

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 methylierte Harnsäuren.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

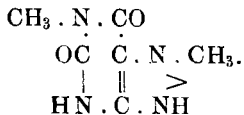
Nachdem die Ueberführung der γ -Dimethylharnsäure in Chlortheophyllin durch Phosphorpentachlorid, welche die Synthese des Caffeïns ermöglicht hat und demnächst ausführlich beschrieben werden soll, aufgefunden war, lag es nahe, den umgekehrten Uebergang von den Halogenxanthinen zu der Harnsäure und ihren 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 unbekanntes δ -Dimethylharnsäure.

Etwas anders verläuft die Wirkung des wässrigen Alkalis beim Chlorcaffeïn; 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.

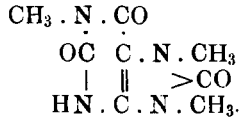
Diese Beobachtungen sind ein neuer Beweis für die schon früher gemachte Erfahrung, dass der Verlauf mancher Reactionen bei den Xanthinen durch die Zahl der Methylene ausserordentlich stark beeinflusst wird.

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



Bei weiterer Methylierung liefert sie die von mir früher beschriebene Trimethylharnsäure und schliesslich die Tetramethylharnsäure¹⁾.

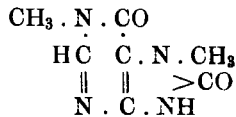
Für die Trimethylharnsäure, von welcher schon bekannt ist, dass sie zwei Methyl in dem fünfgliedrigen Ringe enthält, folgt aus der neuen Bildung die Formel



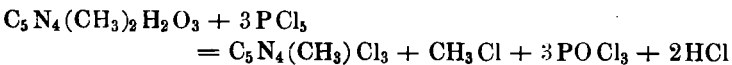
Meine Hoffnung, dass die δ -Dimethylharnsäure durch Chlorphosphor in das Chlortheobromin zurückgeführt werden könne, hat sich nicht erfüllt. An Stelle des letzteren bilden sich Chlorderivate des Purins²⁾, und zwar je nach der Temperatur verschiedene Producte. Bei 130—140⁰ entsteht, nach der Gleichung

$\text{C}_5\text{N}_4(\text{CH}_3)_2\text{H}_2\text{O}_3 + \text{PCl}_5 = \text{C}_5\text{N}_4(\text{CH}_3)_2\text{HO}_2\text{Cl} + \text{POCl}_3 + \text{HCl}$
ein neues Chlordioxydimethylpurin, welches durch Jodwasserstoff in das entsprechende β -Dioxydimethylpurin verwandelt wird.

Letzteres hat wahrscheinlich die Structur



Steigert man aber die Temperatur auf 170⁰ und vermehrt die Menge des Pentachlorids auf mindestens 3 Moleküle, so resultirt als Hauptproduct eine Verbindung $\text{C}_6\text{N}_4\text{H}_3\text{Cl}_3$, welche nach der Gleichung



entsteht. Dieselbe ist isomer mit dem bekannten Trichlormethylpurin³⁾ und soll als β -Verbindung davon unterschieden werden. Bequemer wird sie direct aus dem Theobromin ebenfalls durch Chlorphosphor gewonnen und endlich bildet sie sich auch, allerdings in viel geringerer Menge, bei der gleichen Behandlung des Caffeins. In letzterem Falle entsteht, wie aus meinen älteren Versuchen bekannt ist, zuerst Chlorcaffein, welches dann bei fortgesetzter Wirkung des Chlorphosphors 2 Methyl verliert und Trichlormethylpurin liefert.

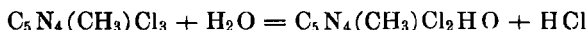
Dieselbe Abspaltung von Methyl aus dem Alloxankern durch Phosphorpentachlorid wurde auch noch bei der Trimethylharnsäure beobachtet, welche bereits bei 140⁰ in das schon bekannte Dichloroxydimethylpurin übergeht.

¹⁾ Diese Berichte 17, 1782.

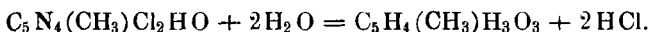
²⁾ Diese Berichte 17, 328.

³⁾ Diese Berichte 17, 331.

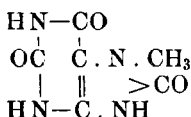
Das β -Trichlormethylpurin verliert schon beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren ein Atom Chlor und giebt β -Dichloroxymethylpurin,



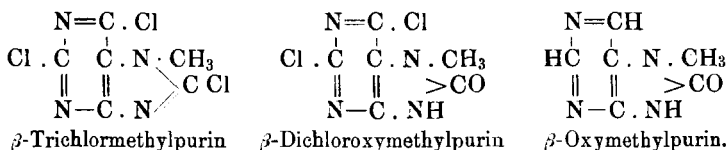
Dieses geht durch Methylierung in das bekannte Dichloroxydimethylpurin über, ferner wird es durch Jodwasserstoff zum β -Oxymethylpurin reducirt und endlich durch längeres Erhitzen mit Salzsäure auf 130° in die ebenfalls neue γ -Monomethylharnsäure verwandelt



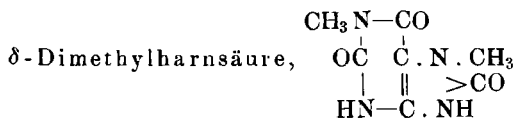
Da letztere durch oxydirende Mittel in Alloxan und Monomethylharnstoff gespalten wird und ferner bei der Zerlegung durch Salzsäure Sarkosin liefert, so entspricht ihre Structur dem Schema



Daraus folgen für die anderen oben erwähnten Verbindungen die Formeln:



Die lange vergeblich gesuchte Verknüpfung der Xanthingruppe mit der Harnsäure ist nunmehr bei den Dimethylderivaten durch zwei einander entgegengesetzte Reactionen möglich geworden. Leider fehlen die entsprechenden Uebergänge noch für die Stammsubstanzen. Ich werde mich aber weiter bemühen, dieselben zu finden; denn die Verwandlung des Xanthins in Harnsäure scheint mir interessant, weil manche Physiologen einen solchen Vorgang im Thierkörper annehmen und die umgekehrte Reaction ist nicht minder wichtig, weil sie die Grundlage einer technischen Gewinnung der Xanthinbasen werden könnte.



Um dieselbe darzustellen, werden 50 g Bromtheobromin mit 580 ccm Normal-Kalilauge (3 Mol. KOH) 8 Stunden im Wasserbade erhitzt. Dabei ist es vortheilhaft, den freien Zutritt der Luft möglichst zu erschweren, da die Harnsäure und ihre Derivate bekanntlich in alkalischer Lösung leicht oxydirt werden. Die etwas gelb gefärbte Flüssigkeit wird noch heiss mit Salzsäure übersättigt, wobei etwas

Kohlensäure entweicht, und die Dimethylharnsäure sofort als fast farbloses krystallinisches Pulver ausfällt. Ihre Menge beträgt etwa 55 pCt. des angewandten Bromkörpers, während nach der Theorie 76 pCt. entstehen müssten. Das Rohproduct enthält noch eine bromhaltige Substanz, welche trotz ihrer verhältnissmässig geringen Menge durch Krystallisation oder durch längere Behandlung mit Alkali nicht entfernt werden konnte. Sicher gelingt dagegen ihre Beseitigung durch Reduction mit Jodwasserstoff. Zu dem Zwecke löst man das Rohproduct in der vierfachen Menge Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1.96 durch Erwärmen auf dem Wasserbade und fügt dann unter häufigem Umschütteln so lange gepulvertes Jodphosphonium zu, bis die anfänglich durch den Reduktionsvorgang tiefbraun gefärbte Flüssigkeit nur mehr eine schwach gelbe Farbe besitzt. Versetzt man jetzt die klare heisse Lösung mit dem gleichen Volumen heissem Wasser, so scheidet sich die Dimethylharnsäure sofort als schwach gelb gefärbtes Krystallpulver ab. Man lässt erkalten, filtrirt und wäscht mit Wasser, Alkohol und Aether. Dieses Präparat muss jetzt nochmals zur völligen Entfernung von Basen der Xanthinreihe mit der doppelten Menge 20 procentiger Salzsäure ausgekocht werden, wobei auch die gelbe Farbe verschwindet. Das abfiltrirte, mit Wasser gewaschene und getrocknete Product ist dann so gut wie rein. Die Ausbeute beträgt etwa 50 pCt. der Theorie vom Bromtheobromin an gerechnet.

Zur Analyse wurde die Verbindung nochmals in Natronlauge gelöst, mit Salzsäure heiss gefällt und über Schwefelsäure getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_3$.

Procente: C 42.85, H 4.08, N 28.57.

Gef. » » 42.60, » 4.23, » 28.35.

Bei hoher Temperatur zersetzt sich die Säure grösstentheils unter Entwicklung von stechend riechenden Dämpfen und liefert dabei in kleiner Menge ein farbloses Sublimat. In kaltem Wasser ist sie sehr schwer löslich, von kochendem Wasser verlangt sie 250—300 Theile und scheidet sich daraus beim Erkalten in sehr kleinen farblosen vierseitigen Plättchen ab. Von siedendem Alkohol genügen noch nicht 2000 Th. zur Lösung. In Ammoniak ist sie leicht löslich, aber beim längeren Kochen der Lösung wird das Ammoniaksalz zerlegt und die Säure wieder ausgeschieden. Das Natrium- und Kaliumsalz sind auch in kaltem Wasser leicht löslich, werden aber durch sehr starke Alkalien daraus gefällt, das erstere in mikroskopischen ziemlich derben Prismen, das zweite, welches leichter löslich ist, in äusserst feinen Nadeln. Die ammoniakalische Lösung der Säure scheidet auf Zusatz von Silbernitrat das Silbersalz als farblosen amorphen Niederschlag ab; dasselbe löst sich in viel warmem verdünnten Ammoniak, wird aber beim Wegkochen des Ammoniaks als schwach graues körniges Pulver wieder gefällt. Beim Verdampfen

mit verdünnter Salpetersäure auf dem Wasserbade giebt die δ -Dimethylharnsäure recht stark die Murexidreaction.

Verwandlung der δ -Dimethylharnsäure in Trimethylharnsäure.

Um das für die Methylierung am meisten geeignete Bleisalz zu gewinnen, werden 10 g der δ -Dimethylharnsäure in 102 ccm Normal-Kalilauge (2 Mol.) und der gleichen Menge Wasser gelöst und in der Siedehitze mit einer Lösung von 17.5 g Bleinitrat gefällt. Der nach dem Erkalten filtrirte, mit Wasser, Alkohol und Aether sorgfältig gewaschene und bei 130° scharf getrocknete Niederschlag wird mit der gleichen Menge Jodmethyl und der doppelten Menge trockenem Aether im geschlossenen Rohr 15 Stunden lang, am besten im Oelbad auf 165—170° erhitzt. Die Methylierung verläuft ohne Entwicklung von Gasen. Der gelbe Röhreninhalt wird zunächst durch Verdunsten von Aether und Jodmethyl befreit und dann mit der 60fachen Gewichtsmenge Wasser etwa $\frac{1}{2}$ Stunde ausgekocht. Aus dem Filtrat entfernt man in der Hitze das Blei durch Schwefelwasserstoff, filtrirt abermals, übersättigt mit Ammoniak und verdampft die Lösung auf ein kleines Volumen. Dabei scheidet sich die Trimethylharnsäure als farbloses krystallinisches Pulver ab. Ihre Menge betrug 60 pCt. der angewandten Dimethylsäure. In der Mutterlauge befindet sich neben Jodammonium in geringer Menge ein Product, welches in warmem Wasser sehr leicht löslich ist und daraus in ziemlich derben Krystallen in der Kälte herauskommt.

Die Trimethylharnsäure wurde für die Analyse aus heissem Wasser umkrystallisirt und bei 110° getrocknet, wobei sie kaum an Gewicht abnimmt.

Analyse: Ber. für $C_8H_{10}N_4O_3$.

Procente: C 45.72, H 4.76, N 26.67.

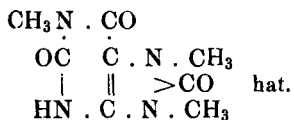
Gef. » » 45.47, » 4.78, » 26.52.

Die Säure krystallisirt aus Wasser in kleinen Nadelchen, welche unter dem Mikroskop als feine Prismen erscheinen, und ist dadurch leicht von der δ -Dimethylharnsäure zu unterscheiden. Sie löst sich in ungefähr 130 Theilen siedendem Wasser. In Alkohol ist sie äusserst schwer löslich, dagegen wird sie von rauchender Salzsäure verhältnissmässig leicht aufgenommen. Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich, werden aber daraus durch starke Alkalien gefällt. In Ammoniak ist die Säure auch ziemlich leicht löslich, wird aber daraus beim Verdampfen gefällt, weil das Ammoniumsalz in der Wärme nicht beständig ist. Um das schön krystallisirende Silbersalz zu bereiten, löst man 1 Theil der Säure in 50 Theilen Wasser, unter Zusatz von möglichst wenig Ammoniak und fügt in der Wärme eine Lösung von 1 Theil Silbernitrat hinzu. Sofort scheidet sich ein

weisser Niederschlag ab, der sich alsbald in feine farblose Nadeln verwandelt. Das Salz färbt sich am Licht in feuchtem Zustand dunkel. Wird es dagegen gleich filtrirt und mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, so hält es sich in trockenem Zustand recht gut. Beim Erhitzen auf 105° verliert es anscheinend 2 Moleküle Wasser. Als 1 Theil des trockenen Salzes mit 0.6 Theilen Jodmethyl und 4 Theilen trockenem Aether 15 Stunden auf 100° erhitzt wurde, entstand eine reichliche Menge von Tetramethylharnsäure, welche durch den Schmelzpunkt $218-219^{\circ}$, die Löslichkeit in Wasser und Chloroform, die Fällbarkeit durch Alkalien u. s. w. mit der bekannten Verbindung identificirt wurde.

In allen diesen Eigenschaften zeigt die vorliegende Verbindung völlige Uebereinstimmung mit der früher beschriebenen Trimethylharnsäure, wovon ich mich durch directen Vergleich überzeugt habe. Das gilt auch für das Verhalten in der Hitze. Die frühere Angabe, dass die Säure bei 345° schmelze, ist insofern richtig, als bei dieser Temperatur die Schmelzung beginnt und auch vollständig wird, wenn man längere Zeit darauf erhält. Da aber zugleich eine Zersetzung eintritt, so besitzt die Säure in Wirklichkeit keinen constanten Schmelzpunkt. Beim raschen Erhitzen fängt sie erst gegen 350° an zu erweichen und schmilzt vollständig zwischen $370-380^{\circ}$ unter Gasentwicklung zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit. Trotz dieser partiellen Zersetzung lässt sie sich im Reagensglas beim raschen Erhitzen einer kleinen Quantität über freiem Feuer grösstentheils, wie früher schon angegeben, destilliren.

Wie schon oben erwähnt ist, führt die Identität der aus β - wie aus δ -Dimethylharnsäure entstehenden Trimethylverbindung zu dem Schluss, dass letztere die Formel:



Selbstverständlich gilt diese aber nur unter der übrigens recht wahrscheinlichen Voraussetzung, dass bei den Reactionen, welche vom Theobromin bis zur Trimethylharnsäure hinführen, keine Wanderung der Methylene von einem Stickstoff zum andern stattfindet.

Verhalten des Chlorcaffeins und Bromxanthins gegen Alkali.

Während das Chlorcaffein beim Erwärmen mit alkoholischem Kali gerade so wie die Bromverbindung leicht und in ziemlich glatter Weise Aethoxycfein liefert, verläuft die Wirkung des wässrigen Alkalis viel complicirter. Der Hauptmenge nach entstehen dabei leicht lösliche Producte, welche nicht mehr der Caffeinreihe ange-

hören; ist das Alkali concentrirt, so scheint sich gar kein Hydroxycafein zu bilden, wenigstens wurde dasselbe bei einem älteren Versuche mit Bromcafein vergeblich gesucht ¹⁾. Bei Anwendung von verdünnter Base entsteht dasselbe, allerdings aber auch nur in untergeordneter Quantität.

Als 5 g Chlorcafein mit 44 ccm Normal-Kalilauge auf dem Wasserbade unter häufigem Schütteln erwärmt wurden, trat nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde klare Lösung ein. Nach 4stündigem Erwärmen roch dieselbe stark nach Methylamin. Sie wurde nun mit Salzsäure angesäuert und auf 0° abgekühlt, wobei das Hydroxycafein langsam krystallisirte. Von diesem wurden bei 2 gleichen Versuchen 18 und 14 pCt. des Chlorcafeins erhalten.

Ungleich beständiger ist das Bromxanthin. Beim 48stündigen Erwärmen mit der für 3 Mol. berechneten Menge Normalkalilauge blieb dasselbe fast ganz unverändert, denn die Lösung enthielt nur Spuren von Bromkalium und schied beim Ansäuern grosse Mengen der ursprünglichen Substanz wieder ab. Nach 6stündigem Erhitzen mit 4 Mol. Normalkalilauge auf 135—140° war zwar etwas mehr Halogen abgespalten, aber der grösste Theil des Bromxanthins befand sich auch jetzt noch unverändert in der alkalischen Lösung. Harnsäure war bei beiden Versuchen in nachweisbarer Menge nicht entstanden.

Chlordioxydimethylpurin.

Zur Bereitung desselben werden $1\frac{1}{2}$ Theile sehr fein gepulverte δ -Dimethylharnsäure mit 2 Theilen Phosphorpentachlorid und 4 Theilen Phosphoroxychlorid im geschlossenen Rohr im Oelbade $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 140—145° erhitzt, wobei es vortheilhaft ist, den Rohrinhalt mehrmals umzuschütteln. Trotzdem während der ganzen Operation keine klare Lösung erfolgt, findet doch die Verwandlung der Dimethylharnsäure vollständig statt. Nach dem Erkalten wird die schwach braun gefärbte Flüssigkeit von den reichlich ausgeschiedenen Krystallen abgesaugt und mit Aether vollends gewaschen. Die Ausbeute an Rohproduct beträgt ebenso viel wie die angewandte Dimethylharnsäure. Dasselbe wird nach dem Trocknen über Schwefelsäure in etwa 15 Theilen heissem Wasser gelöst. Beim Erkalten scheidet es sich in kleinen farblosen, meist sternförmig verwachsenen Nadeln ab, deren Menge ungefähr 60 pCt. des Rohmaterials beträgt.

Für die Analyse wurde das Product mit Alkohol und Aether gewaschen und bei 115° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_7H_7N_4O_2Cl$.

Procente: C 39.16, H 3.26, N 26.1, Cl 16.54.

Gef. » » 39.42, » 3.55, » 25.95, » 16.30.

¹⁾ E. Fischer, Ann. d. Chem. 215, 266.

Beim Erhitzen im Capillarrohr zersetzt sich die Substanz gegen 280° (corr. 290°) unter Braunfärbung und lebhafter Gasentwicklung.

β -Dioxydimethylpurin.

Die vorhergehende Chlorverbindung wird mit der 6fachen Menge Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1.96 unter Zusatz von gepulvertem Jodphosphonium auf dem Wasserbade erwärmt und gleichzeitig stark umgeschüttelt. Hierbei entsteht zunächst ein rothbraunes Product, welches allmählich in Lösung geht. Wenn das geschehen und das freigewordene Jod wieder völlig reducirt ist, verdampft man den Jodwasserstoff, löst das zurückbleibende Jodhydrat in wenig Wasser und übersättigt mit Ammoniak. Dabei färbt sich die Flüssigkeit blau und scheidet beim Erkalten die Base in feinen Nadeln ab, welche filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen werden. Die Ausbeute betrug 50 pCt. des Chlorkörpers. Das Rohproduct wird in 30 Theilen heissem Wasser gelöst, mit wenig Thierkohle aufgekocht und das Filtrat langsam abgekühlt. Dabei scheidet sich das reine β -Dioxydimethylpurin in farblosen langen Nadeln ab, welche für die Analyse bei 110° getrocknet wurden.

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_2$.

Procente: C 46.67, H 4.44, N 31.11.

Gef. » » 46.37, » 4.59, » 30.96.

Die Verbindung schmilzt beim raschen Erhitzen zwischen 360 und 370° unter totaler Zersetzung. Aus heisser wässriger oder alkoholischer Lösung scheidet sie sich bei raschem Abkühlen als gallertige Masse ab, während beim langsamen Erkalten die oben erwähnten Nadeln erscheinen. Sie löst sich leicht in Alkalien, ihre wässrige Lösung giebt mit ammoniakalischer Silberlösung ein amorphes Silbersalz, das sich in überschüssigem Ammoniak löst und beim Wegkochen des Ammoniaks wieder ausfällt. Die Base löst sich ferner leicht in verdünnten Mineralsäuren. Von ihren Salzen ist das Aurochlorat am schönsten. Dasselbe fällt aus der nicht zu verdünnten salzsauren Lösung der Base auf Zusatz von Goldchlorid, wenn die Temperatur nicht zu hoch ist, in feinen gelben Nadeln aus. Dieselben lösen sich ziemlich leicht in heissem Wasser und beim Erkalten scheiden sich dann feine Blättchen ab, welche unter dem Mikroskop als rechteckige Tafeln erscheinen. Im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet hat das Salz die Zusammensetzung:

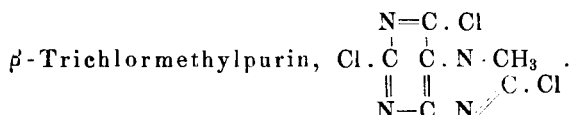
Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_2, HAuCl_4$.

Procente: Au 37.74.

Gef. » » 38.0.

Das Chloroplatinat ist ebenfalls in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich und bildet feine gelbe Nadeln. Eine angesäuerte Lösung von Jodwismuth-Jodkalium giebt mit der salzsauren Lösung der Base alsbald einen rothen Niederschlag.

Zum Unterschied von den Xanthinbasen giebt das β -Dioxydimethylpurin gerade so wie die isomere α -Verbindung bei der Behandlung mit Chlorwasser kein Alloxanderivat und zeigt in Folge dessen auch nicht die Murexidreaction.



Die Verbindung entsteht, wie oben schon erwähnt wurde, als Endproduct durch die Wirkung des Chlorphosphors sowohl aus der δ -Dimethylharnsäure, wie aus dem Theobromin oder Caffein. Obschon der mittlere Weg für die praktische Darstellung der Substanz vorzuziehen ist, so will ich doch die erste Bildungsweise zunächst schildern, weil sie nicht allein früher aufgefunden wurde, sondern auch in den einzelnen Phasen besser verfolgt werden konnte. Beim Erhitzen mit überschüssigem Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid auf 170° lässt sich die δ -Dimethylharnsäure zwar direct in das Trichlorproduct verwandeln, aber die Ausbeute wird besser und das Präparat reiner, wenn man zuerst das Chlordioxydimethylpurin bereitet und das mit Aether gewaschene und getrocknete Rohproduct mit der 4fachen Menge Phosphoroxychlorid und der $2\frac{1}{2}$ fachen Menge Phosphorpentachlorid im geschlossenen Rohr 3 Stunden auf 170° erhitzt. Die Substanz bläht sich zunächst stark auf und geht allmählich in Lösung, welche auch nach Beendigung der Operation nur schwach gelb gefärbt ist. Da durch die Reaction Methyl abgespalten wird, so ist in dem Rohr ziemlich starker Druck. Beim langsamen Erkalten der Flüssigkeit fällt das Trichlormethylpurin in grossen farblosen Krystallen aus, welche auf Glaswolle filtrirt, mit Aether und dann mit kaltem verdünntem Ammoniak gewaschen werden. Die Ausbeute an diesem Product betrug 60 pCt. der angewandten δ -Dimethylharnsäure. Dasselbe wurde aus heissem Alkohol umkrystallisirt und für die Analyse bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{N}_4\text{H}_3\text{Cl}_3$.

Procente: C 30.31, H 1.26, N 23.58, Cl 44.85.

Gef. » » 30.45, » 1.48, » 23.45, » 45.20.

Das β -Trichlormethylpurin ist in heissem Alkohol und Benzol leicht, in heissem Wasser dagegen sehr schwer löslich, von Aether wird es verhältnissmässig leicht aufgenommen, besonders gut löst es sich in Aceton und warmem Chloroform. Es krystallisirt fast immer in feinen farblosen Nadeln, welche bei $155\text{--}157^\circ$ (corr. $159\text{--}161^\circ$), mithin 18° niedriger als die isomere Verbindung, schmelzen, und in kleiner Menge rasch weiter erhitzt grösstenteils unzersetzt destilliren. In Ammoniak und kalten Alkalien ist es nicht löslich, von heissen verdünnten Alkalien wird es dagegen ziemlich rasch gelöst und in

eine Säure verwandelt. Ebenso verändert es sich beim längeren Kochen mit starker Salzsäure. Von rauchender Jodwasserstoffsäure wird es endlich beim Erwärmen gelöst und reducirt.

Darstellung des β -Trichlormethylpurins aus Theobromin. 1 Th. käufliches Theobromin wird mit 5 Th. Phosphor-pentachlorid und $7\frac{1}{2}$ Th. Phosphoroxychlorid gemischt und im verschlossenen Gefäß 3 Stunden auf $150-155^{\circ}$ erhitzt. Dabei ist es nöthig, die Masse öfters umzuschütteln oder umzurühren. Anfangs entsteht ein dicker Brei, der bei längerem Erhitzen klar in Lösung geht. Hat man für gute Mischung gesorgt, so ist die Lösung hellgelb. Beim Abkühlen erfolgt sofort die Krystallisation des Trichlormethylpurins. Das Gefäß muss mit Vorsicht geöffnet werden, da viel Salzsäure dabei entweicht. Nach völligem Erkalten wird das Trichlormethylpurin abfiltrirt und ebenso gereinigt, wie zuvor beschrieben. Demselben haftet hier hartnäckig eine schwach gelbe Farbe an, welche durch Umkrystallisiren nicht zu entfernen ist, aber weder auf die procentische Zusammensetzung, noch auf den Schmelzpunkt Einfluss hat. Der letztere wurde bei $155-157^{\circ}$ (corr. $159-161^{\circ}$) gefunden und die Analyse ergab:

Analyse: Ber. für $C_6N_4H_3Cl_3$.

Procente: C 30.31, H 1.26, N 23.58, Cl 44.85.

Gef. » » 30.21, » 1.50, » 23.3, » 44.7.

Die Ausbeute an umkrystallisirtem Product betrug 60 pCt. des angewandten Theobromins. Das Verfahren ist mithin nicht allein viel bequemer sondern auch ergiebiger, als die Darstellung aus δ -Dimethylharnsäure.

Entstehung des β -Trichlormethylpurins aus Caffeïn. Die Reaction, welche die Ablösung von 2 Methyl voraussetzt, erfordert höhere Temperatur als beim Theobromin. Deshalb wurde 1 Th. trocknes Caffeïn mit 5 Th. Phosphor-pentachlorid und 8 Th. Phosphoroxychlorid 3 Stunden lang auf $175-180^{\circ}$ erhitzt, und die Mischung öfters bewegt. In der Hitze entstand allmählich eine nahezu farblose klare Lösung, welche beim Erkalten das Trichlormethylpurin abschied. Aus Alkohol umkrystallisirt war das Product ganz farblos. Der Schmelzpunkt wurde bei $155-157^{\circ}$ gefunden und die Zusammensetzung durch eine Chlorbestimmung controllirt.

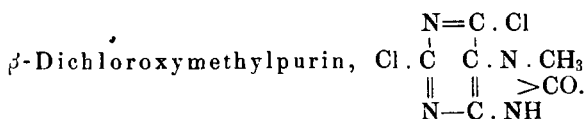
Analyse: Ber. für $C_6N_4H_3Cl_3$.

Procente: Cl 44.85.

Gef. » » 45.19.

Die Ausbeute betrug nur 16 pCt. des angewandten Caffeïns, so dass das Verfahren trotz des billigen Rohmaterials für die Darstellung des Trichlormethylpurins nicht zu empfehlen ist. Das Hauptproduct der Reaction ist eine andere Substanz, welche im Phosphoroxychlorid

gelöst bleibt. Sie besitzt keine schönen Eigenschaften und wurde deshalb nicht weiter untersucht.



Wird das β -Trichlormethylpurin mit der 40fachen Menge 20procentiger Salzsäure 10—15 Minuten gekocht, so geht es anfangs klar in Lösung und nach kurzer Zeit beginnt die Krystallisation des Dichloroxymethylpurins, welches nach dem Erkalten filtrirt wird. Die Ausbeute beträgt etwa 90 pCt. der Theorie und das Product ist schon sehr rein. Will man dasselbe vollständig farblos erhalten, so wird es in stark verdünnter Natronlauge gelöst, mit Thierkohle gekocht, durch Schwefelsäure ausgefällt und aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Für die Analyse war es bei 105° getrocknet.

Analysen: Ber. für $\text{C}_6\text{N}_4\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$.

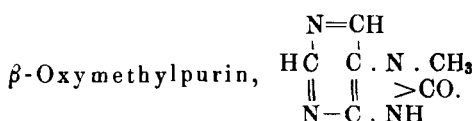
Procente: C 32.9 , H 1.83, N 25.57, Cl 32.41.

Gef. » » 33.21, » 2.02, » 25.34, » 32.54.

Die Verbindung bildet feine farblose Nadeln, welche beim raschen Erhitzen nicht ganz constant gegen 268° (corr. 278°) unter lebhafter Gasentwicklung schmelzen. Sie löst sich leicht in heissem Aceton, etwas schwerer in heissem Alkohol und Essigäther und schon recht schwer in Chloroform. Im Allgemeinen ist ihre Löslichkeit geringer als diejenige des Trichlormethylpurins. Von letzterem unterscheidet sie sich scharf durch ihre saueren Eigenschaften, denn sie löst sich leicht in kalten Alkalien und Ammoniak. Versetzt man die stark ammoniakalische Lösung mit Silbernitrat, so scheidet sich entweder sofort oder beim Wegkochen des Ammoniaks das Silbersalz in feinen Nadeln ab.

Methylierung des β -Dichloroxymonomethylpurins. Dieselbe lässt sich sowohl mit dem Silber- wie mit dem Bleisalz ausführen und führt in beiden Fällen zu dem bekannten Dichloroxydimethylpurin. Der Versuch mit dem Bleisalz, welcher bezüglich der Ausbeute die besseren Resultate gab, wurde genau so ausgeführt, wie die Methylierung des α -Dichloroxymethylpurins¹⁾. Die Ausbeute an Dimethylproduct betrug 40 pCt. Das durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol gereinigte Präparat zeigte den früher angegebenen Schmelzpunkt 183°. Zur weiteren Identificirung wurde es noch durch Erwärmen mit alkoholischem Natron in das Diäthoxyoxydimethylpurin verwandelt, dessen Schmelzpunkt in Übereinstimmung mit den früheren Beobachtungen bei 126° gefunden wurde.

¹⁾ Diese Berichte 17, 333.



Erwärmt man das β -Dichloroxymethylpurin mit der 10 fachen Menge Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1.96 unter Zusatz von Jodphosphonium auf dem Wasserbade, so vollzieht sich die Bildung der chlorfreien Base im Laufe von 10—15 Minuten und das Ende der Reduction ist an der völligen Entfärbung der Lösung leicht zu erkennen. Beim Verdampfen der saueren Lösung bleibt das Jodhydrat des Purins krystallinisch zurück. Dasselbe wird in wenig Wasser gelöst, mit überschüssigem Ammoniak versetzt, wobei die Flüssigkeit sich röthlich färbt und die Lösung bis zum Verschwinden des Ammoniaks auf dem Wasserbade verdampft. Beim Erkalten scheidet sich dann die Base in feinen, meist zu kugelförmigen Aggregaten vereinigten Nadeln ab, für deren völlige Reinigung einmaliges Umkrystallisiren aus heissem Alkohol genügt. Die Ausbeute an reiner Base betrug 50 pCt. des angewandten Chlorkörpers. Für die Analyse war dieselbe bei 105° getrocknet.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$.

Procente: C 48.00, H 4.00, N 37.33.

Gef. » » 47.74, » 4.15, » 37.18.

Das β -Oxymethylpurin schmilzt ohne Zersetzung bei 258—259° (corr. 266—267°). Die Verbindung ist in heissem Wasser sehr leicht, in kaltem Wasser erheblich schwerer löslich. In heissem Alkohol ist sie etwas schwerer löslich als in Wasser. In Alkalien und überschüssigem Ammoniak ist sie ebenso leicht löslich, wie in verdünnten Mineralsäuren, weil sie sowohl mit Basen als mit Säuren Salze bildet. Das Chloroplatinat scheidet sich aus der nicht zu verdünnten wässrigen Lösung langsam in gelben, schön ausgebildeten, rhombenähnlichen Krystallen ab. Eine salzsaure Lösung von Jodkalium-Jodwismuth giebt einen rothen Niederschlag, welcher aus heisser, sehr verdünnter Salzsäure in lebhaft rothen glänzenden Tafeln krystallisirt.

Das Aurochlorat, $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$, HAuCl_4 , krystallisirt aus der nicht zu verdünnten salzsauren Lösung der Base auf Zusatz von Goldchlorid langsam in grossen gelben Blättern, welche für die Analyse aus wenig heisser 10 procentiger Salzsäure umkrystallisirt wurden. An der Luft getrocknet enthält das Salz kein Wasser mehr.

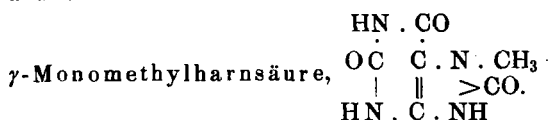
Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{OHAuCl}_4$.

Procente: Au 40.20.

Gef. » » 40.16.

In warmer Salzsäure löst sich das Aurochlorat leicht und ohne Zersetzung; von heissem Wasser wird es dagegen in ein gelbes unlösliches Pulver verwandelt, welches 43.06 pCt. Gold enthielt und vielleicht die Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$, AuCl_3 hat.

Letzteres wird durch Salzsäure in das ursprüngliche lösliche Salz zurückverwandelt.



Für ihre Bereitung diente genau das gleiche Verfahren, welches früher für die Darstellung der β-Methylharnsäure aus α-Dichloroxymethylpurin benutzt wurde. Das Trichlormethylpurin wurde nämlich mit der 8-fachen Menge Salzsäure vom spec. Gew. 1.19 im verschlossenen Rohr 4 Stunden auf 130° erhitzt. In der Wärme trat bald klare Lösung ein, und die Flüssigkeit war auch nach Beendigung der Reaction farblos. Obschon die gebildete Methylharnsäure beim Erkalten theilweise krystallisirt, so ist es doch vortheilhaft, die Gesamtflüssigkeit zu verdampfen und den Rückstand mit Wasser zu waschen. Die rohe Methylharnsäure enthält noch in kleiner Menge ein chlorhaltiges Product, welches durch Krystallisation schwer abgetrennt werden kann. Um dasselbe zu zerstören, wurde deshalb das Präparat mit der 5-fachen Menge rauchender Jodwasserstoffsäure unter Zusatz von etwas Jodphosphonium auf dem Wasserbade erwärmt, bis eine klare, farblose Lösung entstanden ist. Man fällt dann die warme Flüssigkeit mit der gleichen Menge heissem Wasser, lässt erkalten und filtrirt die abgeschiedene Methylharnsäure. Dieselbe wird zur völligen Reinigung in warmer verdünnter Natronlauge gelöst, mit Thierkohle entfärbt und durch Schwefelsäure gefällt. Die Ausbeute an diesem ganz reinen Product betrug 55 pCt. des angewandten Trichlormethylpurins oder 72 pCt. der Theorie.

Für die Analyse wurde die Säure nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt. Die Säure enthält im lufttrocknen Zustand, wenn sie aus der rasch abgekühlten, wässrigen Lösung krystallisirt ist, 1 Mol. Krystallwasser, welches durch Erhitzen auf 140° bestimmt wurde.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O}$.

Procente: H_2O 9.00.

Gef. » » 8.81.

Erfolgt dagegen die Krystallisation durch langsames Abkühlen der wässrigen Lösung, so scheint ein Gemisch von wasserfreier und wasserhaltiger Säure zu entstehen. Die bei 140° getrocknete Verbindung besass die Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$.

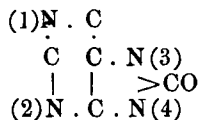
Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$.

Procente: C 39.55, H 3.29, N 30.78.

Gef. » » 39.39, » 3.51, » 30.55.

Die krystallwasserhaltige Säure löst sich, wenn sie fein gepulvert ist, schon in etwa 80 Theilen kochendem Wasser rasch auf, unter denselben Bedingungen verlangt die getrocknete mehr als das Doppelte.

Sie krystallisirt aus Wasser in feinen farblosen langgestreckten Blättchen, welche beim raschen Erhitzen im Capillarrohr zwischen 370 und 380° sich unter Schwärzung zersetzen, ohne zu schmelzen. Mit Salpetersäure verdampft, giebt sie sehr schön die Marexidprobe. In überschüssiger Natronlauge ist die Säure sehr leicht löslich. Das Ammoniumsalz löst sich in warmem, überschüssiges Ammoniak enthaltendem Wasser ziemlich leicht, scheidet sich aber daraus in der Kälte, wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, zum grösseren Theil in feinen farblosen Nadeln ab. Versetzt man die ammoniakalische Lösung der Säure mit wenig Silbernitrat, so entsteht entweder sofort oder beim Wegkochen des Ammoniaks eine fast farblose Gallerte, welche auch beim Kochen nicht zersetzt wird. Hat man dagegen einen Ueberschuss von Silbernitrat angewandt, so scheidet die Lösung unter denselben Bedingungen Silber ab. Die Reduction erfolgt aber nicht so rasch wie bei der Harnsäure oder den isomeren Monomethylderivaten. Offenbar ist daran die Stellung des Methyls schuld. Da bei den Dimethyl- und Trimethylharnsäuren das Silbersalz nur dann beständig ist, wenn der Stickstoff (3) der Harnsäure,



methylirt ist, so durfte man das Gleiche für die vorliegende Monomethylverbindung annehmen. Zu demselben Schlusse führte die Spaltung der Säure in Alloxan und Monomethylharnstoff durch Chlor, sowie ihre Verwandlung in Sarkosin.

Letztere wurde durch 5stündiges Erwärmen mit der 8fachen Menge rauchender Salzsäure auf 170° bewerkstelligt. Dabei entstand Kohlensäure, Ammoniak und Sarkosin, welches nach den bekannten Methoden isolirt wurde. Aus Alkohol umkrystallisirt, zeigte es den Schmelzpunkt, die schöne Kupferverbindung und die Zusammensetzung des Sarkosins.

Analyse: Ber. für $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$.

Procente: C 40.45, H 7.86.

Gef. » » 40.08, » 7.95.

Für die Spaltung in Alloxan und Methylharnstoff wurde die Monomethylharnsäure in bekannter Weise mit Salzsäure und chlorsaurem Kali oxydirt und das Alloxan durch Schwefelwasserstoff als Alloxantin abgeschieden. Letzteres zeigte nach dem Trocknen über Schwefelsäure die bekannte Zusammensetzung:

Analyse: Ber. für $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_7 + 3\text{H}_2\text{O}$.

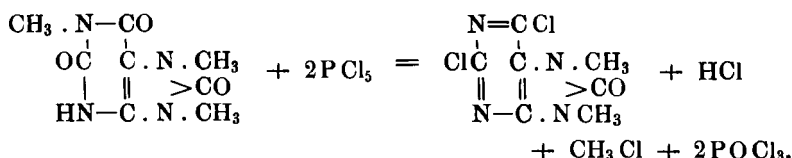
Procente: C 29.81, H 3.1.

Gef. » » 29.51, » 3.09.

Der Monomethylharnstoff wurde ebenfalls in bekannter Weise als Nitrat isolirt und aus dem letzteren regenerirt.

Verhalten der Trimethylharnsäure gegen Chlorphosphor.

Je nach der Temperatur nimmt die Reaction ganz verschiedenen Verlauf. Erhitzt man 1 Theil der fein gepulverten Trimethylharnsäure mit 2 Theilen Phosphorpentachlorid und 4 Theilen Phosphoroxychlorid während 3 Stunden unter öfterem Umschütteln auf dem Wasserbade, so verwandelt sich das Gemisch in einen steifen Brei. Derselbe wurde nach dem Erkalten filtrirt, mit Aether gewaschen und solange an der Luft stehen gelassen, bis der grösste Theil des beigemengten Pentachlorids verändert war. Das Product löste sich dann recht leicht in warmem Wasser, schied aber beim längeren Kochen damit plötzlich eine grosse Menge von Trimethylharnsäure ab, und ist also wahrscheinlich eine Phosphorverbindung der letzteren. Wird dagegen genau die gleiche Operation in dem Temperaturintervall 130—150° ausgeführt, so ist das Product Dichloroxydimethylpurin, dessen Bildung durch die Gleichung



dargestellt werden kann. Am besten ist das Resultat, wenn man auf 145—150° erhitzt. Dabei ist es anfangs vortheilhaft, öfter umzuschütteln, bis nach etwa einer halben Stunde eine klare schwach bräunliche Lösung eingetreten ist. Nach 3 Stunden lässt man erkalten, worauf das Dichloroxydimethylpurin sich bald in schönen langen Nadeln aus der Flüssigkeit abscheidet. Dieselben wurden auf der Pumpe filtrirt und mit Aether gewaschen. Ihre Menge betrug ungefähr 50 pCt. der angewandten Trimethylharnsäure. Weitere 35 pCt. erhält man, wenn die Mutterlauge verdampft und der amorphe bräunliche Rückstand zur Entfernung der Phosphorverbindungen mit kaltem Wasser behandelt wird. Durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol ist das Rohproduct leicht zu reinigen, wobei die Gesamtausbeute auf 60 pCt. der Theorie zurückgeht. Die Substanz hat nicht allein die Zusammensetzung, sondern auch den Schmelzpunkt des früher auf anderem Wege dargestellten Dichloroxydimethylpurins ¹⁾.

Analyse: Ber. für C₇N₄OCl₂H₆.

Procente: C 36.05, H 2.57, N 24.04, Cl 30.47.

Gef. » » 36.10, » 2.77, » 23.76, » 30.83.

¹⁾ Diese Berichte 17, 333.

Um aber ihre Identität damit vollends zu beweisen, wurde sie einerseits durch Reduction mit Jodwasserstoff in Oxydimethylpurin, und andererseits, gleichfalls auf bekannte Weise, durch Erhitzen mit Salzsäure in β -Dimethylharnsäure ¹⁾ übergeführt.

Das Oxydimethylpurin zeigte den früher gefundenen Schmelzpunkt 112°, gab das aus heissem Wasser in feinen gelben Nadeln krystallisirende Goldsalz und verhielt sich auch gegen Lösungsmittel der früheren Beschreibung genau entsprechend. An der letzteren habe ich nur einen kleinen Fehler zu verbessern.

Die ganz reine Base reagirt nämlich nicht, wie angegeben, alkalisch, sondern neutral. Dem damals geprüften Präparat muss eine Spur freien Alkalis angehaftet haben.

Die Dimethylharnsäure wurde mit einem Präparat, welches auf dem früheren Wege dargestellt war, in Bezug auf Löslichkeit, Beständigkeit des Silbersalzes und des Ammoniumsalzes verglichen und kein Unterschied gefunden. Bezüglich des Ammoniumsalzes habe ich auch hier eine kleine Ergänzung der früheren Angabe zu machen. Wenn die Säure ganz rein ist, so scheidet sich beim Verdampfen ihrer ammoniakalischen Lösung auf dem Wasserbade das Salz nicht als Gallerte, sondern in sehr feinen Nadelchen ab, welche als Kruste an den Wandungen der Schale anhaften. Dasselbe löst sich auch in warmem Wasser verhältnissmässig schwer. Wie früher erwähnt, ist dasselbe durch seine Beständigkeit charakterisirt. Es kann in der That in wässriger Lösung längere Zeit gekocht werden, ohne eine wesentliche Veränderung zu erfahren; erst wenn man die ammoniakalische Lösung der β -Dimethylharnsäure bis zur Trockne verdampft, wird ein sehr geringer Theil des Salzes, etwa einige Procente, in freie Säure verwandelt.

Bei obigen Versuchen habe ich mich der eifrigen und geschickten Beihülfe des Hrn. Dr. Paul Hunsalz erfreut, wofür ich demselben auch hier besten Dank sage.

¹⁾ Diese Berichte 17, 1780.