

## 41. Julius Tafel: Reductionsproducte der Harnsäure.

(Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg.)

(Eingegangen am 30. Januar.)

Ein grosser Theil der Arbeit, durch welche Emil Fischer zu der heute allgemein angenommenen Anschauung über die Natur der Harnsäure, des Xanthins, und anderer physiologisch interessanter Substanzen als »Oxypurine« geführt worden ist, gründet sich auf eine indirekte Reduction der einzelnen sauerstoffhaltigen Molekültheile der Harnsäure und ihrer Derivate, indem der Sauerstoff zuerst durch Chlor ersetzt und dieses dann durch Wasserstoff ausgetauscht wurde.

Eine directe Reduction der Harnsäure dagegen scheint, wenn man von der Strecker'schen Spaltung des Moleküls durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure<sup>1)</sup> in Kohlensäure, Ammoniak und Glycerin absieht, bis jetzt niemals durchgeführt worden zu sein.

Emil Fischer<sup>2)</sup> hat eine gelegentliche Angabe Strecker's, dass Harnsäure bei der Behandlung mit Natriumamalgam Xanthin liefere, nicht bestätigt gefunden, vielmehr bei ihrer Nachprüfung beobachtet, dass die Säure, wenn Luft von der alkalischen Lösung fern gehalten wird, selbst bei monatelanger Einwirkung des Reductionsmittels unverändert bleibt.

Ich habe nun gefunden, dass eine Lösung von Harnsäure in wasserhaltiger Schwefelsäure bei der Elektrolyse mit Bleielektroden reichliche Mengen Wasserstoff aufnimmt. Aber aus Gründen, auf welche unten näher einzugehen ist, glückt es nur unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen, krystallisierte Reductionsproducte zu erhalten.

Die Reduction lässt sich so leiten, dass neben geringen Mengen nicht krystallisirender Substanzen als Hauptproduct ein einheitlicher krystallisirter Körper von der Zusammensetzung  $C_5H_8O_2N_4$  gewonnen wird, welcher nach folgender Gleichung entsteht:



Dieses Reductionsproduct der Harnsäure weicht in seinem chemischen Verhalten völlig von der Letzteren ab. Es ist keine Säure mehr, zeigt aber auch andererseits, trotz des hohen Stickstoffgehaltes, keine deutlich erkennbaren, basischen Eigenschaften<sup>3)</sup>. Es ist ferner in hohem Maasse beständig gegen neutrale und saure

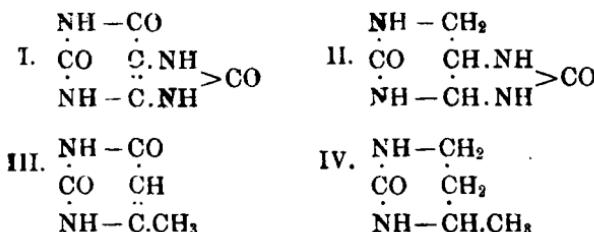
<sup>1)</sup> Zeitschrift f. Chem. 1868, 215. <sup>2)</sup> Diese Berichte 17, 329 [1884].

<sup>3)</sup> Solche treten etwas deutlicher, aber immer noch sehr schwach an den höheren Methylderivaten des Körpers auf. Vgl. die folgende Abhandlung.

Oxydationsmittel (Permanganat, Brom), bietet also das Bild eines vollkommen gesättigten, organischen Körpers.

Da eine Reihe von Derivaten des Körpers dargestellt und zu benennen sind, will ich für denselben einen besonderen Namen einführen und nenne ihn Puron.

Nachdem sich bei der elektrolytischen Reduction sämmtlicher untersuchter Xanthine<sup>1)</sup> und auch des Guanins ausschliesslich der in Stellung 6 des Purinkerns stehende Sauerstoff als eliminirbar erwiesen hat, ferner nach den bei der Reduction des Methyluracils<sup>2)</sup> gewonnenen Resultaten, ist von vornherein für das Puron die Formel II<sup>3)</sup> wahrscheinlich, nach welcher seine Bildung aus Harnsäure (I) speciell dem Uebergang von Methyluracil (III) in Methyltrimethylenharnstoff (IV) ganz analog erscheint.



Dass thatsächlich beim Uebergang von Harnsäure in Puron der Sauerstoff in Stellung 6 verschwindet, wird durch die Barytpaltung des letzteren Körpers bewiesen, welche 2 Moleküle Kohlensäure liefert, was mit einer anderen Annahme kaum in Einklang zu bringen wäre. Dagegen ist nicht zu verkennen, dass man von vornherein einem Körper der Constitution II<sup>4)</sup> deutlich ausgeprägte basische Eigenschaften zu schreiben wird, welche das Puron nicht besitzt. Aber das Fehlen oder Zurücktreten basischer Eigenschaften ist bei einem verhältnissmässig wasserstoffreichen Körper mit 4 Stickstoff-

<sup>1)</sup> Vgl. diese Berichte 32, 3194 und 3206 [1899], 33, 3369 [1900]. Die Arbeiten über Desoxyxanthin und Desoxyguanin werden in einem der nächsten Hefte erscheinen.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 33, 3878 [1900].

<sup>3)</sup> Die Molekulargewichtsbestimmung ist am Trimethylpuron ausgeführt worden und ergab das oben angenommene Molekulargewicht.

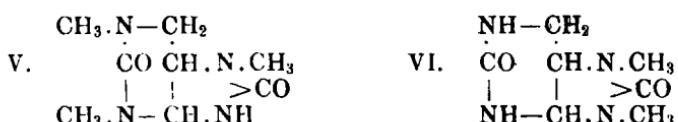
<sup>4)</sup> Eine ähnliche Constitution wird nach Untersuchungen von Oskar Widmann (diese Berichte 19, 2477 [1886]) dem Glycoluril oder Acetylenharnstoff zugeschrieben. Mit der Herstellung dieses Körpers, sowie seiner Methylderivate zum Zweck der Vergleichung ihres allgemeinen Verhaltens mit dem der Purone bin ich beschäftigt.

atomen und nur 2 Sauerstoffatomen im Molekül an sich merkwürdig und die nächstliegende Formel II wird in dieser Beziehung von keiner der sonstwie construirbaren übertroffen. So sieht man sich also zu der Annahme gezwungen, dass die eigenthümliche ringsförmige Zusammenlagerung zweier Harnstoffgruppen, wie sie die Formel II darstellt, ein Zurücktreten der basischen Eigenschaften der Carbamidgruppe zur Folge habe. Von diesem Gesichtspunkt aus erscheint das Puron als Repräsentant einer neuen Körperklasse mit besonderen Eigenschaften.

Nicht minder merkwürdig und unerwartet als der neutrale Charakter des Purons, ist seine Fähigkeit, sich in ein Isomeres von ungesättigtem Charakter umzulagern, welches nunmehr sowohl Säure wie Base ist, von Oxydationsmittel leicht angegriffen wird und außerdem eine charakteristische braunviolette Farben-reaction mit Eisenchlorid liefert.

Dieses »Isopuron« entsteht neben dem Puron bei der elektrolytischen Reduction der Harusäure, wenn man nicht bei sehr tiefer Temperatur arbeitet. Ganz glatt geschieht die Isomerisation beim Erwärmen des Purons mit Alkali oder mit alkoholischer Schwefelsäure. Einen rückwärtigen Uebergang von Isopuron in Puron habe ich dagegen bis jetzt noch nicht aufgefunden.

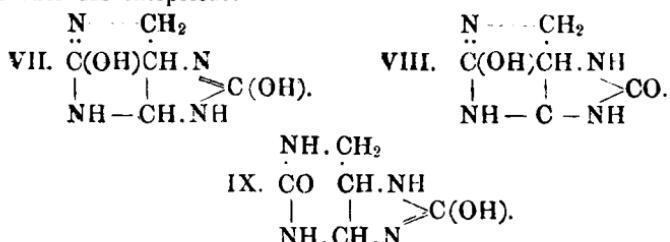
Die gleiche Isomerie wiederholt sich bei den Methylderivaten des Purons<sup>1)</sup>. Aus sämmtlichen untersuchten Methylpuronen, mit einziger Ausnahme des Tetramethylpurons, wurden durch Behandlung mit warmem Alkali Körper mit Eisenchloridreaction erhalten. Das Tetramethylpuron dagegen bleibt bei der gleichen Behandlung völlig unverändert, sodass also die Isomerie-Erscheinung an das Vorhandensein mindestens einer freien Imidgruppe im Puron gebunden erscheint. Dass dies aber nicht eine bestimmte Imidgruppe ist, folgt daraus, dass sowohl das 1.3.7-Trimethylpuron (V) aus Hydroxycaffein, als das 7.9-Dimethylpuron (VI) aus 7.9-Dimethylharnsäure die Fähigkeit zur Umlagerung zeigen.



Wie nun diese Isomeren zu formuliren sind, kann ich bis auf Weiteres nicht entscheiden. Es erscheint mir durchaus nicht ausgeschlossen, dass in diesen complicirten Carbamidderivaten Lactim- und Lactam-Formen je eines pseudomeren Körperpaars vorliegen, dass

<sup>1)</sup> Vergleiche die folgende Abhandlung.

also das Puron der Formel II, das Isopuron einer der Formeln VII, VIII oder IX entspricht:



Andererseits liegt die Möglichkeit vor, dass bei der Umwandlung von Puron in Isopuron einer der Ringe (oder vielleicht beide) des Puronmoleküls geöffnet und in anderer Weise wieder geschlossen werden<sup>1)</sup>). Doch lässt sich unter dieser Annahme kaum eine Formel construiren, welche die auffallenden Eigenschaftsunterschiede der beiden Substanzen in völlig befriedigender Weise erklären würde. Das Gleiche scheint mir von einigen anderen Formulirungsmöglichkeiten zu gelten, auf welche ich daher nicht näher eingehet.

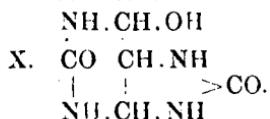
Aufklärung in dieser Frage wird nur die weitere Untersuchung der Isomeren liefern können. Da eine solche voraussichtlich längere Zeit in Anspruch nehmen wird, erachte ich es für angezeigt, vorläufig die bisher erzielten Resultate zu veröffentlichen.

Bei der elektrolytischen Reduction der Harnsäure tritt, wenn man sehr langsam und in hochprozentiger Schwefelsäure operirt, neben Puron und Isopuron ein prachtvoll krystallisirender Körper der Zusammensetzung  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$  auf, welcher sich also nach folgender Gleichung bildet:



Ich nenne ihn vorerst Tetrahydroharnsäure. Er ist eine ausgeprägte Säure, seine wässrige Lösung reagirt schwach sauer auf Lakmus, die der Alkalialze aber alkalisch. Basische Eigenschaften zeigt der Körper nicht; gegen Oxydationsmittel ist er sehr beständig, zeigt also gesättigten Charakter.

Der Entstehungsweise nach, wäre es das Nächstliegende, dieser Substanz die Formel X zuzuweisen:



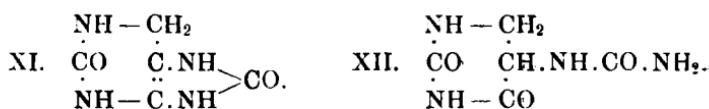
<sup>1)</sup> Hierunter fällt auch die auf den ersten Blick verlockende Hypothese, dass die Isomeren im Verhältniss des Aethylenharnstoffs zum Pseudoäthylenharnstoff von Gabriel (diese Berichte 22, 1151 [1889]) stehen. Aber schon die wenigen Angaben, welche über die chemische Natur des Letzteren (nicht isolirten) Körpers vorliegen, lassen eine Analogie desselben mit dem Isopuron ausgeschlossen erscheinen.

Darnach würde die Tetrahydroharnsäure als ein Zwischenglied beim Uebergang von Harnsäure in Puron erscheinen. Thatsächlich lässt sie sich jedoch elektrolytisch nicht weiter zu Letzterem reduciren. Nach Formel X würde der Mangel an basischen Eigenschaften der Substanz den gleichen, vorerst unbekannten Ursachen zuzuschreiben sein, wie im Puron selbst, dagegen bietet die Formel kaum genügende Anhaltspunkte für die ausgeprägt saure Natur der Tetrahydroharnsäure. Zudem zeigt die Letztere nicht die Fähigkeit, sich in ein dem Isopuron analoges Isomere umzulagern.

Die Tetrahydroharnsäure verliert sehr leicht Kohlensäure und Ammoniak, so beim Erhitzen für sich und bei längerem Kochen mit Barytwasser oder verdünnten Säuren. Auch bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf eine kalte mineralsaure Lösung von Tetrahydroharnsäure entweicht neben Stickstoff Kohlensäure, und es bilden sich die Salze einer Base der Zusammensetzung  $C_4H_7O_2N_3$  nach der Gleichung:



Diese Zersetzung legen folgende Hypothese über Entstehung und Constitution der Tetrahydroharnsäure nahe: bei der elektrischen Reduction der Harnsäure mag zunächst die Carbonylgruppe in Stellung 6 zur Methylen-Gruppe reducirt werden, sodass intermediär die Desoxyharnsäure (XI) entsteht. Diese wird aber zum grössten Theil, bei rascher Reduction vollständig, unter Lösung der doppelten Kohlenstoffbindung in Puron (II) übergeführt, während bei langsamer Reduction ein Theil unter Ringsprengung Wasser aufnimmt und in einen Körper übergeht, welcher eine freie Carbamidgruppe enthält, wie sie z. B. die Formel (XII) zeigt<sup>1)</sup>.



Eine solche Formel für Tetrahydroharnsäure würde die erwähnten Zersetzung derselben gut erklären und auch mit der sauren Natur des Körpers sowie mit seiner Beständigkeit gegen Oxydationsmittel<sup>2)</sup> im Einklang stehen, nicht so ganz allerdings mit seinem Unvermögen, Salze mit Mineralsäuren zu bilden; sie lässt das Reductionsproduct als »Desoxypseudoharnsäure« erscheinen. Die elektrolytische Reduction der Pseudoharnsäure hat sich jedoch nicht durchführen lassen.

<sup>1)</sup> Die Ringsprengung kann auch im Alloxaanring angenommen werden.

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. die Eigenschaften des Hydrouracils oder  $\beta$ -Lactylharnstoffs, diese Berichte 33, 3385 [1900] und 34, 144 [1901].

Die Entscheidung zwischen den möglichen Formeln der Tetrahydroharnsäure wird wohl am ehesten durch synthetische Versuche zu erreichen sein, welche in Angriff genommen sind.

### Experimenteller Theil.

#### Löslichkeit der Harnsäure in wässriger Schwefelsäure.

In neuester Zeit haben W. His und Th. Paul<sup>1)</sup> die Löslichkeit der Harnsäure in verdünnter Schwefelsäure (bis zur 6-fach normalen Schwefelsäure) einer eingehenden Untersuchung unterzogen und constatirt, dass sie kleiner ist als die in reinem Wasser.

Schon bei Beginn meiner Arbeit ist mir die Ungleichmässigkeit aufgefallen, mit welcher die Löslichkeit der Harnsäure bei wachsendem Schwefelsäuregehalt des Lösungsmittels steigt, und ich habe mich wenigstens annähernd über diese Verhältnisse durch folgende Versuche orientirt, deren Mittheilung hier eingeschoben werden mag.

Reine krystallisierte Harnsäure löst sich in 80-procentiger Schwefelsäure (80 g  $H_2SO_4$  und 20 g Wasser) langsam schon bei Zimmertemperatur und in einer zur Durchführung der Reduction genügenden Menge auf. Durch Erwärmung auf etwa 120° lässt sich, ohne dass Zersetzung eintritt, eine Lösung in 75-prozentiger Schwefelsäure herstellen, welche 1 g Harnsäure in 10 ccm enthält und aus der sich auch bei langem Stehen keine Harnsäure abscheidet.

Ich habe nun die Abnahme der Löslichkeit bei steigender Verdünnung der Säure dadurch annähernd bestimmt, dass ich je 5 ccm der letzterwähnten Lösung mit wechselnden Mengen Wasser versetzte und bei Zimmertemperatur mehrere Tage in verschlossenen Gefässen unter häufigem Schütteln stehen liess. Dann wurde über Asbest filtrirt, zuerst mit 50-prozentiger Schwefelsäure, dann mit Wasser gewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. Aus den gefundenen Daten habe ich unter Berücksichtigung des besonders bestimmten spezifischen Gewichts der ursprünglichen Lösung (1.62) folgende Werthe berechnet.

1 Theil Harnsäure blieb gelöst in 15.5 Theilen Schwefelsäure von 72.5 pCt.; in 26 Theilen von 70.5 pCt.; in 62.5 Theilen von 68 pCt.; in 156 Theilen von 66.5 pCt.; in 286 Theilen von 62.5 pCt. und in 320 Theilen von 59.5 pCt. Aus der erstgenannten 72.5-prozentigen Säure, d. h. nach Zusatz von 0.2 ccm Wasser zu 5 ccm der genannten Lösung hatte sich nach mehreren Tagen eben eine Spur Harnsäure abgeschieden.

**Verhalten der Harnsäure bei der Elektrolyse.** Nach den soeben mitgetheilten Zahlen ist man für die Reduction der Harnsäure

<sup>1)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 31, 76.

in schwefelsaurer Lösung auf eine ziemlich hochprozentige Schwefelsäure angewiesen. Eine solche bietet aber dem Strom einen wesentlich höheren Widerstand als die von mir meist verwandte 50-procent. Säure, und dadurch wird die Wärmeentwicklung während der Operation eine besonders hohe. Dieser Umstand hat zu Beginn meiner Untersuchungen einen Erfolg der Harnsäurereduction vereitelt. Zwar ist, wie die unten mitgetheilten Versuche im geschlossenen Apparat unverkennbar zeigen, der primäre Process der Reduction der Harnsäure auch bei höherer Temperatur ganz der gleiche wie bei sehr niederer, aber die primären Reductionsproducte sind gegen warme Säuren außerordentlich empfindlich und werden secundär in nicht krystallisirende Substanzen übergeführt. Es ist daher unerlässlich, jede grössere Temperatursteigerung (über 15—20°) der Reactionsflüssigkeit zu vermeiden. Da die Empfindlichkeit der primären Reductionsproducte gegen Säuren zwar mit fallender Temperatur erheblich sinkt, aber nicht ganz verschwindet, ist es ferner geboten, die Reaction nicht allzu langsam verlaufen zu lassen, also den Strom nicht allzu schwach zu nehmen, sondern unter Verwendung einer möglichst verdünnten Schwefelsäure (etwa 75 pCt.) bei ziemlich starkem Strom einer schädlichen Temperatursteigerung durch sehr wirksame Kühlung zu begegnen.

#### Versuche im geschlossenen Apparat<sup>1)</sup>.

1. Präparirte Bleikathode; Anfangsconcentration 100 g im Liter; 75-prozentige Schwefelsäure; Anodenflüssigkeit 60-prozentige Schwefelsäure; Stromconcentration 40 Ampère; Kathode 3.3 qdm pro L; Temperatur 0—5°; anfängliche Stromausbeute 41 pCt.; Versuchsdauer ungefähr 12 Stunden; Wasserstoffverbrauch von 10 g Sbst. 3670 ccm.
  2. Dieselben Bedingungen wie bei 1., aber Stromconcentration 60 Ampère; Kathode 5 qdm pro Liter: anfängliche Stromausbeute 44 pCt.; Versuchsdauer 9 Stunden; Wasserstoffverbrauch von 10 g Sbst. 3360 ccm.
  3. Bedingungen wie bei 1., aber Stromconcentration 120 Ampère; Kathode 10 qdm pro Liter; Temperatur 0—8°: Anfängliche Stromausbeute 42 pCt.; Versuchsdauer 4½ Stunden; Wasserstoffverbrauch von 10 g Sbst. 3620 ccm.
  4. Dieselben Verhältnisse wie bei 3.; anfängliche Stromausbeute 40 pCt.; Versuchsdauer 4 Stunden; Wasserstoffverbrauch 3270 ccm.
  5. Dieselben Bedingungen wie unter 4., aber 79 - prozentige Schwefelsäure; Temperatur 26—32°: anfängliche Stromausbeute 45 pCt.; Versuchsdauer 3½ Stunden; Wasserstoffverbrauch 3450 ccm.
- Durch den Zusatz von 1 mg Platin als Platinchlorwasserstoff pro qdm Kathode wurde eine unter den Bedingungen von Versuch 3

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 2216 [1900].

und 4 inscenirte Reduction der Harnsäure binnen 2 Minuten vollkommen unterdrückt. Ebenfalls sehr stark störend erwies sich ein Quecksilberchloridzusatz von 60 mg pro 100 qcm Kathode, welcher die Reduction in steilem Abfall verschlechterte und nur mit einer minimalen Stromausbeute weitergehen liess. Dagegen zeigte sich unter den gleichen Bedingungen ein Zusatz von reinem Eisenvitriol zur Reactionsflüssigkeit als vollkommen unschädlich. Ein Versuch genau nach No. 4 ausgeführt, wobei aber der Reductionsflüssigkeit pro 100 ccm 75 mg Eisenvitriol zugesetzt waren, ergab eine anfängliche Stromausbeute von 42 pCt., eine Versuchsdauer von  $3\frac{1}{2}$  — 4 Stunden und einen Wasserstoffverbrauch von 3650 ccm.

#### Die Reactionsgleichung



verlangt für 10 g Harnsäure 3982 ccm Wasserstoff, die Bildung von Tetrahydroharnsäure dagegen nur 2655. Es ist also schon aus den bei den verschiedenen Versuchen erhaltenen, nahe übereinstimmenden Zahlen für den Wasserverstoffbrauch<sup>1)</sup> zu schliessen, dass die Bildung von Tetrahydroharnsäure bei all' diesen Versuchen zum Mindesten in den Hintergrund tritt. In der That habe ich dieselbe nur dann in irgend beträchtlichen Mengen vorgefunden, wenn die Reduction in hochprozentiger Schwefelsäure sehr langsam ausgeführt wurde. Auch dann trat sie gegen die Menge der übrigen Reductionsproducte stark zurück, welche jedoch in diesem Fall nur zum kleinen Theil krystallinisch waren.

In höchstem Maasse ist die Reducirbarkeit der Harnsäure von ihrer Reinheit abhängig, und wir haben mehrmals eine Harnsäure unter den Händen gehabt, welche trotz guten Aussehens der elektrolytischen Reduction unzugänglich war und erst nach mehrmaligem Umkrystallisiren, am besten durch Lösen in 95-procentiger Schwefelsäure und Eingießen in heißes Wasser, reducirt wurde. Ohne Zweifel lag hier eine Verunreinigung durch minimale Mengen eines für Bleikathoden in hohem Masse giftigen Metalles<sup>2)</sup> vor.

**Reduction im offenen Apparat.** Für die Herstellung reinen Purons wäre es am vortheilhaftesten, unter  $5^{\circ}$  zu reduciren, weil dann die Umlagerung desselben unter Wirkung der Säure in Isopuron fast vollständig vermieden wird. Bei Verarbeitung gröserer Mengen von Harnsäure tritt aber dabei ein starkes und sehr lästiges Schäumen der Flüssigkeit ein, welches schon bei  $10-15^{\circ}$  sehr viel geringer ist, sodass ich es bisher vorgezogen habe, bei dieser Temperatur zu arbeiten. Da der Erfolg von der genauen Einhaltung gewisser Vor-

<sup>1)</sup> Die nahe Uebereinstimmung dieser Zahlen ist zugleich ein Beweis, dass die früher beschriebene Methode auch bei langer Versuchsdauer (Versuch 1 12 Stunden) zaverlässige Resultate liefert.

<sup>2)</sup> Vergl. Zeitschr. f. phys. Chem. 34, 192.

sichtsmaassregeln abhängig ist, halte ich es für notwendig, hier die Methode ausführlicher zu beschreiben.

30 g reine Harnsäure<sup>1)</sup>) wurden mit 270 ccm reiner 75-procentiger Schwefelsäure (75 g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 25 g Wasser) durch Erwärmen auf 120—130° gelöst, die Lösung gekühlt und mit derselben Säure auf 300 ccm verdünnt. Sie wurde unter Verwendung eines präparirten Bleibeckers von 104 mm Durchmesser und 18 cm Höhe als Kathode<sup>2)</sup>) und einer Thonzelle von 80 mm äusserem Durchmesser als Anodenraum (Anodenflüssigkeit 60-prozentige Schwefelsäure) mit 36 Ampère reducirt, indem die Temperatur durch Kühlung, sowohl der Kathode als Anode, mit fliessender, — 5° kalter Salzlösung zwischen 12° und 15° gehalten wurde. Zwei solcher Apparate waren hintereinander in denselben Stromkreis eingeschaltet. Die Klemmenspannung jedes Apparats betrug während des ganzen Versuchs ungefähr 7 Volt. Von Zeit zu Zeit wurden Proben entnommen und mit dem fünffachen Volumen Wasser verdünnt. Während anfangs dabei sofort eine kräftige Fällung austrat, war dieselbe nach 2½-stündiger Reduction nur mehr gering, nach 3 Stunden fast nicht mehr zu erkennen und nach weiteren 10 Minuten vollkommen verschwunden, und zwar zeigte der Inhalt beider Apparate ganz übereinstimmendes Verhalten. Es wurde im Ganzen 3 Stunden 40 Minuten reducirt, dann wurde aus beiden Apparaten sowohl die Kathoden- als Anodenflüssigkeit herausgehebelt, die Kathodenflüssigkeit vereinigt und, wie unten beschrieben, zusammen verarbeitet. Die entleerten Apparate wurden ohne Weiteres neu beschickt und so nochmals je 30 g Harnsäure der Reduction unterworfen. Auch hier liess sich nach 3 Stunden 15 Minuten keine Harnsäure mehr ausfällen.

**Verarbeitung der Reductionsflüssigkeit.** Das aus 60 g Harnsäure stammende Product wurde in 1500 g eines Gemenges von reinem Eis und Wasser eingegossen, allmählich unter guter Kühlung mit 1500 g reinem, fein zerriebenem Baryumcarbonat versetzt und unter häufigem Umschütteln etwa 18 Stunden stehen gelassen, wonach die Flüssigkeit nur mehr schwach sauer reagirte; dann wurde auf einer Nutsche abgesaugt, der Niederschlag nochmals mit Wasser angieben und wieder abgesaugt. Aus dem schwach gelblichen Filtrat<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Zuvor im geschlossenen Apparat auf normales Verhalten bei der Reduction geprüft.

<sup>2)</sup> Vergl. diese Berichte 33, 2223 [1900]. Mehr als 300 ccm in den Apparat einzufüllen, ist wegen des starken Schäumens der Harnsäurelösung nicht angängig, wenn ein Ueberschäumen sicher vermieden werden soll.

<sup>3)</sup> Wenn man die stark saure Lösung längere Zeit ohne Baryumcarbonatzusatz stehen lässt oder bei dem Verdünnen oder dem Barytzusatz nicht genügend kühl, ist dieses Filtrat dunkel gefärbt und liefert dann ein unreines Product.

wurde durch vorsichtigen Zusatz einer heissen Baryhydratlösung (zur kalten Flüssigkeit) der Rest der Schwefelsäure genau ausgefällt. Die Lösung reagirte dann auf Lakmus neutral<sup>1)</sup>. Sie wurde im Vacuum auf dem Wasserbad zur Trockne abdestillirt. Dabei trat noch in der Wärme in dem rückständigen Syrup Krystallisation ein, und schliesslich blieb eine schwach gelbliche, zum grossen Theil krystallinische Masse zurück. Ihr Gewicht betrug bei 180 g Ausgangsmaterial 166 g. Diese Menge verminderte sich sehr bedeutend, als die Producte mit der Hälfte ihres Gewichtes Wasser benetzt und nach längerem Stehen in der Kälte abgesaugt wurden. Das mit wenig Eiswasser gewaschene und bei 100° getrocknete, fast farblose, krystallinische Product wog 90 g.

Dieses Product zeigte kräftige Eisenchloridreaction und bestand in dem vorliegenden Falle fast ausschliesslich aus einem Gemenge von Puron und Isopuron. Von beiden wurden durch ein mühsames Umkrystallisierungsverfahren (aus heissem Wasser), welches so lange fortgesetzt wurde, bis bei weiterem Umkrystallisiren sich die Löslichkeit, sowie für die Isoverbindung die Intensität der Eisenchloridreaction nicht mehr änderte, reines Puron sowohl als reine Isoverbindung gewonnen, selbstverständlich unter grossen Verlusten.

Unter Umständen enthält das Rohproduct Tetrahydroharnsäure. Man prüft auf einen Gehalt an solcher dadurch, dass man eine Probe der Krystallmasse mit concentrirter Ammoniaklösung anreibt, absaugt, aus dem Filtrat das Ammoniak im Vacuum zum Theil verdunstet und den Rest neutralisiert; dabei fällt, wenn Tetrahydroharnsäure in irgend beträchtlicher Menge vorhanden ist, dieselbe sofort krystallinisch aus. Hat man auf diese Weise die Menge der vorhandenen Tetrahydroharnsäure annähernd bestimmt, so ist es mit weniger Verlust verbunden, dieselbe durch 10-procentige Natronlauge dem Reactionsproduct zu entziehen. Man reibt das Reactionsproduct mit der auf 1 Aequivalent vorhandener Tetrahydroharnsäure berechneten Menge Natronlauge in der Kälte an, sängt ab und neutralisiert mit Essigsäure. Unter solchen Umständen geht allerdings auch etwas Isopuron in Lösung, aber doch so wenig, dass es beim Neutralisiren nicht mitausfällt.

Die wässrigen Mutterlaugen des eben erwähnten Gemenges von Puron, Isopuron und Tetrahydroharnsäure enthalten reichliche Mengen schlecht krystallisirender Substanzen. Wenn es gelang, aus ihnen noch Krystallmassen einheitlichen Aussehens zu isoliren, so zeigten dieselben stets eine der Formel  $C_5H_8O_2N_4$  sehr nahe stehende Zusammensetzung, meist kräftige Eisenchloridreaction, aber beträchtlich

<sup>1)</sup> Wenn Tetrahydroharnsäure vorhanden, ist die Reaction auf Lakmus schwach sauer.

höhere Löslichkeit als das Puron. Ich muss es dahingestellt sein lassen, ob darin ein weiteres Isomeres vorhanden ist, oder ob nur die Löslichkeit und Krystallisationsfähigkeit durch Beimengung herabgesetzt sind.

### Puron.

Das Puron wird nach dem geschilderten Reductionsverfahren fast ausschliesslich erhalten, wenn bei 5—8" mit einer Stromconcentration von 120 Ampère gearbeitet wird. Es genügt dann, das Rohproduct einige Male aus heissem Wasser umzukrystallisiren, um reines Puron zu gewinnen. Unter Umständen scheint ihm eine stickstoffärmere Substanz hartnäckig anzuhängen; wenigstens haben mir einige Präparate ständig etwas zu niederen Gehalt an Stickstoff gegeben. Die zwischen Papier getrocknete Substanz erleidet bei 100° keinen Gewichtsverlust.

0.1173 g Sbst.: 0.1641 g CO<sub>2</sub>, 0.0529 g H<sub>2</sub>O. — 0.1032 g Sbst.: 0.1451 g CO<sub>2</sub>, 0.0510 g H<sub>2</sub>O. — 0.1123 g Sbst.: 35.1 ccm N (21°, 755 mm). — 0.1041 g Sbst.: 33 ccm N (22°, 752 mm). — 0.1048 g Sbst.: 32.85 ccm N (19.5°, 755 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 38.46, H 5.13, N 35.89.  
Gef. » 38.15, 38.34, » 5.01, 5.50, » 35.85, 35.42, 35.71.

Das Puron bleibt beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhren bis gegen 230° unverändert, bräunt sich allmäthlich und zersetzt sich etwas über 250° unter kräftiger Gasentwickelung und Bildung einer zähen, gelbbraunen Flüssigkeit. Es löst sich in 4½ Theilen kochenden Wassers auf und krystallisiert daraus beim Erkalten in kleinen, theilweise drusig vereinigten Nadelchen, welche unter dem Mikroskop zum Theil als vierseitige Nadeln, zum Theil als kürzere, plattenförmige Gebilde mit allen Uebergängen erscheinen. In kaltem Wasser ist die Substanz viel schwerer löslich als in heissem, aber doch leichter als die Isoverbindung. In den sonstigen gebräuchlichen Lösungsmitteln löst sich die Substanz nicht auf.

Im Gegensatz zu der Isoverbindung ist das Puron in verdünntem Alkali nicht leichter löslich als in Wasser, hat also keine sauren Eigenschaften. Beim Erwärmen mit Alkali tritt Lösung unter Umlagerung in das Isopuron ein.

Auch die basischen Eigenschaften des Purons sind jedenfalls sehr gering. Während die Isoverbindung ein wasserbeständiges Nitrat bildet, kommt Ersteres aus einer concentrirten Lösung in warmer verdünnter Salpetersäure salpetersäurefrei wieder heraus. Ein krystallisiertes Pikrat zu gewinnen, ist nicht gelungen. Auch der Versuch, in alkoholischer Lösung ein Sulfat darzustellen, misslang. Beim Erwärmen mit starker alkoholischer Schwefelsäure löst sich allerdings die Substanz auf, und bei richtig gewählter Concentration krystallisiert aus dieser Lösung ein farbloses Salz aus. Dasselbe zeigt

aber Eisenchloridreaction und entfärbt Kaliumpermanganatlösung sofort, verdankt seine Entstehung also einer Umlagerung in Isopuron.

Die wässrige Lösung des Purons zeigt im Gegensatz zu der Isoverbindung keine Eisenchloridreaction. Sie entfärbt Kaliumpermanganatlösung auch nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur erst nach mehrstündigem Stehen, rascher, aber doch nicht momentan, beim Kochen. Sie wird ferner schon durch 1 Tropfen Bromwasser gefärbt. Kupferchloridlösung wird von ihr in der Kälte nicht verändert, beim Erwärmen tritt Verfärbung und Abscheidung eines braunen, geringfügigen Niederschlags ein.

Wird das Puron mit nicht zu verdünnten Säuren, am besten 50-procentiger Schwefelsäure, erhitzt, so tritt allmählich eine Gelbfärbung ein, welche durch Orange in Kirsroth übergeht; gleichzeitig tritt dann ein caramelartiger Geruch auf. Auch dabei tritt wohl primär Umlagerung in Isopuron ein. Thatsächlich liefert die Lösung in 50-prozentiger Schwefelsäure, wenn man sie nur eben bis zur beginnenden Färbung erwärmt, dann abkühlt und verdünnt, deutliche Eisenchloridreaction. Weit rascher und glatter geht diese Umlagerung aber beim Erwärmen mit alkoholischer Schwefelsäure oder auch Salzsäure vor sich.

Verhalten gegen Essigsäureanhydrid. Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler löst sich das Puron unter Gelbfärbung allmählich auf. Nach etwa 5-stündigem Kochen wurde nach dem bei der Isoverbindung näher beschriebenen Verfahren eine geringe Menge des bei 197°<sup>1)</sup> schmelzenden Körpers, nach 12-stündigem Kochen ebenfalls geringe Mengen der Substanz C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> vom Schmp. 154—159° isolirt, welche vermutlich ihre Entstehung einer theilweisen Umwandlung des Purons in die Isoverbindung verdanken. Der weitaus grösste Theil des Reactionsproductes wurde als nicht krystallisirbares Gummi gewonnen. Wie bei der Isoverbindung, tritt auch hier beim Kochen mit Essigsäureanhydrid reichliche Kohlensäureabspaltung ein.

Verhalten gegen Barythydrat. Beim Erwärmen mit Barythydratlösung wird das Puron wie durch Alkali unter Bildung von Isopuron gelöst, aber bei fortgesetztem Kochen tritt Abscheidung von Baryumcarbonat und Bildung von Ammoniak ein. Als 1 g Puron mit 8 g Baryt und 20 g Wasser in einer Pfungst'schen Autoklave 7 Stunden lang auf 150° erhitzt worden war, hatten sich in der Flüssigkeit 2.6 g ziemlich stark braun gefärbtes Baryumcarbonat abgeschieden, welches jedoch beim Glühen nur 0.15 g abnahm, also nur ganz geringe Mengen organischer Substanz enthielt. Für die Abspal-

<sup>1)</sup> Vgl. unten.

tung von 2 Molekülen Koblensäure aus 1 Molekül Puron berechnen sich 2.53 g Baryumcarbonat, sodass also diese Abspaltung quantitativ verläuft. Das Filtrat vom Baryumcarbonat war stark braun gefärbt; beim Kochen desselben entwichen reichliche Mengen Ammoniak. Nachdem dasselbe weggekocht war, wurde mit Kohlensäure gesättigt und heiß filtrirt; das Filtrat enthielt nur noch ganz wenig Baryt. Derselbe wurde durch verdünnte Schwefelsäure vollständig entfernt und die Lösung zur Trockne gebracht. Dabei blieb ein ziemlich stark braun gefärbter, in Wasser sehr leicht löslicher Rückstand, welcher bald krystallisierte. Die nähere Untersuchung desselben steht noch aus.

**Oxydation des Purons.** Wird die Substanz mit 50-prozentiger Salpetersäure auf dem Wasserbad erwärmt, so färbt sich die Lösung vorübergehend rothbraun, dann gelb und nach kurzer Zeit beginnt eine stürmische Gasentwickelung. Aus dem Reactionsproduct konnte eine krystallisierte Substanz nicht isolirt werden.

Bei der Oxydation mit Kaliumchlorat und Salzsäure in der Wärme, Abdampfen zur Trockne und Zusatz von Ammoniak tritt keine Färbung (*Murexidreaction*) ein.

#### Isopuron.

Reines Isopuron kann, wie erwähnt, aus dem Rohproduct der Harnsäurereduction bei 12—15° durch einfaches Umkrystallisiren gewonnen werden. Weit bequemer ist es jedoch, dieses Rohproduct durch Behandeln mit Alkali vollkommen in Isopuron überzuführen.

1 Theil desselben wird zu diesem Zweck in 5 Theile 10-prozentiger Natronlauge, welche zuvor auf 100° erwärmt sind, eingetragen und 10 Minuten im kochenden Wasserbad erhitzt. Die gelb gewordene Lösung wird gekühlt und mit concentrirter Salzsäure neutralisiert. Dabei krystallisiert eine schwach bräunlich gefärbte Krystallmasse aus, welche bei Anwendung reinen Purons etwa  $\frac{3}{4}$  desselben beträgt und durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle leicht farblos und rein erhalten wird.

Da das unten näher beschriebene, eigenthümliche Verhalten der beim Neutralisiren mit Salzsäure entstehenden Fällung die Vermuthung nahe legte, dass sie eine andere, vielleicht um die Elemente des Wassers reichere Verbindung darstelle, als der umkrystallisierte Körper, habe ich sie nach sorgfältigem Auswaschen direct zwischen Papier getrocknet und analysirt. Sie enthielt kein Chlor, nahm bei 100° nicht an Gewicht ab und gab Zahlen, welche in Anbetracht der offensichtlichen Unreinheit der Substanz genügend mit den berechneten übereinstimmen, um jene Vermuthung als unrichtig zu erweisen.

0.1216 g Sbst.: 0.1656 g CO<sub>2</sub>, 0.0571 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 38.46, H 5.13.

Gef. » 37.14, » 5.22.

Nachdem die Substanz nochmals in Alkali gelöst, durch Neutralisiren mit Essigsäure wieder ausgefällt und im Uebrigen wie vorher beschrieben behandelt war, ergab sich Folgendes:

0.1191 g Sbst.: 0.1652 g CO<sub>2</sub>, 0.0535 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 38.46, H 5.13.

Gef. » 37.83, » 5.00.

Die mehrmals aus heissem Wasser umkristallisierte und zwischen Papier getrocknete Substanz verlor gleichfalls bei 100° nicht an Gewicht.

0.1373 g Sbst.: 0.1931 g CO<sub>2</sub>, 0.0632 g H<sub>2</sub>O. — 0.1521 g Sbst.: 0.2142 g CO<sub>2</sub>, 0.0713 g H<sub>2</sub>O. — 0.1014 g Sbst.: 31.7 ccm N (19°, 756 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 38.46, H 5.13, N 35.89.

Gef. » 38.35, 38.40, » 5.11, 5.20, » 35.76.

Das Isopuron bleibt beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhren bis gegen 230° unverändert, bräunt sich dann und zersetzt sich gegen 240° unter kräftiger Gasentwicklung und Bildung einer gelben, zähen, Flüssigkeit.

Die Substanz scheint in zwei verschiedenen Modificationen zu krystallisiren, welche einen ziemlich bedeutenden Löslichkeitsunterschied zeigen. Wird die aus der alkalischen Lösung durch Säure in der Kälte gefällte Substanz mit etwa 6.5 Theilen heissen Wassers übergossen und rasch gekocht, so löst sie sich vollkommen auf, aber in der heissen Flüssigkeit tritt dann, meist rasch, manchmal aber erst nach längerem Erhitzen im Wasserbade eine körnige Krystallisation auf, und nun tritt erst wieder Lösung ein, wenn im Ganzen 11 Theile kochenden Wassers zugegeben sind. Wird diese Lösung durch langsames Abkühlen krystallisiren gelassen, so scheiden sich wieder körnige Krystalle ab, die etwa 11 Theile heisses Wasser zur Lösung brauchen. Unter Umständen, anscheinend hauptsächlich dann, wenn sich die Krystallisation verzögert, scheidet sich aber wiederum Substanz aus, welche eine grössere Löslichkeit zeigt. In diesem Fall zeigt sich eine wenig charakteristische Krystallform, dagegen scheint die schwer lösliche Modification unter Umständen auch statt in Körnern in Nadeln zu krystallisiren.

In kaltem Wasser ist das Isopuron sehr schwer löslich, sodass es in reinem Zustand ohne grosse Verluste umkristallisiert werden kann. Ein Gemenge der Säure mit dem Isomeren zu gleichen Theilen zeigt eine mittlere Löslichkeit.

In Alkohol ist die Substanz fast vollkommen unlöslich, ganz unlöslich in den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln.

Im Gegensatz zum Puron wird die Substanz von überschüssiger, nicht zu verdünnter Natronlauge aufgenommen und aus dieser Lösung sowohl durch Mineralsäure als durch Koblensäure wieder gefällt. Ebenso löst sich die Substanz in Barytwasser, jedoch nicht in

Sodalösung und in Ammoniak, sodass sie sogar aus einer verdünnten Sodalösung unverändert umkristallisiert werden kann. Dadurch unterscheidet sie sich scharf von der Tetrahydroharnsäure, welche sich in Sodalösung leicht auflöst.

In verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure löst sich das Isopuron nicht wesentlich leichter als in Wasser, weil das Sulfat und Hydrochlorat nicht wasserbeständig sind. Nitrat und Pikrat sind unten näher beschrieben.

Die wässrige Lösung des Isopurons eutfärbt eine Kaliumpermanganatlösung sofort, ebenso Bromwasser. Eine Kupferchloridlösung wird durch dieselbe grün gefärbt und beim Erwärmen bildet sich ein voluminöser, brauner Niederschlag. Aus Silbernitratlösung scheidet sich beim Erwärmen rasch Silber ab, dessen Menge auf Zusatz von Ammoniak sich stark vermehrt.

Beim Erhitzen mit 50-prozentiger Schwefelsäure oder nicht zu verdünnter Salzsäure verhält sich das Isopuron gleich dem Puron.

**Eisenchlorid-Reaction.** Das Isopuron liefert mit Eisenchlorid in wässriger Lösung eine braunviolette Färbung; in stark salzsaurer und in alkoholischer Lösung ist die Färbung braun; sie entsteht auch, wenn die Substanz, in Alkohol suspendiert, mit alkoholischer Eisenchloridlösung versetzt wird. Die Reaction lässt den Nachweis der Isoverbindung auch in recht geringen Mengen und bei Gegenwart grösserer Mengen Puron zu, wenn nur die Eisenchloridlösung nicht zu verdünnt angewendet wird.

**Isopuronnitrat.** Wird das Isopuron in der 12-fachen Menge heißen Wassers gelöst, abgekühlt und der Krystallbrei mit 2 ccm ausgekochter, kalter, 50-prozentiger Salpetersäure versetzt, so tritt vorübergehende Lösung ein, aber bald scheiden sich reichliche Mengen des Nitrats in Nadelchen ab. Es wurde mit wenig Wasser, dann mit Alkohol gewaschen und zwischen Papier getrocknet.

0.1055 g Sbst.: 30.35 ccm N (26°, 756 mm).

C5H9O5N5. Ber. N 31.96. Gef. N 31.75.

Die anfangs vollkommen farblose Substanz färbt sich schon beim Aufbewahren schwach gelblich, und diese Färbung nimmt beim Trocknen bei 100° zu, ohne dass Gewichtsverlust stattfindet. Der Versuch, die Substanz aus heissem Wasser umzukristallisieren, misslang, weil dabei Zersetzung eintrat. Die wässrige Lösung des Salzes reagiert auf Methylorange sauer; sie kann mit Barythydrat unter Verwendung von Phenolphthalein als Indicator scharf titriert werden.

0.2064 g Sbst.: 19.6 ccm Barytlösung (1 ccm = 0.04766 - normal).

C5H9O5N5. Ber. Mol.-Gew. 219. Gef. Mol.-Gew. 220.7.

In kochendem absolutem Alkohol ist das Nitrat schwer, aber doch in merklicher Menge löslich. Beim Erkalten und Stehen kristallisieren drusenförmig vereinigte Spiesse.

**Isopuronpikrat.** Wird die nicht zu verdünnte, kalte, wässrige Lösung der Isoverbindung mit kalt gesättigter Pikrinsäurelösung versetzt, so fällt erst nach längerem Stehen ein gelbes Pikrat in Nadelchen aus; rascher bildet sich der gleiche Niederschlag aus der Lösung des Nitrats. Das Pikrat ist in heissem Wasser ziemlich schwer löslich, scheint sich aber dabei zum Theil zu zersetzen, sodass es beim Erkalten nicht mehr gut krystallisiert.

#### Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Isopuron.

Wird die Substanz mit 10 Theilen frisch destillirtem Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler gekocht, so geht sie ziemlich rasch in Lösung, aber schon nach kurzer Zeit lässt sich in vorgelegtem Barytwasser das Entweichen von Kohlensäure erkennen. Bei einem Versuch, in welchem das Erhitzen 5 Stunden fortgesetzt wurde, blieb beim Abdestilliren der Lösung im Vacuum ein honiggelber klarer Syrup, der sich in Essigester leicht auflöste. Beim Verdunsten dieser Lösung trat Krystallisation in feinen Nadelchen ein. Der Körper löst sich in etwa 22 Theilen heissem Essigester und wurde daraus umkrystallisiert.

0.1045 g Sbst.: 18.1 ccm N (18.5°, 750).

$C_{11}H_{14}O_8N_4$ . Ber. N 19.87. Gef. N 19.63.

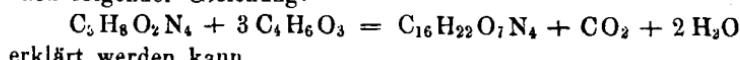
Danach scheint also eine Triacetylverbindung vorzuliegen. Der Körper schmilzt bei 197° ohne Zersetzung. Er löst sich in heissem Wasser ziemlich schwer und krystallisiert daraus in haarförmigen Nadeln. Bei längerem Kochen tritt jedoch theilweise Verseifung ein; rasch scheint solche durch Natronlauge stattzufinden, welche den Körper schon in der Kälte rasch auflöst, ohne dass er durch Essigsäure aus dieser Lösung wieder gefällt werden könnte. Sodalösung löst nicht leichter als Wasser.

Als die Essigester-mutterlaugen des eben beschriebenen Productes abgedampft und mit neuem Essigsäureanhydrid noch längere Zeit gekocht wurden, schied sich nach dem Verdampfen des Essigsäureanhydrids im Vacuum und Digeriren des Syrups mit wenig Essigester ein niedriger schmelzender Körper ab, welcher als Hauptproduct gewonnen wird, wenn von vornherein das Kochen mit Essigsäureanhydrid 12 Stunden fortgesetzt wird. In diesem Fall hinterbleibt beim Abdestilliren des Anhydrids ein schwach gelblich braun gefärbter, beim Erkalten alsbald krystallisirender Rückstand. Beim Ausziehen mit wenig kaltem Alkohol bleibt eine farblose Krystallmasse zurück, deren Menge  $\frac{9}{10}$  des angewandten Isopurons betrug. Zur Analyse wurde mehrmals aus heissem Alkohol umkrystallisiert.

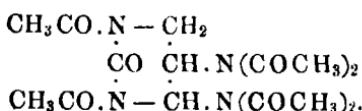
0.1287 g Sbst : 0.2376 g CO<sub>2</sub>, 0.0617 g H<sub>2</sub>O. — 0.1330 g Sbst.: 0.2442 g CO<sub>2</sub>, 0.0672 g H<sub>2</sub>O. — 0.1894 g Sbst.: 25.2 ccm N (25°, 756 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 50.26, H 5.75, N 14.66.  
Gef. » 50.34, 50.07, » 5.32, 5.61, » 14.76.

Der Körper setzt der Elementaranalyse einige Schwierigkeiten entgegen, und die ersten Analysen desselben ergaben ziemlich genau auf die Formel C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> stimmende Zahlen, trotzdem halte ich die oben angenommene Formel für die richtige, weil für die andere eine plausible Bildungsgleichung der Substanz nicht aufgestellt werden kann, während die Bildung eines Körpers C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> aus Isopuron nach folgender Gleichung:



Für dieses sonderbare Acetylierungsproduct liesse sich etwa die folgende Constitutionsformel construirein:



Die Substanz sintert von 154° ab zusammen und schmilzt bei 159° ohne Zersetzung. Sie ist in heissem Wasser sehr schwer löslich und krystallisiert daraus langsam in mikroskopischen Prismen, welche sich theilweise als Blättchen präsentieren. Die wässrige Lösung reagirt neutral. Von kochendem Alkohol sind zur Lösung etwa 21 Theile nothwendig. Beim Erkalten tritt Krystallisation wie aus Wasser ein. In verdünnter kalter Natronlauge und in Ammoniak, ebenso in verdünnter Schwefelsäure ist die Substanz nicht sichtlich leichter löslich als in Wasser. Barytwasser wird beim Kochen mit überschüssiger Substanz neutralisiert. 5%-prozentige Schwefelsäure löst beim Erwärmen langsam auf unter einer lichten Gelbfärbung und Entweichen saurer Dämpfe.

Verhalten des Isopurons gegen verdünnte Säuren bei höherer Temperatur. Beim Erhitzen mit Normalsalzsäure im geschlossenen Rohr auf 120—124° entstehen Kohlensäure und Ammoniak, und es scheidet sich eine amorphe, braune Masse in reichlicher Menge ab, welche weder von Wasser, Ammoniak, verdünnten Säuren, noch Alkohol oder Eisessig gelöst, dagegen von Natronlauge mit brauner Farbe aufgenommen, durch Essigsäure wieder amorph gefällt wird.

#### Tetrahydroharnsäure.

Die Tetrahydroharnsäure entsteht in verhältnissmässig reichlicher Menge, wenn die Harnsäure mit niederer Stromconcentration in hochprocentiger Schwefelsäure reducirt wird. 50 g reine Harnsäure wurden

mit 80-prozentiger Schwefelsäure zu 500 ccm gelöst und in einer becherförmigen Kathode von 137 mm Weite und 100 mm Höhe unter Verwendung einer Thonzelle von 48 mm Durchmesser (330 qcm Kathode pro Liter) mit 15 Ampère reducirt. Dabei liess sich die Temperatur, trotz Kühlung der Kathode mit guter Kochsalz-Eis-Kältemischung und der Anode mit fliessender gekühlter Kochsalzlösung, nur auf etwa 20–24° halten. Nach 8-stündiger Elektrolyse war noch ein Theil der Harnsäure unverändert. Sie schied sich beim Verdünnen des Ganzen mit Eiswasser auf 2 L in einer Menge von 16 g wieder ab. Die Verarbeitung des Filtrats geschah genau, wie oben beschrieben. Beim Abdestilliren der schwefelsäurefreien, bräunlich gefärbten Lösung im Vacuum trat noch in der Wärme Krystallisation ein. Das mit kaltem Wasser gewaschene Rohproduct wog 20.5 g. Beim Umkrystallisiren desselben aus wenig heissem Wasser wurden 8 g Tetrahydroharnsäure gewonnen, während Substanzen mit kräftiger Eisenchloridreaction in der Mutterlauge blieben. Sie enthalten jedenfalls reichliche Mengen Isopuron, das aber mit leichter löslichen Substanzen stark verunreinigt ist, sodass die Isolirung Schwierigkeiten bietet.

Zur Analyse wurde die Tetrahydroharnsäure mehrmals aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisiert. Sie verliert nach dem Trocknen zwischen Papier bei 100° nicht an Gewicht.

0.1566 g Sbst.: 0.2005 g CO<sub>2</sub>, 0.0656 g H<sub>2</sub>O. — 0.1569 g Sbst.: 0.2010 g CO<sub>2</sub>, 0.0659 g H<sub>2</sub>O. — 0.1029 g Sbst.: 29.5 ccm N (20°, 755.5 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 34.88, H 4.65, N 32.55.  
Gef. » 31.92, 34.93, » 4.65, 4.66, » 32.59.

Die Substanz schmilzt bei 212–213° unter Gasentwickelung zu einer farblosen Flüssigkeit. Dabei werden Kohlensäure und Ammoniak abgespalten und entsteht bei längerem Erhitzen eine braun gefärbte amorphe Masse.

Die Tetrahydroharnsäure löst sich in etwa 2½ Theilen kochenden Wassers, ist dagegen in kaltem Wasser sehr schwer löslich. Beim Erkalten der warmen Lösung krystallisiert sie in prachtvollen, kleinen, glasglänzenden Krystallen mit wohl ausgebildeten Flächen.

Die wässrige Lösung der Substanz reagiert auf Lakmus schwach sauer. Sie entfärbt Kaliumpermanganatlösung weder nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure noch nach Zusatz von Alkali; ebenso wenig wird Bromwasser entfärbt. Die Lösung in 50-prozentiger Schwefelsäure bleibt beim Kochen farblos. Nach der Behandlung mit Kaliumchlorat und Salzsäure auf dem Wasserbad und Abdampfen liefert die Substanz keine Murexidreaction.

In verdünnten Mineralsäuren ist die Substanz nicht sichtlich leichter löslich als in Wasser, und aus warmer 30-prozentiger Schwefelsäure krystallisiert sie beim Erkalten nach einiger Zeit vollkommen

säurefrei wieder aus. Dagegen löst sich die Säure schon in 1 Aequivalent 10-procentiger Natronlauge auf und fällt beim Neutralisiren mit Essigsäure sofort wieder aus. Auch von Sodalösung und überschüssigem Ammoniak wird die Säure gelöst.

Mit Silbernitrat liefert die wässrige Lösung der Tetrahydroharnsäure keinen Niederschlag. Zusatz von Ammoniak fällt einen rein weissen Körper, der sich in überschüssigem Ammoniak löst. Kochen der Flüssigkeit mit dem Niederschlag oder der ammoniakalischen Lösung bringt keine Veränderung hervor. Bei völligem Wegkochen des Ammoniaks aus der letzteren fällt ein anscheinend kry stallinischer Niederschlag aus, der sich aber unter dem Mikroskop als aus erstarnten Tröpfchen bestehend erweist.

#### Verhalten gegen Barytwasser.

Beim Kochen der Säure mit überschüssigem Barytwasser tritt sehr bald Abscheidung von Baryumcarbonat ein, während Geruch nach Ammoniak auftritt. Nach etwa 10-stündigem Kochen mit 4 Theilen krystallisiertem Baryhydrat und 20 Theilen Wasser entsprach die Menge des abgeschiedenen Baryumcarbonats etwa einem Molekül Kohlensäure. Bei der Verarbeitung dieser Lösung wurde noch etwas unveränderte Tetrahydroharnsäure und als Hauptproduct eine gummiähnliche, auf Lakmus sauer reagirende, in Wasser leicht, in Alkohol nicht lösliche Substanz erhalten, welche mit Silberoxyd ein weisses, beim Erwärmen sich zersetzendes Silbersalz bildet. Da auch krystallisierte Salze des Körpers nicht gewonnen werden konnten, wurde er nicht näher untersucht.

Bei Behandlung desselben mit salpetriger Säure und Schwefelsäure wurde als einzige krystallisirendes Product Oxalsäure nachgewiesen.

Verhalten gegen Wasser und Säuren bei höherer Temperatur. Beim Erhitzen der Tetrahydroharnsäure mit Wasser oder mit verdünnten Säuren im geschlossenen Rohr unter Druck, wie auch beim Kochen mit concentrirteren Säuren tritt Abspaltung von Ammoniak und von Kohlensäure ein. Auch bei diesen Versuchen habe ich gut krystallisirende Producte nicht gefunden.

Einwirkung von salpetriger Säure. Aus einer verdünnten Natriumnitritlösung kann die Tetrahydroharnsäure unverändert umkrystallisiert werden. Wird aber das Gemisch mit Schwefelsäure versetzt, so tritt alsbald lebhafte Gasentwicklung ein. Bei dieser Reaction entstehen, je nach den näheren Bedingungen eine Reihe von Substanzen, von welchen eine ein besonders gut krystallisirendes Nitrat bildet, sodass bei Gegenwart von Salpetersäure ihre Isolirung keinerlei Schwierigkeiten bietet. Man verfährt am besten folgendermaassen:

5 g Tetrahydrobarnsäure werden in einer Lösung von 4 g kry stallisirtem Baryhydrat in etwa 30 g Wasser gelöst und eine concen trirte Lösung von Baryumnitrit entsprechend 1.36 g HNO<sub>3</sub> zugegeben. Dieses Gemisch wird tropfenweise unter Umschütteln in 50 ccm einer auf dem Wasserbade erwärmten 22-prozentigen Schwefelsäure einge tragen. Jeder Tropfen erzeugt eine kräftige Gasentwickelung. Schliesslich wird erwärmt, bis diese beendet ist, was nur kurze Zeit dauert. Dann werden 5.5 g Baryumnitrat<sup>1)</sup> in concentrirter Lösung zugegeben und der Rest der Schwefelsäure mit Baryhydrat ausgefällt. Das Filtrat vom Baryumsulfat wird im Vacuum bei 60—70° auf etwa 10 ccm eingedampft und die etwas gelbliche Lösung in Eis gestellt. Nach 2 Tagen haben sich dann etwa 3.2 g einer farblosen Krystall masse abgeschieden, welche durch Umkristallisiren aus heissem Wasser oder verdünnter Salpetersäure gereinigt werden. Sie verlieren bei 100° nicht an Gewicht.

0.1237 g Sbst.: 0.1130 g CO<sub>2</sub>, 0.0472 g H<sub>2</sub>O. — 0.1451 g Sbst.: 0.1344 g CO<sub>2</sub>, 0.0538 g H<sub>2</sub>O. — 0.1158 g Sbst.: 29.5 ccm N (18°, 747 mm). — 0.1098 g Sbst.: 28.0 ccm N (17°, 744 mm).

C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 25.00, H 4.17, N 29.16.  
Gef. » 24.91, 25.26, » 4.23, 4.12, » 28.91, 28.96.

Der Körper ist das Nitrat einer Base C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>; er liefert mit Schwefelsäure und Eisenvitriol eine kräftige Salpetersäurereaction. Die wässrige Lösung reagirt auf Lakmus sauer, auf Methylorange neutral und liefert mit Platinchlorid ein prächtig krystallisirendes Platindoppel salz der Zusammensetzung [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O (s. unten) und mit Pikrinsäure ein schwer lösliches Pikrat. Beim Neutralisiren der wässrigen Lösung mit Baryhydrat entsteht die freie Base, welche aber nicht ausfällt und sich anscheinend leicht verändert. Wird die Lösung zur Trockne gebracht und der Rückstand mit viel heissem Alkohol ausgezogen, so hinterlässt dieser beim Abdestilliren einen in heissem Wasser wie in Säuren schwer löslichen Körper.

Das Nitrat der Base C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> sintert in reinem Zustande gegen 190° zusammen, zersetzt sich aber erst zwischen 270° und 290° unter Braunsfärbung, ohne zu schmelzen. Das Salz ist in Alkohol sehr schwer löslich. Von heissem Wasser sind zur Lösung etwa 1.7 Tb. nötig. Beim Erkalten krystallisiren glänzende Krystall körner. Aus der kalt gesättigten Lösung wird durch Alkohol und durch verdünnte Salpetersäure weitere Substanz gefällt. Die wässrige Lösung des Salzes liefert mit Silbernitrat, Quecksilberchlorid, Phosphormolybdänsäure und Wismutkaliumjodid keine Niederschläge.

<sup>1)</sup> Das käufliche Baryumnitrit enthält selbst reichliche Mengen Nitrat, sodass man bei seiner Verwendung auch ohne besondere Zugabe von Baryumnitrat das oben beschriebene Nitrat erhält, wenn auch in etwas geringerer Menge.

Das Sulfat der Base  $C_4H_7O_2N_3$  krystallisiert, wenn das Nitrat in einem Aequivalent Normalschwefelsäure durch Erwärmen gelöst wird, beim Erkalten in farblosen tafelförmigen Krystallen aus. Es ist in Wasser leicht löslich. In ähnlicher Weise kann aus dem Nitrat ein krystallisiertes leichtlösliches Oxalat gewonnen werden.

Das Pikrat der Base  $C_4H_7O_2N_3$  fällt auf Zusatz kalt gesättigter Pikrinsäurelösung zur wässrigen Lösung des Nitrats in hübschen, gelben Prismen mit wohl ausgebildeten Flächen aus.

Chloroplatinat der Base  $C_4H_7O_2N_3$ . 1 g Nitrat wird in 15 ccm einer  $2\frac{1}{2}$  pCt. Platin enthaltenden Platinchloridlösung unter Zusatz von etwas Salzsäure gelöst. Nach einem Stehen krystallisieren 1.25 g goldgelbe Krystallkörner mit wohl ausgebildeten Flächen. Sie enthalten nach dem Trocknen zwischen Papier 2 Mol. Krystallwasser, welches sie langsam bei  $100^{\circ}$ , rascher bei  $107^{\circ}$  verlieren.

0.1516 g Sbst.: 0.0696 g Pt. — 0.4247 g Sbst.: 0.0208 g Verlust bei  $107^{\circ}$ .



Gef. » 27.66, » 4.90.

Das Salz löst sich in etwa 3 Th. kochenden Wassers auf und krystallisiert beim Erkalten zum grossen Theil wieder aus.

Die Bildung des Nitrats  $C_4H_8O_3N_4$  aus der Tetrahydroharnsäure erfolgt offenbar unter der Wirkung von 1 Mol. salpetriger Säure. Aber auch, wenn überschüssige salpetrige Säure zur Reaction kommt, habe ich das Auftreten des gleichen Nitrats beobachtet, das nur von geringen Mengen anderer krystallisirender Substanzen begleitet war. Es röhrt dies daher, dass die Base  $C_4H_7O_2N_3$  in saurer Lösung gegen salpetrige Säure ziemlich beständig ist. Dagegen beginnt schon in der Kälte eine lebhafte Gasentwickelung, wenn man das Nitrat in eine concentrirte Lösung von 1 Aequivalent Baryumnitrit einträgt. Die Reaction vollzieht sich unter Selbsterwärmung und wird durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende geführt. Weiteres Baryumnitrit hat dann keine Erneuerung der Gasentwicklung zur Folge. Beim Erkalten der Flüssigkeit scheidet sich Baryumnitrit ab. Aus dem gelben Filtrat habe ich zwei krystallisierte Substanzen von den Schm.  $170 - 180^{\circ}$  bzw.  $238^{\circ}$  abscheiden können, zu deren genauerer Untersuchung das Material nicht ausreichte.

Bei dem weitaus grössten Theil der hier und in der nachfolgenden Abhandlung berichteten Untersuchungen hat mich Hr. Dr. Otto Schwab mit unermüdlicher Ausdauer unterstützt, wofür ihm mein warmer Dank gebracht sei. Bei einer Reihe von ergänzenden Versuchen hatte ich mich der werthvollen Hülfe des Herrn Dr. Kurt Boerner zu erfreuen.