

403. Emil Fischer: Synthese des Hypoxanthins, Xanthins, Adenins und Guanins.

[Aus dem I. Berliner Universitätslaboratorium.]

(Eingegangen am 4. October; vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Nachdem die nahen Beziehungen der Xanthinbasen zu der Harnsäure bei ihren Methylderivaten experimentell festgestellt waren ¹⁾, durfte man von neuem hoffen, dass es gelingen werde, die so lange und so oft vergeblich versuchte Verwandlung der Harnsäure in die oben genannten Basen auszuführen. Rascher, als ich erwartet hatte, ist die Lösung des Problems, welche ich schon vor einem halben Jahre ankündigen konnte ²⁾, ermöglicht worden durch die Auffindung des Trichlorpurins. In demselben ist glücklicher Weise die Haftenergie der drei Chloratome eine ganz andere, als bei den früher von mir studirten Methyltrichlorpurinen. Während die letzteren bei der Einwirkung von Basen mit grosser Leichtigkeit das in der Stellung 8 befindliche Halogen verlieren ³⁾ und deshalb für die Darstellung von Xanthinstoffen nicht geeignet sind, ist im Trichlorpurin gerade dieses Halogen, soweit es sich um die Wirkung von Basen handelt, besonders fest gebunden. In Folge dessen lassen sich die beiden anderen Chloratome in beliebiger Weise durch Sauerstoff oder Amid ersetzen und durch nachträgliche Reduction dann auch das in Stellung 8 befindliche Halogen mit Wasserstoff vertauschen. So können dann zahlreiche der Xanthinreihe angehörige Stoffe gewonnen werden, von welchen ich selbstverständlich die oben genannten vier natürlichen Basen am genauesten bearbeitet habe.

Für Hypoxanthin und Adenin sind die Synthesen so einfach und ergiebig, dass ich sie selbst für Laboratoriumsversuche allen bekannten Darstellungsmethoden vorziehe.

Verwandlung des Trichlorpurins in Hypoxanthin.

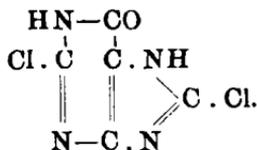
Wie in der vorhergehenden Abhandlung erwähnt ist, bildet das Trichlorpurin zum Unterschied von den beiden isomeren Methylderivaten Alkalisalze, welche gegen überschüssiges Alkali bei gewöhnlicher Temperatur beständig sind. Erst beim längeren Erhitzen der alkalischen Flüssigkeit findet die Abspaltung von Halogen statt, und zwar erfolgt dieselbe entweder ausschliesslich oder doch ganz über-

¹⁾ Diese Berichte 28, 3135 und 2480; 30, 549.

²⁾ Diese Berichte 30, 554.

³⁾ Diese Berichte 30, 1846.

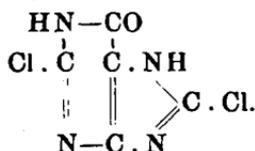
wiegend an der Stelle 6. Das resultirende Product ist also das 6-Oxy-2.8-dichlorpurin:



Dasselbe kann auch Dichlorhypoxanthin genannt werden, denn durch Reduction mit Jodwasserstoff wird es glatt in Hypoxanthin verwandelt.

Da bei dem Vergleich des künstlichen Products mit der natürlichen Base sich nicht unerhebliche Widersprüche zwischen meinen Beobachtungen und den älteren Angaben zeigten, so habe ich als neues diagnostisches Mittel die Verwandlung des Hypoxanthins in das von Krüger¹⁾ schon dargestellte Dimethylhypoxanthin, dessen physikalische Eigenschaften viel prägnanter sind, benutzt und dadurch die Identität der Producte aus Trichlorpurin, Adenin und Fleischextract sicher nachweisen können.

6-Oxy-2.8-dichlorpurin oder Dichlorhypoxanthin²⁾,



10 g trocknes Trichlorpurin werden in 140 ccm Normal-Kalilauge (3 Mol.) gelöst und 3 Stunden auf 100° erwärmt. Es ist dabei vortheilhaft, den Zutritt der Luft zu beschränken. Die Flüssigkeit färbt sich schwach rosa. Wird dieselbe nach beendeter Operation mit Salzsäure übersättigt, so krystallisirt alsbald das neue Product in feinen, röthlich gelb gefärbten Nadeln, welche meist zu sternförmigen Aggregaten vereinigt sind. Dieselben werden nach 12-stündigem Stehen in der Kälte filtrirt. Die Ausbeute betrug 80 pCt. des Trichlorpurins. Für die völlige Reinigung diente das Kaliumsalz. Um dasselbe zu bereiten, löst man in der für 1 Mol. berechneten Menge 1/2-Normal-Kalilauge unter Erwärmen, filtrirt von einem geringen Rückstand und kühlt auf 0° ab, wobei das Salz in feinen

¹⁾ Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 436.

²⁾ Bezüglich der Nomenclatur für die hier und in den vorhergehenden Abhandlungen (vergl. auch diese Berichte 30, 1839, 1846) beschriebenen Purinderivate verweise ich auf meinen früheren Vorschlag (diese Berichte 30, 557). Entsprechend den Beschlüssen des Genfer Congresses sind die Substituenten nach dem Atomgewicht der unmittelbar am Purinkern haftenden Elemente geordnet.

Nadeln ausfällt, sodass die Flüssigkeit zu einem dicken Brei geseht. Dasselbe wird scharf abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen, dann in warmem Wasser gelöst, die röthliche Flüssigkeit durch Kochen mit wenig Thierkohle entfärbt und das Filtrat mit Salzsäure übersättigt. Dann krystallisirt das Dichlorhypoxanthin in völlig farblosen, schönen Nadeln. Bei dieser Reinigung bleibt ungefähr die Hälfte des Dichlorhypoxanthins in der Mutterlauge des Kaliumsalzes. Dasselbe lässt sich aber durch Ansäuern grösstentheils daraus zurückgewinnen. Für die Analyse wurde das aus dem Kaliumsalz gewonnene farblose Präparat nochmals in heissem Alkohol gelöst, nach Zusatz von Wasser durch Verdampfen des Alkohols wieder abgetrennt und bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_2Cl_2ON_4$.

Procente: C 29.27, H 0.97, N 27.31, Cl 34.63.

Gef. » » 29.05, » 1.14, » 27.09, » 34.21.

Im Capillarrohr erhitzt färbt sich die Verbindung über 350° braun. In kochendem Wasser ist sie etwas schwerer löslich, als Hypoxanthin selbst. Sie verlangt davon ungefähr 100 Theile zur Lösung und krystallisirt dann daraus in der Kälte langsam in farblosen, hübschen Nadeln. Die Lösung reagirt sauer und zersetzt die Carbonate. Sehr viel leichter ist die Verbindung in heissem Alkohol löslich. Das in Wasser leicht lösliche Ammoniaksalz wird beim Einkochen sehr schwer zerlegt.

Das Baryumsalz krystallisirt aus der heissen Lösung in überschüssigem Barytwasser beim Erkalten in schönen, feinen, meist büschelförmig vereinigten Nadeln. Das Silbersalz fällt aus der ammoniakalischen Lösung durch Silbernitrat als farbloser, amorpher Niederschlag und ist in überschüssigem Ammoniak recht schwer löslich.

Warme Salzsäure löst die Verbindung ziemlich schwer, Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.4 dagegen ziemlich leicht. Beim Kochen mit letzterer wird sie allmählich oxydirt und die Lösung giebt dann beim Verdampfen auf dem Wasserbade die Murexidfärbung.

Hypoxanthin.

Für die Darstellung der Base kann die rohe Dichlorverbindung benutzt werden. Man übergiesst dieselbe mit der 10-fachen Menge Jodwasserstoffsäure (1.96 spec. Gewicht), wobei sie sich zusammenballt, fügt gepulvertes Jodphosphonium hinzu und schüttelt bei gewöhnlicher Temperatur, wobei die Reduction ungefähr $\frac{3}{4}$ —1 Stunde in Anspruch nimmt. Eventuell ist es nöthig, die zusammengeballte Masse durch Verreiben zu zerkleinern. Der grössere Theil der Substanz geht dabei in Lösung, während eine dunkle Jodverbindung übrig bleibt. Man erwärmt schliesslich bei Gegenwart von Jodphosphonium, bis auch diese verschwunden und eine farblose Flüssigkeit entstanden ist.

Beim Erkalten krystallisirt das Jodhydrat des Hypoxanthins, welches in kaltem concentrirtem Jodwasserstoff schwer löslich ist. Da aber doch ein Theil desselben in Lösung bleibt, so ist es bequemer, die ganze Flüssigkeit zur Trockne zu verdampfen, den Rückstand in warmem Wasser zu lösen und mit Ammoniak zu übersättigen. Hierbei fällt das Hypoxanthin schon zum grössten Theil aus. Man verdampft den Ueberschuss des Ammoniaks, lässt erkalten, filtrirt und krystallisirt den Rückstand aus heissem Wasser unter Zusatz von wenig Thierkohle.

Das so gewonnene, ganz farblose, krystallinische Pulver wurde für die Analyse bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_4N_4O$.

Procente: C 44.11, H 2.94, N 41.17.

Gef. " " 44.03, " 3.04, " 41.09.

Das synthetische Hypoxanthin scheidet sich aus der heissen wässrigen Lösung als farbloses krystallinisches Pulver ab. Es verlangte zur Lösung 69.5 Theile siedendes Wasser. Für die Ermittlung dieses Werthes war die fein gepulverte Substanz mit einer ungenügenden Menge ausgekochten Wassers in einem Kolben aus Resistenzglas $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückflusskühler gekocht. Strecker ¹⁾ giebt für die Löslichkeit des natürlichen Hypoxanthins in heissem Wasser 1 : 78 an. Auf die kleine Differenz lege ich keinen Werth, da kleine Verunreinigungen und auch die Ausführung der Operation bei den Löslichkeitsbestimmungen der Purinkörper sehr leicht solche Unterschiede zur Folge haben. Die Löslichkeit in kaltem Wasser wird von Strecker zu 1 : 300 angegeben. In diesem Punkte weichen meine Beobachtungen stark ab. Die Löslichkeit in Wasser von 19° fand ich 1 : 1415 und bei 23° 1 : 1370. In beiden Fällen war die Lösung hergestellt durch 5-stündiges kräftiges Schütteln von fein gepulvertem Hypoxanthin mit einer ungenügenden Menge reinen Wassers. Bei einem aus Adenin dargestellten Präparate, welches aber nicht ganz so rein war wie das synthetische, war bei 19° die Löslichkeit 1 : 1330. Es verdient bemerkt zu werden, dass Scherer ²⁾, der Entdecker des Hypoxanthins, die Löslichkeit in kaltem Wasser 1 : 1090 gefunden hat. Das würde mit dem von mir beobachteten Werthe leidlich übereinstimmen, aber Scherer hat andererseits die Löslichkeit in warmem Wasser 1 : 160, also viel zu gering gefunden. Ich bin nicht in der Lage, diese Differenzen erklären zu können. Sie verlieren aber auch ihre Bedeutung, da die nachfolgenden Versuche die Identität des künstlichen Hypoxanthins mit dem natürlichen Product ausser Zweifel stellen. Das synthetische Hypoxanthin giebt in ammoniakalischer Lösung mit Silbernitrat geradeso wie die natürliche Verbindung einen farblosen, amorphen Niederschlag.

¹⁾ Ann. d. Chem. 108, 131.

²⁾ Ann. d. Chem. 73, 331.

Seine schwefelsaure Lösung blieb nach Zusatz eines Tropfens Permanganat bei Zimmertemperatur länger, als eine halbe Stunde roth gefärbt und wurde erst ganz allmählich farblos. Das stimmt mit der Angabe von Kossel ¹⁾ überein, dass das natürliche Hypoxanthin durch vorsichtige Behandlung mit Permanganat gereinigt werden könne.

Kossel theilt ferner mit, dass das Hypoxanthin ähnlich dem Adenin nach der Reduction mit Zink und Salzsäure auf Zusatz von Natronlauge eine Rothfärbung zeige. Ich werde diese Erscheinung bei der Beschreibung des künstlichen Adenins unten näher schildern. Die Purpurfärbung zeigt sich hier bereits im Anfang der Reduction sehr schön. Bei dem künstlichen Hypoxanthin trat die gleiche Färbung ebenfalls schon in saurer Lösung, aber sehr viel schwächer als beim Adenin auf, und auch nach dem Uebersättigen mit Alkali war die Färbung lange nicht so intensiv wie beim Adenin.

Da mir die vorstehenden Beobachtungen für die sichere Identifizierung von künstlichem und natürlichem Hypoxanthin nicht ausreichend erschienen, so wurde noch die Ueberführung in das leichter erkennbare Dimethylhypoxanthin zu Hilfe gezogen. Ich habe aber den Versuch aus Bequemlichkeitsgründen mit dem Dichlorhypoxanthin ausgeführt, weil das Resultat ja die gleiche Beweiskraft hat.

Dimethyldichlorhypoxanthin.

2 g Dichlorhypoxanthin, welches durch das Kaliumsalz gereinigt war, wurden mit 19.8 ccm Normal-Kalilauge und 3 g Jodmethyl in geschlossenem Rohr während zwei Stunden bei 80° fortwährend mechanisch bewegt. Höhere Temperatur ist schädlich. Schon während der Operation schieden sich schöne Nadeln ab, und gegen Ende färbte sich die Lösung durch Jod schwach braun. Sie wurde nach dem Erkalten mit Natronlauge schwach übersättigt und filtrirt. Die Ausbeute an unlöslichem Product betrug 1.4 g. Dasselbe wurde aus siedendem Alkohol umkrystallisirt und für die Analyse bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_7Cl_2H_6N_4O$.

Procente: C 36.05, H 2.58, Cl 30.47.

Gef. » » 36.04, » 2.63, » 30.72.

Die ganz farblose, aus hübschen Nadeln bestehende Substanz zeigte keinen constanten Schmelzpunkt. Derselbe lag zwischen 240° und 250° und ging nach nochmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser auf 245—255° (corr. 252—263°). Da das Schmelzen ohne Zersetzung stattfindet, so liegt auch hier der Verdacht nahe, dass das Präparat nicht einheitlich, sondern ebenso wie das Methylierungsproduct des Trichlorpurins ein Gemisch von zwei Isomeren ist. Für

¹⁾ Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, 426.

den beabsichtigten Zweck ist das aber gleichgültig. Von siedendem Wasser verlangt das Präparat ungefähr 250 Theile zur Lösung. In heissem Alkohol ist es leichter löslich und noch leichter wird es von warmem Chloroform aufgenommen. In verdünnten Alkalien ist es nicht löslicher, als in Wasser.

Reduction des Dimethyldichlorhypoxanthins.

Schüttelt man die fein gepulverte Chlorverbindung mit der zehnfachen Menge rauchender Jodwasserstoffsäure und überschüssigem gepulvertem Jodphosphonium unter gleichzeitiger Kühlung mit kaltem Wasser, so vollzieht sich die Reduction bei Zimmertemperatur in etwa $\frac{1}{2}$ Stunde. Man verdampft dann die Lösung auf dem Wasserbade und später nach Zusatz von Wasser nochmals im Vacuum bei 50° , um den Jodwasserstoff möglichst zu entfernen. Dabei bleibt das Jodhydrat als hübsch krystallisirte Masse zurück. Ob das Product einheitlich ist, weiss ich ebenso wenig wie bei dem Ausgangsmaterial. Jedenfalls sind darin grosse Mengen des einen von Krüger isolirten Dimethylhypoxanthins enthalten. Zur Isolirung diente die charakteristische Verbindung mit Jodnatrium. Um dieselbe zu gewinnen, wurde die Lösung des Jodhydrats mit reiner Natronlauge neutralisirt und bis zur Krystallisation eingedampft. Nach dem Erkalten wurden die Krystalle abgesaugt und aus heissem 80-procentigem Alkohol umkrystallisirt. Das Salz zeigte genau die von Krüger angegebenen Eigenschaften. Die Bestimmung des Krystallwassers und des Natriums ergab:

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O \cdot NaJ + 3H_2O$.
 Procente: H_2O 14.67.
 Gef. » » 15.30.

Die trockne Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O \cdot NaJ$.
 Procente: Na 7.32.
 Gef. » » 7.47.

Für das aus der Jodnatriumverbindung in Freiheit gesetzte synthetische Dimethylhypoxanthin fand ich den bis jetzt unbekanntem Schmelzpunkt $244 - 246^{\circ}$ (corr. $251 - 253^{\circ}$). Es stimmte darin ebenso wie in den übrigen Eigenschaften mit der Base überein, welche ich aus der mir von Hrn. Krüger zur Verfügung gestellten Jodnatriumverbindung bereitet habe. Da das von Krüger bei seinen Arbeiten verwendete Hypoxanthin ausschliesslich aus Adenin gewonnen war, so habe ich endlich auch noch ein natürliches Hypoxanthin, welches von der Firma E. Merk in Darmstadt bezogen und aus Fleischextract dargestellt war, zum Vergleich herangezogen.

Dasselbe gab bei der Methylierung die gleichen Resultate, d. h. die Krüger'sche Jodnatriumverbindung und ferner daraus die bei 244—246° (corr. 251—253°) schmelzende Base.

Ich halte es deshalb für zweifellos, dass das natürliche Hypoxanthin, ferner das aus Adenin entstehende Product und endlich die von mir synthetisch bereitete Verbindung identisch sind.

Synthese des Xanthins.

Während die Wirkung des wässrigen Alkalis auf das Trichlorpurin bei 100° nur bis zum Dichlorhypoxanthin führt und selbst bei 130° nur langsam weiter geht, lassen sich durch Natriumaethylat in alkoholischer Lösung leicht zwei Halogene aus dem Trichlorpurin ablösen. Bei gewöhnlicher Temperatur entsteht hierdurch ein Monoaethoxydichlorpurin, welches durch Reduction mit Jodwasserstoff auch in Hypoxanthin verwandelt wird und deshalb die Aethoxygruppe gleichfalls in der Stellung 6 enthält. Durch Erhitzen mit überschüssigem Natriumaethylat auf 100° geht diese Verbindung dann in das 2.6-Diaethoxy-8-chlorpurin,



über. Letzteres kann auf zwei verschiedenen Wegen in Xanthin verwandelt werden: entweder direct durch Reduction mit Jodwasserstoff, wobei die beiden Aethyl und das Chlor gleichzeitig entfernt werden, oder durch Erwärmen mit starker Salzsäure. Dabei entsteht zuerst Chlorxanthin, welches nachträglich wiederum durch Jodwasserstoff in Xanthin verwandelt wird.

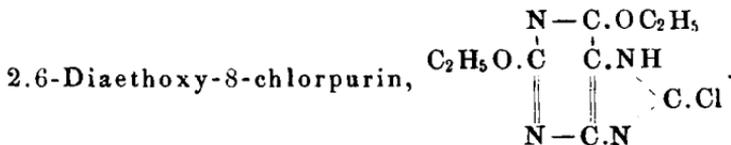
Für die Identificirung des künstlichen Xanthins mit der natürlichen Base schien mir gleichfalls der blosse Vergleich der physikalischen Eigenschaften und der üblichen Reactionen nicht genügend. Ich habe deshalb noch die Verwandlung in das viel leichter erkennbare Caffeïn hinzugefügt und für diesen Zweck das Chlorxanthin benutzt, bei welchem die Methylierung sich glatter vollzieht, als bei dem Xanthin selbst.

Schon vor 13 Jahren ist von Hrn. A. Gautier¹⁾ eine Synthese des Xanthins aus Blausäure angegeben worden, welche aber in der Geschichte dieser Base keine grosse Rolle gespielt hat, weil die

¹⁾ Bull. soc. chim. Paris 42, 142.

Das Aethoxydichlorpurin sintert gegen 190° und schmilzt vollständig bei $199-200^{\circ}$ (corr. $203-204^{\circ}$) unter Zersetzung. Es löst sich in heissem Alkohol und Aceton sehr leicht, in heissem Wasser dagegen sehr schwer. Aus heissem Benzol krystallisirt es beim Abkühlen in farblosen verfilzten Nadeln.

Durch Jodwasserstoff vom spec. Gew. 1.96 wird die Verbindung in Hypoxanthin verwandelt. Die Reduction wurde unter Zusatz von Jodphosphonium erst bei Zimmertemperatur, zuletzt auf dem Wasserbade ausgeführt und das Hypoxanthin in der früher beschriebenen Weise isolirt. Die Ausbeute war sehr gut. Das Product wurde noch durch die Bestimmung der Löslichkeit in heissem Wasser identificirt.



10 g Trichlorpurin werden mit einer concentrirten Lösung von 10 g Natrium in absolutem Alkohol im geschlossenen Gefäss 3 Stunden auf 100° erhitzt, wobei eine reichliche Abscheidung von Chlornatrium eintritt. Man verdampft dann den Alkohol grösstentheils auf dem Wasserbade, verdünnt den Rückstand mit Wasser und übersättigt die gelbe Lösung mit Essigsäure. Dabei scheidet sich eine voluminöse, aus feinen Nadeln bestehende Masse ab, welche nach dem Erkalten filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Die Ausbeute betrug ungefähr 80 pCt. vom Trichlorpurin. In der Mutterlauge ist in Folge des Alkoholgehaltes noch eine kleine Menge desselben Körpers enthalten. Das Rohproduct besteht zum allergrössten Theil aus dem 2.6-Diäthoxy-8-chlorpurin, enthält aber noch eine kleine Beimengung, deren Natur nicht festgestellt wurde, welche aber dadurch charakterisirt ist, dass sie bei der Behandlung mit Jodwasserstoff nicht Xanthin, sondern einen die ammoniakalische Silberlösung reducirenden Körper liefert. Die Reinigung des Diäthoxychlorpurins gelingt leicht durch einmaliges Umkrystallisiren aus etwa 16 Theilen siedendem Aceton. Beim Abkühlen auf 0° fällt die Verbindung zum grössten Theil in farblosen, feinen, verfilzten Nadeln aus, während der erwähnte Fremdkörper in der Mutterlauge bleibt. Die Ausbeute an reinem Präparat betrug 60 pCt. des Trichlorpurins. Für die Analyse wurde es bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_4\text{ClO}_2$.

Procente: C 44.53, H 4.55, N 23.09, Cl 14.64.

Gef. » » 44.71, » 4.67, » 23.33, » 14.40.

Die Substanz hat ebensowenig wie die Monoäthoxyverbindung einen scharfen Schmelzpunkt. Sie sintert bereits gegen 190° und

schmilzt gegen 205° (corr. 209°), aber unscharf und unter Gasentwicklung. In warmem Alkohol ist sie sehr leicht in Benzol dagegen schwer löslich. Von kochendem Wasser sind nach einer rohen Bestimmung etwa 1000 Theile erforderlich. In Alkalien, Ammoniak und Barytwasser ist sie leicht löslich.

Ueberführung des 2.6-Diaethoxy-8-chlorpurins in Xanthin.

Die Diäthoxyverbindung löst sich in der 10-fachen Gewichtsmenge farblosem Jodwasserstoff (spec. Gew. 1.96) bei Zimmertemperatur leicht auf und alsbald beginnt die Reduction. Man fügt einen Ueberschuss von fein gepulvertem Jodphosphonium zu und befördert die Wirkung desselben durch dauerndes Schütteln. Nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden ist bei kleineren Mengen die Reaction beendet und eine fast farblose Lösung entstanden. Dieselbe enthält wahrscheinlich das zunächst gebildete Diaethoxypurin. Da dasselbe aber durch die starke Säure auch schon in der Kälte langsam gespalten wird, so fällt bei Verarbeitung von grösseren Mengen schon während der Reduction das jodwasserstoffsäure Xanthin theilweise aus. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade vollzieht sich diese Verwandlung vollständig, und es entsteht ein dicker Krystallbrei desselben Salzes. Man verdampft, ohne zu filtriren, auf dem Wasserbade zur Trockne und zerlegt das zurückbleibende Jodhydrat durch Zusatz von Ammoniak. Wenn der Ueberschuss des letzteren verdampft ist, verdünnt man wieder mit Wasser und filtrirt das ausgeschiedene Xanthin. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Zur Reinigung wurde dasselbe in warmem verdünntem Ammoniak gelöst, durch Wegkochen des Ammoniaks wieder abgeschieden und für die Analyse bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_4N_4O_2$.

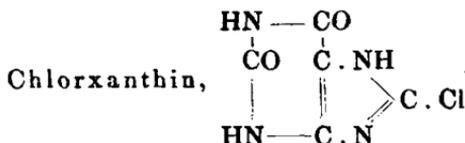
Procente: C 39.47, H 2.63, N 36.83.

Gef. » » 39.43, » 2.79, » 36.54.

Das synthetische Xanthin ist ein ganz farbloses krystallinisches Pulver, welches alle Reactionen der natürlichen Verbindung zeigte.

In ammoniakalischer Lösung gab es mit Silbernitrat einen farblosen amorphen Niederschlag, welcher sich beim kurzen Kochen nicht färbte. Mit Salpetersäure vom spec. Gew. 1.4 auf dem Wasserbade verdampft hinterliess es einen Rückstand, der durch Wasser gelb wurde, sich in Natronlauge mit stark gelbrother Farbe löste, welche beim Erhitzen in violetroth überging. Aus verdünnter heisser Salpetersäure schied sich beim Erkalten ein schön krystallisirtes Nitrat ab, welches dasselbe Aussehen wie Xanthinnitrat besass.

Mit Chlorwasser behandelt gab das künstliche Product sehr schön die Murexidreaction¹⁾.



Wird das gepulverte 2.6-Diaethoxy-8-chlorpurin mit der fünffachen Menge Salzsäure vom spec. Gewicht 1.19 auf dem Wasserbade erwärmt, so geht es erst völlig in Lösung, und nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung des sehr schwer löslichen 2.6-Dioxy-8-chlorpurins (Chlorxanthins). Die Zersetzung ist nach einer halben Stunde beendet. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wird das Product filtrirt und zur völligen Reinigung in das Ammoniaksalz verwandelt. Man löst zu dem Zweck in warmem, sehr verdünntem wässrigem Ammoniak. Beim Abkühlen krystallisirt das Salz entweder

¹⁾ Der Nachweis des Xanthins durch Umwandlung in Murexid mit Chlorwasser und Salpetersäure wird in den Lehrbüchern noch immer als Weidel's Reaction bezeichnet, obschon Weidel dieselbe nur für Hypoxanthin angegeben hat (1871, Ann. d. Chem. 158, 365). Diese Base giebt aber im reinen Zustand nach der Beobachtung von Kossel (1882, Zeitschrift für physiologische Chemie 6, 426) die Reaction nicht, dagegen ist sie, wie Kossel bei dieser Gelegenheit hinzufügt, für das Xanthin zutreffend. Kossel hat nicht den Anspruch erhoben, dass die Probe neu sei. In der That ist dieselbe schon im Jahre 1849 beim Caffein von Rochleder beobachtet, mit dem kleinen Unterschiede, dass er die gänzlich überflüssige Salpetersäure wegließ und die Verwandlung der Base durch Chlor oder Salzsäure und chloresaures Kalium oder Königswasser bewerkstelligte. Aber auch Rochleder fusste schon auf einer älteren Beobachtung von Stenhouse, welcher durch Einwirkung von Salpetersäure auf Caffein unter gewissen Bedingungen eine zur Murexidfärbung befähigte Substanz erhalten hatte. Nachdem ich daun die Homologie von Xanthin und Caffein nachgewiesen hatte (diese Berichte 15, 453), lag es nahe, die Rochleder'sche Caffein-Probe auch auf das Xanthin zu übertragen. Ich habe das gethan, indem ich zeigte, dass das Xanthin durch Chlor in Alloxan verwandelt wird und gleichzeitig mit Kossel die Verwandlung in Murexid als charakteristische Reaction des Xanthins angab. (1882, Ann. Chem. 215, 310.) Die Probe wird am bequemsten in der von mir angegebenen Weise, Kochen einer kleinen Menge des fein gepulverten Xanthins mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und wenig Kaliumchlorat, dann vorsichtiges Verdampfen der Flüssigkeit auf Platinblech und Befeuchten des Rückstandes mit Ammoniaklösung bewerkstelligt. Selbstverständlich lässt sich das Xanthin so nicht von den zahlreichen anderen Purinkörpern unterscheiden, welche die gleiche Reaction zeigen. Ich habe bei meinen Versuchen in der Purinreihe keine Erscheinung so regelmässig verfolgt, als gerade diese Fähigkeit der Murexidbildung, weil sie häufig eine scharfe Unterscheidung zwischen isomeren oder sonst sehr ähnlichen Substanzen gestattet.

in kleinen, zu kugeligen Aggregaten vereinigten Formen oder bei langsamem Abkühlen in kleinen, hübsch ausgebildeten, scheinbar rechtwinkligen Tafeln. Es lässt sich aus warmem, sehr verdünntem Ammoniak leicht umkrystallisiren und löst sich auch in reinem heissem Wasser. Säuren fällen daraus das Chlorxanthin als farbloses, körniges, undeutlich krystallinisches Pulver, welches für die Analyse bei 100° getrocknet wurde.

Analyse: Ber. für $C_5H_3ClN_4O_2$.

Procente: C 32.17, H 1.61, Cl 19.03.

Gef. » » 32.21, » 1.82, » 18.43.

Das Chlorxanthin verkohlt beim Erhitzen, ohne zu schmelzen. In heissem Wasser, Alkohol und Eisessig ist es sehr schwer löslich. Aus der wässrigen Lösung scheidet es sich langsam als undeutlich krystallinisches Pulver ab, welches unter dem Mikroskop als kugelige oder knollige Aggregate erscheint. In concentrirter Schwefelsäure ist es ziemlich leicht löslich und wird daraus durch Wasser wieder gefällt. Kochende starke Salzsäure löst es recht schwer, und nach dem Erkalten scheiden sich daraus langsam recht hübsche, spießförmig oder keulenartig aussehende Krystalle ab, welche meist zu Drusen vereinigt sind (wahrscheinlich Hydrochlorat). Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich. Die Kaliumverbindung krystallisirt aus überschüssiger Kalilauge in äusserst feinen, biegsamen Nadeln, welche meist kugelförmig verwachsen sind. Viel schwerer löslich ist das zuvor erwähnte Ammoniumsalz. In der ammoniakalischen Lösung erzeugt Silbernitrat einen farblosen, amorphen Niederschlag. Hat man einen Ueberschuss von Silberlösung für die Fällung angewandt, so schwärzt sich derselbe beim Kochen. Von Salzsäure und chloresurem Kalium wird das Chlorxanthin rasch gelöst, und die Flüssigkeit giebt beim Verdampfen sehr stark die Murexidreaction, enthält mithin zweifellos Alloxan. Durch concentrirte Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium wird das Chlorxanthin in der Wärme zu Xanthin reducirt.

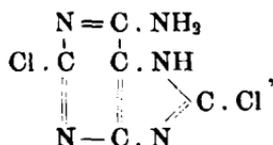
Verwandlung des Chlorxanthins in Chlorcaffein.

Dieselbe gelingt verhältnissmässig leicht in alkalischer Lösung mit Jodmethyl. 2 g Chlorxanthin wurden in 32.5 ccm Normal-Kalilauge (3 Mol.) gelöst und nach Zusatz von 5 g Jodmethyl im geschlossenen Rohr 2 Stunden bei 80° geschüttelt. Während der Operation schied sich das Chlorcaffein in Nadeln aus. Die Flüssigkeit reagierte zum Schluss schwach sauer. Nach dem Erkalten wurde das Product filtrirt und mit kalter, ganz verdünnter Natronlauge ausgelaugt, wobei eine kleine Menge eines Productes entfernt wird, welches beim Ansäuern wieder ausfällt, aus heissem Wasser in feinen Nadeln kry-

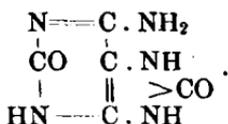
stallisirt und gegen 300° ohne Gasentwicklung schmilzt. Seine Menge reichte nicht für die Analyse aus. Die Ausbeute an so gereinigtem Chlorcaffein betrug 1.2 g. Dasselbe besass nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser den richtigen Schmelzpunkt. Zur völligen Identificirung wurde es einerseits in Aethoxy- und Hydroxy-Caffein, andererseits durch Reduction in Caffein übergeführt, welche alle drei den richtigen Schmelzpunkt hatten.

Synthese des Adenins.

Starkes wässriges Ammoniak wirkt unter denselben Bedingungen wie Alkali auf das Trichlorpurin. Auch hier wird das in Stellung 6 befindliche Halogen abgelöst, aber nicht durch Sauerstoff, sondern durch Amid ersetzt. Das Product ist also ein 6-Amino-2.8-dichlorpurin,



welches wegen seiner Beziehungen zum Adenin auch Dichloradenin genannt werden kann. Aus dieser Chlorverbindung lässt sich das Halogen in mannigfacher Art ablösen. Durch Reduction mit Jodwasserstoff entsteht daraus ganz glatt das mit dem natürlichen Adenin identische 6-Aminopurin. Beim Erwärmen mit rauchender Salzsäure auf 120° verliert das 6-Amino-2.8-dichlorpurin ebenfalls sein gesamtes Halogen, tauscht dafür aber Hydroxyl ein und es entsteht das 6-Amino-2.8-dioxypurin,

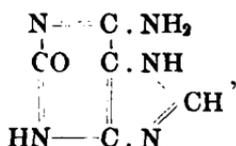


Diese Verbindung ist isomer mit dem früher beschriebenen 2-Amino-6.8-dioxypurin¹⁾ und ihre Kenntniss ist, wie ich später auseinander setzen werde, für die Beurtheilung der Constitution des Adenins sehr werthvoll gewesen.

Bei blossem Kochen mit Salzsäure verliert das 6-Aminodichlorpurin nur ein Chloratom, und noch leichter erreicht man den gleichen Zweck durch Erhitzen mit Natriumäthylat. In letzterem Falle ent-

¹⁾ Diese Berichte 80, 570.

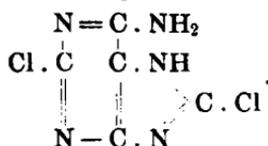
steht das 6-Amino-2-äthoxy-8-chlorpurin, welches durch Jodwasserstoff in 8-Amino-2-oxypurin,



verwandelt wird. Diese Base ist isomer mit dem Guanin.

Endlich habe ich noch die Methylierung des Dichloradenins untersucht und festgestellt, dass dieselbe im Wesentlichen ebenso verläuft wie beim Adenin und als Hauptproduct das 9-Methylderivat liefert.

6-Amino-2.8-dichlorpurin (Dichloradenin),



Das reine getrocknete Trichlorpurin wird mit der 10-fachen Menge wässrigen Ammoniaks, welches bei Zimmertemperatur gesättigt ist, im geschlossenen Gefäss 6 Stunden auf 100° erhitzt. Zunächst geht die Verbindung als Ammoniaksalz in Lösung und wird dann fast quantitativ in die Aminoverbindung verwandelt. Lässt man die Lösung erkalten und längere Zeit stehen, so scheidet sich das Ammoniumsalz der letzteren theilweise in schönen, farblosen Prismen ab. Zur Isolirung des Aminodichlorpurins ist es aber zweckmässiger, die ammoniakalische Lösung direct auf dem Wasserbade zur Trockne zu verdampfen. Dabei wird das Ammoniaksalz zerlegt, und das Aminodichlorpurin fällt schon während der Operation krystallinisch aus. Der trockne Rückstand wird mit warmem Wasser behandelt, um das Chlorammonium zu entfernen und die schwer lösliche Aminoverbindung abfiltrirt. Die Ausbeute beträgt etwa 95 pCt. der Theorie.

Zur völligen Reinigung wird das Product in ungefähr 200 Theilen siedendem Alkohol gelöst und die etwas eingedampfte Flüssigkeit abgekühlt. Dabei scheiden sich mikroskopisch kleine, meist sternförmig vereinigte Nadeln ab, welche für die Analyse bei 130° getrocknet wurden.

Analyse: Ber. für C₅H₃N₅Cl₂.

Procente: C 29.41, H 1.47, N 34.31, Cl 34.81.

Gef. » » 29.51, » 1.57, » 34.16, » 34.86.

Die Verbindung hat keinen Schmelzpunkt. Im Capillarrohr färbt sie sich über 300° allmählich braun. Von heissem Wasser verlangt sie mehr, als 2000 Theile zur Lösung und krystallisirt daraus beim Erkalten sehr bald in mikroskopisch kleinen, meist sternförmig ver-

einigten Nadeln. Von heissem Alkohol sind ungefähr 200 Theile erforderlich und in heissem Aceton ist sie noch schwerer löslich. Die Basicität ist nur gering. In Folge dessen wird sie von sehr verdünnten Mineralsäuren nur schwierig aufgenommen. In reichlicher Menge aber löst sie sich in heisser 15-procentiger Salzsäure oder 25-procentiger Salpetersäure resp. Schwefelsäure. Hat man nur kurze Zeit gekocht, so scheiden sich beim Erkalten die betreffenden Salze meist in Nadeln ab. Am schönsten ist von ihnen das Nitrat, welches in der Regel aus feinen Nadeln gebildete Sterne oder Büschel zeigt. Beim längeren Kochen mit den verdünnten Säuren tritt dagegen Zersetzung ein, welche später genauer beschrieben wird.

Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.4 zerstört die Verbindung beim Kochen ziemlich rasch.

Die Alkalisalze sind in Wasser leicht, in starker Lauge aber schwer löslich. Die Kaliumverbindung krystallisirt aus warmer Lauge in äusserst feinen, biegsamen, die Natriumverbindung in etwas stärkeren farblosen Nadeln. Das schon erwähnte Ammoniaksalz wird beim Einkochen der wässrigen Lösung zerlegt.

In warmem Barytwasser löst sich die Base ebenfalls leicht. Versetzt man die warme ammoniakalische Lösung mit einer ebenfalls ammoniakalischen Lösung eines Zinksalzes, so fällt bald eine krystallinische Zinkverbindung aus. Silbernitrat erzeugt in der ammoniakalischen Lösung einen farblosen, amorphen und in der Hitze beständigen Niederschlag, welcher in überschüssigem Ammoniak schwer löslich ist. Aus der warmen salpetersauren Lösung wird durch Silbernitrat eine körnige, undeutlich krystallinische Masse gefällt. Dieselbe löst sich in heisser stärkerer Salpetersäure wieder auf, aber in Folge einer partiellen Zerstörung der Base erfolgt in dieser Flüssigkeit bald die Abscheidung von Chlorsilber.

Verwandlung des 6-Amino-2.8-dichlorpurins in Adenin.

Trägt man das gepulverte Aminodichlorpurin in die 10-fache Menge Jodwasserstoff (spec. Gewicht 1.96) ein, so erwärmt sich die Masse gelinde, es geht ein erheblicher Theil der Aminoverbindung in Lösung, und die alsbald eintretende Reaction giebt sich durch starke Bräunung der Flüssigkeit kund. Man fügt deshalb gepulvertes Jodphosphonium in Ueberschuss zu und schüttelt das Gemisch 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Dann ist die Reduction zum allergrössten Theil beendet und das jodwasserstoffsäure Adenin zumeist als schwach gefärbte Krystallmasse ausgeschieden. Man erhitzt jetzt zum Kochen, bis eine klare und fast farblose Lösung entsteht; sollte dabei noch Jodabscheidung stattfinden, so fehlt es an Jodphosphonium. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich grosse farblose Prismen ab, welche auf Glaswolle filtrirt und mit wenig starker Jodwasserstoffsäure

gewaschen werden. Dieselben lassen sich im Vacuum über Natronkalk trocknen und sind wahrscheinlich eine Verbindung von 1 Mol. Adenin mit 2 Mol. Jodwasserstoff. Durch Wasser werden sie sofort trübe und geben eine stark saure Lösung. Auch die Ausbeute spricht für diese Formel, denn sie betrug 170 pCt. des angewandten Aminodichlorpurins oder für die Formel $C_5H_5N_5 \cdot 2HJ$ 88 pCt. der Theorie. Beim Verdampfen der jodwasserstoffsäuren Mutterlauge erhält man noch eine zweite Krystallisation des Adeninjodhydrats, sodass die Gesamtausbeute fast theoretisch ist.

Aus der warmen, concentrirten, wässrigen Lösung des Salzes wird durch Ammoniak die Base sofort als farblose krystallinische Masse gefällt. Den Rest gewinnt man durch Verdampfen der Mutterlauge und Auslaugen des Rückstandes mit kaltem Wasser. Zur Analyse wurde dieselbe einmal aus Wasser umkrystallisirt und bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_5N_5$.

Procente: C 44.44, H 3.71.

Gef. » » 44.45, » 3.92.

Das Sulfat besass die von Kossel angegebene Zusammensetzung $(C_5H_5N_5)_2H_2SO_4 + 2H_2O$.

0.4184 g lufttrocknes Salz verloren bei 120° 0.0372 g H_2O .

Analyse: Ber. für $(C_5H_5N_5)_2H_2SO_4 + 2H_2O$.

Procente: H_2O 8.94.

Gef. » » 8.89.

0.2182 g getrocknetes Salz gaben 0.1376 g $BaSO_4$.

Analyse: Ber. für $(C_5H_5N_5)_2H_2SO_4$.

Procente: H_2SO_4 26.62.

Gef. » » 26.52.

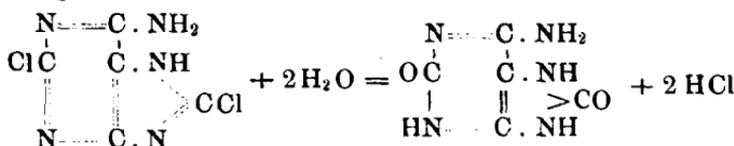
Die bei 18° durch mehrstündiges heftiges Schütteln des fein gepulverten Salzes mit einer ungenügenden Menge Wasser hergestellte Lösung enthielt 1 Theil trocknes Salz in 156 Theilen Wasser, während Kossel die Löslichkeit bei Zimmertemperatur 1 : 153 angibt. Obschon diese Daten schon für die Identificirung genügen würden, habe ich doch noch das synthetische Adenin mit einer Probe der natürlichen Base, welche ich der Güte des Hrn. Kossel verdanke, verglichen und keinen Unterschied gefunden. Aus der concentrirten wässrigen Lösung schieden sich beide Präparate beim Abkühlen in den schon von Krüger¹⁾ beobachteten, mikroskopischen, vierseitigen Pyramiden ab, welche wasserfrei waren. (Das synthetische Product verlor bei 130° nur 1.8, das natürliche 1.2 pCt. an Gewicht.) Als ferner die Sulfate in der hundertfachen Menge Salzsäure vom spec. Gewicht 1.07 gelöst und mit überschüssigem, fein gekörntem Zink auf dem Wasserbade erhitzt wurden, trat nach einiger Zeit eine schöne Purpurfärbung auf, welche später

¹⁾ Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 164.

wieder verschwand. Die farblose Lösung gab dann nach dem Verdünnen mit Wasser und Uebersättigen mit Natronlauge langsam die von Kossel¹⁾ als charakteristisch angeführte Rothfärbung, welche nachher in braunroth überging. Endlich verhielten sich beide Präparate völlig gleich beim Erhitzen. Kossel giebt an, dass das Adenin bei 278° nicht schmelze und sich bei höherer Temperatur sublimiren lasse. Erhitzt man aber rasch im Capillarrohr im Paraffinbade, so tritt zwischen 360° und 365° eine plötzliche Schmelzung und starke Gasentwicklung ein, nachdem vorher eine ganz leichte Bräunung stattgefunden hat.

Verhalten des Aminodichlorpurins gegen Säuren und Alkalien.

Beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 125° verliert das Aminodichlorpurin alles Halogen und verwandelt sich nach der Gleichung



in 6-Amino-2.8-dioxy-purin.

Bei gemässiger Einwirkung der Salzsäure wird dagegen nur ein Chloratom gegen Sauerstoff ausgetauscht. Das findet statt beim einstündigen Erhitzen des Aminodichlorpurins mit der zwanzigfachen Menge 36-procentiger Salzsäure auf 100° oder noch besser beim $\frac{3}{4}$ -stündigen Kochen mit der zwanzigfachen Menge 20-procentiger Salzsäure am Rückflusskühler. Im letzteren Falle entsteht schon nach etwa einer halben Stunde eine klare Lösung, und beim späteren Verdampfen derselben auf dem Wasserbade bleibt ein krystallinischer Rückstand, aus welchem man die neue Verbindung durch heisse, etwa 2-procentige Salzsäure auslaugen kann. Die Substanz wurde nicht in reinem Zustand isolirt; da sie aber bei der Reduction mit Jodwasserstoff das unten beschriebene 6-Amino-2-oxy-purin giebt, so ist sie zweifellos der Hauptmenge nach 6-Amino-2-oxy-8-chlorpurin. Viel schwerer wird das Aminodichlorpurin von wässrigen Alkalien angegriffen. Es löst sich darin, verändert sich aber beim Erwärmen auf dem Wasserbad nur ausserordentlich langsam. Erst beim 1 $\frac{1}{2}$ stündigen Erhitzen mit 33-procentiger Kalilauge auf 130°, wobei das zunächst auskrystallisirte Kaliumsalz völlig wieder in Lösung geht, war eine vollständige Zersetzung eingetreten, und beim Ausfällen der alkalischen Lösung mit Essigsäure resultirte ein Product, welches mit

¹⁾ Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 252.

Ammoniak vom spec. Gewicht 0.93 unter weiterem Erwärmen völlig gelöst. Nachdem die schwachgelbe Flüssigkeit mit Thierkohle entfärbt ist, wird sie zur Entfernung des Ammoniaks eingekocht. Dabei scheidet sich das Aminodioxypurin als farbloses, krystallinisches Pulver ab. Die Ausbeute betrug 2.1 g oder 60 pCt. der Theorie. Für die Analyse wurde das Product bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_5N_3O_2$.

	Procente:	C	35.9,	H	3.0,	N	41.9.
Gef.	»	I.	» 35.6,	»	3.1,	»	41.6.
		II.	» 35.7,	»	3.14.		

Für Analyse II diente ein Product, welches aus 6-Amino-2.8-dichlorpurin erhalten war.

Das Aminodioxypurin bleibt beim Erhitzen bis 360° fast unverändert und verkohlt bei höherer Temperatur, ohne zu schmelzen. In heissem Wasser ist es sehr schwer löslich. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt es beim Einkochen manchmal in mikroskopisch kleinen, vierseitigen Blättchen aus.

Es löst sich in verdünnten Alkalien ziemlich leicht und wird daraus durch Mineralsäuren gefällt, aber dieses Product enthält, selbst wenn es in der Hitze und mit überschüssiger Säure bereitet ist, in der Regel eine nicht unbedeutliche Menge von Alkali. Aus diesem Grunde ist es rathsam, bei der Reinigung der Substanz die Anwendung von Alkalien als Lösungsmittel zu vermeiden.

In Wasser fast unlöslich ist das Baryumsalz. Dasselbe entsteht, wenn man die feingepulverte Substanz mit überschüssigem Barytwasser erwärmt, ohne dass dabei eine völlige Lösung eintritt. Es bildet sehr feine, farblose Nadeln. Versetzt man die ammoniakalische Lösung des Aminodioxypurins mit Silbernitrat, so entsteht ein amorpher Niederschlag, der beim Erwärmen schwarz wird.

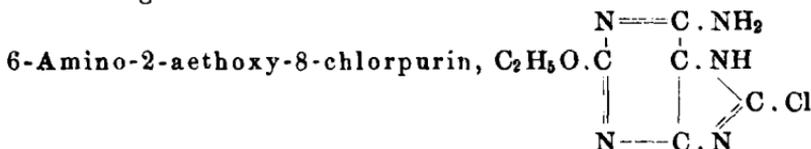
Beim längeren Kochen mit starkem Alkali wird das Aminodioxypurin unter Entwicklung von Ammoniak zersetzt.

In starker Salzsäure löst sich die Verbindung zumal in der Wärme ziemlich leicht, und aus der concentrirten Lösung scheidet sich das oben schon erwähnte Hydrochlorat beim Erkalten ab. Von reinem Wasser wird das Salz zerlegt, in Folge dessen bewirkt Wasser auch in der salzsauren Lösung eine partielle Fällung. Nichtsdestoweniger wird das Aminodioxypurin von heisser, stark verdünnter Salzsäure in erheblicher Menge aufgenommen, lässt sich daraus aber durch Neutralisation mit Ammoniak ziemlich vollständig fällen.

Recht schwer löslich ist das Sulfat. Infolgedessen wird die Verbindung auch von heisser verdünnter Schwefelsäure ziemlich schwer aufgenommen, und beim Erkalten fällt das Salz in farblosen, undeutlichen Krystallen aus.

Von starker Salpetersäure wird die Verbindung in der Wärme rasch zerstört.

Das vorliegende Aminodioxypurin unterscheidet sich von dem früher beschriebenen, isomeren 2-Amino-6.8-dioxypurin¹⁾ einerseits durch die viel grössere Löslichkeit in warmem Ammoniak, wovon es unter gleichen Bedingungen kaum $\frac{1}{5}$ der für jenes nöthigen Menge verlangt, andererseits durch das Verhalten gegen Chlor und Wasser. Sie wird nämlich unter den bei der isomeren Verbindung genauer beschriebenen Bedingungen von Salzsäure und Natriumchlorat sehr rasch gelöst und zersetzt, liefert dabei aber keine nachweisbare Menge von Guanidin.



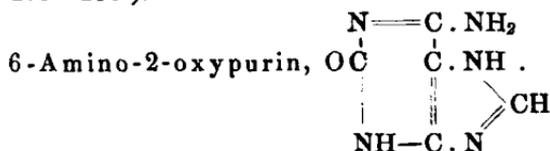
1 Theil 6-Amino-2.8-dichlorpurin wird mit 20 Theilen absolutem Alkohol, in welchem 1 Theil Natrium aufgelöst ist, erwärmt und die rasch entstehende, klare Lösung im geschlossenen Rohr 3 Stunden auf 130° erhitzt, wobei eine reichliche Abscheidung von Chlornatrium erfolgt. Man verdampft den Alkohol, verdünnt mit Wasser und übersättigt mit Essigsäure. Dabei fällt die Aethoxyverbindung als flockige, schwach gelb gefärbte Masse aus, welche filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Die Ausbeute beträgt etwa 85 pCt. des angewandten Materials. Zur Reinigung wurde das Product in der 75-fachen Gewichtsmenge heissen Alkohols gelöst. Beim Erkalten schieden sich kleine farblose Nadeln ab, welche meist zu kugel- oder fächerförmigen Aggregaten vereinigt waren und welche für die Analyse bei 120° getrocknet wurden.

Analyse: Ber. für $C_7H_5N_5ClO$.

Procente: C 39.34, H 3.75, N 32.78, Cl 16.62.

Gef. » » 39.60, » 3.88, » 32.86, » 16.35.

Das Aminoäthoxychlorpurin hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Im Capillarrohr färbt es sich über 250° und sintert zwischen 265° und 270° (corr. $275-280^\circ$).



Die Base entsteht sehr leicht aus der vorhergehenden Verbindung durch Behandlung mit Jodwasserstoff, wobei zu gleicher Zeit das Aethyl abgespalten und das Chlor durch Wasserstoff ersetzt wird.

¹⁾ Diese Berichte 30, 570.

Zur Ausführung der Reaction wird die Aethoxyverbindung mit der 10-fachen Menge farbloser Jodwasserstoffsäure (vom spec. Gewicht 1.96) übergossen, ein Ueberschuss von gepulvertem Jodphosphonium zugefügt und in gelinder Wärme (30—40°) fleissig geschüttelt. Die Reaction geht rasch von statten, und die Aethoxyverbindung wird dabei völlig gelöst. Zum Schluss erwärmt man zum Sieden, um die Aethylverbindung völlig zu zerlegen und verdampft dann die Flüssigkeit, welche beim Erkalten krystallisirt, ohne Filtration der Krystalle auf dem Wasserbade zur Trockne. Löst man den schwach gefärbten Rückstand in wenig heissem Wasser, so scheidet sich beim Abkühlen das Jodhydrat des Aminoxyapurins in schönen, farblosen Prismen ab. Aus der heissen, wässrigen Lösung dieser Krystalle fällt Ammoniak die Base sofort als amorphe, farblose Masse. Zur völligen Reinigung diente das schön krystallisirende und schwer lösliche Sulfat. Um dasselbe zu erhalten, löst man die mit Wasser sorgfältig gewaschene Base ungefähr in der 70-fachen Menge kochender 10-procentiger Schwefelsäure. Beim Erkalten krystallisirt das Salz in hübschen, glänzenden, schief abgeschnittenen Prismen. Die Ausbeute an der reinen Verbindung beträgt, trotz der complicirten Reinigung, ungefähr 50 pCt. der Theorie.

Die aus dem reinen Sulfat durch Auflösen in warmer verdünnter Salzsäure und Fällen mit Ammoniak als farbloser, nicht deutlich krystallisirender Niederschlag erhaltene Base wurde für die Analyse bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_5H_5N_5O$.

Procente: C 39.73, H 3.31, N 46.35.

Gef. » » 39.53, » 3.47, » 46.10.

Beim Erhitzen verkohlt die Base, ohne zu schmelzen. In heissem Wasser ist sie ausserordentlich schwer und in Alkohol fast unlöslich. Von heissem, verdünntem, wässrigem Ammoniak wird sie in viel grösserer Menge gelöst. Silbernitrat erzeugt in dieser Lösung einen farblosen, amorphen Niederschlag, welcher auch beim Kochen unverändert bleibt, falls kein Ueberschuss von Silbernitrat zugegen ist. Im entgegengesetzten Falle färbt sich der Niederschlag beim Kochen erst gelb und dann allmählich dunkel, aber viel langsamer und auch lange nicht so stark, als bei dem isomeren 6-Amino-8-oxypurin. Von den Salzen der Base ist am schönsten das zuvor schon erwähnte Sulfat. Nach der Analyse enthält dasselbe 1 Mol. Krystallwasser, einerlei ob es im Exsiccator oder bei 120° getrocknet ist.

Analyse: Ber. für $(C_5H_5N_5O)_2H_2SO_4 + H_2O$.

Procente: H_2SO_4 23.45, C 28.71, H 3.35.

Gef. » » 23.60, 23.75, » 28.72, 28.65, » 3.61, 3.47.

Das Krystallwasser ist aber so fest gebunden, dass mir seine directe Bestimmung nicht gelang. Von reinem, heissem Wasser wird

das Sulfat grösstentheils unter Abscheidung der Base zerlegt. In heisser, rauchender Salzsäure löst sich das 6-Amino-2-oxypurin ziemlich leicht. Schwerer wird es von verdünnter Salzsäure aufgenommen, und beim Erkalten krystallisiren dann kleine Nadeln oder Prismen, welche häufig sternförmig vereinigt sind. Warme Salpetersäure löst um so schwieriger, je verdünnter sie ist. In der Säure vom spec. Gewicht 1.2 ist z. B. die Base schon recht schwer löslich, und beim Erkalten fällt daraus alsbald ein feines mikrokrystallinisches Pulver. Die geringe Löslichkeit der Salze erschwert das Studium der Verwandlungen. Darum ist es mir bisher nicht gelungen, die zu erwartende Bildung von Xanthin aus dem 6-Amino-2-oxypurin durch salpetrige Säure festzustellen.

Von dem isomeren 6-Amino-8-oxypurin unterscheidet sich die vorliegende Base durch die viel geringere Löslichkeit in Wasser, die ebenfalls geringere Löslichkeit ihrer Salze, sowie die grössere Beständigkeit der Silberverbindung.

Mit dem Guanin zeigt das 6-Amino-2-oxypurin so grosse Aehnlichkeit, dass es bei oberflächlicher Betrachtung leicht damit verwechselt wird. Zur Unterscheidung kann einerseits das Sulfat dienen, welches nur 1 Mol. Krystallwasser enthält und auch dieses bei 120° nicht verliert. Noch entscheidender ist die Zersetzung durch Chlorwasser, welche zugleich in unzweideutiger Weise die Structurverschiedenheit beider Basen beweist. Das 6-Amino-2-oxypurin liefert nämlich hierbei keine nachweisbare Menge von Guanidin, wie folgender Versuch zeigt. 0.5 g der fein gepulverten Base wurden mit 10 ccm Salzsäure vom spec. Gewicht 1.10 übergossen und in die Mischung im Laufe von 1½ Stunden 0.25 g Natriumchlorat bei Zimmertemperatur eingetragen. Durch starkes Schütteln gelang es so, die Base ganz in Lösung zu bringen. Die noch freies Chlor enthaltende Flüssigkeit blieb noch einige Stunden stehen und wurde dann im Vacuum verdampft. Der Rückstand, in wenig Wasser gelöst und mit Natronlauge genau neutralisirt, gab mit 1/10-Normallösung von Natriumpikrat zunächst keinen Niederschlag und erst nach kurzer Zeit gelbe Krystalle, welche aber nur Ammoniumpikrat waren. Guanidin war also nicht aufzufinden.

Da das 6-Amino-2-oxypurin nach seiner Constitution auch Oxydationsproduct des Adenins aufzufassen ist, so halte ich es nicht für unwahrscheinlich, dass man dasselbe als Product des thierischen Organismus finden wird. Ja es scheint mir sogar möglich, dass es schon hier und da isolirt, aber für Guanin angesehen worden ist. Ich muss es deshalb für nothwendig erklären, in Zukunft das Guanin bei physiologisch-chemischen Arbeiten durch die Analyse des Sulfats, insbesondere durch die Bestimmung seines Krystallwassergehaltes nachzuweisen.

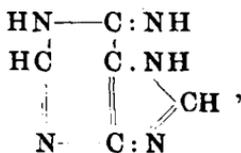
Structur des Adenins.

Nachdem ich für das Adenin schon längere Zeit wegen der bequemen Darstellung der experimentellen Resultate die Formel des 6-Aminopurins gebraucht habe, scheint es mir jetzt an der Zeit zu sein, die thatsächlichen Gründe zusammen zu stellen, welche die Annahme derselben rechtfertigen. In erster Linie steht hier das Verhältniss des Adenins zu dem 6-Aminodioxypurin. Beide enthalten die Aminogruppen in derselben Stellung, denn sie sind durch das Dichloradenin mit einander verknüpft. Für das erwähnte Aminodioxypurin lässt sich nun die Stellung der Aminogruppe in folgender Art feststellen. Die Verbindung entsteht auch aus dem 8-Oxy-2.6-dichlorpurin, mithin ist die Stellung 8 für die Aminogruppe ausgeschlossen. Das vorliegende Aminodioxypurin ist aber ferner total verschieden von der isomeren Verbindung, welche einerseits aus dem Bromguanin, andererseits aus der Aminopseudoharnsäure gewonnen wurde und welche unzweifelhaft die Aminogruppe in der Stellung 2 enthält¹⁾. Endlich liefert das 6-Aminodioxypurin bei der Oxydation mit Chlor kein Guanidin.

Ein weiterer Grund für die Formel des Adenins ergibt sich aus der gleich zu beschreibenden Synthese des Guanins. Letzteres entsteht, wenn man Dichlorhypoxanthin erst durch Ammoniak in Aminooxychlorpurin verwandelt und dann reducirt. Da im Hypoxanthin bezw. Dichlorhypoxanthin der Sauerstoff dieselbe Stellung hat, wie das Amid im Adenin, so folgt aus dem Obigen ohne weiteres, dass Adenin und Guanin das Amid in verschiedener Stellung enthalten müssen.

Wenn ich noch hinzufüge, dass auch alle sonstigen Beobachtungen in der Purinreihe mit diesem Schluss übereinstimmen, so wird man die von mir angenommene Formel des Adenins, soweit die Stellung des Amids in Betracht kommt, als genügend begründet ansehen dürfen.

Schwieriger ist die Frage zu entscheiden, ob die bisher benutzte Formel des Adenins die Structur des Purinkerns richtig darstellt. Die Gründe, warum ich die Aminoformel der tautomeren Iminoform,

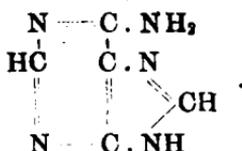


vorziehe, habe ich früher angegeben²⁾.

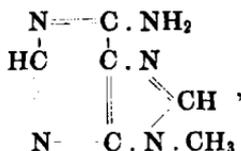
¹⁾ Diese Berichte 30, 750.

²⁾ Diese Berichte 30, 556.

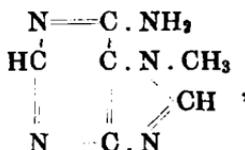
Grössere Berechtigung hat aber die zweite tautomere Form:



Der Verlauf der Methylierung sowohl bei der Base selbst wie bei ihrem Chlorderivat würde sogar mehr für diese sprechen, denn als Hauptproduct entsteht dabei das 9-Methyladenin,



während die gleichzeitige Bildung des isomeren 7-Methylderivats bisher nicht sicher festgestellt ist. Hieraus aber den Schluss ziehen zu wollen, dass die letztere Formel des Adenins allein berechtigt sei, scheint mir nicht zulässig zu sein, da bekanntlich der Verlauf der Methylierung für die Entscheidung solcher Fragen zu unsicher ist. Auch will ich hier erwähnen, dass es mir auf anderem Wege gelungen ist, das 7-Methyladenin,



darzustellen. Die Wahl zwischen den beiden Adeninformeln bleibt also geradeso wie beim Trichlorpurin und analogen Körpern offen. Aus Bequemlichkeit werde ich aber auch hier nur die zuerst gebrauchte Formel weiter benutzen.

Methylierung des Dichloradenins.

Löst man das Dichloradenin in der für 1 Mol. berechneten Menge Normal-Kalilauge, fügt 1 Mol. Jodmethyl hinzu und erhitzt unter fortwährender Bewegung der Flüssigkeit 2 Stunden auf 70°, so scheidet sich das Methylderivat schon in der Wärme in feinen Nadeln ab, welche schliesslich die bräunlich gefärbte Flüssigkeit breiartig erfüllen. Nach dem Erkalten fügt man Natronlauge bis zur alkalischen Reaction hinzu und filtrirt nach einigem Stehen die farblose Masse. Die Ausbeute betrug 90 pCt. des angewandten Dichloradenins. Für die Analyse wurde das Product aus heissem Alkohol umkrystallisirt und bei 120° getrocknet. Es hat die Zusammensetzung eines Monomethyl-dichloradenins.

Analyse: Ber. für $C_8H_8Cl_2N_5$.

Procente: C 33.03, H 2.29, Cl 32.56, N 32.11.

Gef. » » 33.21, » 2.50, » 32.61, » 32.06.

Die Substanz könnte nach den äusseren Eigenschaften als ein einheitliches Product angesehen werden, und es ist mir auch nicht gelungen, sie durch Krystallisation in zwei Isomere zu trennen. Trotzdem halte ich es für zweifellos, dass sie ein Gemisch ist; denn bei der Reduction mit Jodwasserstoff entstehen daraus verschiedene Körper, und zudem besitzen die auf anderem Wege in reinem Zustande gewonnenen Methylchloradenine etwas andere Eigenschaften. Das analysirte Product schmolz nicht ganz constant unter Zersetzung gegen 246° (corr. 253°). Es löste sich in ungefähr 50 Theilen heissem Alkohol. In heissem Wasser ist es schwerer löslich und fällt daraus beim Erkalten in langen, schmalen, schief abgeschnittenen Blättchen, welche makroskopisch wie Nadeln aussehen. Auch in Salzsäure ist es viel leichter löslich, als das Dichloradenin. Aus der concentrirten Lösung scheidet sich das Hydrochlorat in breiten Blättchen ab. Das Aurochlorat fällt aus der heissen, salzsauren Lösung beim Erkalten in feinen, gelben, meist zu kugeligen Aggregaten vereinigten Nadeln. In Alkalien ist die Substanz zum Unterschied vom Dichloradenin unlöslich, woraus mir zu folgen scheint, dass sie keine Imidgruppe mehr enthält.

9-Methyladenin.

Trägt man die vorhergehende Substanz fein gepulvert in die fünffache Menge Jodwasserstoff vom spec. Gewicht 1.96 ein, fügt überschüssiges, gepulvertes Jodphosphonium hinzu und schüttelt andauernd, so vollendet sich die Reduction ohne Zufuhr von Wärme in ungefähr $\frac{3}{4}$ Stunden, und die farblose Flüssigkeit hinterlässt dann beim Verdampfen auf dem Wasserbade ein schön krystallisiertes Jodhydrat. Dasselbe wird in wenig heissem Wasser gelöst, die Flüssigkeit mit Ammoniak übersättigt und das überschüssige Ammoniak verjagt. Nach dem Erkalten wird das auskrystallisirte Methyladenin abfiltrirt und aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt.

Es wird so in grossen, schön ausgebildeten, schief abgeschnittenen Prismen gewonnen, welche kein Krystallwasser enthalten.

Analyse: Ber. für $C_8H_7N_5$.

Procente: C 48.32, H 4.69, N 46.98.

Gef. » » 48.14, » 4.82, » 46.86.

Die Base ist identisch mit einer Verbindung, welche Krüger durch directe Methylierung des Adenins dargestellt hat ¹⁾, wie ich durch den directen Vergleich mit einem Präparate, welches er mir gütigst

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 434.

zur Verfügung stellte, feststellen konnte. Den Angaben von Krüger habe ich Folgendes hinzuzufügen:

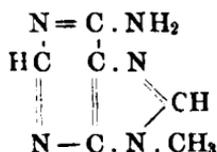
Die Base löst sich in nahezu 14 Theilen heissem Wasser, in kaltem ist sie ziemlich schwer löslich. Viel schwerer löst sie sich in Alkohol. Aus warmem Wasser krystallisirt sie in ziemlich grossen, schief abgeschnittenen, prismatischen Formen, oder beim raschen Abkühlen in feinen Nadeln. In Alkalien und Ammoniak ist sie nicht löslicher, als in Wasser. Sie schmilzt bei 308—310° (corr.) ohne Zersetzung. Krüger hat die Verbindung mit Säuren gespalten und festgestellt, dass das Methyl in Form von Methylamin abgelöst wird. Ich habe diesen Versuch noch vervollständigt, indem ich das bei der Reaction entstehende Glycocoll isolirte. Die Analyse des Glycocollkupfers gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $(C_2H_4NO)_2Cu + H_2O$.

Procente: H_2O 7.86, Cu 27.51.

Gef. » » 7.72, » 27.55.

Man darf daraus den Schluss ziehen, dass die Verbindung das 9-Methyladenin mit der Structur



ist. In Uebereinstimmung damit steht die Synthese derselben Base aus dem 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin, welche ich später beschreiben werde. Die Ausbeute an diesem Methyladenin, welche bei der Reduction des rohen Methylchloradenins erhalten wird, betrug nur 50 pCt. der Theorie. Bei der Fällung des 9-Methyladenins aus der jodwasserstoffsäuren Lösung durch Ammoniak bleibt in der Flüssigkeit eine andere Base, welche vielleicht das isomere 7-Methyladenin ist, welche ich aber bisher nicht rein erhalten habe.

Nach diesen Resultaten halte ich es für wahrscheinlich, dass auch bei der Methylierung des Xanthins, Theophyllins u. s. w. neben den bisher beobachteten 7-Methylproducten, Theobromin und Caffein, die isomeren 9-Methylderivate entstehen. Ich werde auf diesen Punkt später zurückkommen.

Synthese des Guanins.

Von den verschiedenen Wegen, welche zur Ausführung dieser Synthese eingeschlagen wurden, hat bisher nur folgender zum Ziele geführt. Das 6-Oxy-2.8-dichlorpurin (Dichlorhypoxanthin) wird zuerst durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak in das Chlorguanin verwandelt, und letzteres mit Jodwasserstoff reducirt. So einfach die Methode im Princip ist, so gestaltet sie sich in der praktischen Aus-

führung doch etwas complicirter, weil die Wirkung des Ammoniaks auf das Oxydichlorpurin kein einheitlicher Vorgang ist, sondern neben Chlorguanin noch andere, vielleicht isomere Producte von ähnlichen Eigenschaften liefert.

Für die Ausführung der Synthese wird 1 Theil fein gepulvertes 6-Oxy-2.8-dichlorpurin mit 10 Theilen einer bei 0° gesättigten alkoholischen Ammoniaklösung im verschlossenen Gefäss sorgfältig umgeschüttelt, wobei aber keine vollständige Lösung eintritt, und dann 5 Stunden auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten ist wieder eine weisse, voluminöse Masse abgeschieden. Der Röhreninhalt wird jetzt auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand mit kaltem Wasser ausgelaugt. Das unlösliche Product löst sich leicht in Alkali und Ammoniak und auch in heissen, verdünnten Mineralsäuren. Da aus diesen Lösungen immer nur amorphe Massen ausfielen, welche offenbare Gemenge waren, so habe ich schliesslich auf die Reinigung des darin enthaltenen Chlorguanins verzichtet und das Rohproduct direct in Guanin übergeführt.

Zu dem Zwecke wurde dasselbe, fein gepulvert, mit der 10-fachen Menge Jodwasserstoff vom spec. Gewicht 1.96 übergossen und unter allmählichem Zusatz von Jodphosphonium ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, bis keine Abscheidung von Jod mehr bemerkbar war. Da hierbei noch ein erheblicher Theil ungelöst blieb, so wurde zum Schluss über freiem Feuer gekocht, bis mit steigendem Siedepunkte der Flüssigkeit das feste Product mit Ausnahme von einigen schmutzigen Flocken in Lösung gegangen war. Beim Erkalten schied sich ein krystallinisches Jodhydrat ab, welches nach sorgfältiger Abkühlung auf Glaswolle abgesaugt und mit wenig starkem Jodwasserstoff gewaschen wurde. In der Mutterlauge blieb nur wenig gelöst. Aus der wässrigen Lösung des Jodhydrats fiel durch Ammoniak die Base als farbloser, dichter Niederschlag.

Die Ausbente an rohem Guanin betrug 50 pCt. des angewandten Oxydichlorpurins oder ungefähr 70 pCt. der Theorie. Aber die Base ist trotz des schönen Aussehens des Jodhydrats keineswegs rein. Sie enthält einen stickstoffreicheren Körper, welcher gegen Oxydationsmittel empfindlicher ist, und dessen völlige Entfernung gleichfalls Schwierigkeiten macht.

Zur Reinigung wurde sie zunächst in der 7-fachen Menge 14-procentiger Salzsäure heiss gelöst und das beim Erkalten abgeschiedene Salz noch 3-mal aus der gleichen Menge Salzsäure umkrystallisirt, wobei ungefähr $\frac{2}{6}$ des Rohproducts in den Mutterlaugen blieb. Das so gewonnene Hydrochlorat zeigte ganz den äusseren Habitus und auch die Löslichkeit des salzsauren Guanins. Die daraus gewonnene Base wurde dann in das noch charakteristischere Sulfat verwandelt,

welches ebenfalls die Merkmale und auch die Zusammensetzung des Guaninsulfats hatte.

1. 0.4934 g verloren bei 120° 0.0387 g H₂O.

2. 0.5275 g verloren 0.0425 g H₂O.

Analyse: Ber. für (C₅H₅N₅O)₂H₂SO₄ + 2 H₂O.

Procente: H₂O 8.25.

Gef. » » 7.84, 8.06.

Der Krystallwassergehalt ist besonders zu beachten, weil darin ein charakteristischer Unterschied des Guanins von den bisher bekannten beiden Isomeren liegt.

0.2403 g trockne Substanz gaben 0.1384 g BaSO₄.

Analyse: Ber. für (C₅H₅N₅O)₂H₂SO₄.

Procente: H₂SO₄ 24.50.

Gef. » » 24.22.

Die Analyse der aus dem Sulfat dargestellten und bei 120° getrockneten Base ergab:

Analyse: Ber. für C₅H₅N₅O.

Procente: C 39.73, H 3.31, N 46.35.

Gef. » » 39.35, » 3.59, » 46.97.

Der etwas zu hoch gefundene Stickstoff deutet noch immer auf eine kleine Verunreinigung des Präparates hin. Zur weiteren Identifizierung des künstlichen Guanins diente seine Verwandlung in Xanthin und in Guanidin. Erstere wurde mit salpetriger Säure auf die von mir früher beschriebene Weise¹⁾ ausgeführt.

Die Analyse des so erhaltenen Productes ergab:

Analyse: Ber. für C₅H₄N₄O₂.

Procente: C 39.47, H 2.63.

Gef. » » 39.31, » 2.72,

und das Präparat zeigte auch alle Merkmale des natürlichen Xanthins.

Für die Umwandlung in Guanidin wurde im Wesentlichen das Verfahren von Strecker benutzt, aber die Oxydation mit Salzsäure und Natriumchlorat in viel kürzerer Zeit durchgeführt. Zur Isolirung des Guanidins diente, wie in früheren Fällen, das von Emich empfohlene Pikrat. Dasselbe zeigte die charakteristische Krystallform und auch den Stickstoffgehalt dieses Salzes.

Analyse: Ber. für C₈H₅N₃ · C₆H₃N₃O₇.

Procente: N 29.20.

Gef. » » 29.07.

Seine Menge betrug 37 pCt. der Theorie.

Nach diesen Resultaten kann die Identität des künstlichen Guanins mit der natürlichen Base nicht mehr bezweifelt werden.

¹⁾ Ann. d. Chem. 215, 309.

