

Wie Pyridin, wirken auch andere tertiäre Amine unter Bildung von Di-ammoniumbromiden auf *o*-Xylylenbromid ein. So vereinigt sich Tripropylamin mit *o*-Xylylenbromid zu einem öligen Ammoniumbromid, welches in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich ist und aus der alkoholischen oder chloroformischen Lösung durch Aether wieder als Oel gefällt wird. Auch das Perbromid ist ölig. Die weiteren Derivate dieser Verbindung sind nicht näher untersucht worden.

80. Emil Fischer: Ueber Thiopurine.

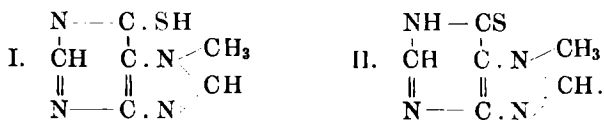
[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Vorgetragen vom Verfasser in der Sitzung vom 14. Februar.)

In den gechlorten Purinen können, wie ich an vielen Beispielen gezeigt habe, einzelne Chloratome durch die Wirkung von Alkalien gegen Hydroxyl ausgetauscht werden. Noch leichter reagiren dieselben mit Kaliumhydrosulfid. Dabei entstehen schwefelhaltige Producte, welche den Oxypurinen entsprechen und deshalb Thiopurine genannt werden können. Am ausführlichsten habe ich den Vorgang bei dem 7-Methyl-2.6-dichlorpurin untersucht, weil hier die Thio-körper besonders schöne Eigenschaften besitzen.

Wird die Chlorverbindung bei gewöhnlicher Temperatur mit einer normalen Lösung von Kaliumhydrosulfid geschüttelt, so verliert sie nur das in Stellung 6 befindliche Chloratom, gerade so, wie dieses auch bei der Wirkung des Alkalis zuerst austritt, und es entsteht das 7-Methyl-6-thio-2-chlorpurin.

Durch Reduction mit Jodwasserstoff wird dasselbe in 7-Methyl-6-thiopurin verwandelt. Der Beweis für die hier angenommene Stellung der Thiogruppe wurde durch Oxydation mit verdünnter Salpetersäure geführt, wobei der Schwefel als Schwefelsäure abgespalten wird und das früher beschriebene 7-Methyl-6-oxy-purin¹⁾ entsteht. Für das Methylthiopurin hat man zunächst die Wahl zwischen folgenden beiden Formeln:

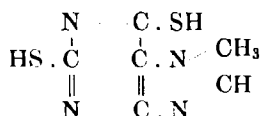


Ich gebe der ersten den Vorzug, weil mauche Schwefelderivate ähnlicher Ringsysteme nachgewiesenermaassen die Mercaptogruppe

¹⁾ Diese Berichte 30, 2409.

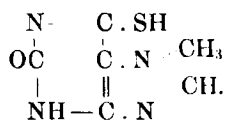
enthalten und weil bei der Methylierung auf nassem Wege das Alkyl nicht an den Stickstoff, wie das in der Regel bei den Oxy-purinen der Fall ist, sondern an den Schwefel tritt. In der gleichen Art werde ich auch die übrigen Thiopurine formuliren, obschon ihre Methylierung noch nicht studirt ist.

Wird das 7-Methyl-6-thio-2-chlorpurin mit überschüssigem Kaliumhydrosulfid auf 100° erhitzt, so tauscht es auch das zweite Chlor gegen SH aus, und es entsteht das 7-Methyl-2,6-dithiopurin, welchem ich ebenfalls die Formel einer Dimercaptoverbindung



gebe. Selbstverständlich lässt sich die gleiche Verbindung direct aus dem Methylchlorpurin durch Erwärmen mit Kaliumhydrosulfidlösung gewinnen.

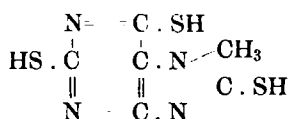
In dem Methylthiochlorpurin kann das Halogen aber auch leicht durch Aethoxyl ersetzt werden. Das findet statt beim Erhitzen mit einer alkoholischen Lösung von Natriumäthylat. Die hierbei resultirende Aethoxyverbindung verliert dann beim Erhitzen mit Salzsäure das Aethyl und geht über in 7-Methyl-2-oxy-6-thiopurin, dem ich folgende Formel ertheile:



Ganz analog sind die Erscheinungen bei dem 7-Methyltrichlorpurin. Durch Schütteln mit Kaliumhydrosulfidlösung wird dasselbe schon bei 0° vollständig verwandelt. Das hierbei resultirende Product besteht zum grössten Theil aus Methylthiodichlorpurin, enthält aber in kleinerer Menge auch einen schwefelreicheren Körper. Die Isolirung dieser verschiedenen Verbindungen wurde bisher nicht ausgeführt, sondern das Gemenge direct mit Jodwasserstoff reducirt. In dem so erhaltenen, halogenfreien Product waren drei verschiedene Substanzen nachweisbar: ein schwer löslicher schwefelreicher Körper, welcher nicht analysirt wurde, aber wahrscheinlich ein Methylthiopurin ist, und ferner zwei isomere Methylthiopurine, welche beide isolirt wurden. Das eine davon war identisch mit dem oben erwähnten 7-Methyl-6-thiopurin und bildete den Hauptbestandtheil des Gemenges. Die Structur des isomeren Körpers wurde bisher nicht sicher festgestellt; ich halte es aber für wahrscheinlich, dass er 7-Methyl-8-thiopurin ist. Auffallenderweise greift also das Kaliumhydrosulfid das Methyltrichlorpurin vorzugsweise an der Stelle 6 an,

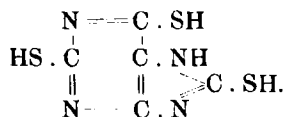
während bei der Wirkung von Alkalien nach meinen früheren Beobachtungen¹⁾ fast ausschliesslich das in Stellung 8 befindliche Halogen abgelöst wird.

Wird das Methyltrichlorpurin mit überschüssigem Kaliumhydro-sulfid bei 100° behandelt, so verliert es sämtliches Halogen, und es entsteht das 7-Methyltrithiopurin, dem ich ebenfalls die Mercapto-formel:



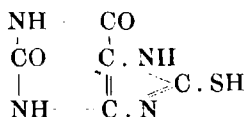
gebe.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei dem Trichlorpurin selbst. Es löst sich als kräftige Säure sofort in wässrigem Kaliumhydro-sulfid, verliert aber bei gewöhnlicher Temperatur auch im Laufe von 24 Stunden kein Halogen. Dies findet erst bei höherer Temperatur, d. h. beim Erhitzen im Wasserbade, statt. Hier zeigt sich aber ebenfalls ein Unterschied gegenüber der Wirkung der Alkalien. Während diese bei der Bildung des 6-Oxydichlorpurins stehen bleibt, geht der Angriff des Kaliumhydro-sulfids weiter. Durch einen Ueber-schuss desselben werden nämlich alle drei Chloratome durch HS ersetzt, und es resultirt das der Harnsäure entsprechende Trithiopurin:



Erhitzt man dagegen Trichlorpurin nur mit zwei Molekülen Kaliumhydro-sulfid, so entsteht ein Gemisch von chlorhaltigen Thio-körpern, deren Untersuchung noch nicht beendet ist.

Man ersieht aus diesen Resultaten, dass die Einföhrung der Thio-gruppe in die gechlorten Purine noch erheblich leichter stattfindet, als die Bildung der Oxykörper. Dem entspricht auch das Verhalten des Bromxanthins. Dasselbe ist nach meinen früheren Beobachtungen²⁾ so beständig gegen Alkali, dass seine Verwandlung in Harnsäure bisher nicht gelang. Im Gegensatz dazu kann es durch Erhitzen mit Kaliumhydro-sulfidlösung auf 120° verhältnissmässig glatt in das 2.6-Dioxy-8-thiopurin:



verwandelt werden.

¹⁾ Diese Berichte **30**, 1847.

²⁾ Diese Berichte **28**, 2480.

7-Methyl-6-thio-2-chlorpurin.

Schüttelt man 5 g feingepulvertes 7-Methyl-2,6-dichlorpurin bei gewöhnlicher Temperatur mit 60 ccm einer normalen Lösung von Kaliumhydrosulfid (aus Normalkalilauge durch Sättigen mit Schwefelwasserstoff bereitet), so findet sofort lebhafte Schwefelwasserstoff-Entwicklung statt, und nach 10—15 Minuten erfolgt klare Lösung, wodurch das Ende der Reaction angezeigt wird. Beim Uebersättigen der gelben Flüssigkeit mit Salzsäure fällt das Methylthiochlorpurin als farblose Masse aus, welche sich beim Erwärmen zusammenballt. Dieselbe wird nach dem Abkühlen filtrirt und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Zur Reinigung wird das Product in siedendem Alkohol gelöst, wozu ungefähr 800 Gewichtstheile nöthig sind, dann diese Lösung im Vacuum bei etwa 30° bis auf ein Viertel des Volumens eingedampft und stark abgekühlt. Hierbei krystallisiren feine, schwach gelbe Nadeln, welche meist zu Kugeln vereinigt sind und für die Analyse bei 100° getrocknet wurden.

I. 0.2025 g Sbst.: 0.2691 g CO₂, 0.0442 g H₂O.

II. 0.2170 g Sbst.: 50.3 ccm N (16°, 771.5 mm).

III. 0.2012 g Sbst.: 0.2345 g BaSO₄.

IV. 0.1950 g Sbst.: 0.1371 g AgCl.

C₆H₅N₄SCl. Ber. C 35.91, H 2.49, N 27.93, S 15.96, Cl 17.70.

Gef. „ 36.24, „ 2.43, „ 27.44, „ 16.01, „ 17.40.

Die Substanz hat keinen Schmelzpunkt: im Capillarrohr erhitzt, beginnt sie gegen 250° sich braun zu färben und erfährt bei gesteigerter Temperatur eine stetig fortschreitende Zersetzung. In Wasser ist sie noch erheblich schwerer löslich als in Alkohol, auch von Aether, Aceton, Benzol, Chloroform wird sie sehr schwer aufgenommen. Leicht löst sie sich in verdünnten Alkalien; durch sehr concentrirtes Alkali werden aus dieser Lösung die Salze gefällt, die Natriumverbindung zuerst als Oel, welches aber bald zu einem körnigen Pulver erstarrt, das Kaliumsalz in feinen Nadeln. Das Ammoniaksalz ist in Wasser auch leicht löslich und krystallisirt bei genügender Concentration in dicken, scheinbar quadratischen Tafeln. Schwerer löslich in kaltem Wasser ist das Baryumsalz, es krystallisirt in sehr feinen, biegsamen Nadeln. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen gallertigen Niederschlag, welcher sich beim Kochen schwärzt, und mit Kupferoxydsalzen in der Wärme einen schmutzig-gelben Niederschlag.

In salzsaurer Lösung mit Kaliumchlorat behandelt, wird die Verbindung rasch zerstört, die dabei resultirende Lösung giebt aber beim Verdampfen keine Murexidreaction. Noch energischer wirken unterbromigsaure Alkalien, welche Schwefelsäure und leicht lösliche organische Producte erzeugen. Charakteristisch ist das Verhalten gegen Salpetersäure. In der Säure vom spec. Gewicht 1.4 löst sich die

Substanz schon bei gewöhnlicher Temperatur sofort, wobei eine vorübergehende dunkelbraune Farbe auftritt; beim Verdünnen mit nicht zu viel Wasser scheiden sich dann kleine, glänzende, hübsch ausgebildete Krystalle ab. Dieselbe Verbindung entsteht bei Einwirkung von verdünnterer Säure. Erwärmt man z. B. 1 g des fein gepulverten Methylthiochlorpurins mit 10 ccm Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.16, so tritt sehr bald die gleiche Färbung ein, welche aber rasch wieder verschwindet, und an Stelle des ursprünglichen Productes treten die eben erwähnten Krystalle. Dieselben verlieren schon bei der Berührung mit Wasser ihren Glanz und verwandeln sich in ein trübes, farbloses Pulver, welches beim Trocknen über Schwefelsäure sich gelb färbt.

In warmer starker Salzsäure löst sich das Methylthiochlorpurin in reichlicher Menge, und bei genügender Concentration krystallisiren nach dem Abkühlen feine, farblose Nadeln. Bei höherer Temperatur wirkt die Salzsäure ähnlich wie bei den schwefelfreien Chlorpurinen so, dass das Chlor gegen Sauerstoff ersetzt wird. Aber die Methode ist hier zur Gewinnung der Oxythiopurine doch nicht brauchbar, weil gleichzeitig mit dem Halogen der Schwefel theilweise abgespalten wird, wie folgender Versuch zeigt.

Fein gepulvertes Methylthiochlorpurin wurde mit der 10-fachen Menge rauchender Salzsäure (spec. Gewicht 1.19) unter dauernder Bewegung drei Stunden auf 125 — 130° erhitzt. Die schwach gelb gefärbte, klare Lösung roch stark nach Schwefelwasserstoff und schied nach dem Verdünnen mit der doppelten Menge Wasser in reichlicher Quantität ein krystallinisches Pulver ab. Dasselbe war chlorfrei, gab aber bei der Analyse Zahlen, welche in der Mitte zwischen den für Methyloxythiopurin und Methyldioxyurin (Heteroxanthin) lagen.

7-Methyl-6-thiopurin.

Wird das gepulverte Methylthiochlorpurin mit der 10-fachen Menge Jodwasserstoff (spec. Gewicht 1.96) übergossen, so wird die Flüssigkeit alsbald durch Freiwerden von Jod braun. Man fügt gepulvertes Jodphosphonium hinzu und schüttelt, bis das freie Jod wieder verschwunden ist. Dabei entsteht zunächst in ziemlich grosser Menge ein rothgefärbtes Product, welches beim nachträglichen Erwärmen auf dem Wasserbade zum allergrössten Theil in Lösung geht. Erhitzt man schliesslich noch über freier Flamme zum Sieden, so fallen, wenn ein Theil des Jodwasserstoffs verdampft ist, lange, schwach gelb gefärbte, prismatische Krystalle aus, welche eine Verbindung des Methylthiopurins mit Jodwasserstoff sind. Ihre Menge vermehrt sich recht erheblich, wenn man das doppelte Volumen Wasser zufügt und abkühlt. {Der in der Mutterlauge bleibende kleine Rest vom Methylthiopurin wird am besten durch Verdampfen derselben unter vermindertem

Druck gewonnen. Die Hauptmenge der Krystalle, welche sich schon in Berührung mit Wasser trüben, wird in Ammoniak gelöst, die Flüssigkeit zur Zerstörung des Ammoniaksalzes auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand mit kaltem Wasser ausgelaugt. Dabei bleibt das Methylthiopurin als krystallinische Masse zurück. Es wird durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt. Der in der Mutterlauge gebliebene Rest wird auf die gleiche Weise mit Ammoniak behandelt, ist aber etwas weniger rein. Die Gesamtausbeute an gereinigtem Product beträgt 80 — 90 pCt. der Theorie.

Das aus Wasser krystallisirte Methylthiopurin hat im lufttrocknen Zustand die Zusammensetzung $C_6H_6N_4S + H_2O$. Das Krystallwasser entweicht rasch und vollständig bei 110° .

0.4000 g Subst. verloren bei $1\frac{1}{2}$ -stündigem Erhitzen auf 110° 0.0408 g H_2O .

$C_6H_6N_4S + H_2O$. Ber. H_2O 9.78. Gef. H_2O 10.20.

Die trockne Substanz gab folgende Analysenzahlen:

- I. 0.1922 g Subst.: 0.3064 g CO_2 und 0.0691 g H_2O .
- II. 0.1552 g Subst.: 43.4 ccm N (15° , 774 mm).
- III. 0.1781 g Subst.: 0.2523 g $BaSO_4$.

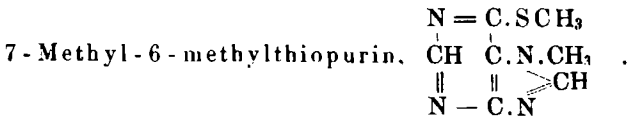
$C_6H_6N_4S$. Ber. C 43.38, H 3.62, N 33.73, S 19.28.

Gef. » 43.47, » 3.99, » 33.37, » 19.46.

Die Verbindung schmilzt bei $306 - 307^{\circ}$ (corr. $310 - 311^{\circ}$) ohne Gasentwicklung zu einer rothbraunen Flüssigkeit. Sie löst sich in ungefähr 60 Theilen kochendem Wasser und krystallisirt beim Erkalten rasch in farblosen, schmalen Prismen. Die Lösung reagirt sauer. Die Alkalisalze sind sehr leicht löslich und krystallisiren aus concentrirter Lauge in der Kälte in feinen, langen Nadeln. Das Ammoniaksalz ist ebenfalls leicht löslich und wird beim Wegkochen des Ammoniaks zersetzt. Das Baryumsalz ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich und krystallisirt in äusserst feinen, verfilzten Nadeln. Silbernitrat erzeugt in der ammoniakalischen Lösung einen amorphen, schwach gelb gefärbten Niederschlag; derselbe schwärzt sich beim Kochen, wenn ein Ueberschuss von Silbersalz angewandt war.

In warmer Salzsäure vom spec. Gewicht 1.07 löst sich das Methylthiopurin recht leicht, und bei genügender Concentration scheiden sich beim Abkühlen feine Nadeln ab. Durch Kaliumchlorat wird die Verbindung in salzsaurer Lösung unter Bildung von Schwefelsäure rasch zerstört; die Flüssigkeit giebt aber keine Murexidreaction.

Salpetersäure oxydirt die Verbindung ebenso leicht und unter den gleichen Erscheinungen wie ihr Chlorderivat. Das hierbei zunächst entstehende schwefelbaltige Product ist aber leichter löslich und krystallisirt aus verdünnter Salpetersäure in ziemlich grossen, farblosen Platten oder Prismen; bei weiterer Wirkung entsteht Methyl-oxypurin, wie gleich gezeigt wird.



Während bei der Alkylierung der Oxyपुरine auf nassem Wege das Alkyl entweder ausschliesslich, oder doch in der Regel der Hauptmenge nach an den Stickstoff tritt, liegen bei diesem Schwefelkörper die Verhältnisse ganz anders. Derselbe liefert ausserordentlich leicht ein einheitliches Methylderivat, welches beim Kochen mit Säuren Mercaptan entwickelt und also das Methyl an Schwefel gebunden enthält.

Zur Ausführung der Reaction wird das Methylthiopurin in der berechneten Menge Normalkalilauge gelöst und mit der theoretischen Quantität Jodmethyl bei gewöhnlicher Temperatur kräftig geschüttelt. Schon nach einigen Minuten beginnt die Abscheidung des Methylderivats, und nach etwa einer Stunde ist die Reaction beendet. Die aus feinen, biegsamen Nadeln bestehende Krystallmasse wird filtrirt und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Für die Analyse wurde das Product bei 100° getrocknet, wobei die lufttrockne Substanz aber kaum an Gewicht verlor.

I. 0.1857 g Subst.: 0.3185 g CO₂ und 0.0782 g H₂O.

II. 0.1921 g Subst.: 0.2472 g BaSO₄.

C₇H₈N₄S. Ber. C 46.66, H 4.44, S 17.77.

Gef. » 46.77, » 4.68, » 17.67.

Die Verbindung schmilzt bei 207—208° (corr. 212—213°) ohne Zersetzung. Sie löst sich in ungefähr 12—14 Theilen kochendem Wasser und krystallisirt beim Erkalten in farblosen, biegsamen Nadeln. In Alkalien ist sie nicht löslicher als in Wasser. In verdünnter Salzsäure ist sie schon in der Kälte leicht löslich. In dieser Lösung erzeugen sowohl Platinchlorid wie Goldchlorid krystallinische Niederschläge, welche selbst in der Hitze schwer löslich sind. Gegen Salpetersäure ist die Substanz sehr viel beständiger, als die nicht methylierende Verbindung. Sie kann mit der Säure vom spec. Gewicht 1.16 ohne wesentliche Veränderung gekocht werden, löst sich dabei in reichlicher Menge, und beim Erkalten scheidet sich das Nitrat in farblosen, derben Krystallen von wenig charakteristischer Form ab. Beim Kochen mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure entwickelt sich sofort der Geruch nach Mercaptan, während bei der nicht methylierenden Verbindung unter denselben Bedingungen Schwefelwasserstoff gebildet wird. Die Zersetzung geht aber in beiden Fällen recht langsam vor sich, nur ist sie bei der Methylverbindung wegen des intensiven Geruches des Mercaptans viel rascher wahrnehmbar. Die Mercaptanbildung beweist, dass das Methyl an Schwefel gebunden ist.

Verwandlung des 7-Methyl-6-thiopurins in 7-Methyl-6-oxy-purin.

Erwärmt man das Methylthiopurin mit der 8-fachen Menge Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.16, so findet sofort unter vorübergehender Braunfärbung die Oxydation statt, und beim Kochen erfolgt klare Lösung. Wird dasselbe etwa 10 Minuten fortgesetzt, wobei eine reichliche Gasentwicklung erfolgt, so ist die Reaction beendet, und beim Abkühlen auf 0° krystallisirt in reichlicher Menge das Nitrat des Methyloxy-purins, während in der Flüssigkeit Schwefelsäure vorhanden ist. Die aus dem Nitrat durch Baryt in Freiheit gesetzte Base zeigte den früher angegebenen Schmelzpunkt und die sonstigen Eigenschaften des 7-Methyl-6-oxy-purins.

Die Analyse des Präparates ergab:

0.1841 g Sbst.: 0.3234 g CO₂ und 0.0713 g H₂O.

C₈H₈N₄O. Ber. C 48.00, H 4.00.

Gef. » 47.91, » 4.30.

7-Methyl-2-äthoxy-6-thiopurin.

Wie oben erwähnt, wird aus dem Methylthiochlorpurin durch längeres Erhitzen mit starker Salzsäure nicht allein das Halogen, sondern auch der Schwefel theilweise abgespalten. Da auch die Wirkung der wässrigen Alkalien auf die Chlorverbindung nicht in einfacher Weise verläuft, sondern zur Bildung von stark riechenden Schwefelproducten führt, so wurde zur Gewinnung des Methyloxythiopurins der Umweg über die Äthoxyverbindung gewählt. Um diese zu bereiten, wird 1 Theil feingepulvertes Methylthiochlorpurin mit einer Lösung von 1.4 Theilen Natrium in 20 Theilen Alkohol unter dauernder Bewegung drei Stunden auf 100° erhitzt. Obschon dabei keine klare Lösung erfolgt, findet doch die Umsetzung vollständig statt. Nach dem Erkalten ist die Flüssigkeit mit einem Brei von äusserst feinen, wenig gefärbten Nadeln erfüllt, welche das Natriumsalz des Methyläthoxythiopurins sind. Dieselben werden filtrirt, in Wasser gelöst und in der Kälte mit Säuren zersetzt. Das hierbei ausfallende Methyläthoxythiopurin wird sofort filtrirt und mit kaltem Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 90 pCt. des angewandten Chlorkörpers. Die Verbindung wurde aus heissem Wasser umkrystallisirt und für die Analyse bei 110° getrocknet, wobei sie aber kaum an Gewicht verlor.

0.2115 g Sbst.: 0.3561 g CO₂ und 0.0940 g H₂O.

C₈H₁₀N₄OS. Ber. C 45.71, H 4.76.

Gef. » 45.91, » 4.93.

Sie löst sich in ungefähr 170 Theilen kochendem Wasser und krystallisirt daraus beim Erkalten in langen, farblosen Nadeln. Sie ist ziemlich leicht löslich in heissem Alkohol und Eisessig, schwerer

in Benzol und Aceton. Das Natriumsalz ist in Wasser sehr leicht, in concentrirter Natronlauge, zumal in der Kälte, viel schwerer löslich und krystallisirt in Nadeln. Das Ammoniumsalz löst sich ebenfalls in Wasser, besonders in der Wärme, sehr leicht und krystallisirt in der Kälte langsam in farblosen Prismen. Das Baryumsalz ist auch in kaltem Wasser leicht löslich. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen amorphen Niederschlag, welcher sich bei Anwendung von überschüssigem Silbersalz in der Hitze schwärzt.

Die Verbindung schmilzt im Capillarrohr gegen 228° (corr. 234°), erstarrt aber dann sofort wieder, während gleichzeitig eine schwache Gasentwicklung stattfindet, und es entsteht ein neues Product, welches sich zwischen 270° und 280° unter Braunfärbung zersetzt.

7-Methyl-2-oxy-6-thiopurin.

Der Aethoxykörper löst sich in der 10-fachen Menge Salzsäure vom spec. Gewicht 1.19 beim Erwärmen auf dem Wasserbade rasch auf. Unter Gasentwicklung und Verbreitung eines mercaptanähnlichen Geruches erfolgt dann bald die Abspaltung des Methyls und die Krystallisation der Oxyverbindung. Nach 15 — 20 Minuten ist die Reaction beendet. Nach dem Abkühlen werden die Krystalle filtrirt. Die im Vacuum eingedampfte Mutterlauge giebt eine zweite Krystallisation. Nach dem Umlösen aus heissem Wasser betrug die Ausbeute an reinem Product ungefähr 70 pCt. der angewandten Aethoxyverbindung. Das Präparat enthält ein Molekül Krystallwasser, welches partiell schon bei gewöhnlicher Temperatur und sehr rasch vollständig bei 110° entweicht.

0.3394 g Sbst. verloren bei zweistündigem Erhitzen auf 110° 0.0328 g H_2O .

$C_5H_6N_4OS + H_2O$. Ber. H_2O 9.00. Gef. H_2O 9.66.

Die trockne Substanz lieferte folgende Zahlen:

I. 0.1509 g Sbst.: 0.2177 g CO_2 , 0.0506 g H_2O .

II. 0.1500 g Sbst.: 0.1886 g $BaSO_4$.

$C_5H_6N_4OS$. Ber. C 39.56, H 3.30, S 17.58.

Gef. » 39.34, » 3.72, » 17.27.

Die Verbindung schmilzt gegen 337° (corr. 343°) unter starker Gasentwicklung. Von kochendem Wasser verlangt sie zur Lösung ungefähr 450 Theile und krystallisirt daraus beim Erkalten in feinen Nadeln. Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich. Das Ammoniumsalz krystallisirt aus warmem Wasser, worin es ebenfalls recht leicht löslich ist, beim Erkalten in farblosen Prismen. Das Baryumsalz ist selbst in heissem Wasser ziemlich schwer löslich und krystallisirt beim Erkalten sofort in sehr feinen Nadeln. Von Kaliumchlorat und Salzsäure wird die Verbindung rasch oxydirt unter Bildung von Schwefelsäure, und die Flüssigkeit giebt dann beim Ver-

dampfen die Murexidreaction. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen amorphen Niederschlag, welcher sich auch bei überschüssigem Silbersalz nur langsam erst gelbroth, dann dunkler färbt.

In warmer, verdünnter Salzsäure löst sich das Methyloxythiopurin erheblich leichter als in Wasser, und beim Erkalten der Flüssigkeit krystallisiren feine, biegsame Nadeln. Von warmer, verdünnter Salpetersäure wird es rasch oxydirt, es entsteht dabei ein in Wasser recht schwer lösliches Product, dessen Nitrat hübsch krystallisirt und das wahrscheinlich Heteroxantbin ist.

7-Methyl-2.6-dithiopurin.

Dasselbe entsteht beim Erhitzen des Methyldichlorpurins mit einer Lösung von überschüssigem Kaliumhydrosulfid auf 100°. Verwendet man z. B. auf 1 g der Chlorverbindung 24 ccm einer normalen Lösung von Kaliumhydrosulfid, so ist die Reaction nach drei Stunden beendet. Die klare, gelbe Lösung scheidet dann beim Ansäuern das Methyldithiopurin als dicken, schwach gelb gefärbten, krystallinischen Niederschlag ab.

Zur Reinigung wurde derselbe in das Baryumsalz verwandelt. Dieses scheidet sich aus der heiss bereiteten Lösung der Substanz in kalt gesättigtem Barytwasser beim Erkalten sofort krystallinisch ab und wird durch einmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser in farblosen, feinen, langen Nadeln erhalten. Versetzt man die heisse, wässrige Lösung des reinen Salzes mit überschüssiger Salzsäure, so fällt das Methyldithiopurin sofort als fast farbloses Pulver aus, welches aus mikroskopisch kleinen, wetzsteinähnlichen Formen besteht. Für die Analyse wurde das Präparat bei 110° getrocknet.

- I. 0.1994 g Sbst.: 0.2662 g CO₂, 0.0616 g H₂O.
- II. 0.1710 g Sbst.: 42.6 ccm N (16°, 733 mm).
- III. 0.2314 g Sbst.: 0.5443 g BaSO₄.

C₆H₆N₄S₂. Ber. C 36.36, H 3.03, N 28.28, S 32.32.
Gef. » 36.41, » 3.43, » 28.00, » 32.30.

Die Verbindung hat keinen Schmelzpunkt; sie färbt sich im Capillarrohr gegen 360° braun und verkohlt bei höherer Temperatur. Ihre Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht, in concentrirter Lauge viel schwerer löslich. Das Natriumsalz krystallisirt in äusserst feinen, verfilzten Nadeln, das Kaliumsalz in Nadeln oder Prismen. Etwas schwerer löslich ist das Ammoniumsalz, es krystallisirt aus warmem Wasser in kleinen, aber recht schön ausgebildeten, länglichen Tafeln, welche häufig wie eine Combination von Prisma und Doma aussehen. Beim Kochen mit Wasser wird es zersetzt. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen gelblichen Niederschlag, der sich beim Kochen schwärzt, wenn ein Ueberschuss von Silbersalz angewandt war. In heisser, starker Salzsäure löst sich das Methyldithio-

purin recht schwer, dagegen wird es von verdünnter, warmer Salpetersäure rasch oxydirt und gelöst. Ebenso leicht wird es von Salzsäure und Kaliumchlorat zersetzt, indem viel Schwefelsäure entsteht; die Flüssigkeit giebt aber beim Verdampfen die Murexidreaction entweder gar nicht, oder nur sehr schwach.

Verwandlung des 7-Methyltrichlorpurins in zwei isomere Methylthiopurine.

Werden 5 g feingepulvertes 7-Methyltrichlorpurin mit 33 ccm einer Normallösung von Kaliumhydrosulfid ($1\frac{1}{2}$ Mol.) bei 0° geschüttelt, so ist nach $2\frac{1}{2}$ Stunden der allergrösste Theil davon verändert. Es findet hierbei aber keine klare Lösung statt, weil dafür die Menge des Kaliumhydrosulfids nicht ausreicht. Aus der filtrirten Lösung fällt durch Salzsäure der grössere Theil des Reactionsproductes als schwach gelber, voluminöser Niederschlag aus; der Rest desselben befindet sich, neben wenig unverändertem Methyltrichlorpurin, in dem Rückstand. Um ihn daraus zu gewinnen, wird derselbe mit eiskaltem, verdünntem Alkali rasch ausgelaugt und die sofort filtrirte Flüssigkeit ebenfalls mit Salzsäure gefällt. Längere Wirkung des Alkalis ist hierbei zu vermeiden, weil sonst aus dem Methyltrichlorpurin das ebenfalls lösliche Methyl-8-oxydichlorpurin entstehen kann. Nach den Analysen besteht das so gewonnene Product zum grössten Theil aus Methylthiodichlorpurin, enthält aber etwa 15—20 pCt. eines Methyl-dithiochlorpurins. Wie schon erwähnt, habe ich auf die Trennung dieser Körper verzichtet und das Rohproduct direct reducirt.

Zu dem Zwecke wurde dasselbe mit der 10-fachen Menge Jodwasserstoff vom spec. Gewicht 1.96 übergossen und nach Zusatz von überschüssigem Jodphosphonium erst $\frac{1}{2}$ Stunde bei etwa 50° geschüttelt, dann auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine klare, rothe Flüssigkeit entstanden war, und schliesslich noch 5 Minuten lang über freier Flamme gekocht. Beim Erkalten schieden sich dann schwach gelbe, meist zu Kugeln vereinigte Nadeln oder Prismen aus. Dieselben waren grösstentheils jodwasserstoffsäures 7-Methyl-6-thiopurin, enthielten aber auch das Jodhydrat einer schwefelreicheren Verbindung. Sie wurden in Ammoniak gelöst, die Flüssigkeit zur Trockne verdampft, wobei die Ammoniaksalze der Thiopurine zerfallen, und der Rückstand mit ungefähr der 60-fachen Menge Wasser ausgekocht. Dabei bleibt der schwer lösliche, schwefelreiche Körper zurück, während das 7-Methyl-6-thiopurin in Lösung geht und beim Erkalten rein auskristallisirt. Seine Menge betrug etwa 40 pCt. des angewandten rohen Chlorthiopurproductes.

- I. 0.2480 g Sbst.: verloren beim Erhitzen auf 110° 0.0250 g H_2O .
- II. 0.1484 g Sbst.: 0.2365 g CO_2 , 0.0512 g H_2O .
- III. 0.1734 g Sbst.: 0.2487 g $BaSO_4$.
- IV. 0.1575 g Sbst.: 46.2 ccm N (17° , 745 mm).

$C_6H_6N_4S + H_2O$. Ber. H_2O 9.78. Gef. H_2O 10.08.
 $C_6H_6N_4S$. Ber. C 43.37, H 3.61, N 33.73, S 19.28.
 Gef. » 43.46, » 3.83, » 33.36, » 19.69.

Die Substanz zeigte alle Eigenschaften, welche zuvor von dem 7-Methyl-6-thiopurin angegeben sind, und wurde zur völligen Identifizierung sowohl methylirt als auch durch Salpetersäure in das 7-Methyl-6-oxypurin übergeführt.

Die jodwasserstoffsäure Mutterlauge enthält noch etwas 7-Methyl-6-thiopurin und ausserdem die Gesamtmenge der isomeren Verbindung. Zur Gewinnung der letzteren wird sie unter vermindertem Druck abgedampft, und der Rückstand nach Zusatz von überschüssigem Ammoniak zur Trockne verdampft. Beim Auslaugen mit kaltem Wasser bleibt das Gemenge der beiden Methylthiopurine zurück. Durch 3–4-maliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser wird daraus das neue Methylthiopurin in farblosen, feinen, vierseitigen Blättchen vom Schmp. $241-242^\circ$ (corr. $248-249^\circ$) gewonnen. Dasselbe hat zum Unterschied von dem 7-Methyl-6-thiopurin kein Krystallwasser. Zur Analyse wurde es bei 110° getrocknet.

0.1631 g Sbst.: 0.2590 g CO_2 , 0.0548 g H_2O .

$C_6H_6N_4S$. Ber. C 43.37, H 3.61.
 Gef. » 43.31, » 3.73.

In heissem Wasser ist die Verbindung etwas schwerer löslich, als die isomere; sie löst sich leicht in Alkalien und Ammoniak. Das Ammoniumsalz krystallisirt bei genügender Concentration in sehr kleinen Prismen. In heisser, verdünnter Salzsäure ist die Substanz auch leicht löslich, und in der Kälte krystallisirt das Hydrochlorat in hübschen, ziemlich dicken Prismen oder Platten. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen farblosen, amorphen Niederschlag, welcher sich beim Kochen, wenn ein Ueberschuss von Silbernitrat angewandt war, rasch schwärzt. Warme verdünnte Salpetersäure oxydirt und löst den Körper schnell, dabei scheint aber kein Methyloxyurin zu entstehen.

7-Methyltrithiopurin.

Wird 1 g Methyltrichlorpurin mit 25 cem einer Normallösung von Kaliumhydrosulfid erst bei gewöhnlicher Temperatur bis zur klaren Lösung geschüttelt und dann in verschlossenen Gefäss 6 Stunden auf 100° erhitzt, so ist sämmtliches Halogen abgelöst, und aus der gelben Flüssigkeit scheidet sich beim längeren Stehen in der Kälte das saure Kaliumsalz des Methyltrithiopurins zum allergrössten Theil in feinen, schwach gelben Nadeln ab. Dasselbe lässt sich durch einmaliges Umkrystallisiren aus wenig heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle leicht ganz rein gewinnen und liefert dann, in wässriger Lösung mit Salzsäure zersetzt, das reine Methyltrithiopurin als

schwefelgelbes, undeutlich krystallinisches Pulver. Dasselbe enthält 1 Mol. Krystallwasser.

I. 0.3304 g Sbst.: bei 100° getrocknet, verloren bei 1-stünd. Erhitzen auf 130° 0.0234 g H₂O.

II. 0.2194 g Sbst.: 41.2 ccm N (14°, 760 mm).

III. 0.2027 g Sbst.: 38.2 ccm N (15°, 759 mm).

IV. 0.2421 g Sbst.: 0.6888 g BaSO₄.

C₆H₆N₄S₃ + H₂O. Ber. H₂O 7.26, N 22.58, S 38.71.
Gef. » 7.08, » 22.09, 22.04, » 39.08.

Die wasserfreie Substanz lieferte folgende Zahlen:

I. 0.1789 g Sbst.: 0.2042 g CO₂, 0.0472 g H₂O.

II. 0.1974 g Sbst.: 0.2268 g CO₂, 0.0477 g H₂O.

C₆H₆N₄S₃. Ber. C 31.30, H 2.61.
Gef. » 31.13, 31.33, » 2.93, 2.68.

Die Ausbeute ist fast quantitativ, wenn man das Kaliumsalz bei der Darstellung bei 0° etwa 6 Stunden auskrystallisiren lässt.

Das 7-Methyltrithiopurin beginnt, im Capillarrohr erhitzt, gegen 320° braun zu werden und verkohlt bei höherer Temperatur, ohne zu schmelzen. Es ist in heissem Wasser, Alkohol, Eisessig, Aceton sehr schwer, in Benzol so gut wie unlöslich. Aus Wasser krystallisirt es in mikroskopisch kleinen, wetzsteinähnlichen Formen, welche oft zu kugeligen Aggregaten vereinigt sind. Auch in heisser, starker Salzsäure ist es recht schwer löslich, wird dagegen von concentrirter Schwefelsäure leicht aufgenommen und daraus durch Wasser wieder gefällt. Ueberschüssige Alkalien lösen die Verbindung leicht und fast ohne Farbe. Aus dieser Lösung scheiden sich beim Einleiten von Kohlensäure und genügender Concentration die schwerer löslichen sauren Alkalisalze ab, die Kaliumverbindung in den schon erwähnten Nadeln, die Natriumverbindung in kleinen, wetzsteinähnlichen Formen. Aus heissem Wasser können beide Salze leicht umkrystallisirt werden. Ebenso gut krystallisirt das saure Ammoniumsalz aus der warmen, wässrigen Lösung in feinen, schwach gelben Nadeln, während das neutrale Ammoniumsalz viel löslicher ist. Das neutrale Baryumsalz ist in heissem Wasser verhältnissmässig leicht löslich und krystallisirt beim Abkühlen rasch in feinen Nadeln. Silbernitrat erzeugt in der ammoniakalischen Lösung einen schönen, gelben Niederschlag, welcher sich beim Kochen, auch wenn überschüssiges Silbernitrat zugegen ist, nur langsam dunkler färbt. Von Salpetersäure wird die Verbindung leicht oxydirt und gelöst.

Trithiopurin.

Für die Gewinnung eines reines Präparates ist es vortheilhaft, einen ziemlich grossen Ueberschuss von Kaliumhydro-sulfid anzuwenden. Bei Benutzung von Normallösung empfiehlt es sich, auf 1 g entwässertes Trichlorpurin 36 ccm. d. i. 8 Moleküle Kaliumhydro-sulfid-

lösung zu nehmen und im geschlossenen Gefäss 6 Stunden auf 100° zu erhitzen. Die klare, gelbe Flüssigkeit scheidet beim längeren Stehen das saure Kaliumsalz des Trithiopurins in kleinen, gelben Nadeln ab. Für die Isolirung ist es aber bequemer, die Flüssigkeit direct mit Salzsäure zu versetzen, wobei das in Wasser und verdünnten Säuren fast unlösliche Trithiopurin als dicker, gelber Niederschlag ausfällt. Es wird filtrirt, mit Wasser gewaschen und zur Reinigung in das schön krystallisirende Baryumsalz verwandelt. Zu dem Zweck löst man es kochend in Barytwasser, welches bei gewöhnlicher Temperatur gesättigt ist, und lässt die heiss filtrirte Flüssigkeit erkalten. Dabei krystallisirt das Salz in hübschen, schwach gelben Nadeln. Die durch Eindampfen concentrirte Mutterlauge gab eine zweite, nicht unbedeutliche Krystallisation. Zur völligen Reinigung wird das Salz nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt. Versetzt man dann seine heisse Lösung mit Salzsäure, so fällt das reine Trithiopurin als undeutlich krystallinische, canariengelbe Masse aus. Die Ausbeute an diesem reinen Präparat betrug 70 pCt. des angewandten Trichlorpurins. Für die Analyse wurde das Product bei 110° getrocknet, wobei es aber kaum an Gewicht verlor.

I. 0.1913 g Sbst.: 0.1938 g CO₂ und 0.0371 g H₂O.

II. 0.1805 g Sbst.: 38.7 ccm N (12°, 764 mm).

III. 0.2037 g Sbst.: 0.6606 g BaSO₄.

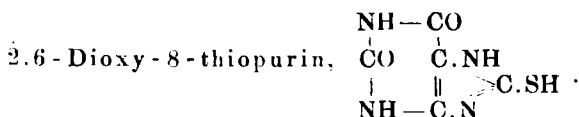
C₃H₄N₄S₃. Ber. C 27.77, H 1.85, N 25.92, S 44.44.

Gef. » 27.63, » 2.15, » 25.59, » 44.54.

Die Verbindung hat keinen Schmelzpunkt, bei höherer Temperatur verkohlt sie. In Wasser und Alkohol ist sie ausserordentlich schwer löslich, ziemlich leicht wird sie von kalter, concentrirter Schwefelsäure gelöst und durch Wasser daraus wieder gefällt. In überschüssigen Alkalien ist sie ebenfalls sehr leicht löslich, desgleichen in Soda sowie in überschüssigem, verdünntem Ammoniak. Aus der stark eingedampften, ammoniakalischen Lösung krystallisirt beim Erkalten ein Ammoniumsalz in sehr feinen, meist zu Büscheln oder Kugeln verwachsenen, biegsamen Nadeln. Sättigt man die concentrirte Lösung des Trithiopurins in Kalilauge mit Kohlensäure, so scheidet sich ein saures Kaliumsalz in feinen, gelben Nadeln ab; dasselbe ist in warmem Wasser leicht löslich. Am schönsten ist das schon erwähnte Baryumsalz. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen gelben, amorphen Niederschlag, welcher beim Kochen dichter wird und sich etwas stärker röthlich-gelb färbt. Hat man einen Ueberschuss von Silbernitrat angewandt, so färbt sich das unlösliche Product beim längeren Kochen dunkel. Jedenfalls aber ist das Trithiopurin gegen Silberlösung viel beständiger, als die Harnsäure.

Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.4 oxydirt die Substanz schon bei gewöhnlicher Temperatur, verdünnte Salpetersäure thut dasselbe

beim Erwärmen. Beim Kochen mit der starken Säure wird sie gelöst und ganz zerstört. Desgleichen wird die Verbindung beim gelinden Erwärmen mit Salzsäure und Kaliumchlorat zersetzt und gelöst, die Flüssigkeit giebt aber beim Verdampfen nur ganz schwach die Murexid-reaction.



Da in dem Bromxanthin das Halogen sehr fest gebunden ist, so muss man für die Darstellung des Thiokörpers einen grossen Ueberschuss von Kaliumhydrosulfid anwenden und die Temperatur auf 120° steigern.

Dem entsprechend wurden 3 g reines Bromxanthin mit 75 ccm einer Normallösung von Kaliumhydrosulfid im geschlossenen Rohr unter dauernder Bewegung drei Stunden auf 120° erhitzt. Es geht dabei völlig in Lösung, und beim Erkalten scheidet sich das Kaliumsalz des Dioxythiopurins als schwach gelb gefärbte, voluminöse Masse ab. Dieselbe wird nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser durch Erwärmen wieder gelöst, und die Flüssigkeit mit Salzsäure übersättigt. Dabei fällt der Thiokörper als schwach gelbes, undeutlich krystallinisches Pulver aus. Die Ausbente beträgt etwa 60 pCt. des angewandten Bromxanthins. Da das Rohproduct noch wenig Brom enthielt, so wurde es mit Jodwasserstoff vom spec. Gewicht 1.96 und etwas Jodphosphonium 15 Minuten lang auf dem Wasserbade erwärmt, wobei es nur zum kleineren Theil in Lösung geht, dann die Mischung mit Wasser verdünnt, filtrirt, der Rückstand zunächst mit 13-procentiger Salzsäure ausgekocht und endlich in heissem, verdünntem Ammoniak gelöst. Beim Ansäuern fällt dann das reine Dioxythiopurin als fast farbloses, schweres Pulver aus. Das über Schwefelsäure getrocknete Präparat enthält ein Molekül Krystallwasser, welches beim mehrstündigen Erhitzen auf 150° völlig entweicht.

I. 0.2743 g Sbst. verloren bei 150°: 0.0245 g H₂O.

C₅H₄N₄SO₂ + H₂O. Ber. H₂O 8.91. Gef. H₂O 8.93.

Die wasserfreie Substanz gab folgende Zahlen:

II. 0.2073 g Sbst.: 0.2480 g CO₂ und 0.0438 g H₂O.

III. 0.1778 g Sbst.: 47.4 ccm N (16°, 745 mm).

IV. 0.1968 g Sbst.: 0.2457 g BaSO₄.

C₅H₄N₄SO₂. Ber. C 32.61, H 2.17, N 30.43, S 17.39.

Gef. » 32.62, » 2.34, » 30.46, » 17.15.

Das 2.6-Dioxy-8-thiopurin verkohlt beim Erhitzen, ohne zu schmelzen. Es ist in Wasser und selbst in starker Salzsäure sehr schwer löslich, wird dagegen ziemlich leicht von concentrirter Schwefelsäure aufgenommen. Die neutralen Alkalisalze lösen sich auch in

kaltem Wasser sehr leicht; beim Einleiten von Kohlensäure entstehen die sauren Salze, von welchen die Kaliumverbindung aus warmem Wasser in äusserst feinen, biegsamen Nadeln krystallisirt. Das neutrale Baryumsalz ist in heissem Wasser ziemlich schwer löslich und fällt beim Erkalten als undeutlich krystallinisches Pulver aus. Das Ammoniaksalz krystallisirt aus warmem Wasser, worin es leicht löslich ist, in feinen Nadelchen; die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen gelben, amorphen Niederschlag. Von Salzsäure und Kaliumchlorat wird das Dioxythiopurin rasch oxydirt und gelöst, und die Flüssigkeit giebt beim Verdampfen stark die Murexidreaction.

Das Dioxythiopurin hat die gleiche Zusammensetzung wie die von Nencki¹⁾ vor 27 Jahren beschriebene Urosulfinsäure. Ob es damit identisch oder isomer ist, kann ich noch nicht sagen, weil dazu ein directer Vergleich beider Körper nöthig ist. Ich hoffe, diese Lücke später ausfüllen zu können.

Bei diesen Versuchen bin ich von den Herren Dr. Paul Hunsalz und Dr. Friedrich Hübner unterstützt worden, wofür ich denselben besten Dank sage.

**81. P. Melikoff und L. Pissarjewsky:
Ammoniumhyperoxyd.**

(Eingegangen am 28. Februar.)

In der vorigen Notiz²⁾ haben wir unsere Vermuthungen über die Möglichkeit der Darstellung von wasserfreiem Ammoniumhyperoxyd ausgesprochen. Jetzt ist es uns gelungen, solch ein Ammoniumhyperoxyd zu erhalten. Um es darzustellen, haben wir dasselbe Verfahren angewendet, wie früher, nur wurde jetzt eine gesättigte ätherische Lösung von Wasserstoffhyperoxyd genommen. (Bei unseren Versuchen haben wir stets über Natrium destillirten Aether gebraucht.)

Die Mischung von ätherischem Wasserstoffsperoxyd und Ammoniak wurde einer allmählichen Abkühlung bis -40° unterworfen. Dabei bildete sich eine feste, körnige, krystallinische Masse, welche den Wänden des Gefässes stark anhaftete. Diese Masse wurde nach dem Abgiessen der ätherischen Lösung ein Mal mit abgekühltem Aether durchgewaschen. Darnach wurden die Krystalle auf eine bis -40° abgekühlte poröse Thonplatte gebracht, stark durchgepresst und in ein ebenso abgekühltes gläsernes Gefäss mit einem eingeschliffenen Stöpsel gelegt und nach dem Abwägen der Analyse unterworfen.

¹⁾ Diese Berichte 5, 45.

²⁾ Diese Berichte 31, 152.