

490. Emil Fischer und Lorenz Ach: Neue Synthese der Harnsäure und ihrer Methylderivate ¹⁾.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 9. October; vorgetr. in der Sitzung von Hrn. E. Fischer.)

Nachdem schon Liebig und Wöhler ²⁾ den vergeblichen Versuch unternommen hatten, die Harnsäure aus Uramil und Cyansäure aufzubauen, gelang es Schlieper und Baeyer ³⁾ durch Anwendung von cyansaurem Kali, die um ein Molekül Wasser reichere Pseudoharnsäure zu bereiten.

Diese in Harnsäure umzuwandeln, ist ein so nahe liegender Gedanke, dass sich gewiss schon manche Chemiker experimentell damit beschäftigt haben.

Wenn der Erfolg bisher gefehlt hat, so liegt es an dem Umstande, dass die gewöhnlichen Mittel der Wasserentziehung hier versagen. Inzwischen ist die Harnsäure bekanntlich auf anderem Wege zuerst durch Horbaczewski ⁴⁾ und später von Behrend und Roosen ⁵⁾ synthetisch erhalten worden. Obschon das Problem dadurch den Hauptreiz verloren hat, so schien es uns doch für den systematischen Ausbau der Harnsäuregruppe, insbesondere für die Bereitung ihrer Methylderivate von Werth, eine Synthese aus der Pseudoharnsäure zu besitzen. Das für diesen Zweck geeignete wasserentziehende Mittel haben wir in der schmelzenden Oxalsäure gefunden.

Durch Anwendung des Verfahrens auf die kürzlich von Techow beschriebene Dimethylpseudoharnsäure ⁶⁾, welche die beiden Methylgruppen im Alloxankern enthält, oder auch durch Erhitzen derselben mit Essigsäureanhydrid und Chlorzink erhielten wir ferner eine neue Dimethylharnsäure, welche später als γ -Verbindung beschrieben ist. Durch weitere Methylierung entsteht daraus eine ebenfalls neue Trimethylharnsäure und schliesslich als Endproduct die schon bekannte Tetramethylverbindung.

Die neue Bildung der Harnsäure ist das Endglied einer Reihe von leicht verständlichen und glatt verlaufenden Reactionen, welche uns deshalb besonders geeignet erscheinen, didaktisch den synthetischen Aufbau dieser wichtigen Verbindung darzustellen. Derselbe vollzieht sich in folgenden Phasen. Harnstoff und Malonsäure geben Malonylharnstoff; dieser erzeugt mit salpetriger Säure die Isonitrosoverbindung (Violursäure), welche durch Reduction in Uramil verwandelt wird.

¹⁾ Vergl. vorläufige Mittheilung, Sitzungsberichte der Berliner Akademie 14. März 1895.

²⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 24, 284. ³⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 127, 3.

⁴⁾ Wiener Monatshefte 6, 356; 8, 584.

⁵⁾ Ann. d. Chem. u. Pharm. 251, 248. ⁶⁾ Diese Berichte 27, 3082.

Letzteres liefert mit Kaliumcyanat die Pseudoharnsäure, welche endlich durch Wasserentziehung in Harnsäure übergeht.

Harnsäure.

Wegen der Schwerlöslichkeit der Pseudoharnsäure ist es nöthig, einen grossen Ueberschuss von Oxalsäure anzuwenden. Man verfährt daher zur Bereitung der Harnsäure folgendermaassen.

In einem Kolben aus gut gekühltem Glas werden 300 g käufliche Oxalsäure am besten im Oelbad zum Schmelzen erhitzt und nun 3 g fein verriebene Pseudoharnsäure auf ein Mal in die Schmelze eingetragen. Man erhitzt nun möglichst rasch über freiem Feuer. Wenn das in der Schmelze befindliche Thermometer 145° zeigt, ist eine klare Lösung entstanden. Ist die Temperatur der Reactionsmasse auf 185° gestiegen, so wird die Operation, die vom Eintragen der Pseudoharnsäure an gerechnet ungefähr 10 Minuten beansprucht, unterbrochen.

Der grösste Theil der Oxalsäure hat sich während des Erhitzens verflüchtigt. Zur Entfernung des Restes kocht man den wenig gefärbten Kolbeninhalt mit Alkohol aus, filtrirt auf der Pumpe und wäscht mit Aether nach. Man erhält so die Harnsäure nur schwach röthlich gefärbt und nahezu rein. Die Ausbeute beträgt 65 pCt. der Theorie.

Zur Entfärbung und völligen Reinigung wurde die Lösung in verdünnter Natronlauge mit einigen Tropfen einer Permanganatlösung versetzt, mit Thierkohle gekocht und das Filtrat in heisse, verdünnte Salzsäure eingegossen. Dabei fällt die Harnsäure als feines Krystallpulver aus. Für die Analyse wurde das Präparat bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_4N_4O_3$.

Procenle: C 35.71, H 2.38, N 33.33.

Gef. » » 35.68, » 2.34, » 33.10.

Das so erhaltene Product zeigt in allen Eigenschaften und Reactionen völlige Uebereinstimmung mit der natürlichen Harnsäure. Es ist selbst in heissem Wasser sehr schwer löslich und fällt daraus beim Erkalten in mikroskopischen Täfelchen. Es reducirt Fehling'sche und Silberlösung und giebt die Murexidreaction. Das neutrale Natronsalz krystallisirt in feinen Nadelchen und ist in überschüssiger starker Natronlauge sehr schwer löslich. Aus der Lösung in Kalilauge wird durch Kohlensäure das saure Kalisalz zunächst als Gallerte gefällt, die rasch krystallinisch wird.

Um den Unterschied von der Pseudoharnsäure aufs Prägnanteste darzustellen, wurde die Verwandlung in Allantoïn benutzt und die Oxydation im Wesentlichen nach der von Claus¹⁾ gegebenen Vorschrift ausgeführt.

¹⁾ Diese Berichte 7, 226.

1.5 g des Rohproductes wurden in 75 ccm 2 proc. Kalilauge gelöst, die Flüssigkeit auf 2—3° abgekühlt und dazu eine ebenfalls gekühlte Lösung von 0.825 g Kaliumpermanganat in 75 ccm Wasser auf einmal gegeben. Die nach wenigen Minuten entfärbte Lösung wurde vom Braunstein abfiltrirt, mit Essigsäure angesäuert und auf etwa 15 ccm eingeeengt. Im Verlauf mehrerer Stunden schied sich das Allantoïn nahezu farblos ab. Die Ausbeute betrug 1.05 g, während die Theorie 1.4 g verlangt.

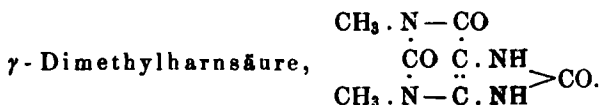
Zur Controlle wurde der Versuch auch mit natürlicher Harnsäure ausgeführt und dabei aus 1 g reinem Product 0.8 g Allantoïn erhalten. Beide Präparate zeigten dieselbe Krystallform und Löslichkeit.

Die Analyse des Allantoïns aus künstlicher Harnsäure ergab:

Analyse: Ber. für $C_4H_6N_4O_3$.

Procente: N 35.44.

Gef. » » 35.21.



Die Dimethylpseudoharnsäure wurde nach der Angabe von Techow¹⁾ aus Dimethyluramil dargestellt.

Man löst 20 g Dimethylpseudoharnsäure in 60 g geschmolzener käuflicher Oxalsäure, genau so wie es zuvor bei der Harnsäure beschrieben, und erhitzt die Lösung über freier Flamme möglichst rasch auf 170°.

Dabei verflüchtigt sich der grösste Theil der Oxalsäure. Giebt man nun zu der noch heissen, wenig gefärbten Schmelze vorsichtig 4 Theile Alkohol, so erstarrt die Masse rasch zu einem Krystallbrei

¹⁾ Diese Berichte 27, 3088. Um das Dimethyluramil bequemer aus dem Caffeïn zu gewinnen, haben wir folgenden abgekürzten Weg benutzt.

Die auf früher beschriebene Weise (E. Fischer, Ann. d. Chem. 215, 258) aus Caffeïn durch Oxydation mit chloresurem Kali und Salzsäure erhaltene Dimethylalloxanlösung wird durch vorsichtigen Zusatz von schwefeliger Säure vom Chlor befreit und dann mit festem Ammoniumcarbonat neutralisirt. Die neutrale Flüssigkeit wird in einen Ueberschuss einer conc. Lösung von Ammoniumsulfid (d. h. 33proc. Ammoniak mit Schwefeldioxyd gesättigt und mit festem Ammoniumcarbonat neutralisirt) eingegossen und das Gemisch 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Der nach dem Erkalten entstandene Krystallbrei wird in möglichst wenig conc. Salzsäure (spec. Gew. 1.19) aufgelöst, die Lösung mehrere Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen und dann von dem ausgeschiedenen Salmiak abfiltrirt. Die eventuell mit Wasser etwas verdünnte Flüssigkeit scheidet bei vorsichtiger Neutralisation mit Ammoniumcarbonatlösung das Dimethyluramil als hübsche Nadelchen ab. Die Ausbeute ist etwas besser, als wenn die einzelnen Zwischenproducte isolirt werden.

von Dimethylharnsäure, während die Oxalsäure und ein später beschriebenes Nebenproduct in Lösung gehen. Die Masse wird auf der Pumpe filtrirt und mit Alkohol und Aether nachgewaschen.

Man erhält so 50—60 pCt. der angewandten Dimethylpseudo-harnsäure an Dimethylharnsäure als völlig farbloses Präparat, das zur weiteren Reinigung aus 60—70 Theilen kochendem Wasser umkrystallisirt wird.

Aus Wasser krystallisirt dieselbe in schön ausgebildeten Nadeln oder Prismen, die noch 1 Molekül Krystallwasser enthalten. Das Letztere entweicht bei 110°.

0.4667 g Substanz verloren 0.0387 g H₂O.

Analyse: Ber. für C₇H₈N₄O₃ + H₂O.

Procente: H₂O 8.41.

Gef. » » 8.29.

Die getrocknete Substanz hat die Zusammensetzung C₇H₈N₄O₃.

Analyse: Ber. Procente: C 42.85, H 4.08, N 28.57.

Gef. » » 42.72, » 4.40, » 28.54.

Die Verbindung schmilzt gegen 370° (uncorr.) unter Zersetzung.

Sie ist in heissem Wasser verhältnissmässig leicht löslich, recht schwer dagegen in kaltem Wasser, Alkohol und Aceton. Nahezu unlöslich ist sie in Chloroform, während sie von Aether gar nicht mehr aufgenommen wird.

In Ammoniak ist sie leicht löslich; wenn die Lösung concentrirt ist, fällt beim Abkühlen das Ammoniaksalz in feinen glänzenden Nadelchen aus. Beim Wegkochen des Ammoniaks scheidet sich indessen die Dimethylharnsäure wieder aus. Von verdünnter Natronlauge und auch von Sodalösung wird sie leicht aufgenommen, auf Zusatz von concentrirter Natronlauge wird das Natronsalz als weisse gallertige Masse, welche aus äusserst feinen Nadeln besteht, ausgefällt.

Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat versetzt ein gallertiges Silbersalz, das in der Kälte allmählich sich unter Abscheidung von Silber zersetzt, rascher tritt dies beim Erwärmen ein. Sie zeigt die Amalinsäurereaction sehr stark.

Wie bereits oben bei der Darstellung der Dimethylharnsäure erwähnt ist, geht in den alkoholischen Auszug ein weiteres Reactionsproduct und scheidet sich daraus neben etwas Oxalsäure im Verlauf mehrerer Tage in derben Krystallen ab. Zur Entfernung der Oxalsäure wird die Krystallmasse mit Wasser ausgelaugt. Man erhält so 15—20 pCt. der angewandten Dimethylpseudo-harnsäure an nahezu reinem Product. Zur weiteren Reinigung wurde der Körper in Natronlauge gelöst, durch Salzsäure wieder abgeschieden und für die Analyse bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für C₁₂H₁₄N₄O₆.

Procente: C 46.45, H 4.52, N 18.06.

Gef. » » 46.58, 46.56, » 4.91, 4.81, » 18.28.

Die Substanz ist selbst in siedendem Wasser, Alkohol, Aether recht schwer löslich, leicht wird sie dagegen von Eisessig und Chloroform aufgenommen. Sie schmilzt bei 260° zu einer klaren Flüssigkeit und destillirt bei höherer Temperatur in kleiner Menge unzersetzt. Sie reducirt ammoniakalische Silberlösung in der Hitze und zeigt die Amalinsäurereaction stark.

Die Substanz hat die gleiche Zusammensetzung und dieselben Eigenschaften wie die von E. Fischer und L. Reese ¹⁾ durch trockene Destillation der Amalinsäure dargestellte Desoxyamalinsäure und ist zweifellos damit identisch.

Recht charakteristisch für diese Verbindung ist das Natronsalz: Es wird in hübsch ausgebildeten Nadeln oder Prismen erhalten, wenn man die heisse Lösung in verdünnter Natronlauge mit einem Ueberschuss von concentrirter Natronlauge versetzt und erkalten lässt. Nach einigen Stunden wird filtrirt und mit Alkohol nachgewaschen. Durch nochmaliges Lösen in wenig heissem Wasser und Fällen mit Alkohol wird es von der anhaftenden Natronlauge befreit. Im Vacuum getrocknet hat es die Zusammensetzung $C_{12}H_{12}N_4O_6Na_2$.

Analyse: Ber. Procente: Na 12.99.

Gef. » » 12.93.

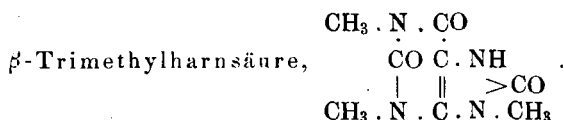
Ganz im Einklang mit der von obigen Autoren aufgestellten Constitutionsformel ist auch die leichte Verwandlung in Murexoin. Zu dem Zweck übergiesst man die Verbindung oder versetzt deren Lösung in Chloroform mit Brom und verdampft zur Trockne. Es hinterbleibt ein wenig gefärbtes Bromproduct, das mit wässrigem Ammoniak heftig reagirt und in ein rothes Pulver verwandelt wird. Letzteres löst sich in Wasser mit der charakteristischen tief purpurrothen Färbung.

Gewinnung der γ -Dimethylharnsäure mittels Essigsäureanhydrid und Chlorzink. 20 g Anhydrid wurden mit trockenem Chlorzink bis zur Sättigung gekocht, dann 10 g Dimethylpseudoharnsäure eingetragen, welche sich in der Wärme bald löst, und von Neuem Chlorzink bis zur Sättigung zugegeben. Nachdem die dunkle Flüssigkeit noch 20 Minuten am Rückflusskühler gekocht war, gab sie beim Eingiessen in das 10fache Volumen absoluten Alkohol einen krystallinischen Niederschlag, der nach dem völligen Erkalten abgesaugt und aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt wurde. Das Product zeigte alle Merkmale der γ -Dimethylharnsäure, seine Menge betrug aber nur 25 pCt. der Pseudosäure, so dass dieses Verfahren als Darstellungsmethode nicht zu empfehlen ist.

Das Hauptproduct der Reaction bleibt in der alkoholischen Mutterlauge und wird daraus beim Verdampfen als krystallinische

¹⁾ Ann. d. Chem. 221, 340.

Masse gewonnen. Es krystallisirt aus Wasser in feinen, meist büschelartig vereinigten Nadeln und ist in Alkohol ziemlich leicht löslich. Es wurde nicht näher untersucht.



Durch Methylierung der vorher beschriebenen Dimethylharnsäure gelangt man zu einer neuen Trimethylverbindung und zwar erwies sich für diesen Zweck ebenso wie bei der Bereitung der isomeren Säure das Bleisalz als recht geeignet.

Löst man 10 g Dimethylharnsäure in 100 ccm Normal-Natronlauge, die mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt ist, und setzt zu der heissen Flüssigkeit eine Lösung von 17.5 g Bleinitrat, so fällt das Bleisalz als weisser, feinkrystallinischer Niederschlag, der gut gewaschen und bei 120° scharf getrocknet wird. Das staubfein zerriebene Product wird mit der je gleichen Menge Jodmethyl und Aether im Rohr 12 Stunden auf 120° im Luftbad erhitzt. Den gelben Röhreninhalt kocht man mit viel Wasser (etwa 600 ccm Wasser) aus, fällt die geringen Mengen des gelösten Bleis mit Schwefelwasserstoff und engt das mit Ammoniak übersättigte Filtrat stark ein. Die concentrirte Lösung scheidet beim Erkalten das Methylproduct in feinen weissen Nadelchen ab, die durch Krystallisation aus ungefähr 30 Theilen Wasser völlig gereinigt werden. Man erhält so 7 g der Trimethylharnsäure, welcher aber noch kleine Mengen der ursprünglichen Dimethylharnsäure beigemischt sein können. Zur Analyse wurde sie mehrmals aus heissem Wasser umkrystallisirt und bei 110° getrocknet, wobei sie aber sehr wenig an Gewicht verlor.

Analyse: Ber. für $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$.

Procente: C 45.72, H 4.76, N 26.66.

Gef. » » 45.54, » 4.95, » 27.02.

Sie schmilzt nicht ganz constant gegen 315—320° (uncorr.) unter langsamer Zersetzung und Gasentwicklung und destillirt bei höherer Temperatur in kleiner Menge. Die Trimethylharnsäure ist in ungefähr 30 Theilen kochendem Wasser löslich, recht schwer dagegen in kaltem Wasser und siedendem Alkohol. Von Chloroform wird sie nur wenig aufgenommen; ganz unlöslich ist sie in Aether.

In Ammoniak ist sie viel leichter löslich als in Wasser. Von verdünnter Natronlauge wird sie ebenfalls sehr leicht aufgenommen. Aus dieser Lösung wird aber durch einen geringen Ueberschuss von Natronlauge das Natronsalz in feinen weissen Nadelchen ausgefällt, die noch Krystallwasser enthalten. Das letztere scheint schon theilweise im Vacuum zu entweichen, vollständig geht es bei 130° weg. Ein während mehrerer Stunden im Vacuum getrocknetes Präparat

verlor bei 130° noch 12.33 pCt. an Gewicht, während die Theorie für 2 Moleküle Wasser 13.4 und für 1 Molekül 7.2 pCt. verlangt. Das getrocknete Salz hat die Zusammensetzung $C_8N_4O_3H_9Na$.

Analyse: Ber. Procente: Na 9.91.

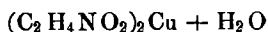
Gef. » » 9.89.

Die Trimethylharnsäure giebt mit Chlorwasser die Murexidreaction stark und reducirt ammoniakalische Silberlösung beim Kochen. Sie unterscheidet sich durch letztere Reaction von der isomeren Säure¹⁾, welche von nun die α -Verbindung heissen soll.

Von Chlorphosphor wird die β -Trimethylharnsäure viel schwerer angegriffen als die Dimethylverbindung. Sie geht erst bei 2stündigem Erhitzen auf 165—170° mit 2 Theilen Phosphorpentachlorid und 4 Theilen Phosphoroxyclorid in Lösung und wird dabei in ein leicht lösliches Product verwandelt, das schwer zu reinigen ist.

Structur der β -Trimethylharnsäure. Die in der obigen Formel angenommene Vertheilung der 3 Methylene folgt einerseits aus der Structur der β -Dimethylharnsäure und andererseits aus der Spaltung in Kohlensäure, Methylamin und Glycocoll, welche durch folgenden Versuch festgestellt wurde.

2 g Trimethylharnsäure wurden mit 40 g Salzsäure vom spec. Gew. 1.19 im geschlossenen Rohr 4 Stunden auf 150° erhitzt, und die klare Flüssigkeit, welche viel Kohlensäure enthielt, verdampft. Dabei krystallisirte eine sehr kleine Menge von Chlorammonium aus, welche wahrscheinlich von etwas beigemengter Dimethylharnsäure herrührte. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Bleihydroxyd so lange gekocht, bis alles Methylamin, welches in grosser Menge vorhanden war, verschwunden und zugleich alles Chlor als basisches Bleichlorid gefällt war. Die Mutterlauge hinterliess nach dem Ausfällen des Bleis mit Schwefelwasserstoff beim Verdampfen das Glycocoll als fast farblose Krystallmasse. Dasselbe wurde durch Kochen der wässrigen Lösung mit gefälltem Kupferoxyd ins Kupfersalz verwandelt. Von letzterem wurden 0.7 g reines, aus Wasser krystallisiertes Material erhalten, während theoretisch 1.1 g entstehen könnten. Die Analyse entsprach der Formel



Ber. Procente: H_2O 7.86, Cu 27.51.

Gef. » » 7.69, » 27.42.

Verwandlung der β -Trimethylharnsäure in Tetramethylharnsäure. Das bei der α -Verbindung für die Methylierung benutzte Silbersalz ist hier nicht brauchbar. Statt seiner diente das Bleisalz. Dasselbe fällt als weisser krystallinischer Niederschlag, wenn man 1.3 g Trimethylharnsäure in 9.25 ccm ($1\frac{1}{2}$ Mol.) Normal-

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 17, 1782.

natronlauge löst und mit einer heissen Lösung von 1.36 g Bleinitrat versetzt.

Nach scharfem Trocknen betrug seine Menge 1.65 g. Dasselbe wurde mit der je gleichen Menge Jodmethyl und Aether 10 Stunden im Luftbad auf 100—110° erhitzt. Durch Auskochen der Reactionsmasse mit Wasser, Verdampfen der wässrigen Lösung und Krystallisation des Rückstandes aus Alkohol liess sich die Tetramethylharnsäure in sehr guter Ausbeute erhalten. Dieselbe wurde durch ihre Löslichkeit in Wasser, Alkohol, Chloroform und Aether, durch die Unlöslichkeit in Alkali und durch ihren Schmelzpunkt mit der schon bekannten Verbindung identificirt.

491. Emil Fischer: Verwandlung des Theobromins in methylirte Harnsäuren.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Nachdem die Ueberführung der γ -Dimethylharnsäure in Chlortheophyllin durch Phosphorpentachlorid, welche die Synthese des Caffeïns ermöglicht hat und demnächst ausführlich beschrieben werden soll, aufgefunden war, lag es nahe, den umgekehrten Uebergang von den Halogenxanthinen zu der Harnsäure und ihren Homologen zu suchen. Das ist mir zunächst bei dem Bromtheobromin gelungen; wird dasselbe längere Zeit mit verdünnter Kalilauge erhitzt, so entsteht in reichlicher Menge die bisher unbekante δ -Dimethylharnsäure.

Etwas anders verläuft die Wirkung des wässrigen Alkalis beim Chlorcaffein; es verliert zwar das Halogen auch recht schnell, giebt aber neben anderen leicht löslichen Producten das schon bekannte, noch der Xanthinreihe angehörige Hydroxycaffeïn.

Ungleich beständiger ist das Bromxanthin, denn es wird von überschüssiger Kalilauge selbst bei 120° sehr langsam angegriffen und scheint dadurch nicht in Harnsäure verwandelt zu werden.

Diese Beobachtungen sind ein neuer Beweis für die schon früher gemachte Erfahrung, dass der Verlauf mancher Reactionen bei den Xanthinen durch die Zahl der Methyl- ausserordentlich stark beeinflusst wird.

Die oben erwähnte δ -Dimethylharnsäure ist nach ihren Beziehungen zum Theobromin folgendermaassen zu formuliren

