

421. **Emil Fischer: Ueber die Harnsäure. II.**

(Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Erlangen.)

(Eingegangen am 6. August.)

Am Schlusse der ersten Mittheilung<sup>1)</sup>, welche fast nur thatsächliche Angaben enthält, sprach ich die Hoffnung aus, dass die weitere Untersuchung der Methylderivate der Harnsäure voraussichtlich die Frage nach der Constitution der Säure zur Lösung führen werde. Ich glaube mich in dieser Erwartung nicht getäuscht zu haben.

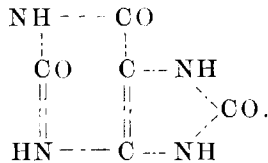
Durch die Gewinnung einer Tetramethylverbindung, in welcher alle vier Stickstoff mit Methyl verbunden sind, ist mir der Nachweis gelungen, dass die Harnsäure vier Imidgruppen enthält.

Aus dem Vergleich der isomeren Mono- und Dimethylharnstoffsäuren hat sich ferner ergeben, dass die beiden Harnstoffreste in der Harnsäure unsymmetrisch mit der Kohlenstoffgruppe verbunden sind.

Diese Resultate bilden in Verbindung mit dem früher Bekannten eine genügend breite und sichere Grundlage für die Spekulation.

Von den zahlreichen Formeln, welche für die Säure schon aufgestellt sind oder noch construiert werden könnten, ist nur eine geeignet, alle Thatsachen ungezwungen zu erklären.

Das ist die Formel, welche vor längerer Zeit von Medicus<sup>2)</sup> erfunden, aber wegen Mangel an entscheidenden Gründen bei den Chemikern keine besondere Anerkennung gefunden hat:

**Monomethylharnsäure.**

Die erste Monomethylharnsäure ist von Hill<sup>3)</sup> durch Erhitzen von saurem harnsaurem Blei mit Jodmethyl erhalten worden. Sie zerfällt nach seinen Beobachtungen bei der Oxydation in saurer Lösung in Monomethylalloxan und Harnstoff. Sie wird ferner durch Erhitzen mit concentrirter Salzsäure in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Glycocoll gespalten. Ganz verschieden davon ist die von mir unter dem Namen Trioxymethylpurin<sup>4)</sup> kurz beschriebene Säure. Es

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVII, 328.

<sup>2)</sup> Ann. Chem. Pharm. 175, 243.

<sup>3)</sup> Diese Berichte IX, 370 und 1090.

<sup>4)</sup> Diese Berichte XVII, 332.

scheint mir zweckmässig die beiden Isomeren als  $\alpha$ - (Hill'sche) und  $\beta$ -Methylharnsäure fortan zu unterscheiden.

Darstellung der  $\beta$ -Methylsäure. Die Verbindung wurde zuerst auf einem Umwege aus dem Trichlormethylpurin erhalten<sup>1)</sup>. Viel geeigneter zur Darstellung ist ihre directe Bildung aus dem Dichloroxymethylpurin beim Erhitzen mit Salzsäure. Zu dem Zweck wird das leicht zugängliche Dichlorid mit der 8fachen Menge Salzsäure (spec. Gew. 1.19) im geschlossenen Rohre 5 Stunden lang auf 135—140° erhitzt. Das Dichloroxymethylpurin ist dann vollständig verschwunden und an seine Stelle ein krystallinischer Niederschlag von Monomethylharnsäure getreten. Ein Theil der letzteren bleibt in der starken Salzsäure gelöst. Es empfiehlt sich deshalb, den gesammten Röhreninhalt ohne vorherige Filtration zur Trockne zu verdampfen. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen, dann in verdünnter Natronlauge gelöst, die Flüssigkeit bis zum Sieden erhitzt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Dabei scheidet sich die Methylharnsäure als feines krystallinisches Pulver ab. Ist dasselbe noch gefärbt, so löst man nochmals in Alkali, kocht einige Zeit mit Thierkohle und fällt das Filtrat wieder mit Schwefelsäure. Der so erhaltene weisse Niederschlag ist chlorfrei und besteht aus reiner Monomethylharnsäure.

Für die Analyse ward das Produkt bei 110° getrocknet:

	Gefunden	Ber. für $C_6H_6N_4O_3$
C	39.45	39.56 pCt.
H	3.53	3.30 »

Die Verbindung zeigt die gleichen Eigenschaften wie die früher beschriebene aus dem Trichlormethylpurin erhaltene Säure<sup>2)</sup>. Von kochendem Wasser bedarf sie mehr als 2000 Gewichtstheile zur Lösung. Sie löst sich leicht in Alkalien und Ammoniak. Das Ammoniumsalz wird beim Wegkochen des überschüssigen Ammoniaks nicht zerlegt und scheidet sich beim Erkalten der concentrirten heissen Lösung als Gallerte ab. Durch ammoniakalische Silberlösung wird sie ähulich

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVII, 332.

<sup>2)</sup> Dieselbe Methylharnsäure ist in beträchtlicher Menge in dem Produkt enthalten, welches ich als Ausgangsmaterial benutzt habe, und welches durch Erhitzen von neutralem harnsaurem Blei mit Jodmethyl bei 100° entsteht. Der grössere Theil des Gemenges ist die von Hill beschriebene und später als  $\alpha$ -Verbindung angeführte Dimethylharnsäure. Von den Monomethylharnsäuren lässt die letztere sich leicht in folgender Weise trennen: Man löst das Produkt in warmem Ammoniak und kocht bis der Ammoniakgeruch verschwindet. Dabei fällt die Dimethylharnsäure, deren Ammonsalz durch Kochen zerlegt wird, aus, während die anderen Bestandtheile des Gemenges als Ammonsalze in Lösung bleiben.

der Harnsäure schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Abscheidung von Metall zerstört. Durch Erhitzen mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid auf  $130^{\circ}$  wird sie zum grössten Theil in Dichloroxymethylpurin zurück verwandelt.

Oxydation der  $\beta$ -Methylharnsäure. Von Salpetersäure oder Chlorwasser wird die Methylverbindung ebenso leicht angegriffen wie die Harnsäure. Sie zerfällt dabei zum grössten Theil in Alloxan und Monomethylharnstoff. Der Versuch ist wichtig genug, um ausführlich beschrieben zu werden:

2 Theile der Säure wurden mit 3 Theilen rauchender Salzsäure übergossen und in die auf  $40-50^{\circ}$  erwärmte Flüssigkeit allmählich 0.5 Theile Kaliumchlorat eingetragen. Dabei geht die Methylharnsäure vollständig in Lösung. Nach dem mässigen Verdünnen mit Wasser wurde das entstandene Alloxan durch Einleiten von Schwefelwasserstoff als Alloxantin abgeschieden und das letztere in der bekannten Weise durch Krystallisation aus Wasser gereinigt und im Vacuum getrocknet.

Die Analyse gab folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_8H_4N_4O_7 + 3H_2O$
C	29.43	29.81 pCt.
H	3.32	3.10 »
N	17.10	17.40 »

Zur Isolirung des Monomethylharnstoffs wurde die vom Alloxantin abfiltrirte Lösung mit überschüssigem Bleiweiss behandelt, das Filtrat im Vacuum auf dem Wasserbade bis fast zur Trockne verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgelaugt. Beim Verdampfen des alkoholischen Filtrates blieb ein syrupöser Rückstand, welcher auf Zusatz von Salpetersäure einen krystallinischen Niederschlag lieferte. Der letztere, aus absolutem Alkohol umkrystallisirt zeigte die Eigenschaften des salpetersauren Monomethylharnstoffs und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_2H_6N_2O \cdot HNO_3$
N	30.90	30.65 pCt.

Die Bildung von Alloxan und Methylharnstoff ist unzweifelhaft der Hauptvorgang bei der Zerlegung der  $\beta$ -Methylharnsäure durch Chlor. Ob dabei noch Nebenreaktionen stattfinden, habe ich bei der geringen Menge von Material nicht entscheiden können.

Durch dieses Resultat wird erstens die Verschiedenheit der  $\beta$ -Methylharnsäure von der  $\alpha$ -Verbindung auf's Evidenteste bewiesen, ferner geht daraus mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass bei der Harnsäure und ihren Homologen nur einer der beiden Harnstoffreste fähig ist, Alloxan resp. Methylalloxan zu bilden.

Spaltung der  $\beta$ -Methylharnsäure durch Salzsäure. Erhitzt man die Methylharnsäure mit der 5fachen Menge Salzsäure (von 38 pCt.) 5 bis 6 Stunden im geschlossenen Rohr auf  $170^{\circ}$ , so wird sie vollständig zerstört und liefert dabei die gleichen Zersetzungsprodukte wie die  $\alpha$ -Verbindung, nämlich Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Glycocoll. Die Produkte wurden nach bekannten Methoden identificirt.

Das Glycocoll gab bei der Analyse folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_2H_5NO_2$
C	31.90	32.00 pCt.
H	6.80	6.66 »

Seine Menge war so bedeutend, dass sie annähernd der Zersetzungsgleichung:

$C_6H_6N_4O_3 + 5H_2O = 3CO_2 + 2NH_3 + NH_2CH_3 + C_2H_5NO_2$   
entsprach.

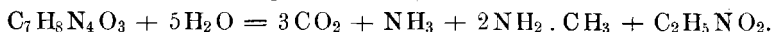
#### Dimethylharnsäure.

Die erste Dimethylharnsäure ist, wie schon erwähnt, von Hill durch Erhitzen von neutralem harnsauren Blei mit Jodmethyl und Aether auf  $160^{\circ}$  erhalten worden. Dieselbe ist auch in reichlicher Menge (etwa 50 pCt.) in dem früher erwähnten von mir benutzten Ausgangsmaterial enthalten und kann daraus leicht mit Hilfe von Ammoniak isolirt werden.

Die zweite Dimethylharnsäure ist von mir früher unter dem Namen Trioxydimethylpurin beschrieben. Ich werde fortan die Hill'sche Säure als  $\alpha$ -Dimethylharnsäure, die andere als  $\beta$ -Verbindung bezeichnen. Die Isomerie beider Säuren ergibt sich aufs Deutlichste aus dem nachfolgenden Vergleich ihrer Eigenschaften.

$\alpha$ -Dimethylharnsäure. Die Säure zerfällt nach Hill bei der Oxydation mit Salpetersäure oder mit Salzsäure und chloresurem Kali in Monomethylalloxan und Methylharnstoff. Ich habe den Versuch wiederholt und kann das Resultat bestätigen.

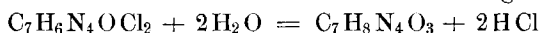
Beim Erhitzen mit Salzsäure auf  $170^{\circ}$  wird die Verbindung nach Hill in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Glycocoll gespalten nach folgender Gleichung:



Charakteristisch für die Säure ist das Verhalten des Ammonsalzes. Löst man die Verbindung in überschüssigem Ammoniak und kocht die Lösung bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruches, so scheidet sich die freie Säure in feinen, wetzsteinähnlichen Kryställchen ab. Sie kann dadurch, wie bereits erwähnt, leicht von der Monomethylharnsäure getrennt werden.

Erhitzt man die  $\alpha$ -Dimethylharnsäure mit Phosphorpentachlorid und Oxychlorid längere Zeit auf  $125^{\circ}$ , so wird sie ebenfalls in ein chlorhaltiges Produkt verwandelt, welches aber mit dem Chlorderivat der  $\beta$ -Dimethylharnsäure nicht die geringste Aehnlichkeit zeigt. Ich habe die leichtzersetzliche Verbindung vorläufig nicht weiter untersucht.

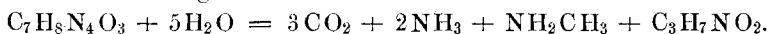
$\beta$ -Dimethylharnsäure. Die Säure entsteht aus dem Dichloroxydimethylpurin. Bei der Behandlung mit alkoholischem Natron tauscht dasselbe seine beiden Chloratome gegen Aethoxyl aus und die so entstehende Diäthoxyverbindung wird durch concentrirte Schwefelsäure bei  $140^{\circ}$  glatt in die  $\beta$ -Dimethylharnsäure verwandelt. Die letztere lässt sich auch direct aus dem Dichlorid erhalten, wenn man dasselbe mit der 10fachen Menge rauchender Salzsäure 4 Stunden auf  $130^{\circ}$  erhitzt. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung:



und liefert eben so gute Ausbeute, wie das erste Verfahren. Von der  $\alpha$ -Verbindung unterscheidet sie sich durch folgende, durchgehends charakteristische Reaktionen:

Das Ammonsalz wird beim Kochen der wässrigen Lösung nicht zerlegt und scheidet sich aus der concentrirten Lösung beim Erkalten als Gallerte ab, die in heissem Wasser wieder leicht löslich ist.

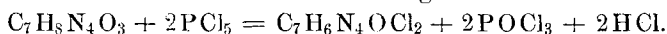
Beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf  $170^{\circ}$  zerfällt die Verbindung in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Sarkosin nach der Gleichung:



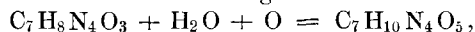
Der Nachweis dieser Produkte geschah nach den bekannten Methoden. Das Sarkosin schmolz zwischen  $205$  und  $210^{\circ}$  unter Zersetzung, lieferte die charakteristische Kupferverbindung und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$
C	40.16	40.45 pCt.
H	7.96	7.86 »

Durch Erhitzen mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid auf  $135^{\circ}$  wird die Säure zum grössten Theile in Dichloroxydimethylpurin zurückverwandelt nach der Gleichung



Von Salpetersäure oder Chlorwasser wird die Säure ebenso leicht verändert, wie das Isomere. Sie liefert dabei aber nur sehr geringe Mengen einer alloxanähnlichen Substanz und zeigt deshalb auch die Murexidreaktion sehr schwach. Als Hauptprodukt der Oxydation bildet sich ein neuer Körper von der Zusammensetzung  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$ . Derselbe entsteht nach der Gleichung:



ist ein Abkömmling der Mesoxalsäure und steht unter den zahlreichen Derivaten der Harnsäure ohne Analogie da. Mit Rücksicht auf seine Bildungsweise nenne ich denselben Oxy- $\beta$ -Dimethylharnsäure.

Um die Verbindung zu gewinnen, übergiesst man 2 Theile der  $\beta$ -Dimethylharnsäure mit 3 Theilen rauchender Salzsäure (1.19 spec. Gew.) und 4 Theilen Wasser und trägt in das auf ca. 30° erwärmte Gemenge allmählich unter stetem Umschütteln 0.5 Theile Kaliumchlorat ein. Die Dimethylharnsäure geht dabei langsam aber vollständig in Lösung, und aus der mit wenig Wasser verdünnten Lösung scheidet sich bei längerem Stehen in kühlem Raume das Oxydationsprodukt in schön ausgebildeten, grossen, farblosen Krystallen ab. Dasselbe wird durch einmaliges Umkrystallisiren aus wenig Wasser von ca. 50° gereinigt. Die Ausbeute beträgt über 50 pCt. der angewandten Dimethylharnsäure. Der Verlust ist hauptsächlich durch die leichte Löslichkeit und Zersetzlichkeit des neuen Produktes bedingt. Für die Analyse wurde es im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

	Gefunden	Ber. für $C_7H_{10}N_4O_5$
C	36.41	36.52 pCt.
H	4.41	4.34 »
N	24.20	24.34 »

Die Verbindung schmilzt bei 173—174° und zersetzt sich bei höherer Temperatur vollständig.

Beim Kochen der wässrigen Lösung wird sie unter lebhafter Gasentwicklung ebenfalls vollständig zerstört und in sehr leicht lösliche Produkte verwandelt. Mit Ammoniak oder Alkalien liefert sie keine Spur einer Rothfärbung. Durch Schwefelwasserstoff wird die Verbindung nicht verändert. Durch rauchende Jodwasserstoffsäure wird sie schon bei Zimmertemperatur langsam aber vollständig reducirt. Es entsteht dabei eine neue leicht lösliche krystallinische Verbindung, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist.

Am meisten Aufschluss über ihre Constitution giebt die Spaltung mit Baryt. Ihre kalte wässrige Lösung wird durch überschüssiges Barytwasser nicht gefällt, beim Erwärmen aber bildet sich sofort ein dichter krystallinischer Niederschlag von mesoxalsaurem Baryt. Die daraus in Freiheit gesetzte Säure wurde durch den Schmelzpunkt, das Silbersalz und die Verbindung mit Phenylhydrazin identificirt.

Als zweites Spaltungsprodukt wurde Harnstoff gefunden. Derselbe wurde in der bekannten Weise durch das Nitrat isolirt und aus dem letzteren mit Hilfe von Baryt wieder in Freiheit gesetzt. Das Präparat zeigte den Schmelzpunkt 133° und den Stickstoffgehalt des Harnstoffs.

	Gefunden	Ber. für $CN_2H_4O$
N	46.77	46.66 pCt.

Das dritte Spaltungsprodukt der  $\beta$ -Oxydimethylharnsäure ist wahrscheinlich Dimethylharnstoff. Es ist mir jedoch wegen Mangel an Material nicht gelungen, die leicht lösliche Verbindung zu isoliren. Diese Lücke auszufüllen, ist durch den folgenden Versuch gelungen:

Erhitzt man 1 Theil  $\beta$ -Dimethylharnsäure mit 1 Theil Kaliumdichromat, 1.4 Theilen concentrirter Schwefelsäure und 10 Theilen Wasser am Rückflusskühler, so geht die Verbindung bald in Lösung. Nach einstündigem Kochen wurde die Flüssigkeit auf das halbe Volumen eingedampft. Dabei schied sich eine reichliche Menge von blättrigen, glänzenden Krystallen ab, welche alle Eigenschaften des Cholestrophan zeigten. Der Schmelzpunkt lag bei  $151^{\circ}$ .

Die Analyse gab folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_5H_6N_2O_3$
C	42.33	42.25 pCt.
H	4.35	4.25 » .

Die nochmalige Behandlung der Mutterlauge mit neuen Mengen des Oxydationsmittels ergab eine weitere beträchtliche Menge von Cholestrophan. Die Gesamtausbeute des letzteren betrug 40 pCt. der angewandten Dimethylharnsäure.

Durch diese Versuche ist der Beweis geliefert, dass in der  $\beta$ -Dimethylharnsäure die beiden Methylgruppen an die zwei Stickstoffatome gebunden sind, welche aus der  $\beta$ -Monomethylharnsäure als Monomethylharnstoff abgespalten werden.

Mithin sind in der Harnsäure zwei zu einem Harnstoffrest verbundene Imidgruppen enthalten, welche ausserhalb des Atomcomplexes stehen, der bei der Oxydation in saurer Lösung als Alloxan abgespalten wird.

#### Trimethylharnsäure.

Die weitere Methylierung der  $\alpha$ -Dimethylharnsäure ist mir nicht gelungen. Das leicht zersetzliche Silbersalz ist für diesen Zweck nicht geeignet und bei der Behandlung des Bleisalztes mit Jodmethyl wurde nur Dimethylharnsäure regenerirt.

Bessere Resultate ergab der gleiche Versuch bei der  $\beta$ -Dimethylharnsäure. Löst man dieselbe in der für das Dinatriumsalz berechneten Menge Natronlauge und versetzt die Lösung mit der ebenfalls berechneten Menge Bleinitrat, so scheidet sich das Bleisalz als weisser, flockiger Niederschlag ab. Derselbe wurde bei  $110^{\circ}$  getrocknet und mit der gleichen Gewichtsmenge Jodmethyl und der doppelten Menge trocknen Aethers während 8 Stunden auf  $125-130^{\circ}$  erhitzt. Der gelbe Röhreninhalt ward mit viel Wasser (ungefähr 60 Theile auf 1 Theil Bleisalz) ausgekocht, das heisse Filtrat mit Schwefelwasser-

stoff entbleit und nach dem Uebersättigen mit Ammoniak fast bis zur Trockne verdampft. Dabei scheidet sich die Trimethylharnsäure als weisse krystallinische Masse ab, welche mit kaltem Wasser ausgewaschen und nochmals in Ammoniak gelöst wird. Verdampft man diese Lösung bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruches, so krystallisirt reine Trimethylharnsäure, während etwa regenerirte  $\beta$ -Dimethylharnsäure als beständiges Ammonsalz in Lösung bleibt. Zur Analyse wurde die Verbindung bei  $105^{\circ}$  getrocknet.

	Gefunden	Ber. für $C_8H_{10}N_4O_3$
C	45.84	45.72 pCt.
H	4.85	4.76 »

Die Trimethylharnsäure schmilzt bei  $345^{\circ}$  unter schwacher Bräunung und sublimirt bei höherer Temperatur grossentheils unzersetzt. In heissem Wasser ist sie verhältnissmässig leicht löslich und krystallisirt daraus in feinen Nadelchen. Von heissem Alkohol oder Chloroform wird sie nur in geringer Menge aufgenommen; leicht löslich ist sie hingegen in concentrirter Salzsäure.

In Ammoniak ist sie viel leichter löslich als in Wasser. Beim Wegkochen des Ammoniaks scheidet sie sich indessen ebenso wie die  $\alpha$ -Dimethylharnsäure wieder aus. Von verdünnten Alkalien wird sie sehr leicht aufgenommen, auf Zusatz von concentrirtem Alkali fällt das betreffende Salz in feinen weissen Nadelchen aus.

Charakteristisch für die Säure ist ihr Verhalten gegen ammoniakalische Silberlösung. Löst man die Säure in nicht zu viel starkem Ammoniak und fügt eine ammoniakalische Silberlösung hinzu, so bleibt die Flüssigkeit in der Wärme klar, beim Erkalten aber bildet sich ein dicker Brei von feinen weissen Nadeln. Dieselben sind eine Verbindung der Säure mit Silber und Ammoniak. Sie lösen sich leicht in heissem Wasser und geben mit überschüssigem Silbernitrat einen schwach gelben gallertartigen Niederschlag.

Ganz verschieden davon ist das einfache Silbersalz der Trimethylharnsäure, welches krystallisirt und auf folgende Weise gewonnen wird:

Die Säure wird in viel Ammoniak heiss gelöst und dann mit der für das Salz  $C_8H_9AgN_4O_3$  berechneten Menge Silbernitrat versetzt. Beim Wegkochen des Ammoniaks scheidet sich aus der vorher klaren Lösung die Silberverbindung in feinen weissen Nadeln ab.

Die Trimethylharnsäure zeigt merkwürdiger Weise die Murexidreaktion viel stärker als die Dimethylverbindung, aus der sie entsteht. Sie unterscheidet sich von der letzteren ferner durch ihre grössere Unbeständigkeit gegen Säuren. Beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf  $130^{\circ}$  wird sie nämlich vollständig zerstört und in ein Produkt verwandelt, das in heissem Wasser leicht löslich ist und daraus in



feinen Nadeln vom Schmelzpunkt  $330^{\circ}$  krystallisirt. Die Trimethylharnsäure besitzt dieselbe Zusammensetzung wie das Hydroxycaffein und zeigt mit demselben manche Aehnlichkeit, z. B. den gleichen Schmelzpunkt. Trotzdem sind die Produkte zweifellos verschieden, wie sich besonders aus dem nachfolgenden Versuche ergibt.

#### Tetramethylharnsäure.

Für die Methylierung der Trimethylharnsäure ist das in allen vorhergehenden Fällen benutzte Bleisalz nicht mehr geeignet. Sehr leicht gelingt dagegen die Operation bei Anwendung des zuvor erwähnten krystallinischen trimethylharnsauren Silbers. Das bei  $100^{\circ}$  getrocknete Salz wird mit der  $1\frac{1}{2}$ fachen Menge Jodmethyl 8 bis 10 Stunden auf  $100^{\circ}$  erhitzt und der Röhreninhalt mit Wasser ausgekocht. Beim vollständigen Verdampfen des Filtrates bleibt die Tetramethylharnsäure als weisse Masse zurück. Sie wird in heissem Alkohol gelöst und scheidet sich beim Erkalten in feinen weissen Nadeln ab, welche für die Analyse bei  $100^{\circ}$  getrocknet wurden.

	Gefunden	Ber. für $C_9H_{12}N_4O_3$
C	47.87	48.21 pCt.
H	5.44	5.35 »
N	24.70	25.00 »

Die Säure schmilzt bei  $218^{\circ}$  und destillirt unzersetzt. In heissem Wasser ist sie sehr leicht, in kaltem etwas schwerer löslich. Sie löst sich auch leicht in siedendem Chloroform, etwas schwerer in Alkohol und sehr schwer in Aether. Sie besitzt keine sauren Eigenschaften mehr, denn sie wird aus der wässrigen Lösung durch Alkali unverändert abgeschieden. Andererseits ist sie gegen Alkali sehr unbeständig; sie wird dadurch schon in der Kälte langsam und in der Wärme sehr rasch unter Freiwerden von Methylamin zerstört. Sie giebt noch die Murexidreaktion, aber schwächer als die Trimethylverbindung.

In der Tetramethylharnsäure sind sämmtliche 4 Stickstoffatome mit Methyl verbunden, wie folgender Versuch zeigt:

Die Verbindung wurde mit rauchender Salzsäure 6 Stunden auf  $170^{\circ}$  erhitzt. Sie zerfällt dabei, ebenso wie die niederen Homologen, liefert reichliche Mengen Methylamin, aber kein Ammoniak. Auf das letztere wurde mit Hilfe von Platinchlorid geprüft.

Bei einiger Uebung ist es leicht, selbst kleine Mengen von Platinsalmiak neben der entsprechenden Methylaminverbindung an der Krystallform zu erkennen.

Die Tetramethylharnsäure ist endlich isomer mit dem Methoxycafein<sup>1)</sup>. Sie unterscheidet sich von diesem durch den Schmelzpunkt, die grössere Löslichkeit in Wasser und die grössere Beständigkeit gegen starke Salzsäure, von welcher sie beim Abdampfen auf dem Wasserbade nicht verändert wird.

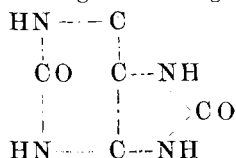
### Constitution der Harnsäure.

Für die Beurtheilung und Entscheidung dieser schon so lange schwebenden Frage sind aus den Resultaten der vorstehenden Untersuchung folgende Punkte als besonders wichtig hervorzubeben.

1. Aus der Harnsäure entstehen durch direkte Methylierung je nach den Bedingungen zwei verschiedene Monomethylverbindungen. Bei der Oxydation zerfällt die eine in Methylalloxan und Harnstoff, die andere in Alloxan und Methylharnstoff. Daraus ergibt sich, dass die beiden Harnstoffreste in der Harnsäure mit der aus drei Atomen bestehenden Kohlenstoffgruppe nicht gleichartig verbunden sind. Hierdurch wird die von manchen Chemikern bevorzugte Fittig'sche Harnsäureformel unhaltbar.

2. In der Tetramethylharnsäure sind alle vier Stickstoffatome mit Methyl verbunden. Daraus folgt, dass die Harnsäure selbst vier Imidgruppen enthält<sup>2)</sup>. Ich setze bei diesem Schlusse natürlich voraus, dass bei der Methylierung der Harnsäure keine Umlagerung stattfindet.

Combinirt man diese Resultate mit der bekannten Spaltung der Harnsäure in Alloxan und Harnstoff, so gelangt man zu der Anschauung, dass in der Säure folgende Atomgruppe:



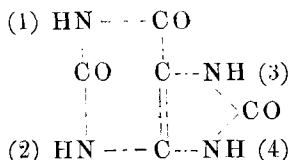
<sup>1)</sup> Ich habe die bisher unbekannte Verbindung zum Vergleich aus dem Chlorcafein durch Erwärmen mit einer Lösung von Aetznatron in Methylalkohol dargestellt. Sie krystallisirt aus Alkohol oder heissem Wasser in farblosen Nadeln, welche bei 174° schmelzen und wird durch Erwärmen mit Salzsäure sehr leicht unter Abspaltung von Methyl in Hydroxycafein verwandelt.

<sup>2)</sup> Dasselbe haben bereits Hill und Mabery (diese Berichte XI, 1331) gefolgert aus der Fähigkeit der Dimethylharnsäure, die beiden Wasserstoffe gegen Metall auszutauschen. Aber dieser Schluss war nicht stichhaltig; denn das Vermögen, durch Metall ersetzt zu werden, besitzt auch der Wasserstoff des Hydroxyls (vergl. Hydroxycafein) und unter gewissen Bedingungen sogar der an Kohlenstoff gebundene Wasserstoff, wie dies z. B. für den Malonylharnstoff durch Conrad und Guthzeit (diese Berichte XIV, 1643) nachgewiesen ist.

enthalten ist, woraus sich dann weiter die von Medicus aufgestellte Strukturformel ergibt.

Dieselbe erklärt alle bekannten Metamorphosen der Verbindung in befriedigender Weise und ich halte sie nunmehr für ebenso sicher begründet, wie die Mehrzahl der gebräuchlichen Strukturformeln. Im Nachfolgenden benutze ich dieselbe, um die Resultate meiner Arbeit nochmals im Zusammenhang darzustellen.

Zu dem Zwecke bezeichne ich die 4 Imidgruppen mit Zahlen:



Nach dieser Formel sind vier isomere Monomethylharnsäuren möglich; davon sind zwei bekannt. Die  $\alpha$ -Verbindung enthält das Methyl an Stelle (1) oder (2); denn sie zerfällt in Methylalloxan und Harnstoff. In der  $\beta$ -Verbindung ist das Methyl mit Stickstoff (4) verbunden; denn sie liefert bei der Oxydation Alloxan und Methylharnstoff und zerfällt ferner beim Erhitzen mit Salzsäure in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Glycocoll. Das letztere aber entsteht bekanntlich auf dem gleichen Wege aus der Harnsäure und enthält unzweifelhaft den mit dem mittleren Gliede der Kohlenstoffkette verbundenen Stickstoff (3).

Die  $\beta$ -Dimethylharnsäure entsteht aus der  $\beta$ -Monomethylverbindung; sie liefert bei der Oxydation mit Chromsäure Cholestrophan und bei der Spaltung mit Salzsäure an Stelle von Glycocoll Sarkosin. Sie enthält mithin die beiden Methyle an Stelle (3) und (4).

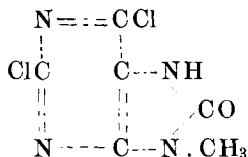
In der  $\alpha$ -Dimethylharnsäure sind die Methyle auf beide Harnstoffreste vertheilt; das eine ist an Stickstoff (1) oder (2), das zweite an Stickstoff (4) gebunden; denn die Verbindung liefert bei der Spaltung durch Salzsäure ebenfalls Glycocoll.

Die einzige bisher bekannte Trimethylharnsäure entsteht aus der  $\beta$ -Dimethylverbindung; mithin ist in derselben Stickstoff (3) und (4) methylirt. Die Stellung des dritten Methyls bleibt dagegen vorläufig unbestimmt.

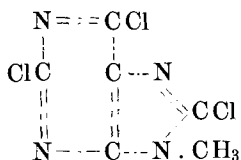
Aus der  $\beta$ -Monomethylharnsäure entsteht durch Phosphorpentachlorid das Dichloroxymethylpurin; ich glaube annehmen zu dürfen, dass dieser Vorgang ganz analog ist der von Wallach untersuchten Umwandlung der Säureamide in die Imidchloride.

Die Reaktion findet statt zwischen den Imidgruppen (1) und (2) und den benachbarten Carbonylgruppen. Die Imidgruppe (3) bleibt zunächst intakt; denn hier findet nachgewiesenermaassen die weitere

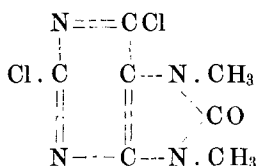
Methylierung des Dichloroxymethylpurins statt. Ich gebe deshalb dem Chlorid die Formel:



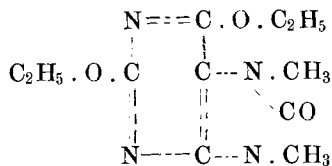
Durch weitere Behandlung mit Phosphorpentachlorid entsteht daraus das sauerstofffreie Trichlormethylpurin:



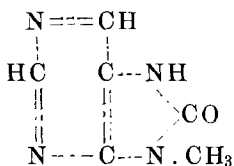
Aus diesen Betrachtungen ergeben sich für die anderen Derivate des Methylpurins folgende Formeln:



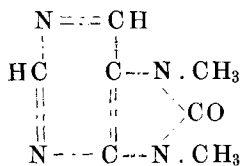
Dichloroxydimethylpurin.



Diäthoxyoxydimethylpurin.

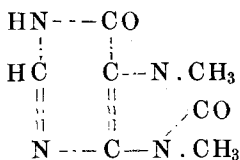


Oxymethylpurin.

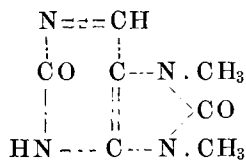


Oxydimethylpurin.

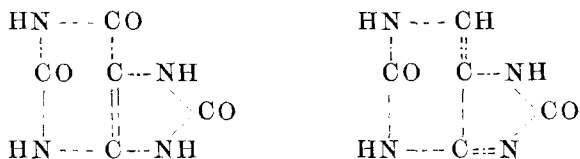
Für das Dioxydimethylpurin bleibt vorläufig die Wahl zwischen den Formeln:



oder



Zum Vergleich stelle ich schliesslich die Formeln der Harnsäure und des Xanthins zusammen:



Man ersieht daraus, dass die Verwandtschaft beider Körper geringer ist, als man früher annahm; man ersieht daraus ferner, warum alle Versuche, die Harnsäure in Xanthin zu verwandeln, fehlgeschlagen sind und warum endlich die Tetramethylharnsäure so verschieden ist von dem gleich zusammengesetzten Methoxycafein.

Bei der Ausführung dieser Arbeit bin ich von den HHrn. Dr. Reisenegger und Dr. Täuber unterstützt worden, wofür ich denselben besten Dank sage.

#### 422. Emil Fischer: Ueber das Triacetonamin und seine Homologen.

[Aus dem chem. Laboratorium der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 6. August.)

Das aus dem Triacetonamin von Heintz durch Reduktion erhaltene Alkamin kann nach dem früher Mitgetheilten<sup>1)</sup> als ein Hydroxytetramethylpiperidin betrachtet werden. In seinen Metamorphosen zeigt dasselbe grosse Aehnlichkeit mit dem Tropin; so wird es beim Erwärmen mit Schwefelsäure unter Verlust von Wasser in das sauerstofffreie Triacetonin C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N verwandelt.

Genau dasselbe Verhalten zeigen die von Heintz entdeckten sauerstoffhaltigen Basen, welche aus den Aldehyden und dem Diacetonamin gebildet werden und welche dementsprechend als Analoge des Triacetonamins aufzufassen sind.

Im Nachfolgenden sind einige dieser Produkte ausführlicher beschrieben.

Zugleich benutze ich diese Gelegenheit, um manche Lücken der früheren Mittheilungen auszufüllen.

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVI, 649.