

336. Einar Biilmann und Andreas Klit: Über die Darstellung und das Reduktionspotential des Diäthyl-alloxantins.

(Eingegangen am 20. Juni 1930.)

Um die Konstitution einer durch Äthylierung von Harnsäure erhaltenen Äthyl-harnsäure festzulegen, haben Biilmann und Johanne Bjerrum¹⁾ vor einigen Jahren durch Oxydation der genannten Äthyl-harnsäure das Diäthyl-alloxantin dargestellt. Die Ausbeute an Äthyl-harnsäure war indessen so gering, daß dieses Verfahren für die Darstellung des Diäthyl-alloxantins ungeeignet ist.

Wir haben deshalb, um uns Material für die Bestimmung des Reduktionspotentials dieses Alloxantins zu verschaffen, das Diäthyl-alloxantin in Anlehnung an das von Biilmann und Berg in der vorherstehenden Abhandlung beschriebene Verfahren dargestellt, indem wir Äthyl-harnstoff mit Malonsäure zu 1-Äthyl-barbitursäure kondensierten, aus Äthyl-barbitursäure und Benzaldehyd weiter 1-Äthyl-5-benzal-barbitursäure darstellten, diese zu Äthyl-alloxan oxydierten und, ohne das Alloxan zu isolieren, mit Stannochlorid zum Diäthyl-alloxantin reduzierten.

Für die Darstellung des Äthyl-harnstoffs haben wir das vor kurzem von Davis und Blanchard²⁾ angegebene Verfahren benutzt, wonach man Amine auf Nitro-harnstoff einwirken läßt. Die Angaben der genannten Verfasser sind jedoch sehr kurz gehalten: in fünf Zeilen geben sie an, daß man so Alkyl-harnstoffe gewinnen kann, und da die Angaben für uns nicht ohne weiteres genügten, geben wir ganz kurz an, wie wir bei der Darstellung des Äthyl-harnstoffes verfahren.

a) Äthyl-harnstoff.

44 g Äthylamin wurden in einer Mischung von 100 g Eis und 200 g Wasser in einem großen Becher (2 l) gelöst, mit 104 g Nitro-harnstoff versetzt, auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine lebhafte Stickstoff-Entwicklung eintrat, dann mit Eiswasser gekühlt, um die Reaktion zu mäßigen, und schließlich zum Sieden erhitzt, um die Reaktion zu Ende zu bringen. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeengt und erstarrte beim Kühlen zu einem Krystallbrei. Dieser wurde auf dem Wasserbade geschmolzen, in einen kleinen Becher gegossen und auf gewöhnliche Temperatur gekühlt. Aus der noch etwas Wasser enthaltenden Lösung schied sich dann der Äthyl-harnstoff in langen, weißen Krystallen aus. Sie wurden bei 0° abgenutscht, mit eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 55 g, Schmp. 90—92°. Mutterlauge und Waschflüssigkeit gaben nach Einengen weitere 15.7 g, Schmp. 89—92°. Aus dem Rückstand wurden durch Auflösen in absol. Alkohol und Zusatz von Äther noch 7—8 g erhalten, im ganzen 78 g, also 90% der Theorie.

b) Äthyl-barbitursäure.

Dieser Körper wurde nach den Angaben von H. Biltz und H. Witttek³⁾ in guter Ausbeute erhalten. Wir arbeiteten mit größeren Substanzmengen als die genannten Verfasser und setzten deshalb nicht das Essig-

¹⁾ B. 50, 847 [1917].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1794 [1929].

³⁾ B. 54, 1035 [1921].

säure-anhydrid, das als Kondensationsmittel dient, auf einmal, sondern tropfenweise im Laufe von 3 Stdn. zu. Ausbeute 50 g Äthyl-barbitursäure aus 45 g Äthyl-harnstoff, also 62.6% d. Th. Der Körper wurde als ein Krystallkuchen erhalten. Durch 2-maliges Umlösen aus Alkohol wurde der Körper mit dem Schmp. 118–120° (nach Biltz und Wittek 119–120°) erhalten. N 17.89%, ber. 17.95%. Wir haben beobachtet, daß der Körper sofort rein mit dem Schmp. 118–120° erhalten wird, wenn man dafür sorgt, daß er sich nicht als Krystallkuchen, sondern unter Umrühren in losen Krystallen aus der Lösung des Reaktionsgemisches in Alkohol ausscheidet.

c) 1-Äthyl-5-benzal-barbitursäure.

34.5 g Äthyl-barbitursäure wurden in 150 ccm siedendem Alkohol gelöst, mit 25 ccm Benzaldehyd versetzt, $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt und dann in Eiswasser gekühlt. Die ausgefällte Äthyl-benzal-barbitursäure wurde auf Glasfilter abfiltriert, 2-mal mit je 30 ccm eiskaltem Alkohol, dann 2-mal mit je 30 ccm Äther gewaschen und schließlich bei gelinder Hitze getrocknet. Ausbeute 50.6 g, also 94% d. Th. Das Präparat ist genügend rein für die Darstellung des Diäthyl-alloxantins. Zur Analyse wurde es erst aus Eisessigsäure und dann aus Alkohol krystallisiert.

6.959 mg Sbst.: 0.693 ccm N (22°, 763 mm).

$C_{13}H_{18}O_3N_2$. Ber. N 11.48. Gef. N 11.57.

Die Äthyl-benzal-barbitursäure ist ein grünlich-blaßgelber, krystallinischer Körper (schräge, abgeschnittene Nadeln oder Blätter) vom Schmp. 189–191°. Sehr schwer löslich in Wasser und Äther, leichter in Alkohol, sehr leicht in heißer Eisessigsäure, die sich zum Umkrystallisieren besonders gut eignet.

d) 1.3-Diäthyl-alloxantin.

Eine Lösung von 27 g Chromsäure-anhydrid in 82.5 ccm Eisessigsäure + 16.5 ccm Wasser wurde bei 55–60° mit 33 g Äthyl-benzal-barbitursäure in Anteilen versetzt. Die Reaktionswärme ist erheblich, so daß man durch Kühlung die Temperatur regulieren muß, damit sie zwischen 55° und 60° gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wurde bei gewöhnlicher Temperatur mit 300 ccm Wasser versetzt und dann auf 0° gekühlt, mit 60 ccm konz. Salzsäure (spez. Gew. 1.19) versetzt und 1 Stde. bei 0° stehen gelassen. Die Lösung enthält Äthyl-alloxan, etwas Benzaldehyd und Benzoesäure; die letztere wird teilweise ausgefällt. Nachdem sie abfiltriert worden ist, wird das Filtrat bei etwa 0° mit einer Lösung von 23 g Stannochlorid ($SnCl_2, 2H_2O$) in 23 ccm konz. Salzsäure + 23 ccm Wasser tropfenweise unter Umrühren versetzt. Die Stannochlorid-Menge ist hier wie in den von Biilmann und Berg untersuchten Fällen die empirisch als praktisch gefundene Menge. Nach der Zugabe von Stannochlorid wird das Reaktionsgemisch noch 2–3 Stdn. unter stetigem Umrühren bei 0° gehalten, um die Ausscheidung des Alloxantins zu beschleunigen. Der Niederschlag wurde dann abfiltriert, 2-mal mit ein wenig eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure und Kaliumhydroxyd getrocknet. Ausbeute 16.7 g. Das Rohprodukt enthält etwas Benzoesäure, die durch Extraktion mit trockenem Äther beseitigt wurde. Das so gereinigte Rohprodukt wog 16.0 g (66%, ber. auf Äthyl-benzal-barbitursäure).

Die folgende Reinigung wurde durchgeführt unter sorgfältigem Schutz gegen atmosphärischen Sauerstoff, wie beschrieben in der Abhandlung von Biilmann und Berg. 16 g rohes Diäthyl-alloxantin wurden in 700 ccm mit Kohlendioxyd entlüftetem Wasser bei Siedehitze gelöst, schnell durch ein Faltenfilter filtriert, mit Eiswasser gekühlt und bei 0° während 2–3 Stdn. stehen gelassen. Das krystallinisch gefällte Diäthyl-alloxantin wurde dann im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet (Exsiccator vor dem Evakuieren mit Kohlendioxyd gefüllt). Wir warnen vor der Anwendung von Calciumchlorid beim Trocknen der Alloxantine. In einigen Fällen fanden wir, daß Alloxantine beim Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid sich rot färbten, und eine Untersuchung ergab dann, daß das verwendete Calciumchlorid, ein als gut anzusehendes, rein weißes Handelspräparat, Spuren von Ammoniak enthielt, die genüigten, um im Vakuum-Exsiccator das Alloxantin rot zu färben. Die Ausbeute bei der Krystallisation aus Wasser war 11.15 g.

Eine Probe wurde mit Jod titriert.

0.1942 g Sbst.: 11.68 ccm 0.0948-n. Jod.

$C_{12}H_{14}O_8N_4$. Ber. M 342.14. Gef. M 350.8.

Das Präparat ist somit ein wenig oxydiert. 10.85 g wurden deshalb, wie oben, aus 600 ccm Wasser krystallisiert. Um Oxydation während der Herausnahme aus dem Exsiccator zu vermeiden, wurde die Ausbeute nicht bestimmt. Das Präparat wurde durch Jodtitration und Stickstoff-Bestimmung auf seine Reinheit geprüft (s. die vorangehende Abhandlung von Biilmann und Berg).

0.1626 g Sbst.: 9.73 ccm 0.0948-n. Jod. — 9.165 mg Sbst.: 1.301 ccm N (22°, 751 mm). — N:J = 2.043.

Der Körper wurde noch einmal gereinigt, indem 5 g aus 300 ccm Wasser umkrystallisiert wurden.

0.2217 g Sbst.: 13.49 ccm 0.0948-n. Jod. — 8.972 mg Sbst.: 1.263 ccm N (22.5°, 762 mm). — N:J = 2.018.

Die Jodtitrationen waren im vorliegenden Falle mit Schwierigkeiten verbunden, indem das Diäthyl-alloxantin in Wasser nicht nur schwer löslich ist, sondern sich auch sehr langsam auflöst. Bei den ersten Titrationsen wurde zur Auflösung erst mit Alkohol behandelt und dann nach und nach Wasser bei Siedehitze zugefügt. Die letzte Analyse wurde aber ohne Alkohol ausgeführt, und die Temperatur wurde während der Auflösung auf 70° gehalten. Als wir den Körper unter Verwendung von Alkohol bei Siedehitze lösten, fanden wir ähnliche Werte für N:J wie vor der letzten Krystallisation, und es ist somit möglich, daß der Körper schon vor dieser Behandlung rein war.

Die oben angeführte Stickstoff-Bestimmung entspricht 16.30% N, berechnet für $C_{12}H_{14}O_8N_4$ 16.38. In einem anderen Präparat, in dem N:J = 1.995, fanden wir 16.24% N. Die Analyse dieser durch Jodtitration und Stickstoff-Bestimmung als rein gefundenen Präparate entspricht somit wasser-freiem Diäthyl-alloxantin. In einem dritten Präparat fanden wir 16.32% N. Biilmann und Johanne Bjerrum fanden im Gegensatz hierzu für ihr Diäthylalloxantin-Präparat eine Zusammensetzung, die auf eine Molekel Krystallwasser deutet; sie haben jedoch nur ein einzelnes Präparat, im ganzen 0.4 g, untersucht.

e) Reduktionspotential des Diäthyl-alloxantins.

Wir haben die Kette

+ Pt | Chinhydrin, 0.1-n. H_2SO_4 , Diäthyl-alloxantin | Pt —

im Wasser-Thermostat bei 18° und 25° gemessen. Die Chinhydron-Elektrode war immer positiv gegenüber der Diäthylalloxantin-Elektrode.

Die Chinhydron-Elektroden hatten 3 Platinbleche, die innerhalb 0.02 Millivolt miteinander übereinstimmten.

Die Potentialmessungen waren mit einigen Schwierigkeiten verbunden, weil sich hier die langsame Löslichkeit, wie bei den Jodtitrationen, geltend machte. Die Messungen erstreckten sich deshalb über ziemlich lange Zeit, und dies hatte wiederum die Folge, daß die Chinhydron-Elektroden bei 25° nicht ganz stabil waren. Wir haben diese Unsicherheit durch wiederholte Einführung von frisch dargestellten Chinhydron-Elektroden beseitigt, indem wir durch lineare Interpolation die direkt gemessenen Werte für die an und für sich kleinen Änderungen der Chinhydron-Elektroden korrigiert haben.

Die Messungen sind so ausgeführt, daß eine ziemlich große Menge des Alloxantins (1.3 g) im Elektroden-Gefäß 5-mal mit 0.1-n. H₂SO₄ (entlüftet mit Kohlensäure) gewaschen wurde, indem die Alloxantin-Krystalle durch einen Kohlensäurestrom aufgeschwemmt wurden. Die Säure wurde dann durch das Heberrohr abgelassen, neue Säure zugegeben usw. Dann wurde wiederum Säure zugegeben, mit Kohlensäure gerührt, zum Absetzen der Krystalle stehen gelassen und dann gemessen. Das Alloxantin-Elektroden-Gefäß enthielt 2 blanke Platin-Elektroden, die in der Tabelle I mit I und II bezeichnet sind.

Tabelle I.

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

Temp.	Zeit	Gemessen		Korrigiert	
		I	II	I	II
25°	13 ³⁰	0.33686	0.33688	0.33693	0.33693 Volt
25°	13 ⁵⁵	0.33677	0.33677	0.33689	0.33689 ..
25°	14 ¹⁵	0.33663	0.33663	0.33678	0.33678 ..
25°	14 ³⁵	0.33655	0.33655	0.33673	0.33673 ..
2-mal mit Säure im CO ₂ -Strom gewaschen.					
25°	15 ³⁰	0.33644	0.33647	0.33670	0.33673 ..
25°	15 ⁴⁰	0.33660	0.33668	0.33676	0.33678 ..
25°	16 ¹⁰	0.33668	0.33668	0.33682	0.33682 ..
	16 ¹⁵	auf 18° gebracht			
18°	17 ²⁰	0.33946	0.33947		..
18°	17 ⁴⁰	0.33944	0.33946		..
18°	17 ⁵⁰	0.33945	0.33945		..
	17 ⁵⁵	wieder auf 25° gebracht			
25°	18 ¹⁰	0.33676	0.33676	0.33678	0.33678 ..
25°	18 ²⁰	0.33672	0.33669	0.33676	0.33673 ..
25°	18 ³⁵	0.33666	0.33665	0.33672	0.33671 ..

Indem wir das Reduktionspotential nur mit 4 Dezimalen angeben, setzen wir daher die EMK der gemessenen Kette gleich 0.3395 Volt bei 18° und 0.3368 Volt bei 25°, und haben dann für die Kette

+ Diäthyl-alloxantin, 0.1-n. H₂SO₄, H₂ (760 mm) —

EMK bei 18° 0.7047—0.3395 = 0.3652 Volt,

EMK bei 25° 0.6995—0.3368 = 0.3627 Volt,

indem 0.7047, bzw. 0.6995 die Potentiale der Chinhydron-Elektrode gegenüber der Wasserstoff-Elektrode in 0.1-n. H₂SO₄ bei 18°, bzw. 25° und bei 760 mm ist.

Bei 18° sind keine Korrekturen gemacht worden, weil sich die Chinhydron-Elektrode hier während der Messung nicht ändert.

Chemisches Laboratorium der Universität, Kopenhagen.