

die Bindung durch eine ungerade Anzahl von Elektronen bei normalen Verbindungen ohne Radikalcharakter, die bisher eine gewisse Skepsis gegenüber den früher vorgeschlagenen Zerlegungen wohl rechtfertigten.

6. Für die praktische Berechnung möchten wir nur die Zerlegung (2) vorschlagen. Die Vorzüge ihrer außerordentlichen Einfachheit zeigen sich besonders bei bisher kompliziert zu berechnenden Beispielen, etwa den α , α -substituierten Phoronen oder den Metall-Acetylacetonaten. Die Bedeutung der P-Methode liegt ihrem Wesen nach in dem Nachweis der Ringbildung und in der Prüfung von Bruttoformeln für besondere Fälle⁶⁾; beide Punkte kommen in der vorgeschlagenen Zerlegung am klarsten zum Ausdruck. Neue Untersuchungen zur Erweiterung des Materials der Methodik müßten sich in diesem Sinn in erster Linie mit ringförmigen Verbindungen, besonders Heterocyclen befassen. Ausdrücklich bemerkt sei noch, daß die nach den neuen Zerlegungen (2), (3) und (4) berechneten „theoretischen“ P-Werte in allen Fällen (außer den zwei oben angegebenen) mit den Sugdenschen dem Betrage nach übereinstimmen (wenn man von dem — aus früher erörterten Gründen⁷⁾ — zu vernachlässigenden Sugdenschen Inkrement der polaren Valenz von -1.6 Einheiten absieht).

Eine ausführliche Darlegung mit einer Durchrechnung an zahlreichen Beispielen wird demnächst an anderer Stelle erscheinen.

335. Einar Biilmann und Niels Berg: Über die Reduktionspotentiale der Alloxantine und über die Darstellung der Alloxane und der Alloxantine.

(Eingegangen am 20. Juni 1930.)

Die vorliegende Abhandlung zerfällt in drei Teile, nämlich (A) die Messung der Reduktionspotentiale verschiedener Alloxantine, (B) die Darstellung des Äthyl-theobromins und des Dimethyl-diäthyl-alloxantins und (C) ein besonderes Verfahren zur Darstellung gewisser Alloxane und Alloxantine mit Benzal-barbitursäuren als Zwischengliedern. Trotz der Verschiedenheit der speziellen Aufgaben und Methoden der drei Teile sind diese miteinander eng verknüpft, indem Teil B und C die Versuche beschreiben, die wir zur Darstellung der zur Untersuchung in Teil A benötigten Verbindungen angestellt haben, und deshalb haben wir die ganze Untersuchung in einer Abhandlung mitgeteilt.

A. Über die Reduktionspotentiale der Alloxantine.

I.

In früheren Arbeiten haben Biilmann und seine Mitarbeiter die Reduktionspotentiale einiger Alloxantine gemessen. Untersucht wurden das gewöhnliche Alloxantin (Biilmann¹⁾, Biilmann und Lund²⁾), Tetramethyl-alloxantin (Biilmann und Lund²⁾), Dimethyl-alloxantin

⁶⁾ vergl. Mumford u. Phillips, Journ. chem. Soc. London 1928, 155.

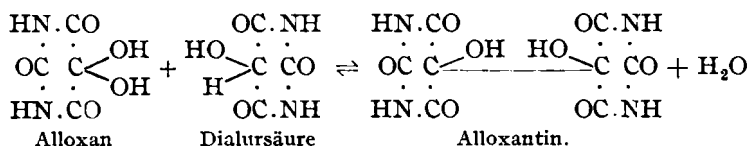
⁷⁾ vergl. das Referat des Verfassers, Ztschr. angew. Chem. 1929, 874 links unten.

¹⁾ Kinydroners Brintning (Kopenhagen 1920).

²⁾ Ann. Chim. [9] 19, 137 [1923].

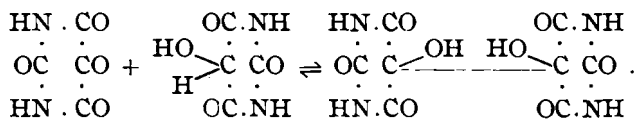
(Biilmann und Mygind³⁾) und Methyl-propyl-alloxantin (Biilmann und Tine ter Braak⁴⁾).

Man wird sich erinnern, daß Alloxantin aus Alloxan und Dialursäure unter Abspaltung von Wasser entsteht, und die Reaktion, die reversibel ist, wird gewöhnlich auf folgende Weise geschrieben:



Es muß jedoch bemerkt werden, daß zwar die Zusammensetzung, nicht aber die Konstitution des Alloxantins endgültig bestimmt ist. Unsere Untersuchungen geben jedoch zu einer Diskussion dieser Frage keinen Anlaß. Dagegen ist es für das folgende wichtig, daran zu erinnern, daß Alloxantin in wäßriger Lösung weitgehend zu Alloxan und Dialursäure dissoziiert oder, richtiger ausgedrückt, hydrolysiert ist. Dabei besteht jedoch noch die Möglichkeit, daß das Alloxantin nicht hydrolytisch gespalten wird, sondern sich direkt zu Alloxan-anhydrid und Dialursäure dissoziiert und aus diesen ohne Zweifel sehr reaktionsfähigen Komponenten reversibel entsteht, indem Biilmann und Johanne Bentzon⁵⁾ gezeigt haben, daß das Alloxan-anhydrid auch in wäßriger Lösung besteht, und zwar in erhitzten konzentrierten Lösungen in solcher Konzentration, daß die Lösung die gelbe Farbe des Alloxan-anhydrids annimmt und beim Erkalten wieder verblaßt.

Der reversible Prozeß sei dann



Da aber dieser Prozeß mit dem reversiblen Hydratisierungsprozeß zwischen Alloxan-anhydrid und dem in bezug auf Konzentration konstanten Wasser gekuppelt ist, führen beide Vorgänge zu demselben Gleichgewicht. Nur darf man nicht vergessen, daß die wäßrige Lösung von Alloxantin neben undissoziiertem Alloxantin und Dialursäure sowohl Alloxan-hydrat wie eine der Konzentration nach wahrscheinlich relativ sehr geringe Menge Alloxan-anhydrid enthält. Zwischen allen diesen Körpern und dem Wasser besteht ein von der Gesamtkonzentration des Alloxantins und der Temperatur der Lösung bestimmtes Gleichgewicht.

Das Alloxantin ist, wie schon gesagt, in wäßriger Lösung dissoziiert, und zwar ziemlich weitgehend. Die Dissoziation des Alloxantins wurde zuerst von Thunberg⁶⁾ beobachtet und später von Biilmann und Bentzon⁷⁾ näher untersucht und dabei die Dissoziationskonstante der Spaltung zu Alloxan und Dialursäure zu 38.7 bei 25° gefunden. Dabei ist vorausgesetzt, daß das ganze bei der Dissoziation gebildete Alloxan als solches

³⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 47, 532 [1930].

⁴⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 919 [1929].

⁶⁾ Skand. Archiv für Physiologie 33, 218 [1916].

⁵⁾ B. 51, 522 [1918].

⁷⁾ l. c., S. 522.

und nicht auch als Anhydrid anwesend ist, was wohl fast ganz zutrifft. Aus der Dissoziationskonstante findet man, daß in der gesättigten Lösung von reinem Alloxantin, die bei 25° in 100 g Lösung 0.2886 g Alloxantin enthält, 22% des Alloxantins als undissoziiertes Alloxantin gelöst sind, während 78% des gelösten Alloxantins in die beiden Komponenten dissoziiert ist.

Diese befinden sich somit in der Lösung des reinen Alloxantins in äquimolaren Mengen, wenn wir wieder davon absehen, daß ein ganz geringer Bruchteil des Alloxans als Alloxan-anhydrid anwesend ist. Und wir müssen davon absehen, da wir kein Mittel haben, um den anhydrierten Bruchteil zu bestimmen.

II.

Der Prozeß, dessen Potential wir messen wollen, ist die reversible Reaktion:



Dieses Potential hängt von dem Druck des Wasserstoffes ab und von dem Logarithmus des Verhältnisses zwischen den Konzentrationen von Alloxan und Dialursäure in den Lösungen, nicht aber von den absoluten Werten dieser Konzentrationen. Man sieht sofort, wie geeignet das Alloxantin für die Darstellung einer für die Messung brauchbaren Lösung ist, indem eine jede, gesättigte oder ungesättigte, Lösung von Alloxantin wegen der Dissoziation des Alloxantins Dialursäure und Alloxan in äquimolaren Mengen enthält, so daß das Verhältnis der Konzentrationen unmittelbar bekannt ist. Würde man sich dagegen eine Lösung synthetisch durch Auflösung bekannter Mengen von Dialursäure und Alloxan darstellen, dann würde sich sofort ein Teil der beiden Körper zu Alloxantin vereinigen, um das Gleichgewicht zwischen Alloxantin und seinen Komponenten herzustellen, und das Konzentrationsverhältnis der frei gebliebenen Komponenten würde unbekannt sein, wenn man nicht von äquimolaren, also eben Alloxantin entsprechenden Mengen der Komponenten ausgegangen wäre.

Es genügt aber nicht, von Alloxantin auszugehen, wenn es nicht rein ist, und wir haben gefunden, daß es keine leichte Sache ist, reines Alloxantin darzustellen. Die nächstfolgenden Abteilungen, in denen wir die Darstellung der für unsere Messungen benutzten Alloxantine beschreiben, geben Beleg genug hierfür. Hier möchten wir schon darauf aufmerksam machen, daß die leichte Oxydierbarkeit der Alloxantine in gelöstem wie auch oft in festem Zustande es notwendig macht, von einem gewissen Punkte ab während der Darstellung der Alloxantine unter Schutz gegen den atmosphärischen Sauerstoff zu arbeiten. Wir haben das erreicht, indem wir die Lösungsmittel mit Kohlendioxyd entlüfteten und im übrigen in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre die Körper filtrierten, aufbewahrten usw.

Man sieht leicht ein, daß Verbrennungsanalysen und Stickstoff-Bestimmungen die Reinheit eines Alloxantins nicht verbürgen können, da die Zusammensetzung des Alloxantins sich nur durch zwei Wasserstoffatome von der Zusammensetzung von 2 Molekülen des Alloxan-anhydrids unterscheidet. Und zudem enthalten die Alloxantine oft Krystallwasser, so daß selbst nach Hydratation des durch Oxydation gebildeten Alloxan-anhydrids durch diese Analysenmethoden keine Auskunft über eine eingetretene Oxydation erhalten wird. Um eine solche Oxydation oder überhaupt ein unrichtiges Verhältnis zwischen den beiden Komponenten des Alloxantins

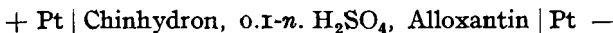
zu entdecken, muß man den Körper wie Biilmann und Mygind und Biilmann und ter Braak in ihren oben zitierten Arbeiten mittels der von Biilmann und Bentzon (l. c.) benutzten Jodtitration der Dialursäure-Komponente in Verbindung mit einer Stickstoff-Bestimmung untersuchen. Da ein Mol Dialursäure von zwei Äquivalenten Jod zu Alloxan oxydiert wird, entspricht einem reinen Alloxantin ein Verbrauch von zwei Äquivalenten Jod für je vier Atome Stickstoff. Das Verhältnis zwischen Stickstoffatomen und Jodäquivalenten haben wir deshalb als Maß für den Reinheitsgrad der Alloxantine benutzt, wie man aus den folgenden Abteilungen sehen wird.

Hat man nun ein möglichst reines Alloxantin dargestellt, dann kann man doch nicht ganz sicher sein, daß während der Handhabung des Präparats nicht eine oberflächliche Oxydation eintritt. Dies ist aber nur ein kleines Übel; denn im Elektroden-Gefäß selbst kann man die Alloxantin-Krystalle, die ja meist sehr schwer löslich sind, ein- oder mehrmal mit dem zu verwendenden Lösungsmittel waschen und so die Wirkung der oberflächlichen Oxydation beseitigen, bevor man im Elektroden-Gefäß selbst die für die endgültigen Potentialmessungen bestimmten Lösungen darstellt. Einzelheiten hierüber findet man in den früheren Abhandlungen, namentlich bei Biilmann und Lund (l. c.).

III.

Das Potential, das wir kennen zu lernen wünschten, ist das Potential zwischen einer Alloxantin enthaltenden Elektrode und einer Wasserstoff-Elektrode, deren Wasserstoffdruck gleich 1 Atomsphäre trocknen Wasserstoffs ist, indem beide Elektroden denselben Elektrolyten, nämlich 0.1-n. H_2SO_4 , enthalten, und dieselbe Temperatur, 18° oder 25°, haben.

Wir haben jedoch diese Kette nicht direkt gemessen, sondern die bequemere Kette



und dann mittels des hier im Laboratorium bestimmten Potentials der Chinhydron-Elektrode gegen die Wasserstoff-Elektrode, beide mit 0.1-n. H_2SO_4 , das Potential der Alloxantin-Elektrode im Verhältnis zu der Wasserstoff-Elektrode berechnet. Man wird bemerken, daß sämtliche Ketten frei von Diffusionspotentialen sind.

Wir bemerken noch, daß die Messungen im Wasser-Thermostaten ausgeführt sind. Das Alloxantin-Elektrodengefäß faßte etwa 180 ccm und enthielt 2 blanke Platin-Elektroden (10 × 30 mm), die an Platindrähte angeschweißt waren. Die Drähte waren in Glasröhren eingeschmolzen und an einem Aluminiumdraht angelötet, so daß der Anschluß an die zu den Meßapparaten führenden Kupferdrähte ohne Verwendung eines Quecksilberkontaktes bewerkstelligt werden konnte. Wir haben hier im Laboratorium bei Präzisionsarbeiten die Verwendung des sonst so bequemen Quecksilberkontakts in den Elektrodenröhren ganz verlassen, weil wir immer wieder gefunden haben, daß feine Risse in den Glasröhren in der Umgebung der Einschmelzstelle plötzlich und unbeachtet entstehen und dann zu Fehlern Anlaß geben können, die man wohl gewöhnlich bemerkt, wenn man, wie wir es tun, immer mit wenigstens zwei Elektroden in demselben Elektroden-Gefäß arbeitet, die aber auch dann, wenn auch nicht zu unbemerkten Fehlern, so doch zu Unsicherheit und Zeitverlust Anlaß geben.

Die Chinhydron-Elektroden hatten die von Biilmann⁸⁾ beschriebene Form und enthielten 3 blanke Platin-Elektroden, von denen wenigstens zwei gegeneinander kontrolliert wurden. Da Chinhydron-Elektroden in 0.1-n. H_2SO_4 ihr Potential, wenn auch langsam, ändern, wurden sie wenn nötig durch frisch zubereitete während der Messung ersetzt.

Die beiden Elektroden-Gefäße waren miteinander leitend verbunden, indem ihre Heberrohre in ein mit 0.1-n. H_2SO_4 gefülltes, im Thermostaten auf die Versuchstemperatur erhitztes Gefäß eintauchten.

Die Messungen wurden selbstverständlich nach dem Kompensationsverfahren ausgeführt. Wir benutzten einen durchgeprüften Kompensationsapparat von Wolff in Berlin, mit einem Widerstand von 15000 Ohm, und ein Spiegelgalvanometer. Unsere Meßeinrichtung gestattete uns, mit einer Genauigkeit von 0.01 Millivolt abzulesen. Die Reduktionspotentiale sind jedoch gewöhnlich nur mit einer Genauigkeit von 0.1 Millivolt angegeben. Bemerket sei noch, daß das Arbeits-Normalelement für jede Meßreihe mit einem sehr genauen und wiederholt kontrollierten Weston-Normalelement verglichen wurde.

IV.

Unsere Messungen umfassen die Reduktionspotentiale von Alloxantin, Tetramethyl-alloxantin, Dimethyl-diäthyl-alloxantin und Tetraäthyl-alloxantin. Die beiden ersten dieser Potentiale wurden schon 1923 von Biilmann und Lund (l. c.) bestimmt. Es schien aber angemessen, diese Bestimmungen zu kontrollieren, da sie zu den ersten der hier untersuchten Reduktionspotentiale gehören.

a) Alloxantin.

Als Beispiel beschreiben wir erst etwas ausführlich die Messung des Reduktionspotentials des gewöhnlichen Alloxantins.

Eine hinreichende Menge des frisch umkrystallisierten Alloxantins wurde in das Elektroden-Gefäß gegeben. Das Gefäß war mit Kohlendioxyd gefüllt und konnte mit einem Kautschukstopfen, der die beiden Elektroden trug, geschlossen werden. Nach Zugabe von etwa 60 ccm 0.1-n. H_2SO_4 (mit Kohlendioxyd entlüftet) wurde durch das Heberrohr ein Kohlendioxydstrom durch die Säure geleitet, so daß die Alloxantin-Krystalle in der Säure aufgeschwemmt und dadurch gewaschen wurden. Bei einigen Versuchen geschah die Zuleitung des Kohlendioxyds durch ein durch den Stopfen geführtes Glasrohr, das dicht über dem Boden des Elektroden-Gefäßes endete. Ein auf dem Halse des Gefäßes angebrachter Dreiweghahn dient zum Ableiten des Kohlendioxyds. Wenn einige Zeit gewaschen ist, wird die Säure durch das Heberrohr heraus abgelassen, indem man durch den Dreiweghahn Kohlendioxyd hineindrückt. Diese Behandlung wurde gewöhnlich wiederholt, bis das Potential der Kette sich nicht mehr merkbar änderte.

Die Potentiale der Platinblätter der Chinhydron-Elektroden stimmten in allen Versuchen wenigstens auf 0.02 Millivolt überein. Die Potentiale der Platinblätter der Alloxantin-Elektroden wichen im Maximum 0.1 Millivolt voneinander ab. Die beiden Alloxantin-Elektrodenblätter sind unten mit I und II bezeichnet.

Bemerket sei noch, daß die Alloxantin-Elektroden immer negativ gegenüber den Chinhydron-Elektroden waren.

⁸⁾ Trans. Faraday Soc. 19, 820 [1923].

Tabelle 1.

+ Pt | Chinhydron, 0.1-n. H₂SO₄, Alloxantin | Pt —
2-mal mit 0.1-n. H₂SO₄ im CO₂-Strom gewaschen.

Temp.	Zeit	I	II
18°	12 ⁰⁰	0.33535	0.33530 Volt
18°	12 ¹⁵	frische Säure, CO ₂ in 10 Min.	
18°	12 ³⁵	0.33537	0.33536 Volt
18°	13 ⁰⁰	0.33543	0.33540 „
Auf 25° gebracht			
25°	13 ⁵⁰	(0.33288	0.33285 Volt)
25°	13 ⁵⁵	frische Säure, CO ₂ in 10 Min.	
25°	14 ¹⁰	0.33265	0.33263 Volt
25°	14 ¹⁵	0.33277	0.33274 „
25°	14 ²⁰	frische Säure, CO ₂ in 10 Min.	
25°	14 ³⁵	0.33222	0.33222 Volt
25°	14 ⁴⁰	0.33235	0.33242 „
25°	14 ⁴⁵	frische Säure, CO ₂ in 5 Min.	
25°	15 ⁰⁰	0.33140	0.33135 Volt
25°	15 ²⁵	0.33225	0.33228 „
25°	16 ⁰⁵	frische Säure, CO ₂ in 10 Min.	
25°	16 ²⁰	0.33226	0.33223 Volt
25°	16 ⁴⁵	0.33264	0.33260 „

Man sieht, daß die Alloxantin-Elektrode nicht ganz stabil ist. Sie wird beim Stehen negativer. Sehen wir von den ersten zwei bei 25° gemessenen Potentialen ab, weil die Lösung hier ziemlich viel älter ist als bei den übrigen Messungen, dann berechnen sich folgende Mittelwerte für die elektromotorische Kraft (EMK) der Chinhydron-Alloxantin-Kette:

bei 18° 0.3354 Volt, bei 25° 0.3323 Volt.

Da für die Kette

+ Pt | Chinhydron, 0.1-n. H₂SO₄, H₂ (760 mm) | Pt —

bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck (trocken) die EMK bei 18° 0.7047 Volt und bei 25° 0.6995 Volt ist⁹⁾, so hat man für die Kette

+ Pt | Alloxantin, 0.1-n. H₂SO₄, H₂ (760 mm) | Pt —

EMK bei 18° 0.7047 — 0.3354 = 0.3693 Volt,

EMK bei 25° 0.6995 — 0.3323 = 0.3672 Volt.

Wir schätzen die Werte als richtig auf 0.0001 Volt. Sie sind 0.0003, resp. 0.0008 Volt niedriger als die von Biilmann und Lund¹⁰⁾ seinerzeit gefundenen Werte. Wir sehen die neuen Werte als richtiger als die älteren an, da die älteren Werte sich nur auf eine einzige Messung stützten¹¹⁾.

b) Tetramethyl-alloxantin.

Das Potential der Tetramethylalloxantin-Elektrode gegen die Chinhydron-Elektrode wurde von Biilmann und Lund gemessen und zu 0.3387 Volt bei 18° gefunden. Wir haben die EMK dieser Kette gemessen und bei

⁹⁾ Biilmann u. Mygind, l. c.

¹⁰⁾ l. c.

¹¹⁾ Die Gelegenheit sei benutzt, um einen Druckfehler in der Abhandlung von Biilmann und Lund zu berichtigen. Seite 141 wird das bei 771 mm gemessene Potential zu 0.3675 Volt statt 0.3695 Volt angegeben.

18° denselben Wert wie Biilmann und Lund gefunden. Die Tetramethyl-alloxantin-Elektrode erwies sich als sehr stabil, im Gegensatz zur gewöhnlichen Alloxantin-Elektrode. Wir haben auch Messungen bei 25° ausgeführt. Die Ergebnisse unserer Messungen sind in der Tabelle 2 mitgeteilt.

Tabelle 2.

+ Pt | Chinhydron, 0.1-n. H₂SO₄, Tetramethyl-alloxantin | Pt —
3-mal mit Säure im CO₂-Strom gewaschen.

Temp.	Zeit	I	II
18°	11 ¹⁵	0.3388	0.3387 Volt
18°	12 ⁰⁰	0.3388	0.3388 „
18°	12 ³⁰	0.3389	0.3388 „
25°	13 ¹⁰	0.3362	0.3361 „
25°	13 ⁴⁰	0.3362	0.3361 „
25°	14 ¹⁰	0.3362	0.3361 „
25°	15 ¹⁵	0.3360	0.3360 „

Setzen wir nach den oben angegebenen Messungsergebnissen die EMK der Kette zu 0.3388 Volt bei 18° und zu 0.3362 bei 25°, dann haben wir für die Kette

+ Tetramethyl-alloxantin, 0.1-n. H₂SO₄, H₂ (760 mm) —
EMK bei 18° 0.7047 — 0.3388 = 0.3659 Volt,
EMK bei 25° 0.6995 — 0.3362 = 0.3633 Volt.

c) Dimethyl-diäthyl-alloxantin.

Die mit diesem Alloxantin hergestellte Elektrode zeichnet sich durch große Stabilität aus. Eine Elektrode, die erst eine Stunde bei 18° gehalten war, dann eine Stunde bei 25°, wich, als sie wiederum auf 18° gebracht wurde, nur um etwa 0.0001 Volt vom ursprünglichen Potential bei dieser Temperatur ab.

Tabelle 3.

+ Pt | Chinhydron, 0.1-n. H₂SO₄, Dimethyl-diäthyl-alloxantin | Pt —
2-mal mit Säure im CO₂-Strom gewaschen.

Temp.	Zeit	I	II
18°	12 ⁴⁰	0.3402	0.3401 Volt
18°	13 ¹⁰	0.3402	0.3401 „
18°		frische Säure, CO ₂ in 25 Min.	
18°	14 ⁰⁰	0.3401	0.3401 Volt
18°	14 ³⁰	0.3400	0.3400 „
18°	15 ⁰⁰	0.3400	0.3400 „
25°	15 ³⁵	0.3374	0.3375 „
25°	16 ⁰⁵	0.3374	0.3374 „
25°	16 ³⁵	0.3374	0.3374 „
18°	17 ⁰⁵	0.3399	0.3399 „
18°	17 ²⁰	0.3399	0.3399 „

Wir setzen daher die EMK der gemessenen Kette gleich 0.3400 Volt bei 18° und 0.3374 Volt bei 25° und haben dann für die Kette

+ Dimethyl-diäthyl-alloxantin, 0.1-n. H₂SO₄, H₂ (760 mm) —
EMK bei 18° 0.7047 — 0.3400 = 0.3647 Volt,
EMK bei 25° 0.6995 — 0.3374 = 0.3621 Volt.

d) Tetraäthyl-alloxantin.

Tabelle 4.

+ Pt | Chinhydron, 0.1-n. H₂SO₄, Tetraäthyl-alloxantin | Pt —
1-mal mit Säure gewaschen.

Temp.	Zeit	I	II
18°	16 ³⁵	0.34165	0.34165 Volt
		Auf 25° gebracht	
25°	17 ⁰⁵	0.33924	0.33924 Volt
25°	17 ³⁰	0.33921	—
25°	17 ⁵⁵	0.33923	—

Wir setzen daher die EMK der gemessenen Kette gleich 0.3417 Volt bei 18° und 0.3392 Volt bei 25°. Ein anderes Präparat wurde bei 18° gemessen und gab auch den Wert 0.3417 Volt.

Wir haben dann für die Kette

+ Tetraäthyl-alloxantin, 0.1-n. H₂SO₄, H₂ (760 mm) —
EMK bei 18° 0.7047—0.3417 = 0.3630 Volt,
EMK bei 25° 0.6995—0.3392 = 0.3603 Volt.

Zusammenstellung der Reduktionspotentiale.

Wir geben unten in der Tabelle 5 eine vergleichende Zusammenstellung der bisher gemessenen Reduktionspotentiale der Alloxantine. Die Tabelle enthält außer den oben untersuchten vier Alloxantinen noch drei weitere, nämlich Dimethyl-alloxantin, dessen Potential von Biilmann und Mygind gemessen wurde (l. c.), Dimethyl-dipropyl-alloxantin, gemessen von Biilmann und ter Braak (l. c.) und schließlich Diäthyl-alloxantin, dessen Untersuchung in der unten folgenden Abhandlung von Biilmann und Klit mitgeteilt wird.

Tabelle 5.

Stoff	Reduktions- potentiale		—Δ π	—log P	—log P	U
	π 18°	π 25°		18°	25°	
Alloxantin	0.3693	0.3672	0.0021	12.79	12.42	21.0
Dimethyl-alloxantin	0.3672	0.3648	0.0024	12.72	12.34	21.5
Tetramethyl-alloxantin	0.3659	0.3633	0.0026	12.67	12.29	21.9
Dimethyl-diäthyl-alloxantin	0.3647	0.3621	0.0026	12.63	12.25	21.8
Dimethyl-dipropyl-alloxantin ..	0.3643	0.3616	0.0027	12.62	12.23	22.0
Diäthyl-alloxantin	0.3653	0.3627	0.0026	12.65	12.27	21.8
Tetraäthyl-alloxantin	0.3630	0.3603	0.0027	12.57	12.19	21.9

Die Tabelle enthält erstens die Reduktionspotentiale π 18° und π 25°. Man sieht, daß diese durch die Substitutionen nur wenig geändert werden. Der Unterschied zwischen den höchsten und den niedrigsten der gefundenen Reduktionspotentiale beträgt nur 0.0069 Volt.

Die chemische Bedeutung der Reduktionspotentiale können wir auf folgende Weise betrachten.

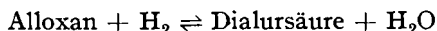
Die EMK einer Wasserstoff-Elektrode mit dem Wasserstoffdrucke P Atmosphären gegenüber einer Wasserstoff-Elektrode mit dem Drucke 1 Atmosphäre ist

$$\text{EMK} = -0.000992 \cdot T \cdot \log P,$$

wo T die absolute Temperatur der beiden Elektroden ist. Beide Elektroden enthalten denselben Elektrolyten.

Indem wir für EMK und T die Reduktionspotentiale und die entsprechenden Temperaturen in dieser Gleichung einsetzen, können wir daraus die Wasserstoffdrucke berechnen, bei denen Wasserstoff-Elektroden den verschiedenen Alloxantin-Elektroden gegenüber das Potential Null haben. Die Logarithmen dieser Wasserstoffdrucke mit umgekehrten Zeichen sind in der Tabelle unter $-\log P$ aufgezeichnet. Man sieht, daß dieser Wasserstoffdruck bei 18° zwischen $10^{-12.79}$ und $10^{-12.57}$ liegt. Er ist also so niedrig, daß er keine reelle physikalische Bedeutung hat, da man eine Wasserstoff-Elektrode mit einem so kleinen Wasserstoffdruck gar nicht darstellen kann. Die Bedeutung der Druckwerte ist rein rechnerisch: wenn eine Alloxantin-Lösung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit Wasserstoff in Berührung gebracht wird, dann wird Alloxan zur Dialursäure reduziert, bis Gleichgewicht zwischen Alloxan, Dialursäure und Wasserstoff eintritt. Wenn Alloxan und Dialursäure in äquimolarer Konzentration anwesend sind, hat man Gleichgewicht bei einem Druck von $10^{-12.79}$ Atmosphären Wasserstoff.

Da die Reaktion durch



ausgedrückt wird, ist die Gleichgewichtskonstante K (indem wir für die Wasserstoff-Konzentration den entsprechenden Wasserstoffdruck P einsetzen)

$$K = [\text{Alloxan}]/[\text{Dialursäure}] \times P.$$

Wenn wir eine Alloxantin-Lösung haben, ist $[\text{Alloxan}] = [\text{Dialursäure}]$ und somit $K = P$, wo P die in der Tabelle angegebenen Werte hat, also z. B. für Alloxantin bei 18° $10^{-12.79}$.

Führen wir nun die Reduktion des Alloxantins bei einem auf 1 Atmosphäre gehaltenen Wasserstoffdruck, also $P = 1$, aus, dann tritt nach der Gleichung das Gleichgewicht ein, wenn $[\text{Alloxan}]/[\text{Dialursäure}] = K$, im betrachteten Falle also, wenn die Dialursäure-Konzentration $10^{12.79}$ -fach größer als die Alloxan-Konzentration ist, das ist, wenn man Alloxan in der Lösung analytisch schon längst nicht mehr nachweisen kann.

Die Reduktionspotentiale geben einen Ausdruck für die reduzierende Kraft der Alloxantine, aber so, daß je größer das Potential, um so kleiner die reduzierende Kraft. Übersichtlicher sind dann die Wasserstoffdrucke, die den verschiedenen Reduktionspotentialen entsprechen. Sie geben direkt den Wasserstoffdruck an, der der reduzierenden Kraft der verschiedenen Alloxantine entspricht.

Wir werden eine Verwendung der Reduktionspotentiale anführen. Was geschieht, wenn man versucht, ein „gemischtes Alloxantin“ z. B. aus gewöhnlichem Alloxan und Methyl-dialursäure darzustellen, indem man diese Körper in äquimolaren Mengen in wäßriger Lösung zusammenbringt? Es tritt dann eine reversible Reaktion ein, indem Alloxan teilweise zu Dialursäure reduziert und Methyl-dialursäure teilweise zu Methyl-alloxan oxydiert

wird. In einer früheren Abhandlung¹²⁾ ist mit Chinhydron als Beispiel gezeigt worden, wie man den Umsetzungsgrad aus den Reduktionspotentialen berechnen kann. Die Berechnung ist auf Alloxantine direkt übertragbar und soll deshalb hier nicht in Einzelheiten wiedergegeben werden. Das Wesentliche ist, daß die Reaktion zwischen den beiden Körpern verlaufen wird, bis die Konzentrationsverhältnisse Alloxan/Dialursäure und Methyl-alloxan/Methyl-dialursäure demselben Potential entsprechen. Bei ursprünglich äquimolaren Mengen der beiden Körper tritt dies ein bei einem Potential, das in der Mitte zwischen den Reduktionspotentialen der beiden Alloxantine liegt. Bezeichnen π_A und π_D die Reduktionspotentiale der beiden Alloxantine, a die ursprüngliche Konzentration an Alloxan und an Dialursäure und x die durch die reversible Reaktion hervorgerufene Konzentrationsänderung, dann hat man

$$\pi_D - \pi_A = 2 \times 0.000992 \times T \log x/(a-x),$$

oder, für das betrachtete Beispiel bei 18° $0.3693 - 0.3672 = 0.0577 \log x/(a-x)$, ist $x/(a-x) = 1.09$.

Alloxan und Methyl-dialursäure wirken also aufeinander ein, bis [Dialursäure]/[Alloxan] = [Methyl-alloxan]/[Methyl-dialursäure] = 1.09 ist.

Zu genau demselben Verhältnis kommt man, wenn man von äquimolaren Mengen von Dialursäure und Methyl-alloxan oder von Alloxantin und Dimethyl-alloxantin ausgeht. Mischt man aber äquimolare Mengen von Alloxan und Diäthyl-dialursäure, so wird das Verhältnis 1.29, weil die Reduktionspotentiale der entsprechenden Alloxantine weiter voneinander liegen als im vorigen Falle.

Man weiß also nicht im voraus, ob man ein „gemischtes Alloxantin“ aus einem Alloxan und einer Dialursäure darstellen kann. Durch Mischung der beiden gelösten Körper in äquimolaren Mengen wirken sie aufeinander in der oben angeführten Weise, und was eventuell gefällt werden wird, hängt von den Konzentrationen und den Löslichkeiten der möglichen Alloxantin-Kombinationen ab.

In der Tabelle 5 sind schließlich unter U die Wärmetönungen der Reduktionsvorgänge für ein Mol der Alloxane angeführt. Sie sind in üblicher Weise aus den Potentialen bei 18° und $\Delta \pi$ berechnet.

B. Über die Darstellung des Dimethyl-diäthyl-alloxantins.

Für die Darstellung des Dimethyl-diäthyl-alloxantins haben wir das unten beschriebene Verfahren ausgearbeitet, wonach Theobromin mit Diäthylsulfat äthyliert, das so gebildete Äthyl-theobromin durch Behandlung mit Kaliumchlorat und Salzsäure zu Methyl-äthyl-alloxan oxydiert und dann zu dem entsprechenden Alloxantin reduziert wird. Es wurde so das Dimethyl-diäthyl-alloxantin in der für die Messung des Reduktionspotentials erwünschten Reinheit erhalten.

Äthyl-theobromin.

W. van der Slooten¹³⁾ stellte Äthyl-theobromin durch Einwirkung von Äthyljodid auf Theobromin-Kalium dar, und H. Biltz und F. Max¹⁴⁾

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London **127**, 199 [1925].

¹³⁾ Arch. Pharmaz. **235**, 469 [1897].

¹⁴⁾ A. **414**, 69 [1917].

gewannen den Körper auf diese Weise in einer Ausbeute von 80% d. Th. Wir haben gefunden, daß für die Darstellung größerer Mengen des Äthyltheobromins die Äthylierung mit Diäthylsulfat einfacher ist, indem man in offenen Gefäßen die Äthylierung ausführen kann und die Reaktion sehr rasch verläuft. Durch eine große Reihe von Darstellungen haben wir die günstigsten Verhältnisse zu finden gesucht. Es stellte sich dabei heraus, daß man mit möglichst konzentrierten Lösungen arbeiten soll, weil sonst die Verseifung des Diäthylsulfats im Verhältnis zu der angestrebten Äthylierung zu sehr ins Gewicht fällt, was einen Verlust an Diäthylsulfat bedeutet. Am besten gelang die Äthylierung, als wir auf folgende Weise arbeiteten.

180 g Theobromin (1 Mol) werden in 250 ccm 4-n. Natronlauge (1 Mol) gelöst. Die Lösung wurde in einem Rundkolben mit einem Bunsenbrenner auf 80–90° erhitzt, und diese Temperatur wurde während der Äthylierung innegehalten. Die heiße Lösung wurde mit 277 g Diäthylsulfat (1.8 Mol) in Anteilen versetzt, und nach jeder Zugabe des Diäthylsulfats wurde das Gemisch kräftig geschüttelt. Wenn etwa ein Mol Diäthylsulfat zugegeben ist, fängt Theobromin an sich auszuscheiden, weil das Alkali zu weit neutralisiert ist. Durch Zugabe von weiteren Mengen von 4-n. Natronlauge löst sich der Niederschlag wieder auf, und so wird die Äthylierung weiter geführt, bis die ganze Menge von Diäthylsulfat zugesetzt ist, indem während der ganzen Zeit die Temperatur bei 80–90° gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird dann mit kaltem Wasser gekühlt und gesteht dabei zu einem weißen Krystallkuchen, aus dem das Äthyltheobromin mit Chloroform extrahiert wird, indem man 10–11-mal mit je 100 ccm Chloroform behandelt. Die Chloroform-Lösung wird über Calciumchlorid getrocknet und das Chloroform wird abdestilliert, bis der Rückstand ein Volumen von etwa 200 ccm hat. Die letzten Anteile von Chloroform werden verjagt durch Erhitzen des Rückstandes in offener Schale auf dem Wasserbad. Man erhält so eine fast weiße, krystallinische Masse, die in 1500 ccm heißem Wasser gelöst wird. Beim Erkalten scheiden sich 92 g Äthyltheobromin aus, und aus Mutterlauge und Waschwasser werden weitere 40 g bei Einengen der Lösungen erhalten. Die Gesamtausbeute ist somit 132 g, d. i. 64% d. Th. Die Krystallisation aus Wasser ist unerlässlich, um reine Präparate zu erhalten. Der Schmp. war 163°.

Zur Identifikation wurde der Stickstoff (nach Kjeldahl) bestimmt.

0.1651 g Sbst.: 32.00 ccm 0.09885-n. HCl. — 0.1469 g Sbst.: 28.50 ccm HCl. — 0.1723 g Sbst.: 33.50 ccm HCl.

$C_9H_{11}O_2N_4$. Ber. N 26.92. Gef. N 26.84, 26.86, 26.92.

Dimethyl-diäthyl-alloxantin aus Äthyltheobromin.

Bekanntlich werden Harnsäure und Alkylharnsäuren glatter zu Alloxantinen oxydiert als die Xanthin-Derivate. Für die Darstellung des Dimethyl-diäthyl-alloxantins aus Äthyltheobromin empfehlen deshalb H. Biltz und F. Max¹⁵⁾ den Weg über 1-Äthyl-8-chlor-theobromin, 1-Äthyl-8-äthoxytheobromin und 1-Äthyl-3,7-dimethyl-harnsäure. Da jedoch die verschiedenen Stufen dieser Reihe mit Verlust und Mühe verbunden sind, haben wir es bequemer gefunden, die direkte Oxydation des Äthyltheobromins zu benutzen, nachdem dieser Körper durch die Äthylierung mit Diäthylsulfat

¹⁵⁾ A. 414, 88 [1917].

so leicht zugänglich geworden ist. Das hier beschriebene Verfahren ist in Anlehnung an die von E. Fischer¹⁶⁾ und H. Biltz¹⁷⁾ ausgeführten Oxydationen von Theobromin und Kaffein ausgearbeitet.

45 g Äthyl-theobromin werden in 50 ccm konz. Salzsäure und 135 ccm Wasser bei 50–55° gelöst. Die Lösung wird unter kräftigem Umrühren mit feingepulvertem Kaliumchlorat in kleinen Anteilen versetzt. Es beginnt sich bald ein weißer Niederschlag auszuschleiden, der Chlor-äthyl-theobromin sein mag, und dessen Menge eine Zeitlang immer größer wird, so daß sich nach und nach ein Brei bildet. Nach etwa 50 Min. fing die Masse an, dünnflüssiger zu werden, nach etwa 60 Min. war eine klare Lösung entstanden. Im ganzen waren jetzt etwa 19 g Kaliumchlorat zugesetzt. Während der ganzen Operation war die Temperatur nicht unter 45° gesunken. Jetzt wurde mit 1 Vol. Wasser versetzt und mit kaltem Wasser gut gekühlt. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert wurde. Das überschüssige Chlor wurde durch Einleiten von SO₂-Gas reduziert, und die anfangs auf 40° erhitzte Lösung wurde dann während 2¹/₂ Stdn. mit Schwefelwasserstoffgas behandelt. Dabei schied sich ein Gemisch von Alloxantin und Schwefel aus. Es ist vorteilhaft, wenn man mit Dimethyl-diäthyl-alloxantin aus einer früheren Darstellung die Krystallisation einleiten kann. Der Niederschlag wird abfiltriert.

Bei den folgenden Operationen muß das Alloxantin mit Kohlensäure gegen Oxydation durch Luftsauerstoff geschützt werden. Der Niederschlag wird deshalb in siedendem Wasser (140 ccm) unter Durchleiten von Kohlensäure gelöst und vom Schwefel abfiltriert. Das Filtrat wird unter Durchleiten von Kohlensäure in Eis gekühlt. Dabei scheidet sich das Dimethyl-diäthyl-alloxantin in weißen Krystallen ab. Sie werden abgesaugt, indem Kohlensäure in den Trichter geleitet wird, und mit Wasser gewaschen, das mit Kohlensäure entlüftet ist. Ausbeute 12 g. Die Mutterlauge scheidet noch weitere Mengen des Alloxantins langsam ab. Im ganzen wurden 14 g Alloxantin erhalten.

Das Dimethyl-diäthyl-alloxantin ist leichter löslich in Wasser als das unsubstituierte Alloxantin. Es kann aus Wasser umkrystallisiert werden. Um wirklich reines Alloxantin zu erhalten, muß man es mit peinlicher Sorgfalt gegen Oxydation schützen. Dies gilt nicht nur für feuchtes oder gelöstes Alloxantin, sondern auch für trockne Präparate. Beim Trocknen der Präparate wurden deshalb die Exsiccatoren vor dem Evakuieren mit Kohlensäure gefüllt, und bei den unten angeführten Analysen waren Wägegefäße und Kolben für die Titrationsen mit Kohlensäure gefüllt. Auf diese Weise gelang es, ein Präparat darzustellen, das als rein angesehen werden konnte.

Die Reinheit wurde durch Titration mit Jod und durch Stickstoff-Bestimmung festgestellt. Aus den Analysen wurde das Molekulargewicht berechnet, indem eine Molekel Alloxantin zwei Jodatome reduziert und 4 Stickstoffatome enthält.

0.2681, 0.2604 g Sbst.: 13.00, 12.57 ccm 0.1028-n. Jodlösung. — 8.287 mg Sbst.: 0.999 ccm N (21°, 759 mm).

M aus den Titrationsen	401.2, 403.0,
„ „ der N-Bestimmung	400.9,
„ ber. für C ₁₄ H ₁₈ O ₈ N ₄ , 2H ₂ O:	406.2.

¹⁶⁾ A. 215, 258 [1882].

¹⁷⁾ B. 45, 3674 [1912].

Das Verhältnis zwischen Stickstoffatomen und Jodäquivalenten ist $N:J = 2.006$, berechnet 2.

Man sieht aus den Titrationen und der Stickstoff-Bestimmung, daß das Präparat ein wenig Krystallwasser beim Trocknen verloren hat. Bei sehr langem Trocknen im Vakuum wurden die zwei Molekel Krystallwasser abgegeben, und der Stickstoff-Gehalt stieg auf 15.26 %; ber. für $C_{14}H_{18}O_8N_4$ 15.23 %.

Die Stickstoff-Bestimmungen allein können die Reinheit der Präparate nicht erweisen. Dasselbe würde für Kohlenstoff-Bestimmungen der Fall sein. Eine teilweise Oxydation des Alloxantins wird durch diese Bestimmungen nicht entdeckt. Das Reinheitskriterium ist das Verhältnis zwischen Stickstoff und Reduktionsvermögen gegenüber Jod.

Daß das Arbeiten in Kohlensäure-Atmosphäre notwendig ist, haben wir durch zahlreiche Erfahrungen bestätigt. Wir führen als Beleg folgendes an. Das eben beschriebene Präparat wurde in einem Mörser an der Luft pulverisiert. Es war jetzt teilweise oxydiert und nicht mehr homogen.

Zwei Proben gaben bei der Jodtitration folgende Werte:

0.1788 g Sbst.: 7.74 ccm 0.1028-n. Jodlösung: $M = 449.4$.

0.1898 g „ 8.53 „ „ „ „ = 432.9.

Die Stickstoff-Bestimmung ließ jedoch die Oxydation nicht erkennen:

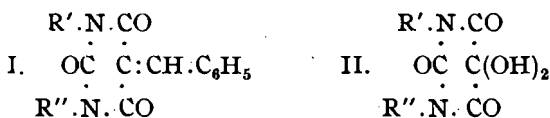
6.533 mg Sbst.: 0.773 ccm N (17°, 755 mm).

Ber. N 13.80. Gef. N 13.84.

C. Ein Verfahren zur Darstellung der Alloxane und Alloxantine.

Für die Darstellung des Alloxans, des Methyl-alloxans, des Dimethyl-alloxans und der entsprechenden Alloxantine dienen Harnsäure, resp. Theobromin und Kaffein als bequeme Ausgangsmaterialien, und auch Methyl-alkyl-alloxane und entsprechende Alloxantine können aus Theobromin über dessen 1-Alkyl-Derivate dargestellt werden. Um aber Tetraäthyl-alloxantin (für unsere potentiometrischen Untersuchungen) darzustellen, mußten wir nach anderen Wegen suchen.

Es liegt dann nahe, von den aus Alkyl-harnstoff und Malonsäure leicht erhältlichen *N*-Alkyl-barbitursäuren auszugehen. Wir fanden jedoch bald, daß die direkte Oxydation der Barbitursäuren mit verschiedenen dafür empfohlenen Oxydationsmitteln in unserem Falle sehr schlechte oder gar keine Ausbeuten gab, so daß eine direkte Oxydation der Alkyl-barbitursäuren für unsere Zwecke aussichtslos schien. Wir versuchten dann den erwünschten Angriffspunkt für die Oxydationsmittel in die Barbitursäure-Molekel einzuführen, indem wir die zu oxydierende Barbitursäure vorerst mit Benzaldehyd zu der entsprechenden Benzal-barbitursäure kondensierten und dann diese Säure der Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat unterzogen, und es ergab sich dann, daß die Benzal-barbitursäuren (I), die wir untersucht haben, ziemlich glatt mit Chromsäure an der Doppelbindung oxydiert werden, wodurch das Alloxan (II) und ein Gemisch von Benzoesäure und Benzaldehyd entstehen:



Die Oxydation mit Chromsäure wird in mit wenig Wasser versetzter Eisessigsäure ausgeführt. In zwei der von uns untersuchten Fälle fiel dabei das gebildete Alloxan wegen seiner Schwerlöslichkeit in der hochkonzentrierten Essigsäure direkt aus dem Reaktionsgemisch aus. Dies geschah bei der Oxydation der eigentlichen Benzal-barbitursäure, die das gewöhnliche Alloxan ($R' = R'' = H$) gibt, und bei der Methyl-benzal-barbitursäure, aus der Methyl-alloxan ($R' = H, R'' = CH_3$) gebildet wurde.

Die bei der Oxydation von Dimethyl-barbitursäure und Diäthyl-barbitursäure entstehenden Alloxane, nämlich Dimethyl-alloxan ($R' = R'' = CH_3$) und Diäthyl-alloxan ($R' = R'' = C_2H_5$) sind dagegen im Reaktionsgemisch so leicht löslich, daß sie nicht direkt ausfallen. Bei diesen Körpern wurden deshalb nicht die Alloxane selbst, sondern die eben für unsere Untersuchungen erwünschten Alloxantine, d. h. Tetramethyl-alloxantin und Tetraäthyl-alloxantin isoliert, indem das Reaktionsgemisch nach Zugabe von Wasser und Salzsäure partiell zu den den Dialkyl-alloxanen entsprechenden Dialkyl-dialursäuren reduziert wurde, und durch Vereinigung der Dialkyl-alloxane mit den Dialkyl-dialursäuren bildeten sich dann in üblicher Weise die Tetraalkyl-alloxantine, die schwer löslich sind und krystallinisch ausfielen.

Die Reduktion wurde mit Stannochlorid ausgeführt. Da ein Gemisch von Benzaldehyd und Benzoesäure entsteht, obschon die für die vollständige Oxydation zu Benzoesäure und Alloxan berechnete Menge Chromsäure-anhydrid verwendet wurde, enthält das Reaktionsgemisch einen Überschuß an Chromsäure, und man muß deshalb für die Reduktion der Hälfte des Alloxans eine entsprechend größere Menge von Stannochlorid verwenden. Wir haben gefunden, daß etwa das Anderthalbfache der auf Alloxan berechneten Menge praktisch ist.

Im Folgenden beschreiben wir die Darstellung des Alloxans aus der schon bekannten Benzal-barbitursäure und die Darstellung von Methyl-, Dimethyl- und Diäthyl-benzal-barbitursäure und ihre Umwandlungen in Methyl-alloxan und in Tetramethyl- und Tetraäthyl-alloxantin.

Beschreibung der Versuche.

a) Alloxan.

Die für die Darstellung des gewöhnlichen Alloxans verwendete Benzal-barbitursäure war nach den Angaben von Conrad und Reinbach¹⁸⁾ aus äquivalenten Mengen Benzaldehyd und Barbitursäure in wäßriger Lösung dargestellt. 7 g Chromsäure-anhydrid in 31 ccm Eisessig + 4 ccm Wasser wurden bei etwa 50° mit 7.65 g Benzal-barbitursäure in kleinen Anteilen versetzt. Während der Zugabe wurde mit einem Thermometer umgerührt und beobachtet, daß die Temperatur zwischen 50° und 60° gehalten wurde. Schon in der Hitze fiel das Alloxan krystallinisch aus. Das Gemisch wurde 30 Min. in Eis gekühlt, der Niederschlag wurde dann abgenutscht und mit ein wenig Eisessig und Äther gewaschen. Ausbeute 4.65 g Alloxan-monohydrat, also 80% d. Th.

5.594 mg Sbst.: 0.841 ccm N (21°, 759 mm).

$C_4H_2O_4N_2, H_2O$. Ber. N 17.50. Gef. N 17.43.

¹⁸⁾ B. 34, 1340 [1901].

b) 1-Methyl-5-benzal-barbitursäure.

Diese Säure wurde auf ähnliche Weise wie die Benzal-barbitursäure dargestellt, indem 5 g Methyl-barbitursäure, in 50 ccm Wasser gelöst, mit 4 ccm Benzaldehyd unter kräftigem Umschütteln versetzt wurden. Das Gemisch wurde 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die ausgefällte Methyl-benzal-barbitursäure abgenutscht und mit wenig Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 7.5 g, ber. 8.1 g, also 92% d. Th. Schmp. 220.5—222.5°.

4.981 mg Sbst.: 0.525 ccm N (22.5°, 762 mm).

$C_{12}H_{10}O_3N_2$. Ber. N 12.18. Gef. N 12.21.

c) 1-Methyl-alloxan.

9 g Chromsäure-anhydrid in 44 ccm Eisessig + 4 ccm Wasser wurden bei 55—58° unter Rühren mit 10 g Methyl-benzal-barbitursäure in kleinen Anteilen versetzt. Aus der grün gewordenen Lösung krystallisiert beim Erkalten Methyl-alloxan. Zuletzt wurde mit Eis gekühlt. Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit ein wenig Eisessig und Äther gewaschen. Ausbeute 5 g, ber. 7.55 g, also 66% d. Th. Der Körper reduziert Jodlösung nicht. Nach der Stickstoff-Bestimmung ist der Körper Methyl-alloxan-monohydrat.

4.858 mg Sbst.: 0.669 ccm N (21°, 760 mm).

$C_8H_6O_5N_2$. Ber. N 16.10. Gef. N 15.99.

d) 1.3-Dimethyl-5-benzal-barbitursäure.

Die für die Darstellung dieser Säure notwendige 1.3-Dimethyl-barbitursäure wurde nach H. Biltz und H. Wittek¹⁹⁾ aus Dimethyl-harnstoff und Malonsäure dargestellt und durch Stickstoff-Bestimmung kontrolliert. Ber. N 17.95. Gef. N 17.99.

5 g Dimethyl-barbitursäure wurden in 15 ccm heißem Alkohol gelöst, mit 4 ccm Benzaldehyd versetzt und 15 Min. mit Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Der beim Erkalten ausgeschiedene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Alkohol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 7.5 g, 96% d. Th. Blaßgelbe Krystalle. Schmp. 164—165°.

10.021 mg Sbst.: 0.980 ccm N (23°, 763 mm).

$C_{13}H_{12}O_3N_2$. Ber. N 11.48. Gef. N 11.32.

Der Stoff war kaum löslich in Wasser und Äther, wenig in Alkohol; mehr in Eisessig.

e) Tetramethyl-alloxantin.

Zu einer Lösung von 5.74 g Chromsäure-anhydrid in 20 ccm Eisessig + 4 ccm Wasser wurden bei etwa 55° 7.5 g Dimethyl-benzal-barbitursäure in Anteilen im Laufe von etwa 15 Min. gegeben, indem dafür gesorgt wurde, daß die Temperatur nicht über 62° stieg. Bei zu hoher Temperatur geht die Oxydation zu weit, bei zu niedriger Temperatur wird sie aber zu langsam. Nach weiteren 10 Min. wurde das Reaktionsgemisch mit 80 ccm Wasser und 12 ccm konz. Salzsäure (spez. Gew. 1.19) versetzt und auf 0° gekühlt. Dabei ausgefällte Benzoesäure wurde abfiltriert und das Filtrat nebst Spülwasser, im ganzen 150 ccm, wiederum auf 0° gekühlt. Dann wurde

¹⁹⁾ B. 54, 1037 [1921].

eine Lösung von 4.5 g Stannochlorid ($\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$) in etwa 10 ccm eines Gemisches von gleichen Teilen Salzsäure und Wasser tropfenweise unter Umrühren zugesetzt. Die Temperatur stieg dabei auf 5° . Nach 4-stdg. Stehenlassen wurde der ausgefällte Niederschlag abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Das Gewicht des Niederschlags nach dem Trocknen über Nacht im Vakuum-Exsiccator war 6 g. Der Niederschlag ist ein Gemisch von Benzoesäure und Tetramethyl-alloxantin. Aus dem trocknen Niederschlag wurde die Benzoesäure mit trockenem Äther entfernt. Es hat sich als notwendig ergeben, den Niederschlag vor der Extraktion mit Äther zu trocknen, weil sonst zu viel Dimethyl-alloxantin mitgelöst wird.

Die folgenden Behandlungen wurden unter Kohlensäureverschluß ausgeführt. Das Tetramethyl-alloxantin (4 g) wurde in 450 ccm mit Kohlensäure entlüftetem Wasser bei Siedehitze gelöst und die Lösung erst an der Luft, dann in Eiswasser gekühlt. Nach einigen Stunden wurde das ausgefällte Tetramethyl-alloxantin abfiltriert und über Calciumchlorid (CO_2 -Atmosphäre) getrocknet. Ausbeute 2.6 g. Da die Analyse erst später ausgeführt werden konnte, wurde das Präparat kurz vor der Analyse nochmals aus 240 ccm Wasser krystallisiert. Ausbeute 1.2 g.

0.1891, 0.1497 g Sbst.: 10.97, 8.66 ccm 0.1002-n. Jodlösung. — 0.1944 g Sbst.: 23.40 ccm 0.09680-n. HCl (Kjeldahl).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_4$. Ber. N 16.38. Gef. N 16.32. N : J = 2.007.

Die Analysen-Ergebnisse deuten vielleicht eine trotz aller Sorgfalt eingetretene, aber jedenfalls sehr geringe Oxydation des Tetramethyl-alloxantins an. Die Abweichungen liegen jedoch innerhalb der Grenzen der Genauigkeit der Analysen.

f) 1.3-Diäthyl-5-benzal-barbitursäure.

Die für die Darstellung der Diäthyl-benzal-barbitursäure zu benützende Diäthyl-barbitursäure wurde nach H. Biltz und H. Wittek²⁰⁾ in guter Ausbeute erhalten. Aus 50 g Diäthyl-harnstoff und 50 g Malonsäure wurden nach Reinigung bei Destillation im Vakuum (Sdp. etwa 150° bei 10 mm) 72.5 g Diäthyl-barbitursäure erhalten, d. i. 79% der auf Harnstoff berechneten Menge. Für die Umwandlung in die Diäthyl-benzal-barbitursäure wurden diese 72.5 g Diäthyl-barbitursäure in 60 ccm Alkohol gelöst, mit 45 ccm Benzaldehyd versetzt und dann $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Dampfbade unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten unter Umrühren fing das Kondensationsprodukt an sich abzuscheiden. Schließlich wurde in Eiswasser gekühlt, auf porösem Glasfilter filtriert, mit etwa 50 ccm eiskaltem Alkohol und dann mit etwa 100 ccm Äther in Anteilen gewaschen. Ausbeute 87 g, d. i. 81%, berechnet auf Diäthyl-barbitursäure. In einem Vorversuch in kleinerem Maßstab erhielten wir eine verhältnismäßig etwas höhere Ausbeute, nämlich 7.7 g (91%) aus 5.7 g Diäthyl-barbitursäure.

8.381 mg Sbst.: 0.749 ccm N (22° , 758 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$. Ber. N 10.29. Gef. N 10.31.

Die Krystalle waren blaßgelb mit einem Stich ins Grünliche, schmolzen bei $100\text{--}100.6^\circ$ und sind in Wasser und in Äther sehr wenig löslich. Etwas leichter löslich ist der Körper in Alkohol. Aus Eisessig wurde der Körper mit guter Ausbeute umkrystallisiert.

²⁰⁾ B. 54, 1038 [1921].

g) Tetraäthyl-alloxantin.

Um die Diäthyl-benzal-barbitursäure zu oxydieren, wurden 60 g Chromsäure in einer Mischung von 185 ccm Eisessigsäure und 35 ccm Wasser gelöst, die Lösung auf 55—60° gebracht und mit 81.6 g Diäthyl-benzal-barbitursäure in Anteilen und unter Umrühren im Laufe von nur 15 Min. versetzt. Wegen der bei der Reaktion eintretenden Wärme-Entwicklung muß man fast dauernd während der Zugabe der Diäthyl-benzal-barbitursäure das Gefäß mit Eiswasser kühlen. Sinkt jedoch die Temperatur wesentlich unter 55°, dann hört die Reaktion fast ganz auf. Nachdem die Zugabe von Diäthyl-benzal-barbitursäure zu Ende war und das Reaktionsgemisch noch etwa 15 Min. bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hatte, wurde mit 750 ccm eiskaltem Wasser versetzt und auf 0° gekühlt. Dann wurden 125 ccm konz. Salzsäure zugegeben, wodurch etwas Benzoesäure gefällt wurde. Nach einer halben Stunde wurde der Niederschlag abfiltriert.

Die Lösung enthält nun Diäthyl-alloxan. Um dieses zu Tetraäthyl-alloxantin zu reduzieren, wurde sie mit einer Lösung von 50 g Stannochlorid ($\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$) in 50 ccm konz. Salzsäure + 50 ccm Wasser tropfenweise unter Umrühren im Laufe einer Stunde versetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. gerührt, um die verhältnismäßig langsame Abscheidung des Tetraäthyl-alloxantins zu beschleunigen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit eiskaltem, luft-freiem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das Rohprodukt wog 36.0 g. Es wurde auf einem Glasfilter mit 50 ccm wasserfreiem Äther extrahiert und dann noch 2-mal mit je 25 ccm Äther gewaschen. Durch diese Behandlung wurde Benzoesäure gelöst, und der so gereinigte Rückstand wog 32.8 g. Aus der Mutterlauge schieden sich im Laufe der Nacht weitere 6.0 g aus. Gesamt-ausbeute des Rohprodukts 38.8 g, d. i. 64 % der berechneten Menge. Die Reinheit des Rohprodukts wurde sowohl in dem ersten, mit Äther gereinigten Niederschlag wie auch in dem später gefällten durch Titration mit Jodlösung bestimmt. Dabei wurde gefunden, daß die zwei Produkte dem Molekulargewicht 452, resp. 447 entsprechen, berechnet unter der Voraussetzung, daß für ein Mol des Alloxantins zwei Äquivalente Jod verbraucht werden; da Tetraäthyl-alloxantin mit einer Molekel Krystallwasser das Molekulargewicht 416 hat, ist das Rohprodukt etwas oxydiert.

Es wurde deshalb aus Wasser auf gewöhnliche Weise umkrystallisiert, indem die früher angegebenen Vorsichtsmaßregeln gegen Oxydation peinlich innegehalten wurden. 38.4 g des Rohproduktes, in 1900 ccm Wasser gelöst, gaben beim Erkalten, zuletzt durch Kühlen in Eiswasser, während 3 Stdn. einen weißen, krystallinischen Niederschlag, der nach Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure (Exsiccator vor dem Evakuieren mit Kohlendioxyd gefüllt) 23.4 g betrug. Bei der Jodtitration wurde diesmal das Molekulargewicht 417 gefunden. 23.1 g dieses Produkts wurden noch einmal unter anhaltendem Schutz gegen Oxydation aus 1300 ccm Wasser krystallisiert. Ausbeute wurde nicht bestimmt, um Oxydation während der Herausnahme aus dem Exsiccator zu vermeiden.

0.1037 g Sbst.: 5.33 ccm 0.09495-n. Jod — 0.2353 g Sbst.: 12.06 ccm 0.09495-n. Jod.
— 9.891 mg Sbst.: 1.190 ccm N (22.5°, 744 mm).

Hieraus berechnet sich das Verhältnis N : J = 1.990, 1.996.

Der Körper ist somit sehr rein. Berechnet man aus den Analysen das Molekulargewicht, so findet man die Werte 409.8, 411.0 und (aus der Stickstoff-Bestimmung) 411.8. Der Körper hat somit einen Teil des Krystallwassers verloren.

Chemisches Laboratorium der Universität, Kopenhagen.