

**195. Heinrich Biltz und Lisbeth Herrmann: Acidität der Wasserstoffatome in der Harnsäure.**

(Eingegangen am 2. Mai 1921.)

Alle vier Wasserstoffatome der Harnsäure sind sauer und können durch Metalle ersetzt werden; das zeigt das Verhalten der vier Trimethyl-harnsäuren, in denen je das einzige, nicht durch Methyl ersetzte Wasserstoffatom Salzbildung ermöglicht. Da die Salzbildung der Harnsäuren zweifellos unter Enolisierung erfolgt, könnte die Harnsäure selbst eine dreibasische Säure sein. Sie wirkt aber höchstens als zweibasische Säure. Bei ihrer wenig ausgesprochenen Säurenatur ist das nicht auffällig.

Die Frage, welches der vier Wasserstoffatome der Harnsäure sich bei der Bildung der sauren Salze, und welche zwei Wasserstoffatome sich bei der Bildung der neutralen Salze betätigen, ist noch nicht gelöst. Aus der Formel kann man eine Beantwortung nicht ablesen. Das in Stellung 1 stehende NH ist durch zwei aktivierende CO eingeschlossen; die übrigen haben als Nachbarn je ein CO und ein weiterhin doppelt gebundenes Kohlenstoffatom. Als am meisten sich gleichend könnte man die in 7 und 9 stehenden NH betrachten, da sie dem gleichen Ringsysteme angehören und gleiche Nachbarn besitzen. Da neben ihnen aber nur ein CO seinen Platz hat, kann nur eines von ihnen auf einmal sauer wirken. Irgend zuverlässige Schlüsse auf die Acidität der einzelnen Wasserstoffatome sind aus der Konstitution also nicht abzuleiten.

Deshalb entschlossen wir uns zur unmittelbaren Messung. Aus Messungen der Harnsäure selbst war natürlich nichts zu ersehen. Aber die Trimethyl-harnsäuren boten ein geeignetes Material, weil in ihnen je nur eines der fraglichen Wasserstoffatome vorhanden ist, und zwar in jeder von ihnen ein verschiedenes. Durch Bestimmung der Dissoziations-Konstanten der vier Trimethyl-harnsäuren war somit die Acidität der vier Harnsäure-Wasserstoffatome festzulegen.

Ein gewisses Bedenken bestand aber. Die ausgedehnten Untersuchungen über die Puringruppe, die in den letzten 10 Jahren im hiesigen Institute ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß die chemische Umsetzungsfähigkeit der Harnsäure sich durch Alkylierung ihrer Wasserstoffatome stark ändert. Umsetzungen, die sich bei der Harnsäure selbst oder einigen ihrer Alkyl-Substitutionsprodukte leicht ermöglichen ließen, blieben bei anderen aus. Besonders lehrreich gerade für das vorliegende Problem waren die neuesten Erfahrungen über die Einwirkung von Diazo-methan auf die Harnsäuren, ihre

Glykole, Glykol-volläther und Glykol-halbäther<sup>1)</sup>, bei denen deutlich zutage trat, daß scheinbar unbedeutende Änderungen im Aufbau der Molekel durchgreifende Änderungen in der Umsetzungsfähigkeit der an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome hervorriefen. Es schien möglich, daß auch die Acidität der einzelnen Wasserstoffatome durch den Ersatz anderer Wasserstoffatome durch Alkyl beeinflusst wird.

Wir haben deshalb unserer Untersuchung eine breitere Grundlage gegeben, indem wir sämtliche methylierten Harnsäuren der Messung unterwarfen. Das Ergebnis ist, daß die Ionisationsfähigkeit der Harnsäure-Wasserstoffatome durch sonst in der Molekel vorhandene Methylene nicht wesentlich beeinflusst wird. Nur in geringem Maße können solche konstitutiven Einflüsse sich geltend machen.

Als Gesamtergebnis ist festzustellen, daß das in Stellung 3 stehende Wasserstoffatom am stärksten sauer ist. Durch seinen Ersatz durch Metalle leiten sich die sauren Salze der Harnsäure ab. Ihm folgt der in 9 stehende Wasserstoff. Durch Ersatz dieser beiden Wasserstoffatome entstehen die neutralen Salze. Viel schwächer sind die Wasserstoffatome in 1 und 7. Ihre Acidität ist etwa gleich; anscheinend ist das in 7 stehende am allerschwächsten.

#### Wasserstoff-ionen-Konzentration und Dissoziationskonstante.

Die Stärke einer Säure hängt ab von der Konzentration der Wasserstoffionen  $c_H$  in ihrer Lösung. Diese Wasserstoff-ionen-Konzentration wird unmittelbar gemessen. Wenn die molare Konzentration  $C$  bekannt ist, gilt bei einbasischen Säuren für den Dissoziationsgrad  $\alpha$  die Beziehung

$$\alpha = \frac{c_H}{C}$$

Aus dem Dissoziationsgrade leitet sich die Dissoziationskonstante  $k$  nach dem Ostwaldschen Verdünnungsgesetze ab. Nämlich

$$k = \frac{\alpha^2 C}{1 - \alpha} \quad \text{bzw.} \quad k = \frac{c_H^2}{C - c_H}$$

Da die Werte für  $k$  klein sind, wird das Hundertfache, nämlich  $K$  angegeben.

In dieser Weise haben wir aus den gemessenen Wasserstoff-ionen-Konzentrationen die Werte für die Dissoziationsgrade  $\alpha$  und für die Dissoziationskonstanten  $K$  abgeleitet. Das ist für die einbasischen Trimethyl-harnsäuren einwandfrei. Weniger zuverlässig ist es für die minder alkylierten, mehrbasischen Harnsäuren, weil sich bei ihnen über die Dissoziation des ersten Wasserstoffatoms die eines zweiten legt. Da die Harnsäuren aber sehr schwache Säuren sind, überwiegt

<sup>1)</sup> H. Biltz und Fr. Max, B. 53, 2327 [1920].

die primäre Dissoziation weitaus, so daß die Fehler nicht beträchtlich sein werden.

Trotzdem also die berechneten Dissoziationskonstanten auch bei den mehrbasischen Harnsäuren ziemlich zuverlässig sein werden, haben wir einen unmittelbaren Vergleich der gemessenen Wasserstoff-ionen-Konzentrationen ermöglicht, indem wir sämtliche Messungen bei derselben Konzentration vornahmen. Als Vergleichskonzentration wählten wir 0.0004-Molarität. Solche Lösungen sind für die Harnsäure und für die 9-Methyl-harnsäure zwar übersättigt; aber sie halten sich bei Zimmertemperatur mehrere Stunden, ohne die Harnsäure auszuscheiden. Die übrigen Harnsäuren sind reichlicher löslich und geben dauernd haltbare Lösungen dieser Konzentration. Die gewählte Molarität stellt also die maximale Konzentration dar, in der von allen Harnsäuren genügend haltbare Lösungen hergestellt werden können. Wegen der an und für sich geringen Löslichkeit der Harnsäuren war eine solche möglichst hohe Konzentration erwünscht. Unsere  $c_H$ -Werte geben also die Wasserstoff-ionen-Konzentrationen in 0.0004-molarer Lösung an und erlauben somit einen Vergleich der Harnsäuren in bezug auf ihre Acidität.

#### Meßmethode.

Zur Messung der Wasserstoff-ionen-Konzentrationen wählten wir das colorimetrische Verfahren, weil es besonders bequem erschien und weil gewisse Schwierigkeiten, die durch färbende Beimengungen oder Fremdstoffe, wie Kolloide oder Neutralsalze, bedingt werden, bei uns nicht vorlagen. Die *ausgedehnten Untersuchungen* Soerensens<sup>1)</sup> haben gelehrt, daß das colorimetrische Verfahren beim Fehlen solcher Störungen dem elektrometrischen fast gleichwertig ist, und daß es bei ihrem Vorhandensein ihm nur wenig nachsteht.

Das colorimetrische Verfahren besteht darin, daß die zu messende Lösung mit einem Indicator angefärbt wird. Dazu eignen sich besonders die unscharfen Indicatoren, d. h. solche, die keinen scharfen Farbwechsel aufweisen, sondern die im Bereiche ihres Farbumschlages Zwischentöne zeigen. Für ein geübtes Auge ist *p*-Nitro-phenol besonders geeignet; auch Cochenille bewährte sich bestens; zum Vergleiche wurden Lackmoid und Azolithmin hinzugezogen. Die durch den Indicator angefärbte Lösung wird nun colorimetrisch verglichen mit einer Reihe von Lösungen, die die gleiche Menge Indicator enthalten und außerdem Wasserstoff-ionen in bekannter Konzentration. Und es wird festgestellt, mit welcher dieser Vergleichslösungen Farbgleichheit herrscht. Dann ist die Wasserstoff-ionen-Konzentration der zu messenden Lösung gleich der der ausfindig gemachten Vergleichslösung.

<sup>1)</sup> S. P. L. Soerensens, Bio. Z. 21, 131—304 [1909].

Wir hielten uns an die ausgezeichnete und handliche Form, die dies Verfahren durch Soerensen erhalten hat. Als Vergleichslösungen kamen für uns vorwiegend die »Phosphatgemische« in betracht, d. h. Lösungen, die durch Mischen von  $\frac{1}{15}$ -molarer *prim.* Kaliumphosphat-Lösung mit  $\frac{1}{15}$ -molarer *sek.* Natriumphosphat-Lösung hergestellt wurden. Es wurden je 10 ccm Gemisch genommen, wobei das Mischungsverhältnis bis auf eine Einheit der zweiten Dezimale geändert wurde. Als »3.15 *sek.* Phosphat« sei ein Gemisch von 3.15 ccm *sek.* Natriumphosphat-Lösung und 6.85 ccm *prim.* Kaliumphosphat-Lösung bezeichnet. Für alle solche Gemische ist von Soerensen auf Grund von elektrometrischen Messungen der Wasserstoff-ionen-Konzentrationen eine Kurve aufgestellt, die als Ordinaten die Mischungsverhältnisse, als Abscissen die zugehörigen Wasserstoff-ionen-Konzentrationen enthält. Wenn das Mischungsverhältnis bekannt ist, kann die Wasserstoff-ionen-Konzentration aus ihr ohne weiteres abgelesen werden. In einigen Fällen benutzten wir außerdem Gemische von 0.1-molarer *sek.* Natriumcitratlösung und 0.1-*n*-Salzsäure bzw. 0.1-*n*-Natronlauge, für die entsprechende Kurven festgelegt sind.

Über die Prüfung der Vergleichsstoffe, die Herstellung der Vergleichslösungen und über die Herstellung der Indicatorlösungen ist alles Nötige in der Soerensenschen Abhandlung mitgeteilt. Die Cochenille-Lösung hielt sich höchstens zwei Wochen, die anderen Indicator-Lösungen lange.

Ebenso wie Soerensen geben wir die Wasserstoff-ionen-Konzentrationen in der Weise an, daß wir den negativen Exponenten  $p_H$  ihrer Zehnerpotenz nennen. Wenn dieser »Wasserstoff-ionen-Exponent«  $p_H = 6.5$  ist, so heißt das, daß die Wasserstoff-ionen-Konzentration  $10^{-6.5}$  beträgt.

Über die Einzelheiten unserer Arbeitsweise sei Folgendes hervorgehoben: Die colorimetrischen Vergleiche wurden in Probiergläsern der üblichen Größe vorgenommen. Die Gläser waren aus einem großen Vorrate ausgesucht, wobei Farblosigkeit des Glases und möglichst gleicher Durchmesser die leitenden Gesichtspunkte waren. Sie wurden, wie alle auch sonst benutzten Glasgeräte, vor jeder neuen Benutzung sorgfältig gereinigt und dann ausgedämpft, damit Fehler durch Herauslösen von Alkali aus dem Glase möglichst vermieden wurden.

Als besonders wichtig stellte sich die Natur des zur Herstellung der Lösungen verwendeten Wassers heraus. Da die Harnsäuren sich nur wenig lösen und nur sehr schwache Säuren sind, ist die Konzentration ihrer Wasserstoff-ionen an und für sich gering und kann prozentisch stark beeinflußt werden, wenn im Lösungswasser Ionen vorhanden sind. Namentlich war Kohlensäure zu berücksichtigen.

Zur Entfernung von Kohlensäure wurde das destillierte Wasser nach dem Vorschlage von Kohlrausch<sup>1)</sup> mit kohlensäurefreier Luft gelüftet. Die Luft war über Kalk geleitet und in einer Stabflasche verdichtet worden.

<sup>1)</sup> F. Kohlrausch, B. 24, 3563 [1891].

Von dort wurde sie in langsamem Strome 24 Stdn. durch zwei große Spiralwaschflaschen mit verd. und mit konz. Schwefelsäure geleitet, die etwa vorhandenes Ammoniak zurückhalten sollten, das sich übrigens in dem ursprünglichen Wasser nie nachweisen ließ. Dann passierte sie zwei große Türme mit Natronkalk, ein U-Rohr mit Watte und eine Spiralfflasche mit reinem Wasser, welche beide letzteren Staub fern halten sollten. Das Wasser befand sich während der Lüftung in der Vorratsflasche. In ihr wurde es dann unter dauerndem Verschlusse durch ein Kalirohr aufbewahrt. Zur Entnahme wurde es durch Einpressen von kohlenstofffreier Luft mit einem Handgebläse aus einem Heberrohre in die Gefäße, in denen es benutzt werden sollte, gedrückt. Nach unseren Erfahrungen würden wir bei einer Fortsetzung der Untersuchung auf die Reinigung des Wassers noch größeren Wert legen, weil sich gezeigt hat, daß die anderen Fehlerquellen gegen die aus mangelnder Wasserreinheit entspringenden gering sind.

Die Güte des Wassers wurde häufig colorimetrisch gemessen. So zeigte eine unserer Wasserproben den Wasserstoff-ionen-Exponenten  $p_H = 5.66$ . In 14 Tagen sank der Wert um einige Einheiten der zweiten Dezimale, d. h. der Ionengehalt wuchs, und dann wurde der Rest verworfen. Die Hauptreihe unserer Messungen wurde mit einem Wasser  $p_H = 5.68$  ausgeführt; die übrigen Messungen wurden schließlich rechnerisch auf ein solches Wasser reduziert.

Zur Herstellung der Harnsäure-Lösungen wurden folgende Mengen der betreffenden Präparate, die durch mehrfaches Umkrystallisieren sorgfältig gereinigt waren, abgewogen:

Harnsäure . . . .	0.0134 g	Monomethyl-harnsäure . .	0.0141 g
Dimethyl-harnsäure .	0.0157 »	Trimethyl-harnsäure . .	0.0168 »

schließlich von Tetramethyl-harnsäure, die natürlich keine Säure mehr sein kann, die wir aber gerade deshalb hinzuzogen, 0.0179 g. Sämtliche Präparate waren von uns für diese Untersuchung nach den besten Methoden und unter Ausnutzung der reichen Erfahrungen unseres Instituts besonders hergestellt und schließlich durch sorgfältiges mehrfaches Umkrystallisieren aus reinem Wasser gereinigt worden. Sie wurden bei  $140^\circ$  von Krystallwasser befreit und getrocknet. In einigen Fällen wurden außerdem schon vorhandene Präparate nach besonderer Reinigung zum Vergleiche herangezogen. Ihre Messungen ergaben regelmäßig die gleichen Werte wie unsere Präparate, woraus auf Zuverlässigkeit beider Präparate geschlossen wurde, zumal in den Fällen, in denen die Präparate auf verschiedenen Wegen hergestellt waren. Die abgewogenen Proben wurden in einer Platinschale mit etwa 150 ccm reinem Wasser unter Erwärmen gelöst und die Lösung nach Erkalten in einen 200-ccm-Meßkolben gespült; in ihm wurde aufgefüllt und gemischt. Durch diese Arbeitsweise

wurde vermieden, daß die Lösung, so lange sie heiß war, mit Glas in Berührung kam, wobei sie Glasbestandteile aufgenommen hätte.

Die Messungen wie die Bereitung der Lösungen wurden in einem abgelegenen Raume, der nach Möglichkeit vor den Dämpfen des Laboratoriums geschützt war, vorgenommen. Wie nötig das war, hatten die ersten Messungen ergeben, die in einem auch von anderen benutzten Arbeitssaale vorgenommen waren, und die stark wechselnde Werte ergeben hatten. Die Temperatur betrug 12—14°; eine größere Konstanz anzustreben, erschien zwecklos. Sämtliche Farbvergleiche wurden am Fenster bei Tageslicht vorgenommen. Sowohl von der Harnsäurelösung wie von den Vergleichslösungen wurden je 10 ccm genommen. Die Vergleichslösungen wurden mit geeichten Büretten bzw. in 0.01 ccm geteilten Tropfbüretten hergestellt. Die Indicatoren wurden zu allen Lösungen gleichzeitig gesetzt. Zunächst wurde die zu messende Harnsäurelösung colorimetrisch in die »Einerreihe« eingeordnet, d. h. es wurde festgestellt, zwischen welche zwei um 1 ccm *sek.* Natriumphosphat sich unterscheidende Vergleichslösungen sie gehörte. Dann in die »Zehntelreihe« und schließlich in die »Hundertelreihe«. Die Einordnung in die Hundertelreihe erforderte ein geübtes Auge und konnte reproduzierbar nur mit einer gewissen Annäherung erreicht werden. Abweichungen von einigen Einheiten in der zweiten Dezimalen des  $p_H$ -Wertes waren unvermeidlich. Regelmäßig wurden Vergleichsreihen mit den verschiedenen Indicatoren angesetzt, die übrigens stets zum gleichen Werte führten. Da die in den Tabellen angeführten Werte das Mittel mehrerer voneinander unabhängiger Einzelmessungen sind, ist der Grad der erreichten Genauigkeit ein recht hoher und übersteigt das, was zur Lösung unseres in der Einleitung aufgestellten Problems unbedingt erforderlich ist, weitaus. Als gültig wurden nur die Versuche angesehen, bei denen der Farbton sich einige Stunden völlig unverändert hielt. Je am nächsten Tage wurden die Messungen mit den gleichen Harnsäurelösungen wiederholt; nur wenn derselbe Wert gefunden wurde, wurde die Messung als gültig angesehen; die Lösungen von Harnsäure und 9-Methylharnsäure hielten sich nicht bis zum nächsten Tage, weil sie übersättigt waren. Weitere Kontrollmessungen wurden gelegentlich eingeschoben.

Zur Erreichung möglichst hoher Genauigkeit, wie sie namentlich für die Bewertung der Dimethylharnsäuren erforderlich war, war diese weitgehende Sorgfalt unentbehrlich. Man darf nicht vergessen, daß die zur Messung dienende Menge Lösung von den sehr wenig ionisierten Harnsäuren nur sehr geringe Mengen enthielt: so von der Harnsäure nur 0.65 mg.

Um ein Bild von der erreichten Genauigkeit zu geben, seien einige Messungen der 3.9-Dimethyl-harnsäure mitgeteilt. Bei Vergleich mit der Zehntelreihe der Phosphatgemische ordnete sich ihre Lösung zunächst zwischen 0.4 und 0.5 sek. Phosphat ein; bei Bestimmung mit der Hunderttelreihe wurde Gleichheit mit 0.42 sek. Phosphat festgestellt. Aus dem Kurvenblatte ist zu entnehmen, daß dem Lösungsgemische 0.42 sek. Phosphat ein  $p_H$ -Wert = 5.52 entspricht. Denselben Wert ergab ein von anderer Seite hergestelltes Präparat. Blieb eine solche Lösung zwei Monate unter Verschuß mit einem Natronkalk-Rohre stehen, so stieg der Wert auf  $p_H = 5.58$ . Offenbar waren aus dem Glase in dieser langen Zeit Spuren von basischen Bestandteilen aufgenommen, die einen kleinen Teil der Harnsäure neutralisiert haben. Mit einem etwas reineren Lösungswasser wurde der Wert  $p_H = 5.54$  erhalten; unter Verwendung desselben Wassers führte ein Vergleich mit Citrat-Natronlauge-Gemischen zu denselben Werte  $p_H = 5.54$ . Hiernach kann das Meßergebnis als sehr zuverlässig angesehen werden. Doch sei schon hier bemerkt, daß wir in anderen Fällen nicht zu gleich hoher Übereinstimmung gelangten.

A. Erste Reihe von Messungen gegen die Phosphat-Gemische.  
Lösungswasser  $p_H = 5.66$ .

Im Folgenden sind die Ergebnisse der ersten vollständigen Messungsreihe zusammengestellt. Auf sie wurde besondere Sorgfalt verwendet. Die Angaben sind durch zum Teil häufige Wiederholungen kontrolliert. Wir glauben mit ihr das, was unter den obwaltenden Umständen mit der Methode zu erreichen ist, erreicht zu haben; auf gewisse Bedenken gegen die Zuverlässigkeit einzelner Werte, die in der Verwendung der Phosphatgemische begründet sind, ist an den betreffenden Stellen hingewiesen. Bei sämtlichen Messungen wurde ein- und dasselbe Wasser verwendet, dessen Wasserstoff-ionen-Konzentration 5.66 betrug.

Trimethyl-harnsäuren.

1.3.7-Trimethyl-harnsäure. Sie wurde einmal aus Kaffein über 1.3.7-Trimethyl-harnsäureglykol-dimethyläther und durch dessen Reduktion hergestellt<sup>1)</sup>; und dann durch Methylieren von 3.7-Dimethyl-harnsäure, die aus Theobromin bereitet war<sup>2)</sup>. Beide Präparate wurden mehrfach aus heißem Wasser umkrystallisiert. Bei den Messungen ergaben sie den gleichen Wert  $p_H = 4.94$ .

1.3.9-Trimethyl-harnsäure. Aus Harnsäure wurde über Pseudo-harnsäure 1.3-Dimethyl-harnsäure hergestellt<sup>3)</sup>. Ihr Bleisalz wurde mit Jodmethyl methyliert<sup>4)</sup>. Gef.  $p_H = 5.61$ .

<sup>1)</sup> H. Biltz, M. Heyn, A. 413, 180 [1916].

<sup>2)</sup> H. Biltz, P. Damm, A. 406, 34 [1914]; 413, 189 [1916].

<sup>3)</sup> H. Biltz, M. Heyn, A. 423, 185 [1921]. Solche Präparate enthalten regelmäßig etwas 1.3-Dimethyl-harnsäure. Wie unser hoher  $p_H$ -Wert zeigt, kann unser Präparat nur sehr wenig davon enthalten haben.

<sup>4)</sup> E. Fischer, L. Ach, B. 28, 2478 [1895].

1.7.9-Trimethyl-harnsäure. Harnsäure wurde in 7.9-Dimethyl-harnsäure übergeführt, und diese nach ausgiebiger Reinigung mit Dimethylsulfat methyliert<sup>1)</sup>. Gef.  $p_H = 4.70$ .

3.7.9-Trimethyl-harnsäure. Aus Theobromin hergestellte 3.7-Dimethyl-harnsäure<sup>2)</sup> wurde über ihr Bleisalz an Stelle 9 methyliert<sup>3)</sup>. Gef.  $p_H = 5.57$ .

#### Dimethyl-harnsäuren.

1.3-Dimethyl-harnsäure. Sie wurde aus Harnsäure über Pseudo-harnsäure erhalten<sup>4)</sup>. Gef.  $p_H = 5.04$ .

1.7-Dimethyl-harnsäure. Aus Theobromin wurde 1.7-Dimethyl-uramil hergestellt<sup>5)</sup>; aus ihm wurde 1.7-Dimethyl-pseudoharnsäure und weiterhin 1.7-Dimethyl-harnsäure bereitet<sup>6)</sup>. Bei den Messungen zeigte sich, daß 1.7-Dimethyl-harnsäure in den allerungünstigsten Teil der Phosphatgemisch-Kurve fällt; nämlich dahin, wo sie in ihrem Verlaufe der Horizontalen sich nähert. Trotz aller Sorgfalt kann das Ergebnis nicht sehr zuverlässig sein. Gef.  $p_H = 4.70$ .

1.9-Dimethyl-harnsäure. Ein Präparat wurde nach E. Fischer<sup>7)</sup> aus Harnsäure über 9-Methyl-8-oxy-2.6-dichlor-purin hergestellt. Ein zweites Präparat wurde nach einer neuen hiesigen Vorschrift<sup>8)</sup> aus 3.9-Dimethyl-harnsäure über ihren Glykol-dimethyläther durch Reduktion gewonnen. Beide Präparate verhielten sich völlig gleich. Trotzdem sind Bedenken gegen die Meßergebnisse nicht zu unterdrücken, weil 1.9-Dimethyl-harnsäure in den wenigst günstigen Teil der Phosphatgemisch-Kurve fällt. Gef.  $p_H = 4.64$ .

3.7-Dimethyl-harnsäure. Sie wurde aus Theobromin hergestellt<sup>9)</sup>. Gef.  $p_H = 4.86$ .

3.9-Dimethyl-harnsäure. Sie wurde aus Harnsäure-Dikaliumsalz mit Dimethylsulfat hergestellt<sup>10)</sup>. Gef.  $p_H = 5.52$ .

Ein Krzikallasches Präparat liefert denselben Wert.

7.9-Dimethyl-harnsäure. Sie wurde nach einer in einigen Punkten veränderten Vorschrift E. Fischers<sup>11)</sup> hergestellt. Über die Zuverlässigkeit der Messungen gilt das bei der 1.9-Dimethyl-harnsäure gesagte. Gef.  $p_H = 4.64$ .

<sup>1)</sup> H. Biltz, H. Bülow, A. 423, 159 [1921].

<sup>2)</sup> H. Biltz, P. Damm, A. 406, 32 [1914].

<sup>3)</sup> E. Fischer, B. 28, 2484 [1895].

<sup>4)</sup> H. Biltz, M. Heyn, A. 423, 185 [1921].

<sup>5)</sup> H. Biltz, P. Damm, B. 46, 3665, 3671 [1913].

<sup>6)</sup> H. Biltz, P. Damm, A. 413, 141 [1916].

<sup>7)</sup> E. Fischer, B. 17, 330 [1884]; E. Fischer, Fr. Ach, B. 32, 257—260 [1899].

<sup>8)</sup> H. Biltz, H. Krzikalla, A. 423, 267—269 [1921].

<sup>9)</sup> H. Biltz, P. Damm, A. 406, 32 [1914].

<sup>10)</sup> H. Biltz, H. Krzikalla, A. 423, 259 [1921].

<sup>11)</sup> Vergl. H. Biltz, H. Bülow, A. 423, 161 [1921].



## Monomethyl-harnsäuren.

1-Methyl-harnsäure. Sie wurde aus Theobromin über 1-Methyl-dialursäure und 1-Methyluramil bereitet<sup>1)</sup>. Gef.  $p_H = 4.82$ .

3-Methyl-harnsäure. Sie wurde synthetisch nach Traube<sup>2)</sup> gewonnen. Gef.  $p_H = 4.82$ .

Von 3-Methyl-harnsäure liegt schon eine Messung vor, die Biilmann und Bjerrum<sup>3)</sup> veröffentlichten. Für eine molare Konzentration 0.000275 ermittelten sie angenähert die Wasserstoff-ionen-Konzentration  $c_H = 0.11 \times 10^{-5}$ , während unsere Versuche  $1.5 \times 10^{-5}$  ergaben. Nun hatten wir eine andere Konzentration. Aber auch die Dissoziationskonstanten, die sich hieraus errechnen, sind sehr verschieden. Da die aus den dänischen Messungen sich ergebende Dissoziationskonstante  $K = 0.044 \times 10^{-5}$  kleiner ist als irgend eine von uns gemessene Harnsäure-Dissoziationskonstante, erscheinen Bedenken gegen die ihr zugrunde liegende Messung der Wasserstoff-ionen-Konzentration berechtigt.

7-Methyl-harnsäure. Aus Harnsäure wurde über 5-Oxy-pseudoharnsäure und 7-Methyl-uramil die 7-Methyl-harnsäure hergestellt<sup>4)</sup>. Der gefundene Wert entspricht dem Anfangspunkte der Phosphatgemisch-Kurve und kann nicht als sehr zuverlässig angesehen werden. Gef.  $p_H = 4.52$ .

9-Methyl-harnsäure. Sie wurde aus  $\alpha$ -Methyl-harnsäure über ihr Bariumsalz erhalten<sup>5)</sup>. Über die Genauigkeit der Messung gilt das eben bei der 7-Methyl-harnsäure Gesagte. Gef.  $p_H = 4.52$ .

Ferner wurde die Tetramethyl-harnsäure gemessen. Da sie keine saure Natur besitzt, ändert sie die Wasserstoff-ionen-Konzentration des Wassers nicht. Wir führten ihre Untersuchung zur Kontrolle unserer Meßmethode aus. Gef.  $p_H = 5.60$ .

Schließlich die Harnsäure selbst. Verschiedene, mehrfach umkrystallisierte Präparate ergaben den gleichen Wert. Gef.  $p_H = 4.64$ .

Die Ergebnisse unserer Messungen seien in der Tabelle auf S. 1685 zusammengestellt.

### B. Dissoziation der Harnsäure bei verschiedenen Konzentrationen.

Es seien einige Messungen angeschlossen, die mit Harnsäurelösungen verschiedener Konzentrationen ausgeführt worden. Eine Harnsäurelösung der molaren Konzentration 0.0004 wurde auf das Doppelte,

<sup>1)</sup> H. Biltz, P. Damm, B. 46, 3665, 3669 [1913]; E. Fischer, H. Clemm, B. 30, 3092 [1897].

<sup>2)</sup> W. Traube, B. 33, 3051 [1900].

<sup>3)</sup> E. Biilmann, J. Bjerrum, B. 49, 2518 [1916].

<sup>4)</sup> H. Biltz, K. Marwitzky, M. Heyn, A. 423, 127-128 [1921].

<sup>5)</sup> H. Biltz, M. Heyn, B. 52, 798 [1919].

I.  $p_{\text{H}}$ -Werte der Harnsäuren<sup>1)</sup> (Wasserwert  $p_{\text{H}} = 5.66$ ).  
Gemessen gegen die Phosphat-Gemische.

Harnsäure	$p_{\text{H}}$	$p_{\text{H}}$	$p_{\text{H}}$	$p_{\text{H}}$	
	4.64	1.3	5.04	1	4.82
1.3.7	4.94	1.7	(4.70)	3	4.82
1.3.9	5.61	1.9	(4.64)	7	(4.52)
1.7.9	4.70	3.7	4.86	9	(4.52)
3.7.9	5.57	3.9	5.52	Tetramethyl-	
		7.9	(4.64)	harnsäure	5.60

Dreifache usw. bis Neunfache verdünnt, und die  $p_{\text{H}}$ -Werte gemessen. Diese Reihe umfaßt das meßbare Konzentrationsbereich: noch konzentriertere Lösungen sind, wie schon gesagt wurde, zu stark übersättigt, um genügend haltbar zu sein; noch verdünntere Lösungen geben zu schwache Färbungen, um deutliche Messungen zu gestatten. Unsere Messungen geben aus diesem Grunde nur angenäherte Werte; ferner auch deshalb, weil sie im wenigst günstigen Teile der Phosphatkurve liegen; auch sind sie nicht durch Kontrollmessungen gestützt. Sie genügen aber, um zu zeigen, daß die Harnsäure sich wie ein binärer Elektrolyt verhält; die aus den Beobachtungen abgeleiteten Dissoziationskonstanten sind annähernd gleich.

C	$p_{\text{H}}$	K	$\alpha$
0.00020	4.66	(27) $\times 10^{-5}$	0.11
0.00013	4.83	19	0.11 <sup>2)</sup>
0.00010	4.86	(22)	0.14
0.00008	4.97	17	0.13
0.000067	5.02	16	0.14
0.000060	5.04	16	0.15
0.000050	5.07	17	0.17
0.000044	5.11	17	0.18

Die K-Werte — namentlich der erste — liegen aus unbekanntem Grunde etwas höher als der an den zuverlässigeren Messungen des vorigen Abschnittes abgeleitete Wert  $K = 13 \times 10^{-5}$ . Die letzte Spalte enthält die Dissoziationsgrade, die — wie zu erwarten ist — mit steigender Verdünnung eine langsame Zunahme der Dissoziation anzeigen. Die Dissoziation steigt bis zu 18% der Harnsäure.

<sup>1)</sup> Zur Bezeichnung der methylierten Harnsäuren sind in den Tabellen nur die Ziffern der Stellen angeführt, an denen Methylgruppen stehen. Unter 1.3.7 ist 1.3.7-Trimethyl-harnsäure verstanden. Vergl. H. Biltz, Fr. Max, B. 53, 2329 Anm. 1 [1920].

<sup>2)</sup> W. His und Th. Paul, H. 31, 39 [1900/01] leiteten für eine 0.00015-molare Lösung aus der Leitfähigkeit den Wert  $\alpha = 0.095$  ab. Die Übereinstimmung mit unserem Werte ist sehr befriedigend.

C. Zweite Reihe von Messungen gegen die Phosphat-Gemische und Messungen gegen die Citrat-Gemische.

Die bei der ersten Reihe gegen die Phosphatgemische erhaltenen Werte des Wasserstoff-ionen-Exponenten  $p_H$  liegen zwischen 4.5 und 5.6, d. h. am unteren Ende der Phosphatkurve, die bei  $p_H = 4.5$  beginnt. Das Stück der Kurve zwischen  $p_H = 4.8$  und  $p_H = 5.6$  liegt für unsere Messungen sehr günstig, da es in einem Winkel von etwa  $30^\circ$  ansteigt. Aber der Anfangsteil der Kurve, der den Werten  $p_H = 4.5-4.8$  entspricht, nähert sich sehr stark der Horizontalen. Deshalb war eine Nachprüfung der hierher fallenden Messungen erwünscht. Eine solche war mit den Citratgemischen möglich. Diese beginnen mit  $p_H = 4.96$ ; zu höheren Werten führen die Gemische von Citratlösung mit Natronlauge, zu niedrigeren führen die Gemische von Citratlösung mit Salzsäure.

Bei den Citratgemischen bereitete die colometrische Einordnung der Harnsäure-Lösungen Schwierigkeiten und gelang nur nach sehr guter Schulung der Augen. Das hängt hier mit dem sehr steilen Verlaufe der Kurven zusammen, was besagt, daß der Wasserstoff-ionen-Gehalt selbst bei stärkerer Änderung der Lösungen in ihrer Zusammensetzung sich nur wenig ändert. Deshalb mußten wir uns mit einer Einordnung der Lösungen in die Zehntelreihe begnügen. Damit war die Grenze der Meßmöglichkeit erreicht. Die abgeleiteten  $p_H$ -Werte haben aber etwa den gleichen Grad von Genauigkeit wie die bei den Phosphatgemischen mit der Hundertelreihe erreichten.

Je nach der Natur des zu den Lösungen benutzten Wassers ordnen sich unsere Messungen zu zwei Gruppen. Zur Messung der Monomethyl-harnsäuren (Tabelle II) lag ein Lösungswasser vor, das denselben Gehalt an Wasserstoff-ionen besaß, wie das zu den vorhergehenden Messungen benutzte; sein Wasserstoff-ionen-Exponent betrug 5.66. Für alle übrigen Harnsäuren (Tabelle III) wurde ein etwas reineres Lösungswasser mit  $p_H = 5.68$  benutzt. Um einen Vergleich dieser neuen Messungen gegen die erste Messungsreihe zu ermöglichen, wurde jede Lösung auch mit den Phosphatgemischen verglichen.

II.  $p_H$ -Werte der Monomethyl-harnsäuren (Wasserwert  $p_H = 5.66$ ) gemessen gegen Citrat- und Phosphat-Gemische

	Phosphat	Citrat		Phosphat	Citrat
1	4.86	4.87	7	4.64	4.68
3	4.82	4.94	9	4.53	4.50

III.  $p_H$ -Werte der übrigen Harnsäuren (Wasserwert  $p_H = 5.68$ ),  
gemessen gegen Citrat- und Phosphat-Gemische

	Phosphat	Citrat		Phosphat	Citrat
Harnsäure	4.62	4.71	1.3	5.06	5.11
1.3.7	4.96	4.98	1.7	4.80	4.83
1.3.9	5.64	5.64	1.9	4.74	4.80
1.7.9	4.70	4.72	3.7	4.92	4.92
3.7.9	5.57	5.61	3.9	5.54	5.54
Tetramethyl- harnsäure	5.62	5.67	7.9	4.74	4.78

## Besprechung der Ergebnisse.

Die Werte der Tabelle III stehen im gleichen Verhältnisse zueinander wie die mit einem Lösungswasser  $p_H = 5.66$  erhaltenen Werte. Um alle Reihen aufeinander beziehen zu können, gingen wir von der Feststellung aus, daß die zuverlässigsten Werte der ersten Tabelle im Mittel um 0.02 niedriger sind als die entsprechenden Werte der Tabelle III; 0.02 ist zugleich der Unterschied der beiden Wasserwerte. In der folgenden Tabelle IV, die alle unsere Messungen zusammenfaßt, haben wir die mit dem Wasserwert  $p_H = 5.66$  erhaltenen Werte unserer Harnsäuren um 0.02 erhöht. Dadurch sind alle  $p_H$ -Werte der ersten drei Spalten vergleichbar geworden. Als Norm wählten wir das Lösungswasser  $p_H = 5.68$ , weil es das reinere war.

 IV. Zusammenstellung aller  $p_H$ -Werte bei einem Lösungswasser  $p_H = 5.68$ ; der  $\alpha$ - und K-Werte der Harnsäuren.

	Phosphat 1	Phosphat 2	Citrat	Mittel	$\alpha$	K
Harnsäuren	4.66	4.62	4.71	<b>4.66</b>	0.055	$13 \times 10^{-11}$ )
1.3.7	4.96	4.96	4.98	<b>4.97</b>	0.027	2.9
1.3.9	5.63	5.64	5.64	<b>5.64</b>	0.006	0.13
1.7.9	4.72	4.70	4.72	<b>4.71</b>	0.049	10
3.7.9	5.59	5.57	5.61	<b>5.59</b>	0.006	0.17
1.3	5.06	5.06	5.11	<b>5.08</b>	0.021	1.8
1.7	(4.72)	4.80	4.83	<b>4.81</b>	0.039	6.2
1.9	(4.66)	4.74	4.80	<b>4.77</b>	0.042	7.3
3.7	4.88	4.92	4.92	<b>4.91</b>	0.031	3.2
3.9	5.54	5.54	5.54	<b>5.54</b>	0.007	0.21
7.9	(4.66)	4.74	4.78	<b>4.76</b>	0.043	7.9
1	4.84	4.88	4.89	<b>4.87</b>	0.034	4.7
3	4.84	4.84	4.96	<b>4.88</b>	0.033	4.5
7	(4.54)	4.66	4.70	<b>4.68</b>	0.052	11.5
9	4.54	4.55	4.52	<b>4.54</b>	0.072	22

<sup>1)</sup> His und Paul fanden bei 180° auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen  $K = 15 \times 10$ .

In dieser Tabelle IV sind alle  $p_H$ -Werte der ersten drei Spalten vergleichbar. Die nächste Spalte enthält die Mittelwerte. Bei ihrer Errechnung wurden einige der durch Vergleich mit den Phosphatgemischen ermittelten Werte nicht mit berücksichtigt, weil sie gegen die beiden zugehörigen Zahlen eine größere Abweichung aufweisen; sie sind in Klammern gesetzt. Die sachliche Begründung für dies Vorgehen liegt darin, daß alle diese Werte im wenigst günstigen Teile der Phosphatkurve liegen und deshalb mindere Zuverlässigkeit besitzen können als die entsprechenden Werte der Citratkurve. Aus den Mittelwerten sind die Dissoziationsgrade  $\alpha$ , die den Bruchteil der der elektolytischen Spaltung anheimgefallenen Harnsäure angeben, berechnet (Spalte 5); und schließlich die Dissoziations-Konstanten  $K$  in Spalte 6.

Für die Lösung der Aufgabe, die wir uns gestellt hatten, ist ein Vergleich der vier Trimethyl-harnsäuren entscheidend. Von ihnen besitzt die 1.7.9-Trimethyl-harnsäure weitaus die größte Dissoziations-Konstante; also die Harnsäure, in der das Wasserstoffatom 3 vorhanden ist. Dieses in 3 stehende Wasserstoffatom hat somit von allen die größte Neigung zur elektolytischen Dissoziation. Auf ihm beruht in erster Linie die Acidität der Harnsäuren. Ihm folgt in der Acidität das Wasserstoffatom in 9; denn die 1.3.7-Trimethyl-harnsäure weist die demnächst höchste Dissoziations-Konstante auf. In weiterem Abstände folgen die Wasserstoffatome in 1 und 7, die beide in gleich geringem Grade zur Abspaltung neigen; wie es scheint, ist die Acidität in 7 am geringsten.

Nach fallender Acidität ergibt sich somit die Reihenfolge der Wasserstoffatome 3 — 9 — 1 — 7.

Ein Vergleich der Dimethyl-harnsäuren bestätigt in erwünschter Weise diesen Befund. Am stärksten sind, und zwar annähernd gleich stark die drei Dimethyl-harnsäuren, in denen das Wasserstoffatom in Stellung 3 vorhanden ist, nämlich die 1.7-Dimethyl-harnsäure, die 1.9-Dimethyl-harnsäure und die 7.9-Dimethyl-harnsäure. Ihre Dissoziationskonstanten nähern sich der der 1.7.9-Trimethyl-harnsäure. In allen diesen Harnsäuren beruht die Acidität so gut wie ausschließlich auf dem Wasserstoffatome in 3; das neben ihm in 9 stehende Wasserstoffatom der 1.7-Dimethyl-harnsäure äußert keinen bemerkbaren Einfluß. Schwächer sind die 1.3-Dimethyl-harnsäure und die 3.7-Dimethyl-harnsäure, deren Säurenatur vorwiegend auf dem in 9 stehenden Wasserstoffe beruht. Und weitaus am schwächsten ist die 3.9-Dimethyl-harnsäure, in der die beiden aciden Wasserstoffatome fehlen.

Schon vor kurzer Zeit<sup>1)</sup> konnte auf Grund der hydrolytischen Spaltung von den Ammoniumsalzen der verschiedenen Harnsäuren festgestellt werden, daß die 3.9-Dimethyl-harnsäure, die 1.3.9-Trimethyl-harnsäure und die 3.7.9-Trimethyl-harnsäure die schwächsten Säuren der ganzen Reihe sind. Unsere Messungen belegen das zahlenmäßig; die betreffenden Dissoziationskonstanten sind  $0.21 \times 10^{-5}$ ,  $0.13 \times 10^{-5}$ ,  $0.17 \times 10^{-5}$ . Vielleicht noch deutlicher tritt ihre geringe Dissoziation in den Dissoziationsgraden zutage, die besagen, daß 0.6—0.7 % der Stoffe gespalten sind, während Harnsäure selbst zu 5.5 % in Ionen zerfallen ist; alles bei 0.0004-Molarität.

Bei den Monomethyl-harnsäuren geben unsere Messungen nur zum Teile ein klares Bild. Der hohe Wert der 7-Methyl-harnsäure gleicht dem der Harnsäure und beruht auf der Dissoziation in Stellung 3. Auch die 3-Methyl-harnsäure reiht sich der 3.7-Dimethyl-harnsäure gut, und der Größenordnung nach auch der 1.3-Dimethyl-harnsäure und der 1.3.7-Trimethyl-harnsäure an; in ihnen ist der Wasserstoff in 9 wirksam. Weniger verständlich ist die nicht sehr hohe Dissoziationskonstante der 1-Methyl-harnsäure, die durch drei gut übereinstimmende Meßergebnisse, die allerdings mit ein und demselben Präparate erhalten wurden, belegt ist. Man würde wenigstens einen höheren Wert als bei der 3-Methyl-harnsäure erwarten. Und ganz aus der Reihe fällt die abnorm hohe Dissoziationskonstante der 9-Methyl-harnsäure, bei der wir vor der Hand an irgend einen Fehler denken; vielleicht war unser Präparat nicht genügend rein.

In der Einleitung wurde die weitere Frage angeregt, ob Methyle, die an einem der vier Stickstoffatome in der Harnsäure stehen, einen Einfluß auf die Ionisationsfähigkeit der Wasserstoffatome ausüben können. Unsere Messungen zeigen, daß das nur in geringem Maße der Fall sein kann. Als Beleg sei angeführt, daß die drei Harnsäuren, die weder in 3 noch in 9 Wasserstoff tragen, nämlich die Harnsäuren 3.9, 1.3.9, 3.7.9 fast die gleichen Dissoziationskonstanten 0.21, 0.13, 0.17 besitzen. Die Harnsäuren mit Wasserstoff in 9, aber mit Methyl in 3, nämlich 3, 1.3, 3.7, 1.3.7 haben ebenfalls einander ähnliche Dissoziationskonstanten 4.5, 1.8, 3.2, 2.9. Die Harnsäuren mit wirksamem Wasserstoff in 3, aber mit Methyl in 9, nämlich 1.9, 7.9, 1.7.9 haben die Dissoziationskonstanten 7.3, 7.9, 10; hier weicht nur die 9-Methyl-harnsäure mit 22 ab. Besonders hoch sind die Dissoziationskonstanten bei der Harnsäure selbst, bei 7 und auch bei 1.7, nämlich 13, 11.5, 6.2, wobei 1-Methyl-harnsäure mit  $K = 4.7$

<sup>1)</sup> H. Biltz und Fr. Max, B. 53, 2330 [1920].

etwas herausfällt. Aus den Mittelwerten würde sich ergeben, daß ein Wasserstoff in 9 die Dissoziationskonstante um 3, ein Wasserstoff in 3 um 8, Wasserstoffatome in 3 und 9 zusammen um 10 erhöhen. Der Faktor  $10^{-5}$ ) ist bei diesen Dissoziationskonstanten nicht besonders genannt.

Diese Zahlen sind natürlich mit Vorsicht zu bewerten. Konstitutive Einflüsse sind sicher vorhanden. Auch darf nicht vergessen werden, daß alle Harnsäuren sehr schwache Säuren sind, und daß es sich um geringe Unterschiede der Dissoziationskonstanten handelt. Diese Unterschiede nähern sich leicht den Fehlerquellen unserer Messungen. Nur durch mehrfache Wiederholung der Messungen durften wir hoffen, ein für diese weitergehenden Fragen einigermaßen brauchbares Zahlenmaterial zu schaffen. Aber Ungenauigkeiten und wohl auch Fehler sind vorhanden. Die Harnsäuren bieten aber für derartige vergleichende Untersuchungen ein schönes Untersuchungsmaterial, weil sie eine größere Anzahl ganz nahe verwandter Stoffe von gleichem oder fast gleichem Molekulargewichte bieten, wie es von gleicher Reichhaltigkeit sonst nicht leicht zur Verfügung steht. Den angeregten Beziehungen nachzugehen und durch genauere Messungen eine noch bessere Unterlage zu schaffen, dürfte sich lohnen.

### Über die Alkylierung der Harnsäuren.

Die vorliegende Untersuchung bietet die wissenschaftliche Grundlage zur Beurteilung der verschiedenen Wege, auf denen die Harnsäuren alkyliert werden. Völlig geklärt wird durch sie das ursprüngliche, auch in der Folgezeit vielfach benutzte Verfahren, das in einem Erhitzen der festen Harnsäure-Salze mit Halogenalkylen besteht. Bei der Salzbildung wird das acideste der jeweils vorhandenen Wasserstoffatome durch Metall ersetzt; und bei der Alkylierung tritt das Alkyl an seine Stelle. Es handelt sich im Prinzip um einen glatten Austausch von Metall gegen Alkyl. Dabei ist nur zu berücksichtigen, daß in den Salzen das Metall am Sauerstoff der Enolform seinen Platz hat, während das Alkyl an den entsprechenden Stickstoff tritt. Im Einzelnen erklärt sich der Vorgang genau wie die Alkylierungen des Natracetessigesters und ähnlicher Stoffe. Als einzige Ausnahme ist zu nennen die Alkylierung vom Silbersalze der 1.3.7-Trimethyl-harnsäure; sie liefert zunächst 1.3.7-Trimethyl-8-alkoxyxanthine<sup>1)</sup>, die sich erst bei höherer Temperatur zu Tetraalkyl-harnsäuren umlagern<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> E. Fischer, A. 215, 271 [1882].

<sup>2)</sup> W. Wislicenus und H. Körber, B. 35, 1991 [1902].

Als Beleg für unsere Regel sei angeführt, daß bei der Methylierung von Bleisalzen aller der Harnsäuren, die in Stellung 3 ein freies Wasserstoffatom enthalten, das Methyl nach 3 tritt. So wird aus dem sauren Bleisalze der Harnsäure durch Erhitzen mit Jodmethyl auf 160° die 3-Methyl-harnsäure erhalten<sup>1)</sup>. Aus dem Bleisalze der 7-Methyl-harnsäure entsteht die 3.7-Dimethyl-harnsäure<sup>2)</sup>; und aus dem Bleisalze der 7.9-Dimethyl-harnsäure die 3.7.9-Trimethyl-harnsäure<sup>3)</sup>. Wenn die Stellung 3 besetzt ist, nimmt das Metall nach unseren Feststellungen seinen Platz in 9, und in eben diese Stellung 9 tritt bei den Alkylierungen das Alkyl. So wurde aus dem Bleisalze der 3-Methyl-harnsäure die 3.9-Dimethyl-harnsäure erhalten<sup>4)</sup>. Ferner aus dem Bleisalze der 1.3-Dimethyl-harnsäure die 1.3.9-Trimethyl-harnsäure<sup>5)</sup>; und aus dem Bleisalze der 3.7-Dimethyl-harnsäure die 3.7.9-Trimethyl-harnsäure<sup>6)</sup>. Sind beide acide Stellen durch Metall besetzt, so liefert die Alkylierung 3.9-Dialkyl-harnsäuren. So erhielten Mabery und Hill<sup>7)</sup> aus neutralem harnsaurem Blei die 3.9-Dimethyl-harnsäure. Dieselbe 3.9-Dimethyl-harnsäure wird nach neueren Feststellungen<sup>8)</sup> aus dem festen Dikaliumsalze der Harnsäure durch Erhitzen mit Dimethylsulfat erhalten und kann so vorteilhaft bereitet werden. Diese letzte Umsetzung interessiert, weil aus ihr hervorgeht, daß es für die Orientierung des Alkyls weder auf die Natur des Alkylierungsmittels noch auf die Natur des Metalles ankommt: Kaliumsalze wirken ebenso wie Bleisalze, und Dimethylsulfat ebenso wie Jodmethyl.

Die Methylierungen mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung führen zu durchaus anderen Ergebnissen als die Methylierung der festen Harnsäuresalze. Sie leiten, soweit Erfahrungen vorliegen, das Methyl nicht an die acidische Stelle, sondern an eine Stelle, an der der Wasserstoff nur eine geringe Neigung der Ionisation besitzt. So entsteht aus 3.7-Dimethyl-harnsäure ausschließlich die 1.3.7-Trimethyl-harnsäure<sup>9)</sup>; und aus 7.9-Dimethyl-harnsäure die

<sup>1)</sup> H. B. Hill, B. 9, 370 [1876].

<sup>2)</sup> E. Fischer, B. 30, 564 [1897].

<sup>3)</sup> E. Fischer, B. 17, 1782 [1884].

<sup>4)</sup> E. Fischer, B. 32, 269 [1899].

<sup>5)</sup> E. Fischer und L. Ach, B. 28, 2478 [1895].

<sup>6)</sup> E. Fischer, B. 28, 2484 [1895].

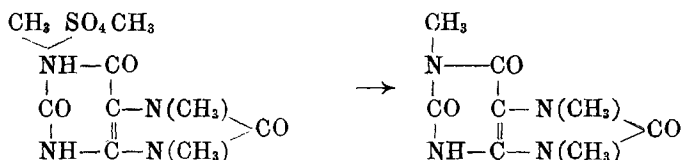
<sup>7)</sup> C. J. Mabery und H. B. Hill, B. 11, 1329 [1878]; vergl. E. Fischer, B. 17, 1777 Anm. [1884].

<sup>8)</sup> H. Biltz und H. Krzikalla, A. 423, 255 [1921].

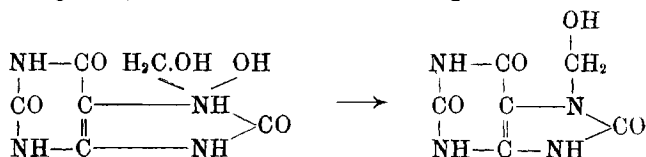
<sup>9)</sup> H. Biltz und P. Damm, A. 413, 189 [1916].



1.7.9-Trimethyl-harnsäure<sup>1)</sup>). In der 3.9-Dimethyl-harnsäure werden die beiden etwa gleich schwachen Wasserstoffatome in 1 und 7 gleichmäßig durch Methyl ersetzt, so daß nur Tetramethyl-harnsäure<sup>2)</sup>, aber keine Trimethyl-harnsäure, erhalten wird. Der Mechanismus dieser Methylierungen ist vermutlich der, daß sich die Bruchstücke des Dimethylsulfats, nämlich  $-\text{CH}_3$  und  $-\text{SO}_4\cdot\text{CH}_3$  an ein Stickstoffatom anlagern, dessen Wasserstoff besonders geringe Ionisierungstendenz besitzt, und daß dann unter dem Einflusse der Lauge Methylschwefelsäure abgespalten wird:



Ebenso wirkt, wie es scheint, Formaldehyd, mit dessen Hilfe ein Oxymethyl eingeführt werden kann. Das Verfahren rührt von Fr. Ach<sup>3)</sup> her. In den beiden Beispielen aus der Purin-Chemie, die bekannt geworden sind, erfolgt die Reaktion an der Stelle geringster Acidität. So liefert Harnsäure die 7-Oxymethyl-harnsäure<sup>4)</sup>, und das 9-Methyl-6.8-dioxy-2-chlor-purin gibt 9-Methyl-7-oxymethyl-6.8-dioxy-2-chlor-purin. Die Umsetzung könnte entsprechend der Anlagerung des Dimethylsulfats mit einer Anlagerung des in wäßriger Formaldehyd Lösung jedenfalls vorhandenen Dihydroxymethylens beginnen, worauf Wasseraustritt erfolgt:



Ähnlich scheint schließlich die Alkylierung der Harnsäuren mit Jodmethyl in alkalischer Lösung zu verlaufen, wengleich die Verhältnisse hier viel weniger klar liegen, und vermutlich andere Einflüsse erheblich mitsprechen. Das Verfahren wurde von E. Fischer und Fr. Ach<sup>5)</sup> ausgearbeitet und viel benutzt. Bei seiner Anwendung nimmt 3-Methyl-harnsäure unseren Vorstellungen entsprechend Methyl an den wenig aciden Stellen auf

<sup>1)</sup> H. Biltz und H. Bülow, A. 423, 176 [1921].

<sup>2)</sup> H. Biltz und H. Krzikalla, A. 423, 264 [1921].

<sup>3)</sup> vergl. B. 32, 250 [1899].

<sup>4)</sup> C. F. Böhringer und Söhne, vergl. A. 423, 125 [1921].

<sup>5)</sup> vergl. B. 32, 453 Anm. 3 [1899].

und geht in ein Gemisch von 1.3-Dimethyl-harnsäure und 1.3.7-Trimethyl-harnsäure<sup>1)</sup> über. Je nach dem Methylierungsmittel kann 3-Methyl-harnsäure somit in 1.3- oder in 3.9-Dimethyl-harnsäure übergeführt werden; in dem uns hier interessierenden Falle der 1.3-Dimethyl-harnsäure-Bildung ist keine Rede von einem unmittelbaren Ersatze des Metalls durch Methyl. Auffallen könnte, daß im Gegensatze zu unserer Regel 1-Methyl-harnsäure auf die gleiche Weise zu 1.3-Dimethyl-harnsäure methyliert wird<sup>2)</sup>; gemildert werden die Bedenken durch unsere Feststellung, daß 1-Methyl-harnsäure eine auffallend schwache Säure ist:  $K = 4.7 \times 10^{-5}$ , so daß eine Anlagerung von Jodmethyl und ein Eintritt des Methyls an Stelle 3 doch möglich erscheint.

Anders und kompliziert verläuft die Methylierung von Harnsäure selbst mit Jodmethyl in alkalischer Lösung. Es entstehen Gemische von 3-Methyl-harnsäure und 9-Methyl-harnsäure ( $\rightarrow\alpha$ -Methyl-harnsäure $\leftarrow$ ), die an 3-Methyl-harnsäure reicher sind, und unter gewissen Bedingungen vorwiegend aus ihr bestehen ( $\rightarrow\zeta$ -Methyl-harnsäure $\leftarrow$ )<sup>3)</sup>. Außerdem können dabei, wie E. Fischer kurz erwähnte<sup>4)</sup>, 1.3- und 7.9-Dimethyl-harnsäure, ferner 3.7.9- und 1.3.7-Trimethyl-harnsäure — alle diese wohl in untergeordnetem Maße — gebildet werden. Eine Erklärung, weshalb bei der Harnsäure die aciden Stellen 3 und 9 bevorzugt werden, steht aus.

Mindestens als Arbeitshypothese erscheinen unsere Anschauungen brauchbar. Es sei aber darauf hingewiesen, daß sie nicht ohne weiteres auf andere Gebiete der Chemie übertragen werden können. Schwierigkeiten bereitet schon die Tatsache, daß dasselbe 3-Methylallantoin aus dem der Harnsäure sehr nahe stehendem Allantoin sowohl über sein festes Silbersalz<sup>5)</sup> und Methyljodid wie durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf seine alkalische Lösung<sup>6)</sup> bereitet werden kann; hier greifen also beide Methoden am selben Wasserstoffatome an.

Jedenfalls bietet unsere Zusammenstellung zu weiteren Versuchen Anlaß, die bei der jetzigen genauen Kenntnis sämtlicher in Betracht

<sup>1)</sup> E. Fischer und Fr. Ach, B. 32, 2733 [1899].

<sup>2)</sup> E. Fischer und H. Clemm, B. 30, 3094 [1897]. An dieser Stelle macht E. Fischer darauf aufmerksam, daß der Eintritt des ersten Methyls vorzugsweise an Stelle 3 erfolge.

<sup>3)</sup> Vergl. H. Biltz und M. Heyn, A. 413, 98 [1916]; B. 52, 784 [1919].

<sup>4)</sup> E. Fischer, B. 32, 453 [1899].

<sup>5)</sup> H. Biltz, B. 43, 2000 [1910].

<sup>6)</sup> R. Behrend und R. Zieger, A. 410, 372 [1915].

kommender Harnsäuren und vieler zu ihrer Charakterisierung geeigneter Abkömmlinge keine besonderen Schwierigkeiten bieten werden.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß über die Methylierung der Harnsäuren mit Diazo-methan letzthin ausführlich berichtet worden ist<sup>1)</sup>; hierbei hatte sich das Wasserstoffatom in 9 — wie wir jetzt wissen, aus konstitutiven Gründen — als besonders umsetzungsfähig erwiesen.

Breslau, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> H. Biltz und Fr. Max, B. 53, 2327 [1920].

Berichtigung.

Jahrg. 54, Heft 6, S. 1366 muß Formel XI der *l*-Lyxose lauten:

