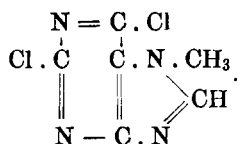


427. Emil Fischer: Synthese des Heteroxanthins und xanthins.

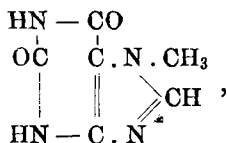
[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 16. October; vorgetragen in der Sitzung vom Ve

Durch Methylierung des Xanthins konnten diese beiden Halogen bisher nicht gewonnen werden, dagegen lassen sie sich aus dem Theobromin, dessen Synthese¹⁾ bekannt ist, auf folgende Art gewinnen. Das Theobromin verliert beim Erhitzen mit Phosphoroxchlorid und Pentachlorid, wie ich früher²⁾ gezeigt habe, ein Methyl und sämmtlichen Sauerstoff. Unter gleichzeitiger Chlorirung entsteht daraus das 7-Methyltrichlorpurin. Führt man nun diese Reaction mit Phosphoroxchlorid allein aus, so unterbleibt die Chlorirung der Methingruppe, während das Methyl und die beiden Sauerstoffatome eliminirt werden und es entsteht ein Methylchlorpurin von folgender Structur:

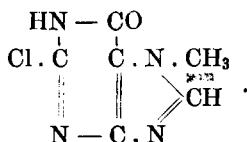


In dieser reactionsfähigen Substanz können dann die beiden Chloratome auf die mannigfaltigste Weise durch Hydroxyl, Aethoxyl, die Amino- oder Hydrazino-Gruppe ersetzt werden. So erhält man durch Erhitzen mit starker Salzsäure daraus das 7-Methylxanthin,



welches identisch mit dem Heteroxanthin ist.

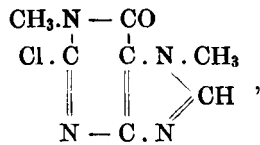
Um ferner das Paraxanthin zu erhalten, wird das obige Chlorid mit verdünntem Alkali gekocht. Es verliert dabei vorzugsweise das in der Stellung 6 befindliche Halogen und liefert das 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin:



¹⁾ Diese Berichte 30, 1839.

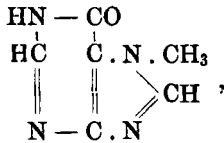
²⁾ Diese Berichte 28, 2488.

Durch Methylierung geht dieses über in das 1.7-Dimethyl-6-oxy-2-chlorpurin:



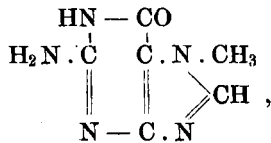
und letzteres verwandelt sich beim Erhitzen mit Salzsäure, unter Verlust des letzten Halogens, in das 1.7-Dimethylxanthin, welches alle Eigenschaften des natürlichen Paraxanthins hat.

Die oben erwähnten Chlorverbindungen gestatten auch noch die Darstellung von Methylderivaten des Hypoxanthins und Guanins. So wird das 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin durch Reduction mit Jodwasserstoff in das 7-Methyl-6-oxy-2-purin,



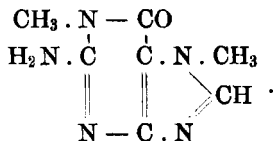
verwandelt, und dieses ist ein Monomethylhypoxanthin, denn es wird durch weitere Methylierung in das schon von Krüger dargestellte Dimethylhypoxanthin verwandelt. Das ist ein Beweis für die Richtigkeit der obigen Structurformeln des 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurins und der daraus abgeleiteten Formel des Paraxanthins.

Zu demselben theoretischen Schluss führt die Untersuchung folgender Aminoproducte. Das 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin wird durch Ammoniak in das entsprechende Methylaminooxypurin übergeführt, und da diese Base bei der Oxydation mit Chlor reichliche Mengen von Guanidin liefert, so enthält sie zweifellos die Guanidgruppe, besitzt also die Structur:

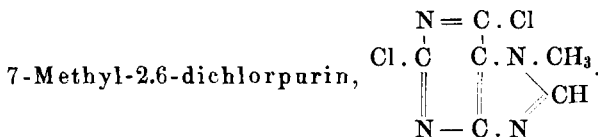


und ist mithin als 7-Methylguanin zu betrachten.

Auf die gleiche Art entsteht aus dem oben erwähnten 1.7-Dimethyl-6-oxy-2-chlorpurin das 1.7-Dimethyl-2-amino-6-oxy-2-purin oder 1.7-Dimethylguanin von der Formel:



Dass auch diese Base wirklich ein Derivat des Guanidins ist, beweist die Bildung von Methylguanidin bei der Oxydation durch Chlorwasser.



10 g Theobromin werden mit 100 g frisch destillirtem Phosphoroxychlorid im geschlossenen Rohr im Oelbade während 3 Stunden auf 140° erhitzt. Beim öfteren Umschütteln findet nach 1½—2 Stdn. klare Lösung statt. Nach dem Erkalten ist kein Druck vorhanden. Aus der schwachbraunen Flüssigkeit wird nun das Phosphoroxychlorid bei einem Druck von 15—20 mm aus dem Wasserbade möglichst vollständig abdestillirt und der amorphe, in der Wärme dickflüssige Rückstand mit 150 ccm kaltem Wasser übergossen. In dem Maasse wie das Wasser mit dem Producte in Berührung kommt, beginnt die Abscheidung von fast farblosen Krystallen; tritt dabei stärkere Erwärmung ein, so kühlt man durch kaltes Wasser. Wenn die Umwandlung des amorphen Productes vollendet ist, kühlt man zur Vervollständigung der Krystallisation auf 0° ab, filtrirt und wäscht mit kaltem Wasser aus.

Das Rohproduct ist ein Gemisch von Methylchlorpurin und einem anderen, in Alkali löslichen Product. Man laugt daher die Masse mit kalter, stark verdünnter Natronlauge aus und krystallisirt den filtrirten und ausgewaschenen Rückstand aus heissem Wasser.

Die Ausbeute an reinem Methylchlorpurin beträgt etwa 30 pCt. des angewandten Theobromins. Aus den Mutterlauge können noch etwa 4 pCt. derselben Substanz gewonnen werden. Für die Analyse wurde das Präparat bei 100° getrocknet.

Ber. für C₆H₄N₄Cl₂.

Procente: C 35.47, H 1.97, N 27.59, Cl 34.97.

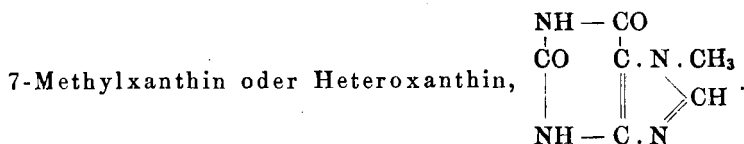
Gef. » » 35.80, » 2.23, » 27.41, » 35.01.

Das Methylchlorpurin schmilzt bei 196—197° (corr. 199—200°). Es bildet feine farblose Nadeln. In kaltem Wasser ist es schwer löslich, von heissem Wasser verlangt es ungefähr 70 Theile zur Lösung und von siedendem Alkohol ungefähr 30 Gewichtstheile.

In kaltem Alkali ist es nicht löslicher, als in Wasser. Dass dem Methylchlorpurin die oben gebrauchte Formel zukommt, beweist seine Verwandlung in 7-Methyltrichlorpurin (β-Methyltrichlorpurin), welche unter den folgenden Bedingungen stattfindet.

Erhitzt man die Verbindung mit der doppelten Menge Phosphor-pentachlorid und der vierfachen Menge Phosphoroxychlorid im ge-

geschlossenen Rohr im Oelbade mehrere Stunden auf 170° , so scheidet sich beim Erkalten eine reichliche Menge Methyltrichlorpurin¹⁾ ab. Dasselbe wird filtrirt, mit Aether gewaschen, mit kaltem verdünntem Ammoniak, in welchem es unlöslich ist, ausgelaugt und schliesslich aus Alkohol umkrystallisirt. Das Präparat, dessen Menge 30—40 pCt. der Theorie betrug, schmolz bei $155-157^{\circ}$. Zur weiteren Identificirung wurde es durch Kochen mit Salzsäure in 7-Methyl-8-oxy-2.6-dichlorpurin¹⁾ übergeführt, dessen Schmelzpunkt, wie früher, bei ungefähr 268° beobachtet wurde.



Wird das 7-Methyl-2.6-dichlorpurin mit der 10-fachen Menge Salzsäure vom spec. Gewicht 1.19 im geschlossenen Rohr 3 Stunden auf $120-125^{\circ}$ erhitzt, so entsteht eine schwach gelblich gefärbte, klare Lösung, welche beim Verdampfen auf dem Wasserbade das Hydrochlorat des Methylxanthins in schönen, wenig gefärbten Prismen zurücklässt. Zur Isolirung der Base werden die Krystalle mit verdünntem Ammoniak übergossen und nach dem Verdampfen des überschüssigen Ammoniaks die schwer lösliche Base abfiltrirt und mit kaltem Wasser gewaschen. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle erhält man dieselbe als farbloses, undeutlich krystallinisches Pulver, welches aber nach den Analysen noch nicht ganz rein ist.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$.

Procente: C 43.37, H 3.61, N 33.73.

Gef. » » 42.91, 42.96, » 3.84, 3.85, » 33.37.

Für die Darstellung eines ganz reinen Präparates ist es deshalb besser, die rohe Base in das schön krystallisirte Natriumsalz zu verwandeln. Man suspendirt sie zu diesem Zwecke in der 20-fachen Menge heissen Wassers und fügt Natronlauge bis zur völligen Lösung hinzu, kocht dann bis zur Entfärbung mit wenig Thierkohle und lässt das Filtrat erkalten. Nach einigen Stunden ist das Salz in schönen farblosen Krystallen ausgefallen. Wird dasselbe in heisser wässriger Lösung mit Essigsäure zerlegt, die abgeschiedene Base nach dem Erkalten filtrirt und schliesslich noch einmal aus heissem Wasser umkrystallisirt, so giebt die Analyse stimmende Zahlen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$.

Procente: C 43.37, H 3.61, N 33.73.

Gef. » » 43.34, » 3.93, » 33.45.

¹⁾ Diese Berichte 28, 2488.

Die Substanz zeigt völlige Uebereinstimmung mit dem von G. Salomon entdeckten und später von Krüger und Salomon ¹⁾ sowie von Bondzyński und Gottlieb ²⁾ genauer untersuchten Heteroxanthin, wie folgender Vergleich beweist:

Das schön krystallisirte Natriumsalz enthielt nach dem Trocknen bei 125° 1 Atom Natrium.

Analyse: Ber. für $C_6H_5NaN_4O_2$.

Procente: Na 12.23.

Gef. » » 11.63.

Bezüglich des Schmelzpunktes schien anfangs eine Differenz vorhanden zu sein. Bondzyński und Gottlieb fanden denselben bei 341–342°. Wenn man langsam erhitzt, findet in der That ungefähr bei dieser Temperatur eine partielle Schmelzung und Zersetzung statt. In Wirklichkeit aber hat die Substanz keinen constanten Schmelzpunkt. Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr im Salpeterbade beginnt sie erst über 360° zu sintern und sich zu färben und schmilzt erst gegen 380° unter Gasentwicklung, wobei das Capillarrohr sich mit einer dunklen Masse beschlägt, welche die Beobachtung sehr erschwert. Genau dasselbe Verhalten zeigten aber auch eine Probe des Heteroxanthins, welche mir Hr. Gottlieb freundlichst zur Verfügung gestellt hatte und eine zweite Probe von Heteroxanthin aus Harn, welche ich Hrn. Salomon verdanke, nachdem dieselben mit Hilfe des Natriumsalzes gereinigt waren.

Auch die Löslichkeit der Substanz in kochendem Wasser, welche von Bondzyński und Gottlieb zu 1 Theil Heteroxanthin in 109 Theilen Wasser angegeben ist, wurde etwas anders gefunden, nämlich 1 Theil Heteroxanthin in 142 Theilen siedendem Wasser. Der Versuch ist in der Weise ausgeführt, dass die feingepulverte Substanz mit 100 Theilen Wasser in einem Kolben aus Resistenzglas eine Stunde am Rückflusskühler gekocht und in einem abgewogenen Theile der sofort filtrirten Lösung durch Verdampfen und Trocknen bei 100° der Rückstand bestimmt wurde. Die von Bondzyński und Gottlieb gefundene grössere Löslichkeit ist wohl durch die Unreinheit ihres Präparates zu erklären. Ich schliesse dies einerseits aus dem viel zu niedrigen Schmelzpunkt 310° des Präparates, welches für ihre Bestimmung diente und andererseits aus der Beobachtung, dass ein schon recht schönes synthetisches Product vor der Reinigung mit Hilfe des Natriumsalzes auch eine grössere Löslichkeit 1:131 zeigte.

Da endlich schon Krüger und Salomon ³⁾ nachgewiesen haben, dass das Heteroxanthin bei der Spaltung mit Salzsäure Sarkosin liefert

¹⁾ Z. physiol. Chem. 21, 169.

²⁾ Diese Berichte 28, 1113 und Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 37, 385.

³⁾ Z. physiol. Chem. 21, 169.

und mithin das Methyl an dem Stickstoff des 5-gliedrigen Ringes enthält, da ferner der gleiche Schluss für das synthetische Product aus seinen Beziehungen zur 7-Methylharnsäure folgt, so kann die Identität beider Präparate nicht zweifelhaft sein.

Die von Bondzyski und Gottlieb beobachtete Bildung des Heteroxanthins aus dem Theobromin bei seinem Durchgang durch den thierischen Organismus entspricht also vollkommen dem Verlaufe der vorliegenden Synthese. In beiden Fällen wird das gleiche Methyl des Theobromins abgespalten. Da ferner in dem Paraxanthin dieses Methyl fehlt, so halte ich es für wahrscheinlich, dass jenes im Organismus aus dem Caffein der Genussmittel in der gleichen Art entsteht, wie das Heteroxanthin aus dem Theobromin.

7-Methylaethoxychlorpurin.

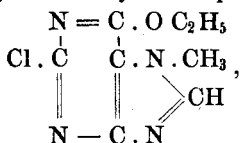
Die Verbindung entsteht ausserordentlich leicht schon bei gewöhnlicher Temperatur durch die Wirkung von Natriumaethylat auf 7-Methyl-2.6-dichlorpurin. Man löst 1 g des letzteren in 45 ccm heissem absolutem Alkohol, kühlt rasch ab, um kleine Krystalle zu erhalten, fügt dann eine Lösung von 0.5 g Natrium in 20 ccm Alkohol hinzu und schüttelt das Gemenge bei Zimmertemperatur 1½ Stunde. Dabei findet eine vollständige Umsetzung auch der nicht gelösten Krystalle statt. An ihre Stelle tritt ein Gemenge von Kochsalz und der Aethoxyverbindung. Die Krystallmasse wird abfiltrirt, mit Wasser gewaschen und die Aethoxyverbindung aus etwa 100 Theilen heissem Alkohol umkrystallisirt. Die Ausbeute ist sehr gut. Für die Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_8H_9N_4ClO$.

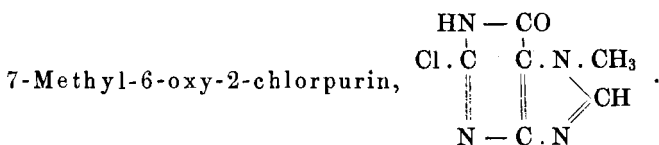
Procente: C 45.18, H 4.23.

Gef. » » 45.03, » 4.36.

Die Verbindung schmilzt unter Zersetzung gegen 240°. Aus heissem Alkohol krystallisirt sie in feinen Nadeln, ebenso aus kochendem Wasser, wovon sie ungefähr 800 Theile zur Lösung erfordert. In kalten wässrigen Alkalien ist sie unlöslich, wird aber beim längeren Kochen damit zersetzt. Beim mehrstündigen Erhitzen mit Salzsäure vom spec. Gewicht 1.19 im geschlossenen Rohr auf 100° verliert sie nicht allein das Aethyl, sondern auch das Chlor und verwandelt sich in Heteroxanthin. Die Stellung der Aethoxygruppe ist zwar noch nicht sicher ermittelt, ich halte es aber für wahrscheinlich, dass die Verbindung, dass 7-Methyl-6-aethoxy-2-chlorpurin,



ist.



Dasselbe entsteht beim Erwärmen des Methylchlorpurins mit wässrigem Alkali.

10 g zerriebenes Methylchlorpurin werden in 100 ccm kochendem Wasser suspendirt und die für 2 Mol. berechnete Menge Natriumhydroxyd d. h. 4 g in Form starker Natronlauge hinzugegeben. Beim Umschütteln tritt alsbald klare Lösung ein, wodurch das Ende der Reaction angezeigt wird. Aus der abgekühlten Flüssigkeit fällt beim Uebersättigen mit Essigsäure das Methyloxychlorpurin sofort krystallinisch aus. Die Ausbeute beträgt etwa 95 pCt. der Theorie. Das Product wurde mit 150 Theilen Wasser gekocht, wobei nahezu völlige Lösung eintrat. Aus dem Filtrat krystallisirten beim Abkühlen kleine, kurze, schwach glänzende, makroskopische Säulen, welche nur ganz schwach gelblich gefärbt waren. Trotz des schönen Aussehens sind dieselben nicht rein, wie die Analyse des bei 100° getrockneten Präparates beweist.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_4\text{OCl}$.

Procente: C 39.02, H 2.71, N 30.35, Cl 19.24.

Gef. » » 38.48, » 3.09, » 30.16, » 20.51, 20.39.

Leider haftet die chlorreichere Beimengung der Substanz sehr hartnäckig an; denn nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol war der Chlorgehalt der gleiche. (Gefunden Cl 20.5.)

Viel leichter gelingt die Reinigung mit Hilfe des Baryumsalzes, welche deshalb dringend zu empfehlen ist, wenn das Methyloxychlorpurin zur Darstellung anderer Verbindungen benutzt werden soll. Für die Bereitung des Salzes suspendirt man 1 Theil rohen Methylchlorpurins in 40 Theilen heissen Wassers und fügt eine Lösung von 1 Theil krystallisirtem Baryumhydrat in 10 Theilen Wasser hinzu, kocht bis zur völligen Lösung und filtrirt siedend heiss. Beim Abkühlen fällt das Baryumsalz in feinen schmalen Prismen aus. Nach mehrstündigem Stehen bei niederer Temperatur ist die Krystallisation ziemlich vollständig, sodass die Verarbeitung der Mutterlaugen sich nicht lohnt. Zur völligen Reinigung wird das Salz nochmals aus etwa 45 Theilen Wasser unkrystallisirt. Dasselbe enthält Krystallwasser, welches bei 130° entweicht, aber trotz des schönen Aussehens hat die Analyse kein scharfes Resultat ergeben, sodass die nachfolgende Formel, welche am besten mit den Werthen übereinstimmt, nicht ganz sicher ist.

Analyse: Ber. für $(C_6H_4N_4OCl)_2Ba + 3H_2O$.

Procente: H_2O 9.68.

Gef. » » 9.18.

Analyse: Ber. für $(C_6H_4N_4OCl)_2Ba$.

Procente: Ba 27.19.

Gef. » » 24.95.

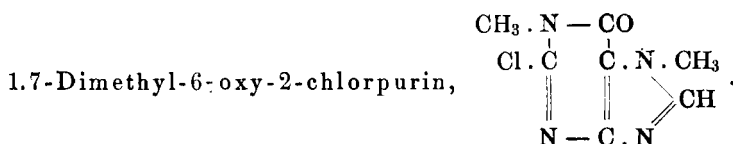
Für die Bereitung des reinen Methyloxychlorpurins löst man das Baryumsalz in 50—60 Theilen heissen Wassers und übersättigt mit Essigsäure. Beim Erkalten fällt dann die Verbindung in langen, ganz weissen Nadeln aus. Als dieselben nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt und bei 100° getrocknet waren, gab ihre Analyse stimmende Zahlen.

Analyse: Ber. für $C_6H_5N_4OCl$.

Procente: C 39.02, H 2.72, N 30.35, Cl 19.24.

Gef. » » 38.74, » 3.06, » 30.18, » 19.12.

Das reine Methyloxychlorpurin beginnt gegen 310° sich gelb zu färben und wird bei höherer Temperatur unter fortschreitender Zersetzung immer dunkler. Zur Lösung verlangt es ungefähr 150 Theile siedenden Wassers und 250 Theile kochenden Alkohols.



Die Methylierung des Methyloxychlorpurins gelingt am leichtesten auf nassem Wege mit Kalilauge und Jodmethyl, liefert aber zwei Producte, von welchen vorläufig nur das Dimethyloxychlorpurin genauer untersucht wurde.

Für die Ausführung der Operation werden 5 g Methyloxychlorpurin (welches durch das Baryumsalz gereinigt ist) in 30 ccm Normal-Kalilauge gelöst und nach Zugabe von 5 g Jodmethyl im geschlossenen Rohr auf $80-90^{\circ}$ erwärmt. Sorgt man durch häufiges Umschütteln für Mischung der Flüssigkeit, so beginnt schon nach ca. 25 Minuten die Abscheidung des Dimethyloxychlorpurins in feinen weissen Nadeln. Nach $\frac{3}{4}$ -stündigem Erhitzen lässt man erkalten, filtrirt und wäscht mit kaltem Wasser und wenig Alkohol. Die Ausbeute beträgt etwa 30 pCt. des angewandten Materials. Das zweite, oben erwähnte Product findet sich in der neutral gewordenen wässrigen Mutterlauge und bleibt beim Verdampfen derselben und Auslaugen des Rückstandes mit kaltem Wasser als krystallinische Masse zurück, gemischt mit wenig noch in der Lösung gebliebenen Dimethyloxychlorpurin. In heissem Wasser ist es leichter löslich, als dieses, und scheidet sich daraus viel langsamer wieder ab. Es wurde nicht weiter untersucht.

Zur Reinigung wurde das Dimethyloxchlorpurin aus 50 Theilen heissen Wassers umkrystallisirt und für die Analyse bei 100° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_7H_7N_4OCl$.

Procente: C 42.32, H 3.53, N 28.21, Cl 17.88.

Gef. » » 42.02, » 3.76, » 28.32, » 18.24.

Die Substanz schmilzt beim raschen Erhitzen gegen 270° unter Zersetzung und Gasentwicklung. Zur Lösung verlangt sie ungefähr 50 Theile siedenden Wassers, also erheblich weniger, als die Monomethylverbindung. In verdünnten kalten Alkalien ist sie nicht löslich, dagegen wird sie von concentrirter Salzsäure ziemlich leicht aufgenommen.



Das zuvor beschriebene, reine Dimethyloxchlorpurin wird mit der 10-fachen Menge rauchender Salzsäure vom spec. Gewicht 1.19 im geschlossenen Rohr $2\frac{1}{2}$ Stunden im Oelbad auf 125—130° erhitzt, und dann die klare, wenig gefärbte Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft. Das hierbei zurückbleibende Paraxanthin lässt sich am raschesten als Natriumsalz reinigen. Man löst zu dem Zwecke in ungefähr 15 Theilen heissen Wassers unter Zusatz von Natronlauge, fügt einen Ueberschuss des Alkalis hinzu und lässt erkalten. Das krystallisirte Salz wird filtrirt, wieder in heissem Wasser gelöst, mit Essigsäure übersättigt und das nach dem Erkalten abgeschiedene Paraxanthin nochmals aus etwa 25 Theilen heissen Wassers umkrystallisirt.

Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O_2$.

Procente: C 46.67, H 4.44, N 31.11.

Gef. » » 46.26, » 4.67, » 31.36.

Das synthetische Product zeigte mit dem Paraxanthin aus Harn, von welchem mir Hr. Dr. Salomon¹⁾ eine Probe zum Vergleich gütigst überlassen hat, völlige Uebereinstimmung. Beide Präparate schmolzen an demselben Thermometer im Paraffinbade bei 295—296° (corr. 298—299°). Kossel²⁾ fand den Schmelzpunkt des Paraxanthins etwas niedriger, bei ungefähr 284°, aber das mag wohl an der geringeren Reinheit des Präparats oder an der Art der Bestimmung gelegen haben, wie denn überhaupt die Schmelzpunkte bei diesen hohen Temperaturen bekanntlich etwas schwanken.

¹⁾ Vergl. Salomon, diese Berichte 16, 195; 18, 3406, ferner Zeitschr. f. klinische Medicin Jub. Heft I. Virchow's Archiv 125, 554. Zeitschr. f. physiol. Chemie 13, 187 und 11, 415.

²⁾ Zeitschr. f. phys. Chem. 13, 302.

Beide Verbindungen fielen ferner aus der heissen wässrigen Lösung bei schnellem Erkalten in sehr feinen biegsamen Nadeln und beim langsamen Abkühlen ebenfalls in Nadeln aus, welche sich aber unter dem Mikroskope als hübsche, schief abgeschnittene Prismen darstellten. Sie lösten sich ferner in ungefähr 24 Theilen heissen Wassers klar auf und gaben auch beide das in überschüssiger kalter Natronlauge schwer lösliche Natriumsalz.

Für die Analyse wurde das Salz der synthetischen Verbindung aus wenig heissem Wasser umkrystallisirt. Das zwischen 10° und 15° an der Luft getrocknete Salz hat die Zusammensetzung $C_7H_7O_2N_4Na + 4H_2O$.

0.2414 verloren bei 130° nach 7 Stunden 0.0624 g H_2O .

0.5498 verloren 0.1418 H_2O .

Analyse: Ber. Procente: H_2O 26.28.

Gef. » » 25.85, 25.8.

0.1757 des trockenen Salzes gaben 0.0620 g Na_2SO_4 .

0.2854 gaben 0.0976 Na_2SO_4 .

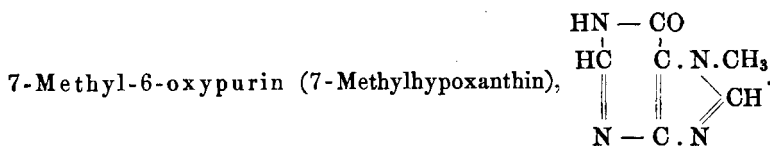
Analyse: Ber. für $C_7H_7N_4O_2Na$.

Procente: Na 11.39.

Gef. » » 11.44, 11.1.

Verwandlung des Paraxanthins in Caffein.

Wie zu erwarten war, gelingt dieselbe sehr leicht auf nassem Wege. 0.5 g Paraxanthin wurden mit 2.9 ccm Normal-Kalilauge übergossen und nach Zugabe von 0.4 g Jodmethyl eine Stunde im geschlossenen Rohr unter recht häufigem Umschütteln im Wasserbade erwärmt. Zum Schluss wurde das Rohr geöffnet und der kleine Rest unverbrauchten Jodmethyls durch weiteres Erwärmen verjagt. Die klare Lösung schied dann in der Kälte nach kurzer Zeit das Caffein als weisse Krystallmasse ab. Nach dem Umkrystallisiren aus heissem Benzol zeigte die Base den Schmelzpunkt 233—234° und die übrigen Eigenschaften des Caffeins.



Uebergiesst man 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin mit der achtfachen Menge farbloser Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.96, so färbt sich die Flüssigkeit beim gelinden Erwärmen sofort braun, und die ungelöste Masse wird beim Umschütteln schwarz. Man fügt Jodphosphonium im Ueberschuss hinzu und erwärmt unter häufigem Umschütteln auf 60—70°. Im Laufe von $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde tritt klare Lösung

und völlige Entfärbung der Flüssigkeit ein. Verdampft man dieselbe auf dem Wasserbade, so bleibt das jodwasserstoffsäure Methyloxypurin als farblose krystallinische Masse zurück, welche sich in Wasser sehr leicht löst. Um aus dem Salz die freie Base zu isoliren, ist die sonst übliche Zerlegung durch Silberoxyd nicht zu empfehlen, weil sie ein gallertiges Silbersalz bildet. Viel bessere Resultate erhält man mit Bleicarbonat. Man löst deshalb 1 Theil Jodhydrat in 20 Theilen Wasser, kocht mit wenig Thierkohle, fügt zum Filtrat 2 Theile möglichst reines Bleicarbonat und kocht, bis eine Probe der Flüssigkeit nach dem Ansäuern durch Silbernitrat nicht mehr gefällt wird. Die filtrirte Lösung wird zur Entfernung kleiner Mengen Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt, das Filtrat mit etwas Thierkohle gekocht und die klare farblose Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft. Dabei bleibt das Methylhypoxanthin als farblose krystallinische Masse zurück; wurde die Behandlung mit Thierkohle versäumt, so war das Product schwach röthlich gefärbt.

Die Ausbeute an der farblosen, schon fast reinen Base betrug $\frac{2}{3}$ der angewandten Chlorverbindung.

Zur Reinigung wird das Methyloxypurin in ungefähr 120 Theilen siedenden Alkohols gelöst. Aus der etwas eingedampften Flüssigkeit krystallisirt es beim Erkalten in feinen farblosen Nadeln. Dieselben wurden für die Analyse nochmals aus Alkohol umkrystallisirt und bei 110° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_6H_6N_4O$.

Procente: C 48.00, H 4.00, N 37.33.

Gef. » » 47.83, » 4.15, » 37.27.

Das 7-Methyl-6-oxypurin schmilzt im Capillarrohr rasch erhitzt nicht ganz constant gegen 355° und färbt sich unter schwacher Gasentwicklung braun. In Wasser ist es besonders in der Wärme recht leicht löslich und reagirt neutral. Aus der concentrirten warmen Lösung krystallisirt es in sehr feinen, meist zu kugligen Aggregaten verwachsenen Nadeln. In verdünnter Salz- und Schwefel-Säure ist die Base sehr leicht löslich. Besonders schön ist ihr Nitrat. Aus warmer salpetersaurer Lösung scheidet es sich in grossen, compacten und manchmal flächenreichen Krystallen ab.

Die wässrige Lösung giebt mit Silbernitrat einen weissen Niederschlag, derselbe löst sich in warmer verdünnter Salpetersäure, und beim Erkalten scheidet diese Lösung, wenn sie nicht zu verdünnt ist, ein sehr feines, weisses, krystallinisches Pulver aus.

Das Chloroplatinat ist in warmem Wasser, welches etwas freie Salzsäure enthält, leicht löslich und scheidet sich aus der nicht zu verdünnten Lösung beim Abkühlen in rothen, ziemlich compacten Krystallen von wenig charakteristischer Form ab.

Schwerer löslich ist in Wasser das Aurochlorat. Aus der warmen, schwach salzsauren Lösung scheidet es sich beim langsamen Erkalten in gelben meist korallenförmigen Krystallaggregaten ab. Beim raschen Abkühlen bildet es zunächst kleine, vielfach büschelförmig verwachsene Nadeln, aber diese verwandeln sich leicht, besonders beim gelinden Erwärmen, in ein körniges gelbes Pulver, in welchem man jetzt unter dem Mikroskope wieder kleine häufig korallenförmig verwachsene Krystallaggregate erkennt.

Die Methylierung des 7-Methyl-6-oxypurins (Monomethylhypoxanthin) lässt sich in analoger Weise wie diejenige des Hypoxanthins selbst, welche von Krüger ¹⁾ beschrieben ist, leicht bewerkstelligen und führt zu dem gleichen Dimethylhypoxanthin. 2 g reine Monomethylverbindung werden mit 20 ccm Wasser, 20 ccm Methylalkohol, 2 g Jodmethyl und der für 1 Atom berechneten Menge Natriummethylat in Methylalkohol im geschlossenen Rohr 3½ Stunden auf 75—80° erwärmt. Die stark verdampfte Lösung scheidet beim Erkalten die von Krüger beschriebene Jodnatriumverbindung des Dimethylhypoxanthins als Nadeln ab. Dieselben wurden filtrirt und mit Alkohol gewaschen. Die Ausbeute betrug 3 g. Das Rohproduct wurde unter Zusatz von etwas Jodnatrium aus wenig 75-procentigem Alkohol umkrystallisirt.

Lufttrocken hatte die Verbindung die von Krüger angegebene Zusammensetzung.

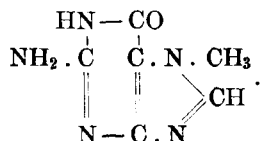
Analyse: Ber. für $C_7H_8N_4O + NaJ + 3H_2O$.

Procente: H_2O 14.67, Na 6.25, J 34.51, C 22.83, H 3.80.

Gef. » » 14.64, » 6.19, » 35.54, » 22.64, » 4.03.

Die aus der Jodnatriumverbindung in Freiheit gesetzte Base zeigte gleichfalls die von Krüger und später von mir ²⁾ beschriebenen Eigenschaften des Dimethylhypoxanthins.

7-Methyl-2-amino-6-oxypurin (7-Methylguanin),



Die Einwirkung des Ammoniaks auf das 7-Methyl-6-oxy-2-chlorpurin erfolgt verhältnissmässig schwer. Zur vollständigen Umsetzung ist es deshalb nöthig, die Chlorverbindung mit der 12-fachen Menge wässrigem Ammoniak, welches bei 5° gesättigt ist, 6 Stunden auf 150° zu erhitzen. Die Flüssigkeit, welche beim Erkalten Krystalle abscheidet, wird ohne Filtration zur Trockne verdampft, der Rückstand

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Diese Berichte 30, 2231.

erst mit kaltem Wasser gewaschen, dann in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Essigsäure wieder gefällt. Der hierbei entstehende amorphe Niederschlag verwandelt sich beim längeren Erwärmen auf dem Wasserbade in eine voluminöse krystallinische Masse, welche nach dem Erkalten filtrirt wird. Die Ausbeute betrug ungefähr 70 pCt. der Chlorverbindung. Für die Analyse war das Product aus heissem Wasser umkrystallisirt und bei 120° getrocknet.

Analyse: Ber. für $C_6H_7N_5O$.

Procente: C 43.64, H 4.24, N 42.42.

Gef. » » 43.72, » 4.54, » 42.25.

Noch etwas reiner gewinnt man die Base durch Krystallisation des Hydrochlorats. Man löst sie zu dem Zwecke in der 6-fachen Menge heisser Salzsäure vom spec. Gewicht 1.07 und krystallisirt die beim Erkalten ausfallenden, schönen, farblosen Nadeln oder Prismen nochmals aus Salzsäure. Die aus dem Salz regenerirte und aus heissem Wasser krystallisirte Base bildet sehr feine, farblose Nadeln, welche nach dem Trocknen im Exsiccator wasserfrei sind. Im Capillarrohr rasch erhitzt, beginnt sie gegen 390° sich zu färben und verkohlt bei höherer Temperatur, ohne zu schmelzen. Sie löst sich in ungefähr 900 Th. kochendem Wasser, in Alkohol ist sie viel schwerer löslich.

In heisser, stark verdünnter Salpetersäure löst sich die Base schwerer, als in Salzsäure, und beim Erkalten krystallisirt das Nitrat in Eisblumen ähnlichen Aggregaten. In warmer, sehr verdünnter Schwefelsäure löst sie sich leicht, und bei genügender Concentration krystallisirt in der Kälte das Sulfat in äusserst feinen, biegsamen Nadeln. Dieselben verwandeln sich aber in Berührung mit der Mutterlauge spontan und manchmal recht schnell in eine derbe Krystallmasse, welche unter dem Mikroskop als hübsche, langgestreckte, häufig sechsseitige Plättchen erscheint.

Das Chloroplatinat fällt aus der kalten Lösung des Hydrochlorats durch Platinchlorid in feinen, gelben Nadeln, welche unter dem Mikroskop wie unregelmässige Spiesse aussehen. Dieselben lösen sich in der erwärmten Mutterlauge ziemlich leicht, aber in der Regel fällt dann bald ein anderes Salz als gelbes Krystallpulver von wesentlich verschiedener Form aus, welches sowohl in Wasser wie in verdünnter Salzsäure, selbst in der Hitze, recht schwer löslich ist. Die Erscheinung ist ähnlich wie bei dem Sulfat und scheint durch Dimorphie verursacht zu sein.

Das Aurochlorat fällt aus der salzsauren Lösung in sehr feinen, gelben Nadeln, es löst sich in der Wärme wieder leicht und krystallisirt in der Kälte als lange, biegsame, gelbrothe Nadeln.

Die Base wird durch verdünnte Alkalien schon in der Kälte, allerdings nicht momentan, gelöst, aber schon durch Kohlensäure

wieder gefällt. Aus sehr concentrirter Natronlauge krystallisirt das Natriumsalz in der Kälte als äusserst feine Nadeln. In warmem wässrigem Ammoniak löst sich die Base schon schwer, aber doch erheblich leichter, als in reinem Wasser. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen amorphen farblosen Niederschlag.

Aus der salpetersauren Lösung der Base fällt Silbernitrat ebenfalls ein farbloses amorphes Product. Dasselbe löst sich in heisser verdünnter Salpetersäure und krystallisirt daraus in feinen Nadelchen.

Dass die Base eine Guanidingruppe enthält, beweist ihre Spaltung durch Chlor. 1.5 g wurden in 10 ccm Salzsäure von 20 pCt. heiss gelöst und nach dem Abkühlen in die durch Krystallisation breiartig gewordene Masse langsam 1 g Kaliumchlorat in kleinen Portionen, unter gleichzeitiger mässiger Kühlung, eingetragen. Unter Entwicklung von Kohlensäure entstand eine klare Lösung, welche nur schwach die Murexidreaction zeigte. Sie wurde im Vacuum bei 45—50° verdampft, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, um das Chlorkalium zu entfernen, die Lösung wieder verdampft, dann in Wasser gelöst, mit Natronlauge neutralisirt und mit Natriumpikrat gefällt. Das Guanidinpikrat zeigte die charakteristische Krystallform, die Löslichkeit und die Zusammensetzung dieses Salzes.

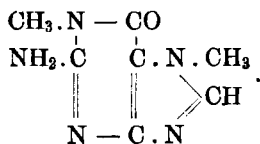
Analyse: Ber. für $C_7H_8N_6O_7$.

Procente: N 29.2.

Gef. » » 29.3.

Die Ausbeute betrug allerdings nur 25 pCt. der Theorie, aber die Spaltung der Guanine ist niemals ein glatt verlaufender Vorgang.

1.7-Dimethyl-2-Amino-6-Oxypurin (1.7-Dimethylguanin),



Die Base entsteht aus 1.7-Dimethyl-6-oxy-2-chlorpurin, welches für die zuvor beschriebene Synthese des Paraxanthins diene, durch Erhitzen mit Ammoniak. 1 g der Chlorverbindung wird mit 50 ccm einer wässrigen, 18-procentigen Ammoniaklösung 6 Stunden im geschlossenen Rohr auf 130—135° erhitzt. Die nach völligem Erkalten abgeschiedenen Krystalle, deren Menge ungefähr 60 pCt. des Chlorkörpers beträgt, werden abfiltrirt und aus wenig heissem Wasser nmkrystallisirt. Die Verbindung enthält Krystallwasser, welches sehr rasch bei 100° und auch schon bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum über Schwefelsäure entweicht. Die Bestimmung desselben hat keine scharfen Zahlen gegeben. Zwei Proben, welche an der Luft, aber bei ziemlich niedriger Temperatur trocken geworden waren,

verloren bei 100° 15.4 pCt. bzw. 15.5 pCt. an Gewicht, während die Formel $C_7H_9N_3O + 2H_2O$ 16.7 pCt. verlangt. Die trockne Substanz gab folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_7H_9N_3O$.

Procente: C 46.92, H 5.02, N 39.11.

Gef. » » 46.53, » 5.16, » 39.10.

Die Verbindung schmilzt ohne Gasentwicklung zwischen 338° und 340° (corr. 343–345°) zu einer schwach gefärbten Flüssigkeit, in welcher bei wenig höherer Temperatur lebhaft Gasentwicklung stattfindet.

Das Nitrat ist in heissem Wasser sehr leicht löslich und scheidet sich aus der concentrirten Lösung beim Erkalten in kleinen, farblosen, meist plattenartigen Krystallen ab. Aehnlich verhält sich das Sulfat, welches in farblosen Nadeln oder Prismen krystallisirt. Das später noch erwähnte Hydrochlorat bildet gleichfalls Nadeln. Das Chloroplatinat ist selbst in heissem Wasser ziemlich schwer löslich, jedenfalls viel schwerer, als das entsprechende Salz des isomeren 3, 7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurins¹⁾ und krystallisirt beim Erkalten in hellgelben, sehr feinen Nadeln. Schwer löslich in kaltem Wasser ist auch das Aurochlorat. Es krystallisirt aus heisser verdünnter Salzsäure in gelben Nadeln oder schmalen langen Blättern.

Oxydation des 1,7-Dimethylguanins zu Methylguanidin.

Die Reaction verläuft in ähnlicher Weise wie bei dem 7-Methylguanin, und das resultirende Methylguanidin wurde auch hier als schwerlösliches Pikrat isolirt.

0.5 g Dimethylguanin wurden in 30 ccm 20-procentiger Salzsäure warm gelöst. Beim Erkalten schied sich das Hydrochlorat in sehr feinen Nadeln ab, welche die Flüssigkeit breiartig erfüllten. In die Masse wurde dann allmählich 0.25 g Natriumchlorat eingetragen und die dabei eintretende Erwärmung durch Kühlen mit kaltem Wasser gemässigt. Nachdem klare Lösung eingetreten war, blieb die Flüssigkeit, welche die Murexidreaction nur sehr schwach zeigte, eine halbe Stunde stehen und wurde dann im Vacuum bei 50° verdampft. Der Rückstand löste sich klar in Wasser und gab nach dem Neutralisiren mit Natronlauge auf Zusatz von 10 ccm einer Natriumpikratlösung, welche $\frac{1}{10}$ -normal war, 0.2 g Methylguanidinpikrat als gelben krystallinischen Niederschlag. Aus heissem Wasser krystallisirte er in gelben langen Blättern, welche bei 200° schmolzen und sich über 250° langsam unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung zersetzten.

¹⁾ Diese Berichte 30, 1843.

Analyse: Ber. für $C_8H_{10}N_6O_7$.

Procente: N 27.8.

Gef. » » 27.6.

Nach der Analyse und der Aehnlichkeit mit dem Guanidinpikrat kann es nicht zweifelhaft sein, dass das Product das Salz des Methylguanidins ist, obschon der Schmelzpunkt des Pikrats von Brieger etwas niedriger (bei 192°) angegeben ist.

Bei diesen Versuchen bin ich von Hrn. Dr. Georg Giebe aufs Eifrigste unterstützt worden, wofür ich demselben besten Dank sage.

428. Wiktor Syniewski: Ueber die lösliche Stärke.

(Eingang. am 16. October; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. P. Jacobson.)

Die unter obigem Titel im 14. Hefte dieser Berichte (S. 2108) erschienene Arbeit von A. Wróblewski nöthigt mich zur Veröffentlichung der Resultate, welche ich bei meinen Arbeiten über lösliche Stärke erhalten habe. Hierzu sehe ich mich umsomehr veranlasst, da ich die lösliche Stärke mittelst einer ganz anderen Methode erhalte, beinahe theoretische Ausbeuten hierbei erziele und meine Resultate auch etwas mehr Licht auf die Natur der löslichen Stärke werfen und gewisse Widersprüche in den Beobachtungen bisheriger Forscher, die auch über lösliche Stärke gearbeitet haben, erklären. W. Nägeli, Jaquelin, Pfeifer und Tollens, Zulkowski, Kantorowicz und Neustadt haben mit einer im warmen oder heissen Wasser löslichen Stärke gearbeitet. A. Wróblewski giebt an, dass seine Stärke sich bis zu 4 pCt. in Wasser löst, vermuthlich in kaltem, da er dies nicht genau angiebt; diese Stärke reducirt nicht Fehling'sche Lösung und giebt mit Jod eine rein blaue Färbung. Ueber weitere charakteristische Merkmale dieses Körpers macht Wróblewski keine Angaben; er führt nur seine Meinung an, dass »lösliche Stärke nichts anderes ist als ein Product der Hydrolyse der Stärke, das erste Dextrin«.

Zur Gewinnung der löslichen Stärke habe ich nachstehendes Verfahren beobachtet: 50 g käuflichen Natriumsuperoxyds wurden vorsichtig und portionenweise in 500 g Wasser, das gut gekühlt wurde, eingetragen. In obige Lösung wurden 50 g Kartoffelstärke, mit 500 g Wasser angerührt, hineingebracht. Die hierbei entstandene Gallerte, welche mit Gasbläschen durchsetzt war, wurde sammt dem Kolben in kaltes Wasser gestellt und von Zeit zu Zeit gerührt. Nach einer