

In Hellers Ausführungen kann ich jedoch keine Widerlegung meiner Auffassung erblicken. Ein schwer wiegendes Argument gegen eine chinhydrone-artige Formulierung sehe ich vor allem in der fast rein weißen Farbe der Substanz. Es ist ferner in Anbetracht der überaus leichten Zersetzlichkeit der Chinhydrone schwer einzusehen, daß ein so konstituierter Körper den energischen Eingriff einer Acetylierung vertragen könnte, ohne zu zerfallen. Vielmehr muß betont werden, daß im Sinne meiner Auffassung das Isatyd nicht nur Pinakon-Charakter hat, sondern auch Lactam ist. Ich stelle mir zunächst vor, daß bei der Einwirkung von Alkalien der Lactamring geöffnet wird, unter Bildung einer Diamino-dicarbonssäure (II.), die gleichzeitig ein ditertiärer Alkohol ist. Bei einer solchen Verbindung, die zwei Carboxyle an die ursprüngliche Pinakon-Bindung fesselt, kann sehr wohl diese Bindung so gelockert sein, daß molekularer Zerfall bei weiterer Einwirkung des Alkalis eintritt. Aber auch wenn der Lactamring nicht aufgeht, wie dies bei der Reduktion in sauren Lösungen der Fall ist, kann die Pinakon-Bindung durch die beiden an ihr haftenden Carbonyle so gelockert sein, daß sie unter Anlagerung von Wasserstoff gelöst wird.

Ich muß es den Fachgenossen, welche die Resultate meiner Arbeiten auf diesem Gebiet in unparteiischer Weise prüfen, überlassen, ob sie den Darlegungen Hellers beipflichten werden.

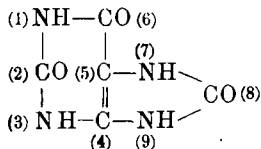
Wien, den 15. September 1916. Chemisches Laboratorium der Wiener Handelsakademie.

262. Einar Billmann und Johanne Bjerrum: Über die isomeren 3-Methyl-harnsäuren ¹⁾.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität zu Kopenhagen.]

(Eingegangen am 5. Oktober 1916.)

Nach der allgemein angenommenen Konstitutionsformel der Harnsäure,



konnte die Existenz von nur vier isomeren Monomethyl-harnsäuren erwartet werden. Man kennt jedoch im ganzen 6, und für 3 von

¹⁾ Mitgeteilt auf der Skandinavischen Naturforscher-Versammlung in Kristiania in der Sitzung am 11. Juli 1916.

diesen Isomeren wird angenommen, daß die Methylgruppe sich in der Stellung 3 befindet. Diese drei 3-Methyl-harnsäuren werden als α -, δ - und ζ -Methyl-harnsäure bezeichnet. Die α -Säure wurde 1876 von Hill¹⁾ aus Methyljodid und saurem Bleiurat erhalten. Zwanzig Jahre später stellte E. Fischer²⁾ die Säure dar durch Einwirkung von Methyljodid auf eine alkalische Lösung von Harnsäure. Die ζ -Säure stellten E. Fischer und Ach³⁾ gleichfalls aus Methyljodid und Harnsäure dar, aber bei saurer Reaktion der Lösung. Endlich wurde die δ -Säure von Loeben⁴⁾ auf synthetischem Weg erhalten und zwar aus Acetessigester, anlehnend an die Harnsäure-Synthese von Behrend und Roosen⁵⁾. Die Untersuchungen von Fischer und Ach haben gezeigt, daß die α -Säure von der δ - und der ζ -Säure im Äußeren und hinsichtlich der Löslichkeit verschieden ist. Die δ - und die ζ -Säure sind zwar äußerlich gleich, unterscheiden sich jedoch in ihrem Verhalten gegenüber Phosphoroxychlorid, und zwar wird die ζ -Säure von Phosphoroxychlorid bei 130° in ein im Reagens schwerlösliches Chlorid, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$, verwandelt, während die δ - und die α -Säure erst bei höherer Temperatur angegriffen werden, wodurch 3-Methyl-chlorxanthin gebildet wird. Auch das aus der ζ -Säure gebildete Chlorid wird von Phosphoroxychlorid bei höherer Temperatur in 3-Methyl-chlorxanthin verwandelt.

Um diese Verhältnisse näher kennen zu lernen, haben wir die drei Säuren nach den zitierten Angaben dargestellt⁶⁾. Bei der Untersuchung der erhaltenen Körper konnten wir die Angaben von E. Fischer und Ach bestätigen. Weiterhin haben wir dann die drei Körper genauer geprüft und gefunden, daß die α -Säure von den beiden andern Säuren sicher verschieden ist, daß aber diese, die δ - und ζ -Säure also, in jeder Hinsicht und in einer Weise übereinstimmen, daß nur das Verhalten gegen Phosphoroxychlorid gegen die Annahme ihrer Identität spricht.

Die Untersuchung umfaßt die Krystallform der Säuren, ihre Absorptionsspektren im ultravioletten Lichte, ihre Stärke als Säuren und ihre Löslichkeit in Wasser. Endlich wurden alle drei Säuren durch Erhitzen mit Ammoniumsulfid in dasselbe Methyl-uramil verwandelt.

a) Krystallographische Untersuchung.

Diese wurde von Hrn. Prof. Böggild am hiesigen mineralogischen Institut ausgeführt und umfaßte die δ - und ζ -Säure. Die Untersuchung,

¹⁾ B. 9, 370 [1876].

²⁾ Patentschrift vom 22. März 1896.

³⁾ B. 32, 2721 [1899]. ⁴⁾ A. 298, 184 [1897]. ⁵⁾ A. 251, 235 [1888].

⁶⁾ Bei der Darstellung der α -Säure wurde nach den ausführlicheren Angaben von O. Grohmann (A. 382, 67 [1911]) gearbeitet.

für deren liebenswürdige Ausführung ich auch hier gern danken möchte, ergab, daß die beiden Säuren, trotz des Ausweises ganz besonderer Verhältnisse, sich als vollständig identisch äußern. Hr. Prof. Böggild hat uns Folgendes mitgeteilt:

•Die Krystalle der beiden Präparate, welche in jeder Beziehung identisch erscheinen, sind als Tafeln mit parallelogrammatischer Umrandung gebaut; die Seiten des Parallelogramms bilden mit einander Winkel von 85° und 95° . Wegen der Kleinheit der Krystalle läßt die Lage der Randflächen sich nicht mit Sicherheit konstatieren. Es scheint, daß zwei entgegengesetzte Seiten von beinahe vertikalen Flächen, die beiden anderen dagegen deutlich von schräge liegenden Flächen (Prismenflächen) begrenzt sind, von welchen nur zwei gegenstehende sichtbar sind. Die spitzen Ecken der Parallelogramme werden bisweilen von kleinen Flächen abgestumpft, die mit der Prismenzone Winkel von 60° bilden, und die beinahe senkrecht zu stehen scheinen. Nach diesen Flächen treten oft regelmäßige Zwillingsbildungen auf. Die Auslöschung ist schief; die Richtung der kleinsten Elastizität bildet mit der Prismenzone einen Winkel von etwa 28° , wodurch der Unterschied in der Auslöschung zwischen zwei Zwillingsindividuen etwa 2° wird. Kein Achsenbild ist sichtbar. Die Doppelbrechung ist ungewöhnlich groß, sicher die größte, die überhaupt beobachtet ist; für diejenigen Schwingungsrichtungen, die in der Ebene der Krystalltafel liegen, sind durch Immersion als größte und kleinste Werte $n = 1.832$ und 1.423 gefunden worden.

Das Krystallsystem läßt sich nicht mit Sicherheit konstatieren; die obengenannte Verteilung der Prismenflächen deutet aber die holodrische Klasse des triklinen Systems an.

b) Spektroskopische Untersuchung.

Mit einer Eisenbogenlampe als Lichtquelle wurde vermittle eines Quarz-Spektrographen nach dem Verfahren von Hartley eine Reihe von photographischen Aufnahmen von den Absorptionsspektren der wäßrigen Lösungen der Säuren gemacht. Durch Ausmessung der Spektren wurden Kurven erhalten, die nicht in ausschlaggebender Weise von einander verschieden sind, und die übrigens auch nicht merkbar von der ebenfalls untersuchten Absorptionskurve der Harnsäure selbst abweichen. Die spektroskopische Untersuchung gibt also keinen Beitrag zur Beleuchtung des Unterschiedes zwischen den Säuren. Sie zeigt jedoch, daß man nicht den Unterschied durch eine Umlagerung des Molekels, etwa durch Annahme einer Lactamform und einer Lactimform erklären darf, da eine solche Umbildung im Molekel sicherlich auf das Spektrum einwirken müßte. Wir haben auch verschiedene andere spektrographische Aufnahmen gemacht und möchten die Einzelheiten am liebsten gesammelt bei einer späteren Gelegenheit mitteilen.

c) Elektrolytische Dissoziation.

Die elektrolytische Dissoziation dieser sehr schwachen und zudem sehr schwer löslichen Säure wurde teils colorimetrisch, teils durch Messung der elektrischen Leitfähigkeiten der Säuren untersucht.

1. Colorimetrische Untersuchung. Als Vergleichsflüssigkeiten wurden Mischungen von wäßrigen Essigsäure- und Natriumacetatlösungen benutzt, als Indicatoren Methylrot und *p*-Benzolsulfonsäure- α -azonaphthylamin. Die Lösungen von α -, δ - und ζ -Methylharnsäure enthielten 0.05 g der Säure im Liter und waren somit $27.5 \cdot 10^{-5}$ -molar.

Es wurde gefunden, daß die α -Säure eine Wasserstoffionen-Konzentration von etwas mehr als $0.22 \cdot 10^{-5}$ hatte, während diese bei der δ - und ζ -Säure zu etwas weniger als $0.11 \cdot 10^{-5}$ gefunden wurde.

2. Das elektrische Leitvermögen. Das colorimetrische Verfahren kann im vorliegenden Falle nur rohe Werte geben, welchen Unterschied zwischen der α -Säure auf der einen Seite und der δ - und der ζ -Säure auf der anderen Seite zeigen. Die genaue Übereinstimmung zwischen diesen beiden Säuren wurde aber wiederum bestätigt bei Messung der elektrischen Leitfähigkeiten der oben erwähnten Lösungen. Da wir nur die Konstatierung der Identität der Säuren angestrebt haben, geben wir einfach die in dem benutzten Apparate gefundenen Leitwiderstände in Ohm an, da dies für den erstrebten Vergleich vollständig ausreicht.

Es wurden gefunden für:

α -Methylharnsäure	20670 Ohm
δ - " "	29967 "
ζ - " "	29654 "

Endlich wurde auch die Leitfähigkeit einer $27.5 \cdot 10^{-5}$ -molaren Lösung von Harnsäure in demselben Apparat gemessen und gleich 19080 Ohm gefunden.

Man sieht, wie die in den colorimetrischen Messungen roh angedeutete Identität der δ - und ζ -Säure von den Leitfähigkeitsmessungen erhärtert wird.

d) Löslichkeit in Wasser.

Die Löslichkeit der drei Säuren in Wasser wurde auf gewöhnliche Weise durch Rotieren bei 25° bestimmt, indem die in einer evakuierten Pipette durch ein Wattefilter aufgezogenen Lösungen in der Pipette gewogen und dann verdampft wurden. Die Rückstände wurden bei 150° getrocknet. Auf diese Weise wurden als Mittel zahlreicher Bestimmungen die folgenden Löslichkeiten gefunden:

100 g der Lösung enthält bei 25°:

α -Methylharnsäure	0.0162 g
δ - „	0.0054 „
ζ - „	0.0055 „

Endlich wurde die Löslichkeit einer Mischung von δ - und ζ -Methylharnsäure bestimmt, und zwei Versuche gaben folgende Werte: 0.0057 g, 0.0054 g.

Diese Bestimmungen, die ja der sogenannten »Mischprobe« bei Identifikationen durch Schmelzpunktbestimmung entsprechen, scheinen uns, zusammengehalten mit der krystallographischen Untersuchung, unter gewöhnlichen Umständen die Identität der δ - und ζ -Säure zu beweisen. Vielleicht darf man hoffen, daß die nicht zu leugnende Tatsache, daß die verschiedenen Präparate sich verschieden gegen Phosphoroxchlorid verhalten, auf die Gegenwart eines unbekannten Katalysators zurückzuführen ist.

Selbst wenn wir auf Grund dieser Untersuchungen und der Annahme eines Katalysators das Problem der drei 3-Methylharnsäuren vereinfachen, ist die ganze Frage noch nicht erledigt, indem auch die Existenz zweier 3-Methylharnsäuren (d. h. α -Säure und δ - (= ζ -)Harnsäure) durch die gewöhnliche Formulierung der Harnsäure und der Methylharnsäuren nicht erklärt wird.

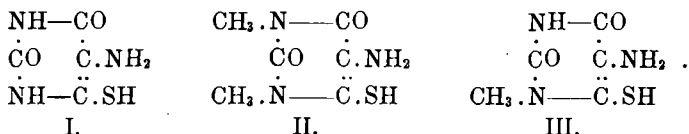
Es fragt sich dann zuerst, ob die α -Säure und die δ -Säure vielleicht polymorphe Gattungen einer einzigen Säure sind, wie z. B. die verschiedenen Allozimtsäuren. Wir haben gefunden, daß die α - und δ -Säure nicht durch Impfen in einander verwandelt werden können, und daß sie aus Mischungen unverändert nebeneinander krystallisieren. Polymorphie ist somit ausgeschlossen. Es wäre dann die Frage aufzuwerfen, ob die beiden Säuren wirklich 3-Methylharnsäuren sind. Man würde in erster Linie an die Möglichkeit denken, daß eine derselben die 9-Methylharnsäure sei. Es scheint uns aber, daß die vorliegenden, aus den Untersuchungen von E. Fischer und seinen Mitarbeitern bekannten Tatsachen eine solche Annahme nicht zulassen. Außerdem bestätigt die Umwandlung der drei Körper in ein und dasselbe Methyl-thiouramil die Annahme von E. Fischer, daß die α -Säure und die δ - (= ζ -)Säure die Methylgruppe in derselben Stellung haben.

d) Umwandlung der 3-Methyl-harnsäuren in Methyl-thiouramil.

Durch Einwirkung von Schwefelammonium auf Harnsäure und auf 1,3-Dimethyl-harnsäure haben E. Fischer und Ach¹⁾ Thioura-

¹⁾ A.288, 157 [1895]

mil (I.) und Dimethyl-thiouramil (II.) dargestellt. Wir haben nun, in Anlehnung an die Angaben von Fischer und Ach, auf entsprechende Weise die drei 3-Methylharnsäuren in Methyl-thiouramil (III.) verwandelt.



a) α -Methyl-harnsäure. 2 g dieser Säure wurden in 14 ccm Wasser und 12–15 ccm konzentriertem Ammoniakwasser gelöst, mit 18 ccm Schwefelammonium¹⁾ versetzt und 5–6 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 140–150° im Bombenofen erhitzt. Da nach dieser Zeit der Rohrinhalt noch nicht ganz einheitlich erschien, wurde weitere 3 Stunden erhitzt. Der Rohrinhalt wurde nach dem Erkalten in einen Erlenmeyer-Kolben gebracht und so lange gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwich. Um Oxydation während des Eindampfens zu verhüten, wurde Kohlensäure durchgeleitet. Die Lösung wurde mit Eis gekühlt, der Niederschlag abfiltriert und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Ausbeute an Rohprodukt 1.3 g. Der Körper wurde dann in der Weise gereinigt, daß er so lange mit siedendem Wasser behandelt wurde, als sich noch etwas auflöste. Im ganzen wurden 300 ccm Wasser benutzt. Die Lösung wurde von einem beträchtlichen unlöslichen Rest heiß abfiltriert. Beim Erkalten krystallisierte das reine Methylthiouramil aus. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0.6 g.

δ -Methyl-harnsäure. 1 g δ -Methylharnsäure wurde in 7 ccm Wasser und 6 ccm konzentriertem Ammoniakwasser gelöst, mit 9 ccm Schwefelammoniumlösung versetzt und 2–3 Stunden im Bombenofen auf 140–150° erhitzt. Der Rohrinhalt war dann einheitlich, klar und gelatinös. Beim Behandeln wie oben wurden 0.8 g Rohprodukt und durch Umkrystallisieren aus 200 g Wasser 0.6 g reines Methylthiouramil erhalten.

ζ -Methyl-harnsäure. 2 g der Säure wurden wie die α - und die δ -Säure behandelt, jedoch 2–3 Stunden auf 140–150° erhitzt. Es wurden 1.5 g Rohprodukt und daraus durch Krystallisation aus 500 ccm Wasser 1.0 g reines Methylthiouramil erhalten.

Man sieht, daß die δ - und ζ -Säure auch bei der Umwandlung in Methylthiouramil sich ganz gleich verhalten, während die α -Säure

¹⁾ Dargestellt durch Sättigen von konzentriertem Ammoniakwasser mit Schwefelwasserstoffgas.

ein längeres Erhitzen fordert und eine weit geringere Ausbeute gibt als die beiden andern.

Für die Analyse wurden die Präparate über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Methyl-thiouramil aus α -Methyl-harnsäure: 0.1924 g Sbst.: 0.2456 g CO₂, 0.0703 g H₂O. — 0.0798 g Sbst.: 0.1074 g BaSO₄. — 0.2357 g Sbst., nach Kjeldahl behandelt, gaben NH₃, entsprechend 20.44 ccm $\frac{1}{5}$ -H₂SO₄.

Methyl-thiouramil aus δ -Methyl-harnsäure: 0.2179 g Sbst.: 0.2751 g CO₂, 0.0839 g H₂O. — 0.0504 g Sbst.: 0.0671 g BaSO₄. — 0.2393 g Sbst. entsprachen 20.67 ccm $\frac{1}{5}$ -Säure.

Methyl-thiouramil aus ζ -Methyl-harnsäure: 0.2210 g Sbst.: 0.2789 g CO₂, 0.0832 g H₂O. — 0.1520 g Sbst.: 0.2054 g BaSO₄. — 0.2044 g Sbst. (Kjeldahl) entsprachen 17.72 ccm $\frac{1}{5}$ -Säure.

C₅O₂N₂H₇S. Ber. C 34.66, H 4.07, N 24.27, S 18.51.

Aus α -Säure. Gef. » 34.80, » 4.09, » 24.28, » 18.48.

Aus δ -Säure. » » 34.43, » 4.31, » 24.18, » 18.28.

Aus ζ -Säure. » » 34.42, » 4.21, » 24.28, » 18.55.

Alle drei Präparate schienen ganz einheitlich zu sein. Sie haben keinen Schmelzpunkt. Ihre Identifizierung geschah durch eine krystallographische Untersuchung, welche von Hrn. Prof. Böggild freundlichst ausgeführt wurde, der uns darüber Folgendes mitgeteilt hat:

»Die Krystalle aller drei Präparate sind identisch, langgestreckt nadelförmig oder linealförmig, farblos. Die Krystalle sind recht unvollkommen ausgebildet; die Terminalbegrenzung ist stets unregelmäßig, die Seitenbegrenzung in den meisten Fällen geradlinig. Die Krystalle zeigen eine Auslöschungsschiefe von etwa $7\frac{1}{2}^{\circ}$; die meisten Krystalle sind zugleich Zwillinge mit Zwillingsgrenzen, die wohl in der Hauptsache mit der Längsrichtung der Krystalle parallel sind, aber doch im einzelnen einen recht unregelmäßigen Verlauf haben. Die Richtung der größten Lichtgeschwindigkeit ist am nächsten der Längsrichtung der Krystalle parallel. Die Doppelbrechung ist außerordentlich groß; durch Immersion wurden für den größten und kleinsten Index Werte von 1.558 bzw. ca. 1.93 gefunden. In konvergentem Licht sieht man kein Achsenbild, sondern eine symmetrische Verteilung der Farben, die zusammen mit der schiefen Auslöschung eine monokline Krystallform andeuten«.

Das hier beschriebene Methyl-thiouramil scheint bisher nicht dargestellt worden zu sein. Dagegen haben E. Fischer und Ach (l. c.) eine isomere Verbindung beschrieben, die ein am Schwefel methyliertes Thiouramil ist. Bemerkt sei noch, daß das neue Methyl-thiouramil dieselbe Fichtenspan-Reaktion gibt, wie Thiouramil und Dimethyl-thiouramil.

Je mehr die Existenz von mehr als einer 3-Methylharnsäure sichergestellt wird, um so dringlicher wird die Erklärung dieses

Phänomens. Schon Fischer und Ach haben sich gegen eine Deutung als Lactam- und Lactim-Formen geäußert, und wir haben oben gesehen, daß auch das spektroskopische Verhalten der Säuren zu einer solchen Deutung nicht auffordert. Dagegen scheint es mir wichtig zu sein, daß von den beiden isomeren Verbindungen, die durch Methylierung der Harnsäure entstehen, die eine in alkalischer, die andere aber in saurer Lösung gebildet wird. Man kann dies so deuten, daß die eine, die α -Säure, dadurch entsteht, daß das Methyljodid mit Kaliumurat reagiert und das Methyl dabei den Platz des Kaliumatoms, d. h. den Platz des Wasserstoffatoms in 3-Stellung in der Harnsäure einnimmt. Die ζ -Säure entsteht aber durch Methylierung in saurer Flüssigkeit, und dies führt natürlich zu der Annahme, daß hier das Methyljodid an die NH-Gruppe addiert wird. Das Methyl kann aber dann nicht den Platz des gleichzeitig anwesenden Wasserstoffatoms besetzen, und nach der für die Fertigbildung des Methyl-harnsäure-Moleküls notwendigen Abspaltung von Jodwasserstoff kann das Methyl also hier in der ζ -Säure einen anderen Platz am Stickstoff als in der α -Säure einnehmen. Das Phänomen würde von derselben Art wie die Stickstoff-Isomerie bei den Oximen sein, und es ladet zu weiteren Untersuchungen über die Alkylierung cyclischer Stickstoffverbindungen ein¹⁾.

263. H. Staudinger und H. Hirzel²⁾: Über die Zersetzung von Diazo-essigester-Derivaten in der Wärme³⁾.

[Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Technischen Hochschule Zürich.]

(Eingegangen am 27. Juni 1916.)

Schröter⁴⁾ hat die interessante Beobachtung gemacht, daß sich Phenyl-benzoyl-diazomethan beim Erhitzen unter Stickstoffentwicklung zersetzt, wobei sich das entstehende Methylenderivat in Diphenylketen umlagert.

Es war sehr naheliegend, diese glatte Umsetzung unter Verwendung ähnlich gebauter Ketodiazoderivate, z. B. der von Wolff dargestellten Diazoanhydride, zur Gewinnung von sonst nicht zugänglichen Ketenen zu benutzen. Daß dies bis jetzt nicht geschehen ist, dürfte vielleicht der ziemlich mühsamen Darstellung dieser Körper

¹⁾ Versuche über die Äthylierung der Harnsäure, sowie über die Alkylierung des Alloxans und der Diäthyl-barbitursäure und anderer Verbindungen sind in Angriff genommen.

²⁾ Vergl. Hirzel, Dissertat., Zürich 1916.

³⁾ Diazoverbindungen. XIV. Mitteilung (vorige Mitteilung S. 1978).

⁴⁾ B. 42, 2336 [1909].