

löslich in Wasser und fast unlöslich in Äther. Die Verbindung dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach links.

0.1604 g Sbst.: 0.3146 g CO₂, 0.0785 g H₂O. — 0.1561 g Sbst.: 0.3096 g CO₂, 0.0738 g H₂O.

C₇H₅O₃.C₆H₇O₅(COCH₃)₄. Ber. C 53.82, H 5.32.

Gef. » 53.49, 54.02, » 5.48, 5.29.

Die Verseifung des Salicylsäure-tetraacetyl-*d*-glucosids mit Alkalien oder starkem Ammoniak lieferte Salicylsäure. Die Verseifung des Salicylsäure-tetraacetylglucoseesters mit 5-*n*. methylalkoholischem Ammoniak ergab dagegen in quantitativer Ausbeute das Salicylsäureamid vom Schmp. 139°.

0.1634 g Sbst.: 0.3678 g CO₂, 0.0765 g H₂O. — 0.1454 g Sbst.: 12.7 ccm N (19°, 751 mm).

C₇H₇NO₂. Ber. C 61.32, H 5.10, N 10.21.

Gef. » 61.39, » 5.24, » 9.91.

124. Einar Billmann und Johanne Bjerrum:

Über Methyl- und Äthyl-harnsäure.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität zu Kopenhagen.]

(Eingegangen am 26. April 1917.)

I. Über die isomeren Methyl-harnsäuren.

1. In einer früheren Abhandlung¹⁾ haben wir einige Untersuchungen mitgeteilt, nach welchen von den drei als 3-Methylharnsäuren angesehenen Körpern, die α -, δ - und ζ -Methylharnsäure nämlich, die beiden letzteren in so vielen Hinsichten auf identische Weise auftreten, daß an ihrer Identität nicht gezweifelt werden darf, wenn auch das abweichende Verhalten dieser Säuren gegenüber Phosphoroxychlorid auf katalytische Einflüsse zurückgeführt werden muß oder bis auf weiteres noch unerklärt dasteht. Dagegen wurde gefunden, daß die α -Säure sicher verschieden von den beiden anderen Körpern ist, und da alle drei Säuren nach den von anderen Forschern²⁾ ausgeführten Konstitutionsbestimmungen für 3-Methylharnsäuren angesehen werden mußten, wurde die Isomerie auf sterische Verhältnisse zurückgeführt.

Kurz nach der Veröffentlichung unserer Arbeit erschien eine sehr interessante Mitteilung von H. Biltz und M. Heyn³⁾ über denselben Gegenstand, und zwar finden diese Forscher, daß die α -Methylharn-

¹⁾ B. 49, 2515 [1916]. ²⁾ E. Fischer und Ach, B. 31, 1981 [1898].

³⁾ A. 413, 98 [1916].

säure nicht als reine 3-Methylharnsäure angesehen werden darf, sondern neben dieser Säure auch 9-Methylharnsäure enthält. Der Nachweis dieser Säure geschieht durch Einwirkung von Chlor auf Methylharnsäure in wasserhaltiger Essigsäure. Die anwesende 9-Methylharnsäure bildet dabei ein Unterchlorigsäure-Additionsprodukt, woraus die 9-Methylharnsäure erhalten werden kann. Und aus der Menge der erhaltenen Chlorverbindung wird der Gehalt der α -Säure an 9-Säure zu rund 25% geschätzt, indem bei Verwendung verschiedener Präparate schwankende Werte erhalten werden. In der ζ -Säure wird auf entsprechende Weise rund 10% 9-Säure gefunden. Das Übrige ist in beiden Fällen die δ -Säure, also die wahre 3-Methylharnsäure, die in der synthetischen δ -Säure rein vorliegt.

Wegen der gleichzeitigen Beschäftigung mit demselben Gegenstand haben wir uns für berechtigt angesehen, die Angaben von Biltz und Heyn nachzuprüfen, und wir teilen unsere Ergebnisse um so lieber mit, weil wir teils die Angaben dieser Forscher in verschiedenen, fundamentalen Punkten bestätigen konnten, und teils durch die Befunde der HHrn. Biltz und Heyn es uns ermöglicht worden ist, einen Beitrag zu einer präziseren Auffassung der Sachlage hier zu geben.

2. Zuerst sei dann bemerkt, daß die Angabe von Biltz und Heyn, daß die Harnsäure bei Methylierung in alkalischer Lösung vollständig methyliert wird, vollständig richtig ist. Wir haben den Stickstoff in der beim Ansäuern gefällten Säure bestimmt und fanden 30.67% N, während einer Monomethylharnsäure 30.78% N entspricht.

Das Rohprodukt ist aber keineswegs als α -Säure zu bezeichnen. Krystallographisch untersucht, enthüllt es sich als eine Mischung von α -Säure und δ -Säure¹⁾. Dagegen findet man darin keine freie 9-Säure. Was das Rohprodukt an 9-Säure enthält, ist nicht als solche, sondern als Komponente der α -Säure anwesend, und die α -Säure enthält nicht, wie Biltz und Heyn annehmen, rund 25% 9-Säure, sondern entsteht aus äquimolaren Mengen der 9-Methylharnsäure und der 3-Methylharnsäure. Und da diese beiden Säuren ja das gleiche Molekulargewicht besitzen, enthält die α -Säure 50% der beiden Komponenten. Wenn aber Biltz und Heyn aus der gewöhnlichen rohen oder einfach umkrystallisierten α -Säure durch die Chlo-

¹⁾ Die für die ganze Untersuchung ganz unentbehrliche genaue krystallographische Analyse der Präparate hat Hr. Prof. Böggild mit der freundlichsten Bereitwilligkeit ausgeführt. Es ist uns ganz außerordentlich lieb gewesen, unsere laufenden mikroskopischen Untersuchungen immer mit Hrn. Prof. Böggilds kompetenten Entscheidungen abschließen zu können, und wir möchten auch hier für diese vorzügliche Stütze danken.

rierung eine nur etwa 30% 9-Säure entsprechende Menge der Chlorverbindung erhalten, dann rührt dies nach unserer Ansicht davon her, daß die α -Säure reichliche Mengen δ -Säure enthält. Man kann das Auftreten dieser Säure neben der α -Säure leicht übersehen, wenn man die Präparate nicht einer sorgfältigen krystallographischen Durchmusterung unterzieht. So ist es denn auch uns gegangen, bis verschiedene Verhältnisse uns davon überzeugten, daß die α -Säure neben der eigentlichen α -Säure eine der Komponenten dieser Säure als solche enthielt. Und die krystallographische Untersuchung bestätigte dann auch diese Vermutung. Wir kommen später hierauf noch zurück und möchten hier nur noch mitteilen, daß wir im übrigen die Angaben von Biltz und Heyn über die Bildung der Chlorverbindung aus der α -Säure und über seine Umwandlung in 9-Methylharnsäure vollständig bestätigen können.

3. Um möglichst exakt klarzustellen, in welchen Verhältnissen die 9-Methylharnsäure und δ -Methylharnsäure, die wahre 3-Methylharnsäure also, sich mit einander in der α -Säure verbinden, haben wir eine Reihe von siedendheißen Lösungen dargestellt, welche diese beiden Säuren in bekannten, aber verschiedenen Mengenverhältnissen enthielten. Die beim Erkalten auskrystallisierten Säuren wurden von Hrn. Prof. Böggild untersucht. In einigen Fällen wurden die Säuregemische auch in Ammoniakwasser gelöst und dann durch Ansäuern gefällt. Nachher wurde dann aus Wasser krystallisiert, teils um schöne Krystallisationen zu erhalten, teils weil die Mutterlauge keine fremden Körper enthalten durfte in den Fällen, wo für die genaue Untersuchung eine Bestimmung des Brechungsindex notwendig war.

Aus diesen Mischungen wurden dann folgende Krystallisationen erhalten:

a) 80% 9-Methylharnsäure und 20% δ -Säure gaben hauptsächlich 9-Methylharnsäure, daneben aber auch die α -Methylharnsäure, in rektangulären Krystallen.

b) 50% 9-Methylharnsäure und 50% δ -Säure gaben von bestimmbaren Krystallen nur die der α -Methylharnsäure. Sie erschienen teils rektangulär, teils in Formen, deren Ecken mit schrägen Flächen abgestumpft waren. Im ganzen waren die Krystalle wohl ausgebildet. Daneben traten ganz kleine, unbestimmbare Gebilde auf, von denen einige durch ihre starke Doppelbrechung auf 9-Methylharnsäure oder δ -Methylharnsäure deuteten.

c) $33\frac{1}{3}\%$ 9-Methylharnsäure und $66\frac{2}{3}\%$ δ -Methylharnsäure gaben eine Krystallisation, worin die Hauptmenge aus den Krystallen der α -Methylharnsäure bestand, wesentlich in rektangulären Formen, bisweilen jedoch auch mit Andeutungen an die Spindelform. Daneben traten einige unvollkommen ausgebildete schleifenartige Gebilde auf, die aller Wahrscheinlichkeit nach der δ -Säure zugehören.

d) 20% 9-Methylharnsäure und 80% δ -Methylharnsäure gaben ganz überwiegend Krystalle der δ -Säure und daneben einige recht große, sehr dünne, rektanguläre Krystalle der α -Methylharnsäure.

Ein Gemisch mit derselben Zusammensetzung wurde in Ammoniakwasser gelöst und mit Säure gefällt. Das Resultat der krystallographischen Analyse wurde jedoch dadurch nicht geändert.

e) 10% 9-Methylharnsäure und 90% δ -Methylharnsäure gaben eine Krystallisation, deren Hauptbestandteil Krystalle von δ -Methylharnsäure waren. Daneben wurden wenige, aber sicher erkennbare Krystalle der α -Säure gefunden.

Bei der krystallographischen Analyse derselben Mischung nach Auflösung in Ammoniakwasser und Fällung durch Ansäuern war das Resultat ganz dasselbe.

Aus diesen Beobachtungen scheint es uns eindeutig hervorzugehen, daß die α -Methylharnsäure aus gleichen Molekülen 9-Methylharnsäure und ζ -Methylharnsäure entsteht. Es ist eine synthetische Bestätigung der von Biltz und Heyn vertretenen Anschauung über die qualitative Zusammensetzung der α -Methylharnsäure, die jedoch nicht etwa 25% 9-Methylharnsäure enthält, sondern 50%. Wir glauben hervorheben zu müssen, daß wir dabei die α -Säure als ein wohldefiniertes chemisches Individuum von definierter Zusammensetzung auffassen, während Biltz und Heyn mit einer Mischung zu rechnen scheinen.

In allen Fällen, wo nicht gleiche Mengen der 9-Methylharnsäure und der δ -Methylharnsäure gemischt waren, konnte der überwiegende Bestandteil neben der α -Säure sicher nachgewiesen werden. Dieses gilt nicht nur für die unter a) beschriebene Mischung, sondern auch wo die Mengenverhältnisse so gewählt waren, daß man nach Biltz und Heyn die α -Säure (in c) und d)) oder die ζ -Säure (in e)) erwarten mußte. Die Versuche stellen auf der einen Seite positiv das Entstehen der α -Methylharnsäure aus 9-Säure und δ -Säure fest, schließen aber ebenso definitiv aus, daß diese beiden Säuren sich zu ζ -Säure vereinigen können, was auch nach den schon hervorgehobenen weitgehenden Übereinstimmungen zwischen der ζ -Säure und der (synthetischen) δ -Säure unwahrscheinlich wäre¹⁾.

Es ist außerdem von Wichtigkeit zu bemerken, daß nach den krystallographischen Analysen die 9-Methylharnsäure oder die δ -Methylharnsäure zwar neben der α -Methylharnsäure in der festen Phase auftritt, daß aber die 9-Methylharnsäure und die δ -Methylharnsäure nicht neben einander in dieser Phase beständig zu sein scheinen und in den Krystallisationen nie neben einander nachgewiesen wurden.

¹⁾ Hierzu kommt noch, daß wir aus unserer ζ -Säure nicht das Chlorierungsprodukt erhielten, welches Biltz und Heyn daraus gewannen.

4. Die α -Methylharnsäure, mit der wir gearbeitet haben, war nach den ausführlichen Angaben von O. Grohmann¹⁾ dargestellt. Sie krystallisierte in schönen, großen Spindeln, enthielt daneben auch andere Krystalle, die von uns auch für α -Säure angesehen wurden, da die α -Säure in sehr verschiedenen Gebilden krystallisieren kann. Zu der Beobachtung, daß die α -Säure auf diese Weise nicht rein erhalten wird, wurden wir auf folgendem Weg geführt.

Da die drei einschlägigen Methylharnsäuren alle in Wasser sehr schwer löslich sind, die α -Säure jedoch weit leichter gelöst wird als die beiden anderen, und da die Löslichkeit der α -Säure sogar die Summe der Löslichkeiten ihrer Komponenten bei weitem überschreitet, muß angenommen werden, daß die α -Säure nicht nur fest, sondern auch in der Lösung als chemisches Individuum existiert. Man muß dann annehmen, daß in der Lösung der α -Säure alle drei Säuren anwesend sind, indem die α -Säure bei der Auflösung in Wasser teilweise — wenig oder mehr — in ihre Komponenten dissoziiert wird. Die Dissoziation konnte wegen der geringen Löslichkeit der α -Säure nicht durch kryoskopische oder ebullioskopische Untersuchung ermittelt werden, und wir versuchten deshalb der Frage näher zu treten durch die Bestimmung des Einflusses der δ -Säure auf die Löslichkeit der α -Säure. Indem wir eine Mischung von α -Säure und δ -Säure mit Wasser bis 25° rotieren ließen, fanden wir, daß 0.015 g in 100 ccm Wasser gelöst wurden. Wir hatten früher für α -Säure 0.016 g gefunden. Auf den kleinen Unterschied kann bei der Unsicherheit der Löslichkeitsbestimmungen so schwer löslicher organischer Körper kein Gewicht gelegt werden. War aber die α -Säure als reine und undissoziierte Verbindung in der Lösung, dann mußte die Löslichkeit des Gemisches etwa gleich der Summe der Löslichkeiten der α -Säure und der δ -Säure gefunden werden, also etwa 0.021 g in 100 ccm, da von der δ -Säure 0.005 g in 100 ccm gelöst werden. Weil wir jedoch wie andere vor uns mit der Reinheit der α -Säure rechneten, schlossen wir hieraus, daß die α -Säure in gesättigter Lösung so weit dissoziiert ist, daß die Lösung wenigstens annähernd auch mit δ -Säure gesättigt ist. Da aber bei der Dissoziation gleich viel δ -Säure und γ -Säure entstehen muß, nachdem wir gefunden haben, daß die α -Säure aus gleichen Molekülen dieser beiden Säuren entsteht, so mußte unter diesen Umständen mehr γ -Säure entstehen, als in Lösung gehalten werden konnte, weil ja die Löslichkeit der γ -Säure viel geringer ist als die der δ -Säure.

Wir versuchten deshalb die γ -Säure, welche so entstehen sollte, auf folgende Weise nachzuweisen. 1.1 g α -Methylharnsäure wurden

¹⁾ A. 382, 62 [1911].

mit 180 g Wasser am Rückflußkühler 20 Minuten lang gekocht. Die Lösung wurde siedend heiß an der Pumpe filtriert; der Rückstand, welcher 0.16 g wog, wurde nach dem Umkrystallisieren aus Wasser mikroskopisch untersucht. Es ergab sich, daß er ein wenig α -Säure enthielt. Die 9-Methylharnsäure war es jedoch auch nicht, die die Hauptmenge der Masse bildete; es war vielmehr, wie Hr. Prof. Böggild uns mitteilte, die δ -Methylharnsäure. Hr. Prof. Böggild untersuchte dann auch sowohl das nach O. Grohmann gewonnene Präparat wie die rohe α -Säure, das Produkt der Methylierung in alkalischer Flüssigkeit, und in beiden Präparaten wurde δ -Säure neben α -Säure nachgewiesen.

Es war somit eine Abtrennung einer wesentlichen Menge der in der unreinen α -Methylharnsäure anwesenden ungebundenen δ -Methylharnsäure erreicht worden, und wie es zu erwarten war, enthielt die aus der heiß abfiltrierten Lösung beim Erkalten auskrystallisierte Säure nur wenig δ -Säure neben viel α -Säure. Durch Krystallisation aus einer so großen Wassermenge, daß die anwesende δ -Säure auch beim Erkalten nicht ausgefällt wurde, erhielten wir ein Präparat, welches die reine α -Säure war. Für die Darstellung dieser Säure aus dem rohen Methylierungsprodukt können wir folgendes Verfahren empfehlen:

Die Harnsäure wird auf gewöhnliche Weise in alkalischer Lösung in Druckflaschen, die in siedendem Wasserbade rotieren, mit Methyljodid methyliert. Die beim Ansäuern ausgefällte unreine α -Methylharnsäure wird gereinigt, indem 22 g mit 3.6 l Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückflußkühler gekocht wird. Die Lösung wird heiß durch ein Filter dekantiert, und der Rückstand wird noch mit 500 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde gekocht und dann filtriert¹⁾. Aus den Filtraten werden beim Erkalten etwa 13–14 g Säure abgeschieden, die ganz überwiegend die α -Säure ist, aber daneben noch ein wenig δ -Säure enthält. Sie wird durch Krystallisation aus viel Wasser gereinigt, indem 4 g in 1500 ccm heißen Wassers gelöst werden. Wenn die Lösung auf etwa 35° erkaltet ist, wird die Mutterlauge abdekantiert, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 3.2 g reiner α -Säure. Aus 5 g der auf die oben beschriebene Weise umkrystallisierten Säure wurden durch Krystallisation aus 2000 ccm Wasser auf entsprechende Weise 3.5 g erhalten. Man kann somit rechnen, daß durch diese einfachen Behandlungen aus 22 g Rohprodukt etwa 10 g reiner α -Säure gewonnen werden können.

5. Wie schon bemerkt, war die α -Methylharnsäure, mit der wir früher arbeiteten, nicht rein, das heißt, sie war nicht die aus gleichen

¹⁾ Der ungelöste Rest ist hauptsächlich δ -Säure. Er wog 4.8 g; durch Auskochen mit 500 ccm Wasser hinterließ er 2.9 g anscheinend reine δ -Säure, die durch Umkrystallisieren aus viel Wasser die krystallographisch reine δ -Säure gab.

Molekülen 3-Methylharnsäure (δ -Säure) und 9-Methylharnsäure entstehende Säure, sondern enthielt noch freie, krystallographisch nachweisbare δ -Methylharnsäure. Wir sehen es als sehr wahrscheinlich an, daß auch die von anderen Forschern untersuchte α -Säure von derselben Beschaffenheit gewesen ist. Dadurch wird es, wie schon bemerkt, ungezwungen erklärt, daß Biltz und Heyn den Gehalt der α -Säure an 9-Säure zu rund 25% finden statt 50%, und dadurch wird es auch verständlich, daß Biltz und Heyn finden, daß die Löslichkeit der α -Säure in einem frischen Präparate eine andere und zwar größere ist als in dem bei der Löslichkeitsbestimmung entstehenden Rest. Denn dieser ist, wie wir eben gezeigt haben, wesentlich δ -Säure, wenn bei der Löslichkeitsbestimmung eine solche Menge der unreinen Säure in Arbeit genommen wird, daß die Hauptmenge gelöst wird. Wir führen dieses nur als eine Kritik an, die in vollem Maßstabe auch unsere eigenen früheren Angaben über die α -Säure trifft. So ist z. B. die von uns gefundene Löslichkeit der α -Säure als die Summe der Löslichkeiten der α -Säure und der δ -Säure aufzufassen. Die Löslichkeit der reinen α -Säure haben wir jetzt mit einem reinen Präparate bei 25° bestimmt und zu 0.013 g in 100 g Wasser gefunden. Die Löslichkeit der 9-Methylharnsäure fanden wir gleich 0.0021 g in 100 ccm Wasser.

Über die krystallographischen Verhältnisse der α -Säure teilte Hr. Prof. Böggild uns das Folgende mit:

»Die Krystalle der α -Methylharnsäure haben immer die Form von dünnen Tafeln, deren Umriß jedoch in den einzelnen Fällen recht verschieden ist. Es kommen namentlich zwei Formen vor, die in selteneren Fällen durch Übergänge mit einander verbunden sind; in den reineren Präparaten sind die Krystalle meist charakteristisch spindelförmig, wenn sie dagegen mit anderen Krystallen gemischt auftreten, meist regelmäßig rektangulär, und in diesem Falle oftmals verhältnismäßig groß und außerordentlich dünn. Die Auslöschung ist parallel, auch in solchen Fällen, wo man die Krystalle von der Kante sieht, woraus man schließen kann, daß sie dem rhombischen System angehören. Die Doppelbrechung ist kräftig, in der Längsrichtung negativ; durch Immersion sind die beiden Brechungsindizes, die, wenn man die Krystalle von der Fläche sieht, hervortreten, zu 1.703 und 1.507 bestimmt. In konvergentem Licht wird kein Achsenbild gesehen.«

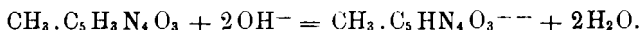
Indem es durch die Löslichkeitsbestimmungen festgestellt war, daß die α -Säure auch in wäßriger Lösung als solche besteht, untersuchten wir das Verhalten der Säure in alkalischer Lösung; die größere Löslichkeit der Alkalisalze gestattete hier, die Lösungen kryoskopisch zu untersuchen.

Wir bestimmten zuerst den Gefrierpunkt einer 0.2-normalen, wäßrigen Natriumhydroxydlösung, dann den Gefrierpunkt einer Lösung

von wasserfreier 9-Methylharnsäure und einer Lösung von wasserfreier 3-Methylharnsäure in je 50 ccm der untersuchten Natriumhydroxydlösung und schließlich den Gefrierpunkt einer Mischung von gleichen Anteilen der beiden untersuchten Natriummethylurat-Lösungen. Die Ablesungen auf dem Beckmann-Thermometer waren:

1. Reines Wasser	+ 0.100°
2. 0.2-n. Natriumhydroxydlösung	— 0.596°
3. 0.405 g wasserfreie 9-Methylharnsäure + 50 ccm 0.2-n. NaOH	— 0.495°
4. 0.405 g wasserfreie 3-Methylharnsäure + 50 ccm 0.2-n. NaOH	— 0.492°
5. Mischungen gleicher Volumina von 3. und 4.	$\left\{ \begin{array}{l} - 0.500° \\ - 0.503° \end{array} \right.$

Es ergibt sich also erstens, daß die Zugabe von 9-Methylharnsäure und von 3-Methylharnsäure zu der Natriumhydroxydlösung dieselbe Gefrierpunkterhöhung hervorruft, nämlich ca. 0.10°. Es bedeutet dies: Bei Zusatz von den Harnsäuren nimmt die Zahl der in Wasser gelösten Molekel oder Ionen ab, was dadurch erklärt wird, daß die Harnsäuren als zweibasische Säuren reagieren können. Wenn für jedes Molekel zugesetzter Methylharnsäure die Zahl der gelösten Molekeln um eins vermindert wird, dann wird der Gefrierpunkt mit den hier vorhandenen Mengen um 0.08° erhöht werden. Die Reaktion, die eine solche Verminderung der Zahl der gelösten Molekeln hervorruft, drückt die folgende Gleichung aus:



Das Verhalten, daß die Gefrierpunkterhöhung noch größer als die von dieser Reaktion vorausgesehene (0.08°) ist, hat wohl seinen Grund darin, daß wir in der Gleichung mit vollständiger Dissoziation des Natriummethylurats gerechnet haben, während es in der Lösung nur teilweise dissoziiert ist.

Betrachten wir schließlich das Verhalten der gemischten Lösungen, dann sehen wir, daß die Mischung sehr nahe denselben Gefrierpunkt hat wie die getrennten Lösungen, und daß wir somit nicht eine Vereinigung der Ionen der Methylharnsäuren zu Ionen der α -Methylharnsäure annehmen dürfen. Die sehr kleine Steigerung des Gefrierpunktes beim Vermischen der Lösungen deutet höchstens eine sehr geringe Assoziation zu α -Säure-Ionen an.

II. Äthyl-harnsäure.

1. Von Äthylharnsäuren ist eine Monoäthylharnsäure bekannt, welche die Äthylgruppe in 7- oder 9-Stellung enthält und somit im Fünfring alkyliert ist. Wir haben jetzt eine Monoäthylharnsäure dargestellt, welche in dem sechsgliedrigen Ring die Äthylgruppe enthält. Sie wurde sowohl durch Synthese aus Acetessigester, wie durch

Äthylisierung einer alkalischen Lösung der Harnsäure gewonnen, und auf beide Weisen wurde dieselbe Säure erhalten. Durch Umwandlung in symmetrisches Diäthylalloxantin wurde der Platz der Äthylgruppe bestimmt. Nach Analogie mit der auf entsprechende Weise erhältlichen 3-Methylharnsäure darf wohl angenommen werden, daß die 3-Äthyl-harnsäure vorliegt. Die Ausbeuten waren bei beiden Verfahren äußerst schlecht. Während die Methylierung der Harnsäure in alkalischer Lösung quantitativ verläuft, ist dies bei der Äthylisierung bei weitem nicht der Fall, und als wir versuchten, in saurer Lösung zu äthylisieren, erwies sich dies als erfolglos.

2. Äthylisierung der Harnsäure in alkalischer Lösung. 20 g Harnsäure wurden in 1 l Wasser und 240 ccm 2-n. Kalilauge heiß gelöst. Nach Erkalten wurde die Lösung auf 4 Selterflaschen verteilt und mit je 11 g Äthyljodid versetzt. Die Flaschen rotierten darauf 2 Stdn. im Wasserbade, und das Äthyljodid war dann vollständig verschwunden. Die Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, dabei wurden 19—20 g gefällt. Aus dem Rohprodukt versuchten wir die gebildete Äthylharnsäure zu gewinnen, indem wir auf dieselbe Weise arbeiteten, die Grohmann für die Darstellung der α -Methylsäure angibt. Das Rohprodukt wurde dadurch geteilt in ein Natriumsalz, aus dem 11.5 g einer unreinen Harnsäure mit 31.68% N gewonnen wurde, und eine Mutterlauge, die beim Ansäuern 5.8 g einer Säure gab. Wenn Harnsäure 33.32% N und Äthylharnsäure 28.57% N enthält, sieht man, daß die Äthylisierung nicht vollständig gewesen.

Die 5.8 g wurden aus 500 ccm Wasser umkrystallisiert; wir erhielten dabei 4 g einer Säure mit 30.54% N. Dieses Produkt wurde in 40 ccm 2-n. Kalilauge gelöst und mit 60 ccm Alkohol gefällt; nach 1 Stunde wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Salzsäure zersetzt. Dadurch wurden 1.2 g einer Säure mit 26.10% N erhalten. 1 g von dieser Säure wurde aus 200 ccm Wasser krystallisiert; wir erhielten dadurch 0.7 g mit 27.87% N. Eine andere, auf dieselbe Weise behandelte Portion gab 1.6 g. Im ganzen 2.1 g wurden dann wiederum aus 300 cm³ Wasser krystallisiert und gaben 1.65 g mit 27.61% N. 1.45 g von dieser Säure wurden in 14.5 ccm 2-n. Kalilauge gelöst und mit 22—23 ccm Alkohol gefällt. Am nächsten Tage war eine Spur von Kaliumurat ausgefallen. Das Filtrat davon wurde mit Salzsäure angesäuert. Es fielen dann 1.1 g aus, sie wurden aus 200 cm³ Wasser krystallisiert. Dabei erhielten wir 1 g einer Säure, die nach den Analysen Äthyl-harnsäure ist und, wie gesagt, krystallographisch mit der synthetisch gewonnenen Äthylharnsäure identisch ist.

Für die Analyse wurde bei 150° getrocknet.

0.1200 g Subst.: 0.1875 g CO₂, 0.0465 g H₂O. — 0.1508 g Subst. entsprachen 15.32 ccm 0.2-n. H₂SO₄ (nach Kjeldahl behandelt).

C₇H₈N₄O₃. Ber. C 42.83, H 4.12, N 28.57.

Gef. » 42.61, » 4.34, » 28.47.

3. Synthetische Darstellung der Äthyl-harnsäure. Auch bei der synthetischen Darstellung der Äthylharnsäure ist die Ausbeute

wenig befriedigend. Die Darstellung geschah mit Acetessigester als Ausgangsmaterial, indem daraus Methyluracil, nitrouracilcarbonsaures Kalium und Nitrouracilkalium auf bekannte Weise gewonnen wurden. Das Nitrouracilkalium, gereinigt durch Krystallisation aus Wasser, wurde durch Äthylisierung in Äthylnitrouracilkalium verwandelt, indem wir teils wie Lehmann¹⁾ mit Äthylbromid in Einschmelzröhren arbeiteten, teils Äthyljodid benutzten. Die Mehrzahl der Röhren sprangen jedoch; wenn sie aber hielten, war die Ausbeute ziemlich gut. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser ausgekocht und die Lösung heiß filtriert; das Filtrat wurde mit Knochenkohle entfärbt und wiederum filtriert. Beim Erkalten krystallisierte das Äthyl-nitro-uracil. Es wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt. Aus 20 g Nitrouracilkalium und 20 g Äthylbromid, behandelt in zwei Druckröhren bei 150—160°, erhielten wir so 11 g Äthylnitrouracil; als wir Äthyljodid benutzten, war die Ausbeute 13 g Äthylnitrouracil aus 30 g Nitrouracilkalium und 30 g Äthyljodid.

Das Äthylnitrouracil wurde durch Behandeln mit Zinn und Salzsäure in Äthylisobarbitursäure verwandelt, indem wir dabei nach den Angaben von Lehmann²⁾ und von Behrend³⁾ für die Darstellung der entsprechenden Methylverbindung verfahren. Aus 45 g Äthylnitrouracil erhielten wir so 6.6 g Äthylisobarbitursäure.

Die Umwandlung der Äthylisobarbitursäure in Äthylisodialursäure geschah auf dieselbe Weise, die von Loeben⁴⁾ für die Darstellung der Methylisodialursäure angegeben wird. 6.6 g Äthylisobarbitursäure wurden mit 2.3 ccm Brom und 14.8 ccm Wasser behandelt und dadurch völlig gelöst.

Überschüssiges Brom wurde mit Äther extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit Bleicarbonat digeriert⁵⁾, um Bromwasserstoffsäure zu beseitigen, filtriert und mit Schwefelwasserstoffgas gesättigt. Das Filtrat wurde über Phosphorpentoxyd eingedampft. Der sirupöse Rückstand von Äthylisodialursäure wurde ohne Reinigung in Äthylharnsäure verwandelt nach dem Verfahren, welches Biltz und Heyn (l. c.) für die Darstellung der δ -Methylharnsäure angeben, indem wir den Sirup in einer Lösung von 7.5 g Harnstoff in 30 ccm konzentrierter Salzsäure lösten und die Lösung 10 Minuten lang erhitzen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 120 ccm Wasser versetzt und über Nacht stehen gelassen. Es wurden dabei 0.4—0.5 g rohe Äthylharnsäure abgeschieden. Sie wurde in 10 ccm Wasser und wenig Ammo-

¹⁾ A. 253, 84. ²⁾ A. 250, 79, 85. ³⁾ A. 229, 38. ⁴⁾ A. 298, 183.

⁵⁾ Vergl. die Angaben von Biltz und Heyn, A. 413, 112, über die Darstellung der Methylisodialursäure.

niak gelöst, mit Knochenkohle entfärbt, durch Ansäuern gefällt und schließlich aus Wasser krystallisiert. Ausbeute 0.3 g.

Für die Analyse wurde die Säure bei 150° getrocknet.

0.0994 g Sbst.: 0.1573 g CO₂, 0.0368 g H₂O. — 0.0841 g Sbst. entsprachen 8.45 ccm 0.2-n. Schwefelsäure (nach Kjeldahl).

C₇H₈N₄O₃. Ber. C 42.83, H 4.12, N 28.57.

Gef. » 43.16, » 4.14, » 28.15.

Wie schon bemerkt, fand Hr. Prof. Bøggild, daß die synthetische Äthylharnsäure mit der durch Äthylierung in alkalischer Lösung gewonnenen Säure identisch ist.

Die Säure ist in Wasser schwer löslich. Durch Oxydation wird sie in Diäthylalloxantin verwandelt, was uns zeigt, daß die Äthylgruppe, wie zu erwarten, in dem Sechsring sich befindet.

4. Umwandlung der Äthyl-harnsäure in Diäthyl-alloxantin.

Wir verwendeten hierfür die durch Alkylierung in alkalischer Lösung erhaltene Äthylharnsäure, indem wir nach den Angaben von Biltz und Damm¹⁾ über die Umwandlung von Alkylharnsäuren in Alkylalloxantine arbeiteten. 2 g Äthylharnsäure wurden mit 4 g konzentrierter Salzsäure und 4 g Wasser übergossen und dann bei 30–40° mit 0.5 g Kaliumchlorat in kleinen Anteilen versetzt. Die Lösung wurde dann mit Eis gekühlt und das Chlor durch einen Luftstrom verdrängt. Endlich wurde sie mit einer Lösung von 0.8 g krystallisiertem Stannochlorid in einer Mischung von 0.6 ccm konzentrierter Salzsäure und 0.6 ccm Wasser versetzt. Beim Stehen über Nacht krystallisierte das rohe Diäthylalloxantin aus. Es wurde aus 30 ccm Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0.4 g. Das Präparat wurde für die Analyse im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1553 g Sbst.: 0.2255 g CO₂, 0.0631 g H₂O. — 0.1435 g Sbst. entsprachen 7.96 ccm 0.2-n. H₂SO₄.

C₁₂H₁₄N₄O₈ + H₂O. Ber. C 39.98, H 4.48, N 15.56.

Gef. » 39.60, » 4.55, » 15.55.

Das Diäthylalloxantin ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich; leitet man Sauerstoff zu einer Aufschwemmung von Diäthylalloxantin in Wasser, dann löst es sich auf, indem es zu Diäthylalloxan oxydiert wird. Aus einer heißen, wäßrigen Lösung krystallisiert das Diäthylalloxantin beim Erkalten in rhombenförmigen Blättern aus.

¹⁾ B. 45, 3674 [1912]; 46, 3664 [1913].