

487. Heinrich Biltz: Lichtabsorption und Tautomerie der Harnsäure.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 16. November 1936.)

In einer zusammenfassenden Bearbeitung der Harnsäurechemie¹⁾ habe ich letzthin in den Kapiteln 2 und 3 über die Acidität ihrer Wasserstoffatome berichtet. Auf Grund von Messungen und sonstigen Beobachtungen ergab sich die Reihenfolge 9—3—1—7 in fallender Richtung. Die Wasserstoffatome von 9 und 3 sind wesentlich stärker sauer als die von 1 und 7. Ganz allgemein ist die Harnsäure sehr schwach sauer. Aus theoretischen Erwägungen (S. 87) wurde geschlossen, daß die aciden Formen der Harnsäuren die Oxy-Formen sind. Eine Bestätigung gab die Umsetzung der Harnsäuren mit Diazomethan, durch das nach den Arndtschen Untersuchungen²⁾ meist — sicher im vorliegenden Falle — ein aktiver Wasserstoff an seiner Stelle in Methyl verwandelt wird. Harnsäure und alle methylierten Harnsäuren mit freiem NH in 9 ergaben dabei 8-Methoxy-coffein; Harnsäuren, die an 9, — nicht aber an 3 — methyliert sind, wurden in 1.7.9-Trimethyl-2-methoxy-6.8-dioxy-purin übergeführt. Stets wird also der jeweilig stärkste Wasserstoff (9 > 3) durch ein an Sauerstoff stehendes Methyl ersetzt, woraus sich ergibt, daß in Harnsäuren eine vor der Hand nicht näher bestimmbare, jedenfalls kleine Menge ihrer Oxy-Form vorhanden ist. Von dieser Oxy-Form leiten sich nun auch die Salze ab. Wenn nämlich schon die freie Harnsäure — wenn auch nur zu einem geringen Bruchteile — freiwillig nach 8 „enolisiert“, so muß in dem Urat-Anion, in welchem das fragliche Proton und damit der prototrope Arbeitsaufwand fehlt, das Bindungssystem sehr weitgehend nach dem (aromatischen) „Enolat-Zustand“ verschoben sein. Die Harnsäure selbst wird überwiegend in der Tetra-imino-Form vorliegen; ihr Gehalt an Oxy-Form verursachte Acidität und die Umsetzungen mit Diazomethan. Bei den an 9 substituierten Harnsäuren gilt Entsprechendes für die Stelle 2.3.

Zu einer anderen Auffassung über die Urate, als sie die chemischen Untersuchungen gezeitigt hatten, führten physikochemische Messungen, die Fromherz und Hartmann neuerdings veröffentlichten³⁾. Physikochemische Messungen bieten bei der Untersuchung von Tautomeren mit wanderndem Wasserstoff natürlich wesentliche Vorzüge. Das Tatsachenmaterial, das jetzt gebracht wird, reicht aber nach meiner Auffassung nicht aus, meine eben dargelegte Anschauung zu erschüttern. Gemessen wurde die Lichtabsorption von Tetramethyl-harnsäure, also einer reinen Oxo-Form, von 8-Methoxy-coffein, also einer reinen Oxy-Form, und von Harnsäure in alkalischer Lösung. Die Kurven dieser letzten Lösung und der von Tetramethyl-harnsäure wurden als wesensgleich angesehen und danach das Natriumsalz als eine 9-Na-harnsäure von der Trioxo-Form erklärt.

¹⁾ H. Biltz, Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 65—228 [1936].

²⁾ In einem Aufsätze, „Über das Verhalten tautomerer Substanzen gegen Diazomethan“, hat Fr. Arndt neuerdings eine wichtige Zusammenfassung gegeben, leider an einer weniger leicht zugänglichen Stelle. Revue de la Faculté des sciences de l'université d'Istanbul, Fasc. 4, Tome I, Juli 1936.

³⁾ H. Fromherz u. A. Hartmann, B. **69**, 2420 [1936].

Eine zuverlässige optische Messung wurde erschwert durch die sehr geringe Löslichkeit der Harnsäure. Mehr noch dadurch, daß Harnsäure ein sehr kompliziertes, eigenartiges Gebilde ist, bei der physikalische Effekte durch Überlagerung mehrerer Einflüsse verwickelt sein können. Schließlich durch das Verfahren selbst. In der Tat zeigen die Kurven der Lichtabsorption zahlreiche Unregelmäßigkeiten. Schwer verständlich erscheint, daß Harnsäure selbst (Fig. 1, Kurve 1, 2, 3) und Harnsäure in Lauge (Fig. 1, Kurve 4, 5) zwei Maxima aufweisen, daß aber auf Fig. 2 die Kurven 3 und 4 für Harnsäure in Lauge je nur ein Maximum zeigen, ein zweites jedenfalls in dem Wellenlänge-Bereiche, in dem es nach dem ersten Maximum zu erwarten wäre, nicht. Unter Berücksichtigung der Konzentrationen an Alkali in den gemessenen Lösungen könnte man schließen, daß bei den an Alkalihydroxyd armen Lösungen (Fig. 1, Kurve 4 und 5) weitgehend Hydrolyse eingetreten ist, so daß im wesentlichen die Absorption der freien Harnsäure gemessen wurde; daß aber bei den an Lauge reicheren Lösungen der Fig. 2, Kurve 3 und 4 vorwiegend das Harnsäure-Ion gemessen wurde. Wenig glaubhaft erscheint, daß die Dissoziation der Harnsäure, die bei der geringen molaren Konzentration von 1.5×10^{-4} praktisch Null sei, durch Verdünnung auf 1.5×10^{-5} so stark ansteige, daß sie sich durch eine Verschiebung der Absorptionskurve nach größeren Wellenlängen bemerkbar mache. Über diese Verhältnisse kann man mit größerer Sicherheit Aussage machen, wenn man die früheren Messungen⁴⁾ verwendet. Damals wurde festgestellt, daß Lösungen der Konzentration 4×10^{-4} einen Dissoziationsgrad 0.055 besitzen; daraus berechnen sich für $C = 1.5 \times 10^{-4}$ ein Dissoziationsgrad von 0.088 und für $C = 1.5 \times 10^{-5}$ von 0.257, also Werte, wie sie für eine schwache Säure glaubhaft sind. Überhaupt zeigen die Kurven vergleichbarer Lösungen, z. B. in Fig. 1 und 2 außer etwaigen Verschiebungen der Maxima wesentliche Unterschiede, so der Vertiefung der Mulden zwischen ihnen. Das Bild, das die Kurven gewähren, ist durchaus nicht klar und eindeutig; an ihrer Gestalt werden, außer etwaigen Zufälligkeiten, verschiedene Einflüsse der Molekel mitwirken. Aber nur klare und eindeutige Änderungen des Kurvenverlaufes dürfen einen Schluß auf eine einzelne Änderung in der Harnsäuremolekel zulassen. Diese Forderung ist um so berechtigter, als eine theoretische Deutung der Beziehung zwischen optischem Verhalten und Konstitution fehlt, vielmehr rein empirisch geschlossen wird, daß eine Änderung der Absorption, die in gewissen Fällen mit einer Konstitutionsänderung Hand in Hand geht, auch in anderen Fällen durch eine entsprechende Konstitutionsänderung bewirkt wird.

Interessant ist ein Vergleich mit Ergebnissen von A. Hantzsch⁵⁾. Dieser kommt, nach der gleichen Methode der Lichtabsorption, zu dem Ergebnisse, daß jede einfache, acyclische Amid-Gruppe in Wirklichkeit in der Hydroxy-Form vorliege. Die Methode der selektiven Absorption führt also zu dem Kuriosum, daß eine einfache, acyclische Gruppe CO.NH vollständig in C(OH):N übergehen soll, dagegen die gleiche Gruppe, wenn sie — wie in der Harnsäure — Mitglied eines Imidazolringes ist, welcher noch dazu durch solche „Enolisierung“ Gelegenheit zur „Aromatisierung“ erhält, auf diese Möglichkeit verzichten und in der Oxo-Form verbleiben soll, obschon

⁴⁾ H. Biltz u. Li. Herrmann, B. 54, 1676 [1921]. Potentiometrische Messungen, die wohl genauere Werte geliefert hätten, waren später in Angriff genommen. wurden aus äußeren Gründen aber abgebrochen.

⁵⁾ A. Hantzsch, B. 64, 661 [1931].

doch ein großes chemisches Tatsachenmaterial zeigt, daß der Imidazolring sich zu aromatisieren sucht, wenn er dazu Gelegenheit hat.

Von entscheidender Bedeutung ist das Kurvenblatt 5 von Fromherz und Hartmann. Ein Vergleich der zwischen 275 und 300 μ liegenden Maxima zeigt in der Tat, daß bei Tetramethyl-harnsäure eine Verschiebung nach größeren Wellenlängen, bei 8-Methoxy-coffein eine Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen, je der Harnsäure gegenüber, vorliegt, und daß die Maxima von Tetramethyl-harnsäure und von Harnsäure in Lauge fast zusammenfallen. Unberechtigt ist aber der Schluß, daß deshalb das Salz der Harnsäure sich ebenso wie Tetramethyl-harnsäure von der Trioxo-Form ableitet. Denn im weiteren Verlaufe weist die Kurve der Tetramethyl-harnsäure — ebenso wie die der Harnsäure — ein zweites Maximum zwischen 225 und 250 μ auf, während bei 8-Methoxy-coffein und bei Harnsäure in Lauge dieses zweite Maximum an der in Betracht kommenden Stelle fehlt. Umgekehrt wie Fromherz und Hartmann könnte man hieraus auf gleichen Aufbau von Methoxy-coffein und Harnsäuresalz (Oxy-Form) schließen, der von dem der Harnsäure und Tetramethyl-harnsäure (Oxo-Form) abweicht.

Vermutungsweise könnte man sogar noch etwas weiter gehen und aus den veröffentlichten Kurven auf eine Verlängerung der Kurven von 8-Methoxy-coffein und von Urat extrapolieren. Bei beiden fehlt ein Maximum im Bereiche kürzerer Wellenlängen. Nur bei Fig. 2, Kurve 2 (Harnsäure in n_{100} -Natronlauge), zeigt sich ein zweites Maximum bei etwa 220 μ , das gegen das entsprechende Maximum der Harnsäure von etwa 230 μ stark nach links verschoben ist. Ähnliche Maxima würden vielleicht auch Lösungen in stärkerer Lauge und vielleicht auch von 8-Methoxy-coffein zeigen, wenn die Untersuchung auf kürzere Wellenlängen ausgedehnt werden könnte. Da sich 8-Methoxy-coffein und nach meiner Auffassung auch Urat von 8-Oxy-xanthin ableiten, wäre zur weiteren Klärung auch ein Studium der Lichtabsorption von Xanthenen sehr erwünscht.

Noch auf eins sei hingewiesen: Bei Harnsäure und Tetramethyl-harnsäure kommt außer der „Enolisierung“ auch eine „Betainisierung“ in Betracht, durch die sie in gewissem Umfange dem „Enol-Zustande“ (in 8.9) genähert werden, entsprechend dem früher (Journ. prakt. Chem. [2] **145**, 78 [1936]) dargelegten Grundsätze. Über den Einfluß einer solchen Betainisierung auf die Lichtabsorption ist meines Wissens noch nichts Sicheres bekannt.

Abkömmlinge des Purins selbst, wie Trichlor-purin und 2.6-Diäthoxy-8-chlor-purin in die Betrachtung zu ziehen, erscheint nicht angebracht, falls nicht durch ein sehr ausgedehntes Studium der Einfluß einer Änderung des Bindungssystems im Sechsringe selbst und seiner Substituenten auf das optische Verhalten klar gelegt wird.

Ich vermag in den vorliegenden optischen Untersuchungen keinen Fortschritt zu erkennen. Sie liefern keinen stichhaltigen Grund, geschweige denn einen Beweis dafür, daß die acide Stelle des Harnsäure-Ions sich am Stickstoff in Stellung 9 befände. Sie widerlegen meine durch chemische Untersuchungen gut gestützte Auffassung nicht, nach der die acide Stelle an dem an C_8 stehenden Sauerstoff sitzt. Hr. Fromherz wird mit mir der gleichen Meinung sein, daß bei Anwendung physikochemischer Methoden auf chemische Probleme die größte Vorsicht zu walten hat, damit diese Methoden nicht diskreditiert werden, und nicht bei Fernerstehenden durch Erweckung von Zweifeln über klargelegte Verhältnisse Schaden gestiftet wird.