe benutzt man am bequemsten das Jodmethyl und verfährt dann folgendermaassen: 15 g Harnsäure werden in 1 L Wasser und 180 ccm Normalkalilage (2 Mol.) heiss gelöst, dann in der Wärme portionen-

weise mit etwa 12 ccm 50-prozentiger Essigsäure versetzt, bis die Flüssigkeit deutlich sauer reagirt. Jetzt lässt man die Lösung in einer Druckflasche rasch auf 40° erkalten, wobei eine starke Krystallisation erfolgt, fügt 16 g Jodmethyl (etwa 1 $\frac{1}{4}$ Mol.) hinzu und erhitzt die verschlossene Flasche 3 Stunden unter Schütteln auf 100°¹⁾.

Während der Operation tritt eine reichliche Abscheidung von freier Säure ein, während das Jodmethyl ganz verschwindet. Schliesslich fügt man noch so viel Salzsäure zu, dass alles Kaliumacetat zerlegt ist, lässt völlig erkalten und filtrirt. Das Product, dessen Menge ungefähr der des Ausgangsmaterials gleichkommt, ist ein Gemisch von Harnsäure und ζ -Methylharnsäure, deren Trennung durch das Kaliumsalz bewerkstelligt werden kann. Man löst zu dem Zweck 10 g des Rohproductes in 100 ccm warmer Doppelnormalalkalilauge und fügt, ohne die trübe Flüssigkeit zu filtriren, 150 ccm 96-prozentigen Alkohol zu. Dadurch wird harnsaures Kalium gefällt, und seine Abscheidung ist so gut wie vollständig, wenn man das Gemisch noch $\frac{1}{2}$ Stunde in Eiswasser setzt. In dem Filtrat ist die ζ -Methylharnsäure enthalten. Fügt man zu demselben noch 50 ccm absoluten Alkohol, so beginnt nach einiger Zeit die Krystallisation ihres Kaliumsalzes, welches farblose, glänzende, asbestartige Nadelchen bildet. Dasselbe wird nach zwölf Stunden filtrirt, mit 50-prozentigem Alkohol gewaschen, dann in warmem Wasser gelöst und mit Salzsäure zersetzt. Dabei fällt die ζ -Methylharnsäure als farbloses, krystallinisches Pulver aus, welches aus mikroskopisch kleinen Prismen besteht. Die Ausbeute betrug bei diesem Verfahren durchschnittlich 25 pCt. der angewandten Harnsäure.

Für Versuche in grösserem Maassstabe empfiehlt sich aus Billigkeitsgründen die Verwendung des Chlormethyls, vorausgesetzt natürlich, dass man die geeigneten Apparate besitzt. Wir verfuhrn dabei folgendermaassen. Harnsäure wird in der 70-fachen Menge Wasser und der für 1 $\frac{1}{2}$ Mol. berechneten Menge Aetzkali heiss gelöst, dann die für $\frac{1}{2}$ Mol. berechnete Menge Essigsäure zugesetzt, die klare Lösung siedend heiss in Autoclaven gefüllt, nun unter starkem Druck 1 $\frac{1}{2}$ Mol. Chlormethyl eingeführt und das Ganze 5 Stunden lang unter

¹⁾ Für diese Zwecke bediene ich mich einer Flasche aus starkem Kupferblech, auf welcher der Deckel aufgeschraubt und durch einen Gummiring gedichtet ist. Dieselbe wird in einen Blechkasten mit verschliessbarem Deckel eingesetzt und letzterer auf der Schüttelmaschine bewegt, während gleichzeitig durch einen seitlichen Tubus Wasserdampf mit Hülfe eines Gummischlauches zugeleitet wird. Diese einfache Vorrichtung, durch welche man sehr leicht eine Temperatur von nahezu 100° erreicht, scheint mir für manche ähnliche Zwecke recht geeignet zu sein.

E. Fischer.

stetigem Röhren auf 100° erwärmt. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene Product filtrirt. Seine Menge beträgt 108—110 pCt. des Ausgangsmaterials. Es ist ebenfalls ein Gemisch von Harnsäure und ζ -Methylharnsäure, und zwar enthält es ungefähr gleiche Gewichtsteile von beiden. Trotzdem krystallisiert es aus heissem Wasser in ganz einheitlichen Formen, sodass hier eine Art von Molekularverbindung oder Mischkrystalle vorzuliegen scheinen. Darauf deutet auch die Beobachtung hin, dass die Krystalle einen ziemlich constanten Wassergehalt, ungefähr $2\frac{1}{2}$ Mol. entsprechend, besitzen, während die Harnsäure selbst bekanntlich ohne Krystallwasser ist und die reine ζ -Methylharnsäure nur 1 Mol. desselben aufnimmt¹⁾.

Um daraus den grössten Theil der Harnsäure zu entfernen, suspendiert man das Rohproduct in der 15-fachen Menge heissem Wasser und fügt etwas mehr als 1 Mol. Natriumhydroxyd als starke Lauge hinzu. Aus der vorübergehend klaren Lösung krystallisiert sehr bald saures harnsaures Natrium. Man erwärmt noch etwa $\frac{1}{2}$ Stunde und filtrirt dann ebenfalls in der Wärme, wobei der grösste Theil der Harnsäure als Natriumsalz zurückbleibt. Beim Erkalten scheidet sich aus dem Filtrat abermals harnsaures Salz ab. Man lässt längere Zeit krystallisiren, erwärmt dann, bis die Flüssigkeit wieder dünnflüssig geworden ist, filtrirt und fällt aus dem Filtrat in der Wärme mit Salzsäure die ζ -Methylharnsäure. Das krystallinische Product, das nach dem Erkalten filtrirt wird, enthält nur noch wenig Harnsäure, und seine Menge beträgt etwa 50 pCt. des Rohproductes. Zur völligen Reinigung muss dann die ζ -Methylharnsäure noch, wie zuvor beschrieben, in das neutrale Kaliumsalz übergeführt und aus diesem regenerirt werden.

Für die Analyse wurde die aus dem Kaliumsalz gewonnene Säure nochmals in warmem verdünntem Ammoniak gelöst, mit Thierkohle entfärbt, durch Schwefelsäure gefällt und aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Sie bildet mikroskopisch kleine, kurze Prismen oder auch scheinbar rechteckige Tafeln und enthält 1 Mol. Krystallwasser, welches bei 100° kaum, bei 120° noch recht langsam, bei 150° dagegen in einigen Stunden völlig ausgetrieben wird.

0.5476 g Sbst. verloren 0.049 g.

0.3241 g Sbst. verloren 0.0296 g.

$C_6H_6N_4O_3 + H_2O$. Ber. H_2O 9.00. Gef. H_2O 8.95, 9.13.

¹⁾ Ein ganz ähnliches Verhalten beobachtet man übrigens auch bei einem Gemisch von Harnsäure und 3-Methylharnsäure, welches gleichfalls in scheinbar ganz einheitlichen Krystallen aus Wasser ausfällt und schon in 250 Theilen heissen Wassers sich völlig löst, während die Harnsäure bekanntlich davon 1800 verlangt. Das Auftreten dieser complexen Verbindungen macht es unmöglich, die Methylharnsäuren durch blosse Krystallisation aus Wasser zu reinigen.

0.1684 g der bei 150° getrockneten Substanz gaben 0.2444 g CO₂ und 0.0522 H₂O.

0.146 g Subst.: 39.0 ccm N (13°, 743 mm).

C₆H₅N₄O₃. Ber. C 39.56, H 3.29, N 30.77.

Gef. » 39.58, » 3.44, » 30.85.

Die ζ -Methylharnsäure löst sich in ungefähr 600 Theilen kochendem Wasser und unterscheidet sich dadurch einerseits von der Harnsäure, andererseits von der viel leichter löslichen β -Methylharnsäure. Sie schmilzt nicht, sondern verkohlt bei höherer Temperatur. Sie gibt mit Salpetersäure sehr stark die Murexidprobe und reducirt ammoniakalische Silberlösung. In wässrigen Alkalien und warmem verdünntem Ammoniak ist sie leicht löslich. Die ammoniakalische Lösung verwandelt sich beim Erkalten in eine Gallerte, welche aber bei längerem Stehen in äusserst feine Nadelchen übergeht.

Das für die Reinigung der Säure benutzte Kaliumsalz, dessen Darstellung oben beschrieben wurde, enthält wahrscheinlich zwei Atome Metall. Aber die Analysen haben trotz des schönen Aussehens der Verbindung keine genauen Zahlen gegeben; denn gefunden wurden für das bei 130° getrocknete Salz, wenn es mit verdünntem Alkohol von der Mutterlauge ganz befreit war, nur 25.4 pCt. Kalium, und als das Waschen unterlassen wurde, 27.8 bzw. 28.3 pCt. Kalium. Für das Dikaliumsalz sind 30 pCt. und für das Monokaliumsalz 17 pCt. Metall berechnet. Da das Salz sehr stark alkalisch reagiert, so wird es wahrscheinlich schon durch Wasser theilweise dissociirt. Da ferner die lufttrocknen Krystalle reichlich viel Krystallwasser enthalten, so ist es möglich, dass dasselbe bei 130° noch nicht vollständig entweicht und dadurch die Abweichung der Analysen bedingt wird. Leider war Trocknen bei höherer Temperatur nicht möglich, weil Zersetzung eintrat. Durch Kohlensäure wird jedenfalls dieses Kaliumsalz völlig zerlegt, wobei zuerst das Monokaliumsalz entsteht.

Von den Natriumverbindungen wurde nur das saure Salz isolirt. Löst man die Säure in der 8-fachen Menge Wasser unter Zusatz von Natronlauge, leitet dann Kohlensäure ein, bis ein dicker Niederschlag entstanden ist, löst diesen wieder durch Kochen und verdünnt mit dem gleichen Volumen Wasser, so scheidet sich beim Erkalten das Natriumsalz zunächst als dicker, gallertartiger Niederschlag ab; aber derselbe verwandelt sich im Laufe von 4–6 Tagen vollständig in feine Nadelchen, welche meist zu kugelförmigen Aggregaten vereinigt sind. Das Salz ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich und enthält lufttrocken 4 Mol. Krystallwasser, welche bei 130° völlig entweichen.

0.6937 g verloren bei 130° 0.1837 g.

C₆H₅N₄O₃ Na + 4H₂O. Ber. H₂O 26.08. Gef. H₂O 26.48.

Der Natriumgehalt des trocknen Salzes entsprach der Formel $C_6H_5N_4O_3Na$.

0.2941 g Sbst.: 0.1001 g Na_2SO_4 .

Ber. Na 11.27. Gef. Na 11.02.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei der Baryumverbindung. 1.5 g der Säure wurden in 1 L siedendem Wasser gelöst und mit überschüssigem, gefälltem, reinem Baryumcarbonat 15 Minuten gekocht. Aus dem Filtrat schied sich bei längerem Stehen das Salz in kugeligen Formen ab, welche aus concentrisch vereinigten Nadelchen bestanden. Nach dem Trocknen bei 100° betrug seine Menge 1.6 g. Dasselbe löste sich vollständig in 400 ccm siedendem Wasser. Nachdem die Flüssigkeit absichtlich noch mit 250 ccm Wasser verdünnt war, wurde sie rasch abgekühlt, weil erfahrungsgemäss beim langsamen Abkühlen heißer Lösungen die Harnsäuren und ihre Salze leicht Krystalle mit verschiedenem Wassergehalt liefern. Das Salz schied sich unter den obigen Bedingungen wiederum in feinen, weissen, meist zu kugelförmigen Aggregaten vereinigten Nadelchen oder Prismen ab. An der Luft getrocknet, hat es die Zusammensetzung $(C_6H_5N_4O_3)_2Ba + 4H_2O$. Bei längerem Erhitzen auf $125-130^\circ$ entweichen 3 Mol. Wasser.

0.4805 g verloren bei 7-stündigem Erhitzen auf $125-130^\circ$ 0.0482 g und das Gewicht blieb dann constant.

Ber. H_2O 9.46. Gef. H_2O 10.03.

Das so getrocknete Salz zeigte den der Formel $(C_6H_5N_4O_3)_2Ba + H_2O$ entsprechenden Baryumgehalt.

0.1772 g Sbst.: 0.0789 g $BaSO_4$.

$(C_6H_5N_4O_3)_2Ba + H_2O$. Ber. Ba 26.49. Gef. Ba 26.18.

Bei 180° entweicht auch das letzte Molekül Wasser.

0.2849 g lufttrocknen Salzes verloren bei 180° 0.0374 g.

$(C_6H_5N_4O_3)_2Ba + 4H_2O$. Ber. H_2O 12.61. Gef. H_2O 13.12.

Das so getrocknete Salz hatte den der Formel $(C_6H_5N_4O_3)_2Ba$ entsprechenden Baryumgehalt.

0.2512 g Sbst.: 0.1163 g $BaSO_4$.

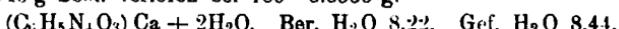
$(C_6H_5N_4O_3)_2Ba$. Ber. Ba 27.45. Gef. Ba 27.22.

Fast unlöslich in Wasser ist das Salz, welches beim Zusammenbringen der Säure mit überschüssigem Barytwasser entsteht. Es wurde nicht analysirt, aber man darf aus der Analogie mit der Harnsäure wohl schliessen, dass es 2 Aequivalente Metall enthält. Ein ähnliches Product scheidet sich ab, wenn man die ammoniakalische Lösung der Säure mit Chlorbaryum versetzt.

Saures Calciumsalz. Dasselbe wird auf die gleiche Art wie das entsprechende Baryumsalz erhalten. Nur ist es ratsam, die wässrige Lösung unter verminderter Druck auf etwa ein Drittel einzudampfen. Beim Abkühlen entsteht zuerst ein gallertartiger Niederschlag, der sich aber im Laufe von mehreren Tagen in schöne glänzende Nadeln verwandelt, deren Menge fast ebenso gross ist wie die

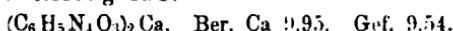
der angewandten Säure. Das Salz wurde nochmals in ungefähr 400 Theilen heissem Wasser gelöst und schied sich dann beim Erkalten und Eintragen einiger Kryställchen sehr bald wieder in der gleichen Form ab. An der Luft getrocknet, enthält es 2 Mol. Kry stallwasser, welche bei mehrstündigem Erhitzen auf 180° völlig entweichen.

0.3946 g Sbst. verloren bei 180° 0.0333 g.



Das getrocknete Salz besass den der Formel $(C_6H_5N_4O_3)_2Ca$ entsprechenden Calciumgehalt.

0.267 g Sbst.: 0.0357 g CaO.



Verwandlung der ζ -Methylharnsäure in Monomethylalloxan.

Diese Reaction, welche beweist, dass das Methyl an Stickstoff gebunden im Alloxankern steht, vollzieht sich unter ganz ähnlichen Bedingungen, wie bei der bekannten Spaltung der Harnsäure.

5 g feingepulverter Säure wurden mit 10 g Wasser und 5 g Salzsäure (spec. Gew. 1.19) übergossen und in die auf 40° erwärme Mischung allmählich 1.3 g Kaliumchlorat eingetragen, sodass die Temperatur nicht über 50° stieg. Nachdem klare Lösung eingetreten, wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und Schwefelwasserstoff eingeleitet, um das Methylalloxan als Dimethylalloxantin zu fällen. Es schied sich dabei allmählich gemischt mit Schwefel ab und wurde durch Umkristallisiren aus heissem Wasser gereinigt. Die Ausbeute betrug allerdings nur 1.1 g. Aber die Menge des Methylalloxans ist jedenfalls viel grösser. Der Verlust ist zum Theil durch die ziemlich grosse Löslichkeit des Dimethylalloxantins bedingt.

Methylierung der ζ -Methylharnsäure.

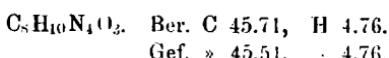
Die Reaction lässt sich auf nassem Wege mit Alkali und Jodmethyl leicht ausführen und liefert verschiedene Producte, je nachdem man in alkalischer oder schwach essigsaurer Lösung arbeitet. Im ersten Fall entsteht, wenn die Operation bei 35—40° ausgeführt und ein Ueberschuss von Alkali und Jodmethyl angewandt wird, in reichlicher Menge Hydroxycaffein neben etwas Tetramethylharnsäure. Die Menge der letzteren wird bedeutend grösser, wenn die Reaction in der Hitze verläuft, weil unter diesen Bedingungen, wie bekannt, das Hydroxycaffein auch in Tetramethylharnsäure übergeht. Zwischen 0° und 20° endlich wurde neben Hydroxycaffein auch 1.3-Dimethylharnsäure erhalten.

Bildung von Hydroxycaffein: 8 g krystallwasserhaltiger (oder 7.3 trockner) ζ -Methylharnsäure wurden in 64 ccm Doppelnormalkalilauge (3 Mol.) gelöst und mit 18 g Jodmethyl 20 Stunden

lang bei 40° geschüttelt. Nachdem das unveränderte Jodmethyl, dessen Menge 3 g betrug, abgetrennt war, wurde die alkalische Flüssigkeit mit Essigsäure neutralisiert, im Vacuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mehrmals mit siedendem Chloroform extrahirt, um die entstandene Tetramethylbarnsäure zu isoliren. Die Chloroformauszüge hinterliessen beim Verdampfen 0.7 g einer krystallinischen Masse, welche nach zweimaligem Umkristallisiren aus heissem Alkohol unter Zusatz von etwas Thierkohle den Schmelzpunkt und die charakteristische Krystallform der Tetramethylbarnsäure zeigte.

Zur Gewinnung des Hydroxycaffeins wurde der in Chloroform unlösliche Salzrückstand in 30 ccm Wasser gelöst, nach dem Verjagen des beigemengten Chloroforms mit 3 ccm Salzsäure (spec. Gew. 1.19) versetzt und auf 0° abgekühlt. Nach 15-stündigem Stehen waren 6.3 g einer farblosen, krystallinischen Masse abgeschieden. Sie wurden mit 80 ccm Wasser ausgekocht, wobei 0.9 g eines schwer löslichen Productes zurückblieben, und das mit Thierkohle in der Hitze behandelte Filtrat der Krystallisation überlassen. Nach längerem Stehen bei 0° waren 2.9 g einer fast farblosen Krystallmasse abgeschieden, welche zum grösseren Theil aus Hydroxycaffein bestand. Die Mutterlauge enthielt ausser Hydroxycaffein leichter lösliche Producte, deren Natur noch aufzuklären bleibt. Um aus dem krystallisierten Theil das reine Hydroxycaffein zu isoliren, ist der Umweg über das Ammoniumsalz zu empfehlen. Zu dem Zweck wurden die 2.9 g in 10 ccm 18-procentigem Ammoniak warm gelöst, die Flüssigkeit auf 0° abgekühlt, nach mehreren Stunden der Krystallbrei abgesogen und nochmals in der gleichen Weise aus starkem Ammoniak umkristallisiert. Die Menge des Salzes betrug dann nach dem Trocknen auf porösem Thon 2.2 g. Es wurde in 10 ccm heissem Wasser gelöst, durch Zusatz von 1 ccm rauchender Salzsäure zerlegt und das abgeschiedene Hydroxycaffein nochmals aus siedenden Wasser umkristallisiert. Dieses Product zeigte den Schmelzpunkt und die sonstigen Eigenschaften des Hydroxycaffeins.

0.1821 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0.3039 g CO₂ und 0.0811 H₂O.



Zur weiteren Identificirung wurde das Product noch durch Kochen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid in Chlorcaffein verwandelt und von letzterem der Schmp. 189° (corr. 193°) bestimmt.

Die Ausbeute an reinem Hydroxycaffein betrug allerdings nur 1 g, aber die Gesamtmenge derselben beträgt mindestens das Dreifache.

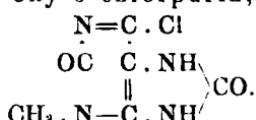
Bei höherer Temperatur verläuft die Methylierung viel rascher und liefert dann als Hauptproduct Tetramethylbarnsäure.

1 g ζ -Methylharnsäure wurde in 9.2 ccm Doppelnormalkalilauge gelöst und mit 2.6 g Jodmethyl bei $100-105^{\circ} \frac{1}{2}$ Stunde geschüttelt, bis kein Jodmethyl mehr sichtbar war. Jetzt wurde die schwach alkalisch reagirende Flüssigkeit mit einigen Tropfen Essigsäure neutralisiert, im Vacuum verdampft und der Rückstand wiederholt mit Chloroform ausgekocht. Beim Verdampfen des letzteren hinterblieb 0.8 g eines krystallinischen Productes, welches zum grössten Theil aus Tetramethylharnsäure bestand. Zur völligen Entfernung von sauren Producten muss die Masse mit sehr wenig starker Kalilauge verrieben und wiederum in der Kälte mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Wird dann nach dem Verdampfen des Chloroforms die Substanz aus Alkohol oder wenig warmem Wasser umkristallisiert, so erhält man reine Tetramethylharnsäure vom richtigen Schmelzpunkt.

Bildung von 1.3-Dimethylharnsäure und Hydroxycaffein.

5 g ζ -Methylharnsäure wurden mit 21 ccm 20-procentiger Kalilauge (3 Mol.) und 7.5 g Jodmethyl ($2\frac{1}{4}$ Mol.) zuerst unter Eiskühlung 12 Stunden und dann noch 48 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Es krystallisierte dabei das Kaliumsalz der 1.3-Dimethylharnsäure. Ihre Menge betrug 1.1 g. Die Mutterlauge des Kaliumsalzes gab beim Uebersättigen mit Salzsäure 2.6 g eines krystallinischen Niederschlages, und aus dem Filtrat wurden durch Eindampfen im Vacuum und Auslaugen mit Chloroform noch 0.3 g desselben Productes gewonnen. Dasselbe bestand im Wesentlichen aus Hydroxycaffein und 1.3-Dimethylharnsäure. Da ihre Trennung durch Krystallisiren sehr schwierig ist, so wurde das Product durch $3\frac{1}{2}$ -stündiges Erhitzen mit der 12-fachen Gewichtsmenge Phosphoroxychlorid auf 135° in Chlorcaffein bzw. Chlorthephillin übergeführt, welche sich leicht von einander trennen lassen, da nur das letztere in Alkali löslich ist. Die Menge des hierbei erhaltenen Chlorcafféins betrug 1.7 g, was ungefähr 1.5 g Hydroxycaffein entspricht. Das Chlorthephillin wurde ebenfalls isolirt und zur Identificirung noch in Theophillin übergeführt, sodass auch hierdurch die Bildung der 1.3-Dimethylharnsäure bestätigt wird.

Ueberführung der ζ -Methylharnsäure in 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin,



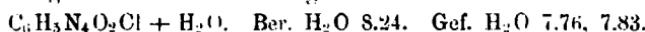
Wie schon erwähnt, wird diese Reaction durch Phosphoroxychlorid bei 130° bewirkt. Man erhitzt die scharf getrocknete und fein gepulverte ζ -Methylharnsäure mit der 7-fachen Gewichtsmenge

Phosphoroxychlorid im Druckrohr unter fortwährendem Schütteln 5—6 Stunden, am besten im Oelbade, auf 130—135°. Ohne dass Lösung erfolgt, verwandelt sich die Säure in das Chlorid, welches zum Schluss als ziemlich schweres, krystallinisches Pulver in der Flüssigkeit sich absetzt. Dasselbe wird abgesaugt, mit Aether gewaschen, in warmem verdünntem Ammoniak gelöst, mit Thierkohle entfärbt und durch Uebersättigen mit Salzsäure wieder abgeschieden. Man erhält so farblose, glänzende Nadelchen, deren Menge 50—60 pCt. der angewandten Säure beträgt. In der ersten Mutterlauge befindet sich, außer dem Phosphoroxychlorid und einer geringen Menge des eben beschriebenen Chlorkörpers, noch ziemlich viel 3-Methyl-chlorxanthin, welches in der später beschriebenen Weise leicht isolirt werden kann.

Zur Analyse wurde das 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin noch einmal aus siedendem Wasser umgelöst. Die so resultirenden, glänzenden, ziemlich derben Nadeln enthalten 1 Mol. Wasser, welches bei 120° völlig entweicht.

0.3826 g Sbst.: verloren 0.0297 g.

0.4061 g Sbst.: verloren 0.0318 g.

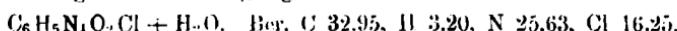


Die krystallwasserhaltige Substanz gab folgende Zahlen:

0.1680 g Sbst.: 37.5 ccm N (16°, 745 mm).

0.1725 g Sbst.: 0.2079 g CO₂, 0.0522 g H₂O.

0.2648 g Sbst.: 0.1728 g AgCl.



Gef. * 32.87, * 3.36, * 25.49, * 16.16.

Das 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin hat keinen Schmelzpunkt. Ueber 300° erhitzt, zersetzt es sich allmählich. Es löst sich in 105—110 Theilen kochendem Wasser klar auf und krystallisiert beim Erkalten zum grösseren Theil in glänzenden flachen Nadeln. Es ist schwer löslich in Aceton, Chloroform und Essigester. Es ist eine ausgesprochene Säure, deren Salze z. B. durch Essigsäure nur schwierig zerlegt werden. In Folge dessen wird es von verdünnten Alkalien oder Alkalicarbonaten leicht aufgenommen. Das Kaliumsalz ist auch in starker Kalilauge noch löslich, während die Natriumverbindung durch concentrirte Laugen gefällt wird. Man erhält letztere sogar in hübschen, fast rechtwinkeligen Krystallchen, wenn man zuerst in verdünnter Natronlauge gelöst hat und dann concentrirte Lauge bis zur beginnenden Krystallisation zusetzt. Besonders schöne Eigenschaften haben das Ammonium- und das Baryum-Salz. Das erstere krystallisiert aus der warmen Lösung der Substanz in verdünntem Ammoniak beim Abkühlen in langen feinen Nadeln, welche in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich sind. Als z. B. 18 g des Chlorkörpers in 200 ccm heissem Wasser durch Zusatz von gewöhnlichem Ammoniak gelöst

wurden, begann schon in der warmen Flüssigkeit die Krystallisation, und nach dem Abkühlen mit Eiswasser war die Abscheidung so vollständig, dass aus dem Salz durch Zersetzen mit Säuren 14.5 g Chlorkörper zurückgewonnen wurden.

Zur Darstellung des Baryumsalzes wird 1 Theil des Chlorkörpers in 40 Theilen heissem Wasser suspendirt und dazu eine Lösung von 1 Theil krystallisiertem Barythydrat in 10 Theilen Wasser zugefügt. Beim Kochen erfolgt Lösung, und beim Erkalten scheidet sich bald das Baryumsalz in farblosen Nadeln ab.

Die ammoniakalische Lösung des 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurins gibt auf Zusatz von Silbernitrat einen farblosen, gallertigen Niederschlag, welcher beim Kochen zusammenballt, sich dabei nur langsam zersetzt und in viel Ammoniak löslich ist. Ebenso erzeugt Silbernitrat in der reinen wässrigen Lösung des Chlorkörpers einen farblosen amorphen Niederschlag, der beim Kochen nicht verändert wird.

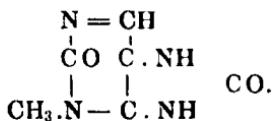
Die Basicität der Chlorverbindung ist wie bei dem isomeren Chlorxanthin sehr gering. In verdünnten Mineralsäuren löst sie sich wenig mehr, als in reinem Wasser. Dagegen wird sie von concentrirter Schwefelsäure leicht aufgenommen, und nach dem Verdünnen mit Wasser scheidet sie sich erst allmählich wieder ab.

Mit rauchender Salzsäure übergossen, werden die glänzenden Nadeln des 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurins trübe, weil ein Hydrochlorat entsteht. Dieses löst sich, wenn genug Säure angewandt war, auf Zusatz von Wasser klar auf. Das Verhalten ist also gerade umgekehrt, wie bei dem isomeren 3-Methyl-8-chlorxanthin, welches sich in rauchender Salzsäure löst und beim Verdünnen mit Wasser ausfällt. Trotzdem lässt sich dieser Unterschied nicht zur Trennung der beiden isomeren Körper benutzen, weil 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin zu leicht durch die Salzsäure in Methylharnsäure zurückverwandelt wird. Das tritt zumal in der Wärme rasch ein. Während eine gesättigte wässrige Lösung des Chlorkörpers auch nach mehrstündigem Kochen mit Silbernitrat keine Chlorreaction giebt, trat nach Zusatz von 5-proc. Salzsäure bald die Abscheidung von Methylharnsäure ein, und nach einstündigem Kochen war die Verwandlung vollständig.

In Folge dieser leichten Abspaltung des Chlors, welche für die Verbindung charakteristisch ist, giebt sie auch bei der Behandlung mit warmer verdünnter Salpetersäure oder mit Salzsäure und Kaliumchlorat recht stark die Murexidprobe.

Die aus dem Chlorid regenerierte Methylharnsäure ist, wie später gezeigt wird, ein Gemisch von ζ - und δ -Verbindung.

3-Methyl-2,8-dioxypurin,



Dasselbe entsteht aus dem Chlorkörper durch Reduction mit Jodwasserstoff. Man übergiesst zu dem Zweck das gepulverte Product mit der 12-fachen Menge Jodwasserstoffsäure vom specifischen Gewicht 1.96, fügt Jodphosphonium hinzu und erwärmt auf dem Wasserbade. Bei Anwendung von 30 g erfordert die Operation etwa 1 Stunde. Beim Abkühlen der klaren Lösung schied sich das Jodhydrat des 3-Methyl-2,8-dioxypurins in ziemlich grossen, gelb gefärbten Prismen ab. Dieselben werden nach guter Abkühlung auf Glaswolle filtrirt, dann in Wasser gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniak zerlegt. Die erste Krystallisation der freien Base betrug 15 g, aus der Mutterlauge wurden durch Einengen noch 2.5 g erhalten. Ferner gab die jodwasserstoffsäure Mutterlauge nach dem Eindampfen im Vacuum, Aufnehmen mit Wasser und Neutralisiren mit Ammoniak weitere 4.5 g Base, sodass von letzterer 22 g oder etwas über 90 pCt. der Theorie gewonnen wurden.

Das Rohproduct ist manchmal durch kleine Mengen einer halogenhaltigen Substanz verunreinigt, welche weder durch Krystallisation, noch durch weitere Behandlung mit Jodwasserstoff entfernt werden kann. In dem Falle wird es am besten mit rauchender Salzsäure zwei Stunden auf 110° erhitzt, wobei jene Halogenverbindung zerfällt. Beim Erkalten der Lösung krystallisiert dann das Chlorhydrat der Base in derben, farblosen Prismen, welche, aus Wasser umkrystallisiert und mit Ammoniak zerlegt, die reine Base liefern.

War das Rohproduct halogenfrei, so genügt es, zur Reinigung dasselbe aus etwa 40 Thln. kochendem Wasser umzukrystallisiren. Beim Abkühlen fällt dann die Base zuerst in ziemlich derben, wasserhellen Prismen aus, welche zuweilen auch tafelförmig ausgebildet sind und folgendes merkwürdige Verhalten zeigen: Bei weiterer Abkühlung zerfallen sie in der Lösung unter deutlichem Knistern und Herumspringen der Zertrümmerungsproducte. Besonders auffällig wird die Erscheinung, wenn man die noch warme Lösung samt den Krystallen in Eiswasser stellt. Nach kurzer Zeit sind dann die derben Prismen unter den eben erwähnten Erscheinungen zu einem Pulver zerfallen, und gleichzeitig scheiden sich aus der Lösung nicht mehr Prismen, sondern Blättchen ab. Das oben erwähnte Hydrochlorat zeigt übrigens die gleiche Eigenschaft. Die Beobachtung ist prinzipiell nicht neu, da Verwandlungen von Krystallen in andere Formen beim Wechsel

der Temperatur keineswegs selten sind¹⁾). Aber die Heftigkeit, mit welcher die Veränderung hier beim Fallen der Temperatur erfolgt, erscheint doch recht ungewöhnlich; denn die längst bekannte, ebenfalls explosionsartig verlaufende Umwandlung des früher für Aragonit gehaltenen Ktypeits²⁾ in Kalkspath findet umgekehrt bei Wärmezufuhr, und zwar erst bei beginnender Rothgluth statt, zudem ist es hier noch zweifelhaft, ob die Explosion durch die Umwandlung der Krystalle hervorgerufen wird.

Für die Analyse dienten die in der Kälte beständigen Krystalle, d. h. die Blättchenform. Nach dem Waschen mit Alkohol und Aether und Trocknen im Exsiccator enthielten sie noch $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser, welches bei 110° entwich.

0.1606 g Sbst.: 43.1 ccm N (9° , 749 mm).

$C_6H_6N_4O_2 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. N 32.00. Gef. N 31.77.

0.4773 g Sbst. verloren 0.0263 g bei 110° .

$C_6H_6N_4O_2 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. H₂O 5.14. Gef. H₂O 5.51.

Die getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

0.1526 g Sbst.: 0.2412 g CO₂, 0.0555 g H₂O.

$C_6H_6N_4O_2$. Ber. C 43.87, H 3.61.

Gef. » 43.10, » 4.04.

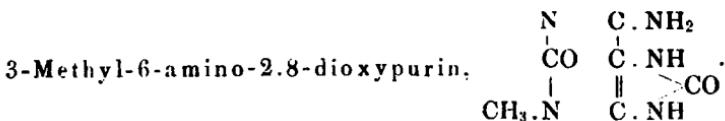
Die Base hat keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich bei hoher Temperatur. Sie löst sich in ungefähr 35—40 Theilen Wasser. Sie ist ferner leicht löslich in verdünnten Säuren, verdünnten Alkalien und überschüssigem Ammoniak. Das Ammoniumsalz wird aber beim Eindampfen der Lösung zerlegt. Ihre ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen beim Kochen beständigen Niederschlag, welcher entweder gallertig ist oder aus äusserst feinen Nadelchen besteht. Ebenso liefert sie in salpetersaurer Lösung mit Silbernitrat beim längeren Stehen kurze feine Prismen eines Doppelsalzes. Bei der Behandlung mit Salzsäure und Kaliumchlorat giebt sie nicht die Murexidreaction und unterscheidet sich dadurch scharf von den Xanthinen.

Um die Structur der Verbindung festzustellen, wurde sie der erschöpfenden Methylierung unterworfen, d. h. in der für $2\frac{1}{2}$ Mol. berechneten Menge Normalkalilauge gelöst und nach Zusatz von $2\frac{1}{2}$ Mol. Jodmethyl im geschlossenen Rohr eine Stunde unter zeitweisem Schütteln auf 100° erhitzt. Beim Verdampfen der Lösung unter verminderter Druck blieb ein Rückstand, aus welchem sich durch siedendes Chloroform eine erhebliche Menge 3.7.9-Trimethyl-2.8-dioxy-purin (gefunden Schmp. 248°, corr. 254°) ausziehen liess. Daraus

¹⁾ Eine Zusammenstellung der wichtigsten Fälle findet sich in Lehmann's Molekularphysik I, 153.

²⁾ Lacroix, Compt. rend. 126, 602.

folgt also auch für die vorliegende Verbindung, dass sie ein 2.8-Dioxypurin ist, während für das Methyl sich aus anderen Gründen die Stellung 3 ergibt.



Zur Darstellung desselben werden 3 g des 3-Methyl-2.8-dioxo-6-chlorpurins mit 60 ccm 18-prozentigem Ammoniak 10 Stunden auf 135—140° erhitzt. Die in der Wärme klare Lösung wird beim Erkalten gallertartig und scheidet beim Reiben das Ammoniumsalz der Aminoverbindung als dicken, aus feinen Nadelchen bestehenden Brei ab. Ohne Filtration wird der Röhreninhalt im dreifachen Volumen heißem Wasser gelöst und bis zum Verschwinden des Ammoniaks gekocht. Dabei fällt der Aminokörper als pulvrig weisse Masse aus. Da das Rohproduct noch eine chlorhaltige Beimengung enthielt, so wurde es zu ihrer Zerstörung mit 6 ccm Jodwasserstoffsäure (spec. Gew. 1.96) unter Zusatz von wenig Jodphosphonium auf dem Wasserbade bis zur völligen Entfärbung erhitzt, dann zur Entfernung des Jodwasserstoffs möglichst stark eingedampft und aus dem Rückstand die Base in der zuvor beschriebenen Weise mit Ammoniak abgeschieden. Zur weiteren Reinigung des so gewonnenen Präparates diente das Hydrochlorat. Löst man die Base in heißer, etwa 5-prozentiger Salzsäure, wovon ungefähr die 20-fache Menge erforderlich ist, und kocht mit Thierkohle, so scheidet sich aus dem Filtrat beim Erkalten das Hydrochlorat in weissen, zu Büscheln vereinigten Nadelchen ab. Eventuell muss das Lösen in Salzsäure und die Behandlung mit Thierkohle wiederholt werden. Aus dem so gereinigten Salz wurde dann die Base wieder mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und für die Analyse bei 130° getrocknet.

0.1291 g Sbst.: 41.5 ccm N (12°, 762 mm).

0.2011 g Sbst.: 0.2919 g CO₂, 0.0761 g H₂O.

C₆H₇N₅O₂. Ber. N 38.67, C 39.78, H 3.86.

Gef. • 38.26, * 39.79, * 4.19.

Das 3-Methyl-6-amino-2.8-dioxypurin bildet ein weisses, undeutlich krystallinisches Pulver, welches auch in heißem Wasser außerordentlich schwer löslich ist und sich beim Erhitzen, ohne zu schmelzen, zersetzt. Es ist eine schwache Base, denn seine Salze werden schon durch Wasser zerlegt. Die schönen Eigenschaften des Hydrochlorats sind schon oben erwähnt. Das Sulfat krystallisiert aus der Lösung der Base in möglichst wenig warmer, verdünnter Schwefelsäure beim Erkalten in feinen Nadeln oder Spiessen, welche häufig zu Kugeln vereinigt sind. In der salzauren Lösung erzeugt Goldchlorid nach

einiger Zeit einen Niederschlag von sehr feinen, gelben, biegsamen Nadeln.

Kalium- und Natrium-Salz der Base sind in Wasser sehr leicht, in concentrirter Lauge dagegen schwer löslich und krystallisiren beideraus in sehr feinen, weissen Nadelchen. Von Salpetersäure wird der Aminokörper in der Wärme alsbald zerstört, und die Lösung giebt dann stark die Murexidprobe.

Methylirung des 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurins.

Das Halogen ist in der Verbindung so beweglich, dass es bei der Methylirung auf nassem Wege abgespalten wird und Hydroxy-caffein entsteht, wie folgender Versuch zeigt.

1 g des Chlorkörpers wurde mit 1.62 g Jodmethyl und 11.4 ccm Normalkalilauge (beides $2\frac{1}{2}$ Mol.) unter kräftigem Schütteln im Wasserbade erhitzt. Nach etwa 15 Minuten war das Jodmethyl gelöst, worauf noch 1 Stunde erhitzt wurde. Die Flüssigkeit hatte dann eine röthlich-braune Färbung angenommen. Beim Erkalten schied sich eine geringe Menge feiner weisser Nadeln ab, die Flüssigkeit reagirte stark sauer. Der Röhreninhalt wurde zur Trockne verdampft und der röthliche Rückstand mit siedendem Chloroform erschöpft. Beim Verdampfen des Chloroforms hinterblieb eine röthlich weisse Masse, deren Menge etwas über 0.5 g betrug. Sie wurde aus siedendem Alkohol unter Behandlung mit Thierkohle umkrystallisiert. Man gewann so weisse, seidenglänzende Nadelchen, die noch Spuren von Halogen enthielten. Nach nochmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol war das Product völlig halogenfrei.

Die Substanz schmolz bei etwa 341° (corr.) unter schwacher Gasentwickelung zu einer hellen Flüssigkeit. Sie ging beim Kochen mit etwa 25 Theilen Wasser klar in Lösung und krystallisierte daraus in weissen, glänzenden Nadeln.

Zur Analyse wurde sie bei 100° getrocknet.

0.1337 g Sbst.: 0.2245 g CO_2 , 0.0617 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Ber. C 45.71, H 4.76.

Gef. » 45.79, » 5.13.

Beim Kochen mit Phosphor-Oxychlorid und -Pentachlorid ging das Product in Lösung, und aus dieser liess sich Chlorcaffein isoliren, das an der Krystallform und am Schmp. $188-189^{\circ}$ (corr. $192-193^{\circ}$) erkannt wurde.

An Stelle des Hydroxcafféins wurde in einem Falle unter Bedingungen, die sich später nicht mehr genau präcisiren liessen, ein jodhaltiges Product erhalten, welches in heissem Wasser leicht löslich war, daraus in feinen, verfilzten Nadeln krystallisierte und nach der Analyse ein Trimethyldioxyjodpurin zu sein schien (gef. J 38.54, ber. J 39.67). Beim Kochen mit Mineralsäuren ging dieses

Product in 3.7.9-Trimethylharnsäure über, welche durch das charakteristische Silbersalz und die Analyse identificirt wurde.

$C_8H_{10}N_4O_3$. Ber. C 45.71, H 4.76, N 26.66.

Gef. » 45.74, » 4.82, » 27.15.

Leider ist die Darstellung dieses Jodkörpers später nicht mehr gelungen.

Verwandlung des 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurins in
3-Methylchlorxanthin.

Das Chlorid der ξ -Methylharnsäure wird bei der Temperatur von 130° , welche sich für die Darstellung am geeignetsten gezeigt hat, langsam weiter verwandelt in Producte, welche im Phosphoroxychlorid gelöst bleiben. Rascher und vollständig erfolgt diese Veränderung bei 140° . Erhitzt man 1.4 g des feingepulverten, scharf getrockneten Chlorkörpers im geschlossenen Rohr mit 10 ccm Phosphoroxychlorid im Oelbad unter fortwährender Bewegung auf $140 - 145^{\circ}$, so tritt nach etwa $2\frac{1}{2}$ Stunden völlige Lösung ein, und nach weiterem einstündigen Erhitzen ist die Verwandlung beendet. Beim Abdestilliren des Phosphoroxychlorids im Vacuum hinterbleibt ein braunrother Syrup, welcher, mit 60 ccm lauwarmem Wasser geschüttelt, zum grössten Theil in Lösung geht, während eine amorphe gelbe Masse ausgeschieden wird. Die wässrige Flüssigkeit enthält wahrscheinlich eine Phosphorsäureverbindung, deren Natur nicht weiter ermittelt wurde, welche aber beim Eindampfen der salzauren Lösung zerlegt wird und reichliche Mengen von 3-Methylchlorxanthin liefert. Letzteres scheidet sich beim Eindampfen auf dem Wasserbade als gelbe kristallinische Masse ab. Die Menge des Rohproductes betrug nach dem Waschen mit Wasser 0.9 g. Es wurde zunächst in verdünntem Ammoniak gelöst, mit Thierkohle behandelt und mit Salzsäure wieder gefällt, wobei die Menge auf 0.7 g zurückging. Da das Präparat noch immer schwach gelb gefärbt war, so wurde es jetzt in das Baryumsalz verwandelt, letzteres nochmals mit Thierkohle behandelt und schliesslich das farblose, schön krystallisierte Salz wieder mit Salzsäure zerlegt. Das so gewonnene 3-Methylchlorxanthin zeigte die früher beschriebenen Eigenschaften. Das krystallisierte Präparat enthielt 1 Mol. Wasser, und das getrocknete Product hatte den Chlorgehalt, welcher der Formel $C_8H_5N_4O_2Cl$ entspricht.

0.2425 g Sbst. verloren bei $125 - 130^{\circ}$ 0.0207 g.

$C_8H_5N_4O_2Cl + H_2O$. Ber. H_2O 8.24. Gef. H_2O 8.53.

0.1585 g der getrockneten Substanz gaben 0.1156 g $AgCl$.

$C_8H_5N_4O_2Cl$. Ber. Cl 17.7. Gef. Cl 18.04.

In Folge der umständlichen Reinigung war die Ausbeute an ganz reinem Product ziemlich gering; trotzdem kann man sagen, dass die ursprüngliche Verwandlung, wie die obigen Zahlen zeigen, mit wenigstens 50 pCt. Ausbeute von Statten geht.

Vergleich der ζ -Methylharnsäure mit der δ -Methylharnsäure und Verwandlung der letzteren in 3-Methylchlorxanthin.

Wie schon oben erwähnt, sind die δ - und ζ -Säure in den äusseren Eigenschaften, Löslichkeit, Krystallwassergehalt, Verhalten in der Hitze, Aussehen und Löslichkeit der Kaliumsalze zum Verwechseln ähnlich. Ein sicheres Unterscheidungsmittel bietet aber das Verhalten gegen Phosphoroxychlorid bei 130° . Unter denselben Bedingungen, unter welchen die ζ -Säure in ungelöstes 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin übergeht, bleibt die δ -Säure grössttentheils unverändert, und der Theil, der angegriffen wird, geht in Lösung. 0.35 g δ -Säure, welche nach der Behrend'schen Methode dargestellt und bei 150° getrocknet war, wurde mit $1\frac{1}{2}$ ccm frisch destillirtem Phosphoroxychlorid $5\frac{1}{2}$ Stunden unter dauernder Bewegung im Oelbad auf 130° erhitzt, und zwar parallel mit einer Probe ζ -Methylharnsäure.

Die Verschiedenheit beider Präparate gab sich schon durch den Anblick des Rohrinhals nach beendigtem Erhitzen zu erkennen. Denn bei der ζ -Säure war ein krystallinisches, in der Flüssigkeit untersinkendes Pulver entstanden, welches nach dem Abfiltriren und Umlösen aus Ammoniak als reines 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin erkannt wurde, während die unveränderte leichte δ -Säure in der Flüssigkeit suspendirt blieb. Sie wurde nach dem Erkalten vom Phosphoroxychlorid durch Absaugen und Waschen mit Aether befreit, und das Präparat enthielt dann nur noch Spuren von Chlor. Nach einmaligem Lösen in heissem, verdünntem Ammoniak und Ausfällen mit Mineralsäuren war auch der Rest von Chlor verschwunden. Dieser Versuch wurde mit dem gleichen Erfolge viermal ausgeführt, wobei die von Hrn. Behrend uns zur Verfügung gestellte Säure einmal direct verwendet wurde, und dreimal, nachdem sie zuvor in das schön krystallisirende, neutrale Kaliumsalz verwandelt und daraus durch Fällen mit Säuren wieder abgeschieden war.

Die Menge der zurückgewonnenen rohen Säure betrug 85—90 pCt. des angewandten Materials. Der Rest wird von dem Phosphoroxychlorid gelöst und geht dabei theilweise in 3 - Methylchlorxanthin über.

Diese Verwandlung erfolgt viel vollständiger, wenn man die Menge des Phosphoroxychlorids vermehrt und die Temperatur etwas steigert. Als 0.4 g der trocknen und fein gepulverten Säure mit 2.4 g Phosphoroxychlorid unter fortwährender Bewegung auf $140-145^{\circ}$ erhitzt wurden, war nach $8\frac{1}{2}$ Stunden klare Lösung eingetreten, nach weiterem einstündigem Erhitzen wurde die braunrothe Flüssigkeit unter verminderter Druck zur Entfernung des Phosphoroxychlorids verdampft und der rückständige Syrup in etwa 100 ccm lauwarmem Wasser gelöst. Es entstand dabei eine gelbrothe Flüssigkeit, welche

von einem geringen amorphen Niederschlag abfiltrirt und auf dem Wasserbade eingedampft wurde. Die Erscheinungen waren die gleichen, wie die bei der Verwandlung des 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurins in 3-Methylchlorxanthin. Das letztere schied sich auch hier beim Eindampfen in dem Maasse, wie die in der Flüssigkeit enthaltene Salzsäure wirkte, wahrscheinlich aus einer in Wasser löslichen Phosphorverbindung allmählich als gelbe krystallinische Masse ab. Es wurde über das Baryumsalz gereinigt, zeigte dann die feinen glänzenden Nadelchen des 3-Methylchlorxanthins, welche sich bei schnellem Erhitzen gegen $346-348^{\circ}$ zersetzen, und wurde noch durch die weitere Ueberführung in Chlortheobromin (Schmp. 304° corr.) identifizirt. Die Reaction verläuft ziemlich glatt, denn die Ausbeute an rohem 3-Methylchlorxanthin betrug 75 pCt., nach dem Reinigen über das Baryumsalz noch 35 pCt. der angewandten δ -Methylharnsäure.

Verwandlung der δ -Methylharnsäure in Tetramethyl-harnsäure.

Da unser Material nicht ausreichte, um die Methylierung der Verbindung genau zu studiren, so haben wir uns damit begnügt, die Ueberführung in Tetramethylharnsäure festzustellen. Die Säure wurde in der für $3\frac{1}{2}$ Mol. berechneten Menge Normalkalilauge gelöst und mit der entsprechenden Menge Jodmethyl eine Stunde lang unter öfterem Schütteln auf 100° erhitzt, dann die mit Essigsäure schwach angesäuerte Flüssigkeit im Vacuum verdampft, der Rückstand mit kalter starker Kalilauge behandelt und die Tetramethylharnsäure mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Präparat zeigte die charakteristische Umwandlung der zuerst aus Wasser oder Alkohol anschiesenden feinen Nadeln in die derbere monokline Form, welche den richtigen Schmelzpunkt hatte.

Bei dieser Gelegenheit wollen wir auch das neutrale Kaliumsalz der δ -Methylharnsäure beschreiben. Es entsteht unter denselben Bedingungen, wie das Salz der ζ -Säure, wenn man 1g der Säure in 10ccm Doppelnormalkalilauge warm löst, auf Zimmertemperatur abkühl und mit 20ccm absolutem Alkohol versetzt, wobei nach kurzer Zeit das Salz in sehr feinen, farblosen, mikroskopischen Nadelchen ausfällt, welche die Flüssigkeit breiartig erfüllen. Es löst sich leicht in Wasser und giebt beim Uebersättigen mit Salzsäure wieder δ -Methylharnsäure.

Verwandlung der ζ -Methyl- in die δ -Methyl-Harnsäure.

Zuerst haben wir diese für die Beurtheilung der Isomerie besonders interessante Umlagerung mit Hülfe des 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurins ausgeführt. Letzteres wird, wie zuvor schon erwähnt ist, durch Kochen mit verdünnten Säuren, z. B. 5-proc. Salzsäure, ziemlich

rasch unter Abspaltung des Halogens in Methylharnsäure zurückverwandelt, und diese erwies sich bei der Prüfung mit Phosphoroxychlorid als ein Gemisch von δ - und ζ -Säure.

Um das zu beweisen, wurden 0.9 g des Productes nach scharfem Trocknen mit 3.5 ccm frisch destillirtem Phosphoroxychlorid $5\frac{1}{2}$ Stunden unter dauernder Bewegung auf $130 - 132^\circ$ erwärmt und nach dem Erkalten der ungelöste Theil filtrirt und mit Aether gewaschen. Seine Menge betrug nach dem Lösen in Ammoniak und Wiederausfällen durch Säure 0.53 g, während bei der Controllprobe, welche mit der gleichen Quantität reiner ζ -Methylharnsäure genau unter den gleichen Bedingungen angestellt war, dieser Rückstand 0.44 g wog. Im letzten Falle war das Product so gut wie reines 3-Methyl-2.8-dioxy-6-chlorpurin, denn es löste sich glatt in 110 Theilen siedendem Wasser. Im anderen Falle dagegen war der Rückstand ein Gemisch von diesem Chlorid mit δ -Methylharnsäure. Zu ihrer Trennung wurden die 0.53 g mit 55 ccm Wasser ausgekocht, wobei das Chlorid völlig in Lösung ging, während 0.3 g chlorfreies Product zurückblieb. Dieses zeigte die Eigenschaften der δ -Methylharnsäure, lieferte beim Lösen in der 10-fachen Volummenge Doppelnormalkalilauge und Versetzen mit der 20-fachen Volummenge absolutem Alkohol das charakteristische Kaliumsalz, insbesondere gab es bei nochmaliger Behandlung mit Phosphoroxychlorid in der oben beschriebenen Weise gar kein unlösliches Chlorid.

In kleiner Menge scheint sich ferner die δ -Methylharnsäure beim Erhitzen des Isomeren mit starker Salzsäure auf 100 zu bilden.

1.5 g ζ -Methylharnsäure wurden mit 30 ccm Salzsäure vom spec. Gew. 1.19 während 9 Stunden im Wasserbade erhitzt. Aus der bald entstandenen klaren Lösung batte sich zu Ende der Operation eine kleine Menge von hübschen Prismen abgeschieden, welche bei Berührung mit Wasser sofort trübe wurden und aller Wahrscheinlichkeit nach eine unbeständige Verbindung mit Salzsäure waren. Aus der salzauren Lösung schied sich bei starkem Verdünnen mit Wasser die Methylharnsäure ab. Ihre Menge betrug nach dem Trocknen bei 150° 1.3 g. Diese wurden mit 5.3 ccm Phosphoroxychlorid $5\frac{1}{2}$ Stunden auf 130° erhitzt und der ungelöste Theil nach dem Filtriren in Ammoniak gelöst und mit Säure gefällt. Als die hierbei ausgefällten 0.8 g mit 90 ccm Wasser ausgekocht wurden und dadurch alles Chlorid entfernt war, enthielt der Rückstand von 0.12 g nur noch Spuren von Chlor, und wir halten ihn nach seinen Eigenschaften, soweit die kleine Menge eine Prüfung zuließ — sie wurde auf dem oben angegebenen Wege in das charakteristische Kaliumsalz verwandelt —, für δ -Methylharnsäure.

Ungleich vollkommener findet die Bildung der letzteren aus dem Isomeren statt beim Erhitzen mit Alkalien, wie folgender Versuch zeigt. 4.5 g krystallwasserhaltige ζ -Säure wurde in 50 ccm Normalkalilauge (wenig mehr als 2 Mol.) heiss gelöst und im verschlossenen Rohr 16 Stunden im Wasserbade erhitzt. Die Flüssigkeit roch dann schwach nach Ammoniak und schied beim Erkalten ein Kaliumsalz als dichten, undeutlich krystallinischen Niederschlag ab. Die aus der warmen Lösung durch Salzsäure gefällte Methylharnsäure wurde zur Trennung von Kieselsäure in verdünntem Ammoniak heiss gelöst, durch Ansäuern wieder gefällt und bei 150° getrocknet. Die Prüfung dieses Productes, welches 3.9 g wog, mit Phosphoroxychlorid zeigte, dass es grösstentheils aus δ -Methylharnsäure bestand; denn der unlösliche Rückstand, welcher nach 5½-stündiger Behandlung mit Phosphoroxychlorid blieb und welcher nach dem Umlösen aus Ammoniak noch 65 pCt. der angewandten Säure betrug, war frei von Chlor. Um ihn als δ -Methylharnsäure weiter zu charakterisiren, wurde noch das schön krystallisierte, neutrale Kaliumsalz dargestellt. Die aus ihm regenerirte freie Säure löste sich in ca. 600 Theilen siedendem Wasser, und das nach dem Erkalten abgeschiedene Krystallpulver enthielt auch 1 Mol. Wasser.

0.3367 g Sbst. verloren bei 150° 0.0303.



Bei erneuter Behandlung mit Phosphoroxychlorid gab das Präparat gar kein unlösliches Chlorid.

Wir schliessen aus diesen Beobachtungen, dass die ζ -Methylharnsäure unter den Bedingungen des Versuches zum grössten Theil in die δ -Verbindung übergegangen war. Vollständig scheint die Umwandlung aber nicht zu sein, denn bei einem zweiten Versuch gab die Behandlung mit Phosphoroxychlorid auch etwas, aber relativ wenig, 3-Methyl-2,8-dioxy-6-chlorpurin.

Verwandlung der δ -Methyl- in die ζ -Methyl-Harnsäure.

Dieselbe erfolgt beim langen Erhitzen mit starker Salzsäure auf 100°, ist aber selbstverständlich nicht vollständig, weil die Reaction, wie oben beschrieben, auch im umgekehrten Sinne verläuft.

1 g δ -Methylharnsäure, welche aus der ζ -Verbindung dargestellt und durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid sehr sorgfältig gereinigt war, wurde in 15 ccm Salzsäure (spec. Gewicht 1.19) gelöst, 18 Stunden im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt und dann durch starkes Verdünnen mit kaltem Wasser wieder ausgefällt. Der Niederschlag, welcher nach dem Trocknen bei 150° 0.7 g wog, war ein Gemisch von δ - und ζ -Säure; denn bei der Trennung mit Phosphoroxychlorid in der mehrfach beschriebenen Weise wurden 0.21 g 3-Methyl-

2,8-dioxy-6-chlorpurin und 0.2 g unveränderte δ -Methylharnsäure gewonnen.

Oxydation der Monomethylharnsäuren zu Methylallantoïn.

Schon Hill¹⁾ hat die von ihm entdeckte α -Methylharnsäure mit Permanganat oxydiert und dabei das erste Methylallantoïn gefunden. Er beobachtete, dass dasselbe unter Zersetzung bei 225° schmelze und charakterisierte es noch näher durch Ueberführung in Methylhydantoïn. Die nächste Angabe ähnlicher Art wurde erst in neuester Zeit durch v. Loeben bei der Beschreibung der δ -Methylharnsäure²⁾ gemacht. Da die Anwendung des Permanganats ihm unbefriedigende Resultate gab, so benutzte er wieder das ursprünglich von Wöhler und Liebig angewandte Bleisuperoxyd. Er erhielt so mit einer Ausbeute von 26 pCt. ein Methylallantoïn, welches bei 246° schmolz, und welches er deshalb für verschieden von dem Hill'schen Körper hielt. Wir haben nun zum Vergleich alle Monomethylharnsäuren mit Ausnahme der δ -Verbindung, bei welcher uns das Material fehlte und wo auch die v. Loeben'schen Angaben ausreichend sind, der gleichen Reaction unterworfen und dabei vergleichsweise die Oxydation sowohl mit Permanganat, wie mit Bleisuperoxyd ausgeführt. In der Mehrzahl der Fälle führen beide zum Ziel. Nur bei der 1-Methylharnsäure gab das Bleisuperoxyd sehr schlechte, aber das Permanganat um so bessere Resultate. Unsere Versuche haben nun ergeben, dass α -, ζ - und 9-Methylharnsäure dasselbe Methylallantoïn liefern, welches bei raschem Erhitzen bei 248—252° (corr. 255—259°) unter Zersetzung schmilzt und offenbar identisch ist mit dem Product, welches v. Loeben aus δ -Methylharnsäure gewann. Die Angabe von Hill, dass dieses Methylallantoïn schon bei 225° unter Zersetzung schmelze, ist vielleicht durch eine Verunreinigung der Substanz oder auch durch sehr langsames Erhitzen bei der Bestimmung des Schmelzpunktes zu erklären. Möglicherweise hat auch Hr. Hill für den Versuch keine reine α -Methylharnsäure, welche recht schwer zu gewinnen ist, benutzt. Wir nennen dieses Methylallantoïn jetzt zum Unterschied von dem neu aufgefundenen Isomeren die α -Verbindung. Die isomere β -Verbindung wurde von uns sowohl aus 1-Methyl- wie aus 7-Methyl-Harnsäure erhalten. Sie schmilzt bei raschem Erhitzen unter Zersetzung bei 219—221° (corr. 225—227°) und krystallisiert mit 1 Mol. Wasser. Bei der Reduction mit Jodwasserstoff liefert sie das α -Methylhydantoïn vom Schmp. 180—181° (corr. 184—185°).

Da der Verlauf der Reaction in den verschiedenen Fällen sich etwas ändert, so scheint es nötig, die einzelnen Versuche anzuführen.

¹⁾ Diese Berichte 9, 1090.

²⁾ Ann. d. Chem. 298, 181.

Oxydation der 7-Methylharnsäure.

Die fein zerriebene Säure wird in ungefähr 15 Theilen siedendem Wasser suspendirt und dann allmählich angeschlämmtes Bleisuperoxyd (ungefähr $1\frac{1}{2}$ Mol. auf 1 Mol. Methylharnsäure) eingetragen, bis seine bräunliche Farbe nicht mehr verschwindet. Die Operation dauert bei 3—5 g etwa $\frac{1}{2}$ Stunde. Dann wird heiß filtrirt, die Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff entbleitet, stark eingedampft und der Krystallisation überlassen. Die Ausbente betrug bei Anwendung von 3 g Methylharnsäure 1.2 g schon ziemlich reines β -Methylallantoïn. Für die Analyse wurde das Product nochmals aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle umkrystallisiert und so in grossen, farblosen, schief abgeschnittenen Prismen erhalten. Die an der Luft getrockneten Krystalle enthalten 1 Mol. Wasser, welches bei 100° entweicht.

0.2969 g Sbst. verloren bei zweistündigem Erhitzen auf 100° 0.0287 g.

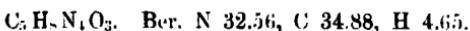
0.1692 g Sbst. verloren bei zweistündigem Erhitzen auf 100° 0.0162 g.



Beim Stehen an der Luft wird das Wasser nicht wieder aufgenommen. Die getrocknete Substanz gab folgende Zahlen:

0.1194 g Sbst.: 33.2 ccm N (14° , 758 mm).

0.1888 g Sbst.: 0.1709 g CO₂, 0.0575 g H₂O.



Das β -Methylallantoïn schmilzt beim raschen Erhitzen ziemlich constant bei 219 — 221° (corr. 225 — 227°) und zersetzt sich unmittelbar hinterher unter Gasentwicklung und Gelbfärbung. In heissem Wasser ist es ziemlich leicht löslich und krystallisiert daraus nach dem Erkalten ziemlich langsam.

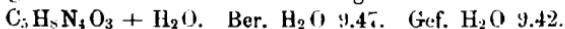
Zur Umwandlung in Methylhydantoïn wurden 0.5 g mit 5 ccm 60-prozentigem Jodwasserstoff 25 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt, dann in 10 ccm Wasser gegossen, das Jod mit Schwefelwasserstoff reducirt, die Flüssigkeit mit überschüssigem Bleicarbonat geschüttelt und das Filtrat im Vacuum zur Trockne verdampft. Beim Behandeln des Rückstandes mit kaltem Wasser ging das Methylhydantoïn in Lösung und schied sich beim Verdunsten des Filtrats krystallinisch aus. Nach dem Trocknen auf porösem Thon betrug die Menge der Krystalle 0.18 g. Zur völligen Reinigung wurde das Product mit Benzol ausgekocht. Aus der eingeengten benzolischen Lösung schieden sich dann kleine, farblose, kurze Prismen ab, welche den Schmelzpunkt 180 — 181° (corr. 184 — 185°) zeigten und offenbar mit dem Methylhydantoïn identisch sind, welches durch Methylierung des Hydantoïns erhalten wurde. Die Ausbute an reinem Präparat betrug 0.12 g.

Will man die Oxydation der 7-Methylharnsäure mit Permanganat ausführen, so werden 5 g Säure in 250 ccm Wasser und 4.7 g Aetzkali gelöst und bei 2—3° mit einer ebenfalls kalten Lösung von 2.55 g Kaliumpermanganat in 250 ccm Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit ist die Operation beendet. Die Lösung wird vom Braunstein filtrirt, sofort mit Salzsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft und dann in die 10-fache Menge siedenden Alkohols gegossen. Beim Verdampfen des alkoholischen Filtrats bleibt ein Syrup, welcher beim Reiben nach einiger Zeit Krystalle abscheidet. Die Ausbeute an Rohproduct beträgt etwa 3 g. Dasselbe wurde aus heissem Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute ist ungefähr dieselbe wie bei der obigen Methode.

Oxydation der 1-Methylharnsäure.

Wie schon erwähnt, gab Bleisuperoxyd hier ein sehr schlechtes Resultat, um so besser bewährte sich das Permanganat. 0.5 g der Säure wurden in 5.5 ccm Normalkalilauge und 10 ccm Wasser gelöst und bei + 3° mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von 0.29 g Kaliumpermanganat in 16 ccm Wasser versetzt. Bei dieser Temperatur geht die Oxydation sehr langsam von Statten. Lässt man aber die Flüssigkeit sich spontan erwärmen, so tritt bei 7—8° die Abscheidung des Mangansuperoxyds ein und ist in wenig Minuten beendet. Das Filtrat wurde mit Essigsäure schwach übersättigt, auf dem Wasserbade concentrirt und der Krystallisation überlassen. Nach 15-stündigem Stehen hatte sich das Methylallantoïn in farblosen, grossen Nadeln abgeschieden. Seine Menge betrug 0.4 g, sodass der Process fast quantitativ verlaufen war. Auch nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser betrug die Ausbeute noch immer 0.3 g. Die schönen, farblosen, prismatischen Krystalle enthielten auch 1 Mol. Wasser, welches bei 100° entweicht.

0.1391 g Sbst. verloren bei 100° 0.0131 g.



Sie schmolzen ferner bei 220—221° (corr. 226—227°) und zerstzten sich hinterher. Sie verhielten sich also genau wie das oben erwähnte β -Methylallantoïn.

Oxydation der 9-Methylharnsäure.

Mit Permanganat wurde sie genau so wie oben bei der 7-Methylverbindung ausgeführt, aber die Isolirung des Methylallantoïns etwas vereinfacht. Dasselbe schied sich krystallinisch ab, als die mit Salzsäure schwach übersättigte, wässrige Lösung bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft wurde und dann längere Zeit stehen blieb. Bei Anwendung von 8 g Säure betrug die Menge der Krystalle 1.4 g. Für die Analyse wurden sie aus 60-procentigem Alkohol umgelöst.

Ueber Schwefelsäure an der Luft getrocknet, waren die Krystalle wasserfrei.

0.1667 g Sbst.: 0.2137 g CO₂, 0.0700 g H₂O.

C₅H₈N₄O₃. Ber. C 34.88, H 4.65.

Gef. » 34.95, » 4.66.

Beim raschen Erhitzen schmolzen sie gegen 250° unter Zersetzung. Die Krystalle sind der Form des β -Methylallantoins ziemlich ähnlich; der charakteristische Unterschied beider Methylallantoine liegt aber im Krystallwassergehalt und im Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt.

Das α -Methylallantoin wird vom Jodwasserstoff ähnlich der β -Verbindung reducirt, wie Hill schon bei seinem Präparat festgestellt hat. Wir haben den Versuch mit dem obigen Producte ausgeführt und dabei ein Methylhydantoin erhalten, welches bei 155—157° schmolz. Das ist ungefähr der Schmelzpunkt, den E. Salkowski für das aus Sarkosin entstehende Methylhydantoin gefunden hat (156°), während die älteren Autoren 145° angaben.

Die Oxydation der 9-Methylharnsäure lässt sich auch mit Bleisuperoxyd in der gleichen Art, wie es oben für die 7-Methylharnsäure beschrieben wurde, ausführen, nur ist es nöthig, wegen der geringen Löslichkeit der Säure in Wasser für möglichst feine Vertheilung zu sorgen. Das erhaltene Methylallantoin schmolz ebenfalls unter Zersetzung zwischen 248° und 250°, und die Ausbeute betrug 26 pCt. der angewandten Säure.

Oxydation der ζ -Methylharnsäure.

Permanganat und Bleisuperoxyd leisten hier ungefähr gleich gute Dienste. Die erste Methode wurde durch einen grösseren Versuch geprüft, bei welchem 41 g ζ -Methylharnsäure und 21.5 g Kaliumpermanganat in Anwendung kamen. Die Säure wurde in 2 L Wasser unter Zusatz von 34 g Aetzkali, das Permanganat in 2 L reinem Wasser gelöst und beide Flüssigkeiten bei + 2° vermischt. Die Abscheidung des Braунsteins erfolgte ziemlich rasch. Die filtrirte Flüssigkeit wurde dann sofort mit Salzsäure ganz schwach übersättigt und rasch eingedampft, wobei die Reaction der Lösung immer deutlich saner zu halten ist. Als die Flüssigkeit auf etwa 200 cem concentrirt war, begann schon in der Wärme die Abscheidung des α -Methylallantoins. Nach 15-stündigem Stehen in der Kälte waren 13 g des Productes ausgefallen. Die Mutterlauge gab noch weitere 2 g, sodass die Ausbeute ungefähr 37 pCt. des Ausgangsmaterials betrug. Nach dem Umlösen aus kochendem Wasser, wovon ungefähr 8 Theile zum Lösen nöthig sind, zeigte das Product alle Eigen-

schaften, welche oben von dem α -Methylallantoïn angegeben sind.
Die lufttrocknen Krystalle waren wasserfrei und gaben folgende Zahlen:

0.128 g Sbst.: 35.6 ccm N (18°, 761 mm).

$C_5H_8N_4O_3$. Ber. N 32.56. Gef. N 32.17.

Zur Sicherheit wurde noch 1 g mit Jodwasserstoff zum Methylhydantoïn reducirt, dessen Schmelzpunkt wieder bei 157—158° gefunden wurde.

Bei der Oxydation mit Bleisuperoxyd, welche genau so wie bei der 7-Methylharnsäure angestellt wurde, betrug die Ausbeute an α -Methylallantoïn 25 pCt. des Ausgangsmaterials. Im Uebrigen zeigte das Präparat dieselben Eigenschaften wie das vorhergehende.

Oxydation der 3-Methylharnsäure.

Wir verwendeten für den Versuch die Säure, welche aus reinem 3-Methylchlorxanthin durch Erhitzen mit Salzsäure gewonnen war, und bei welcher man die Garantie hat, dass sie frei von den Isomeren ist, welche bei der Methylierung der Harnsäure noch nebenher entstehen. Die Oxydation wurde mit Bleisuperoxyd in der beschriebenen Weise ausgeführt. Die Ausbeute betrug allerdings nur 15 pCt. des Ausgangsmaterials, aber das Product zeigte alle Eigenschaften, welche zuvor für das α -Methylallantoïn angegeben sind.

Bei obigen Versuchen haben wir uns der eifrigen und geschickten Hülfe des Hrn. Dr. Fritz Lehmann erfreut, wofür wir demselben besten Dank sagen.

425. Theodor Posner und Johannes Fahrenhorst: Zur Kenntniß der Disulfone. II. Das Amidosulfonal und Derivate sowie Homologe desselben.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald.]
(Eingeg. am 2. October; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. R. Stelzner.)

Nach den kürzlich veröffentlichten Untersuchungen des Einen von uns¹⁾ gelingt es, das bis dahin vergeblich gesuchte Disulfon des Amidoacetons, das Amidosulfonal, $NH_2CH_2C(SO_2C_2H_5)_2CH_3$, auf einem Umwege, nämlich aus der Phtalylverbindung, leicht und in fast quantitativer Ausbeute zu erhalten.

Es war nun zunächst von Interesse, das Amidosulfonal durch einige Derivate näher zu charakterisiren, da Verbindungen, die zugleich Aminbase und Disulfon sind, bisher noch nicht bekannt waren, und es möglich erschien, dass die Nachbarschaft der stark

¹⁾ Posner, diese Berichte 32, 1239.