

Über eine neue Synthese und die Constitution der Harnsäure.

Von J. Horbaczewski.

(Vorgelegt in der Sitzung am 31. März 1887.)

Die von mir vor einiger Zeit mitgetheilte Synthese der Harnsäure¹ aus Glycocoll und Harnstoff gestattet keinen sicheren Schluss auf die Constitution derselben und kann auf verschiedene Weise aufgefasst werden. Beim näheren Studium dieser Reaction wurden zwar Resultate erhalten, die einen Schluss auf die Constitution der Harnsäure erlauben — es wurden aber gleichzeitig auch noch andere Reactionen studirt, die eine Aufklärung über dieselbe zu geben versprochen.

In der Voraussetzung, dass die Medicus'sche Harnsäure-Formel richtig ist, da dieselbe allen bis jetzt bekannten That-sachen allein entspricht, wurde versucht, eine Verbindung von der Medicus'schen Formel zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurde zunächst Tribromacrylsäure ($\text{CBr}_2 = \text{CBr} - \text{COOH}$) mit Harnstoff geschmolzen.

Obzwar diese Reaction das gewünschte Resultat zu liefern versprach, wurde dieselbe schliesslich doch aufgegeben, weil die Darstellung einer grösseren Menge von Tribromacrylsäure nicht nur kostspielig, sondern ausserordentlich mühsam, langwierig und beschwerlich ist.

Es wurde aus diesem Grunde die Tribromacrylsäure durch Trichlormilchsäureamid ($\text{Cl}_3 - \text{CHOH} - \text{CONH}_2$) ersetzt, welches auch in grosser Menge ziemlich leicht erhältlich ist und voraussichtlich zu demselben Resultate führen konnte. Dabei wurde auch thatsächlich ein positives Resultat erzielt, welches ich mir im Folgenden mitzuthellen erlaube.

¹ Diese Sitzungsber. Bd. 86. II. Abth. Nov.-Heft.

Die Darstellung des Trichlormilchsäureamids geschah genau nach der Vorschrift von Pinner und Fuchs,¹ die diese Verbindung schon vor längerer Zeit darstellten. Es wurde aus Chloralhydrat und Blausäure das Trichlormilchsäurenitril dargestellt und aus diesem durch Lösen in Eisessig und Vermischen mit concentrirter Schwefelsäure das Trichlormilchsäureamid erhalten.

Der zur Reaction verwendete Harnstoff wurde aus cyansaurem Ammon bereitet.

Wenn man Trichlormilchsäureamid mit Harnstoff im Verhältniss von 1 Molekül zu 2 Molekülen (circa 10 Theile auf 6 Theile) vorsichtig zum Schmelzen bringt, so tritt bald eine heftige Reaction unter starker Gasentwicklung ein, die sich ohne weiteres Erwärmen steigert. Die Masse färbt sich immer dunkler und wird schliesslich unter theilweiser Verkohlung schwarzbraun und fest.

Um diese viel zu intensive und daher unbrauchbare Reaction zu mässigen, vermischt man 1 Theil Trichlormilchsäureamid mit mindestens 10 Theilen Harnstoff und nimmt das Schmelzen in kleinen Partien zu 0·1—0·2 Grm. Trichlormilchsäureamid mit 1—2 Grm. Harnstoff am besten in Eprovetten vor. Die in der angedeuteten Weise beschickten Eprovetten werden vorsichtig an einem kleinen Flämmchen des Bunsen'schen Brenners erwärmt. Das Gemisch schmilzt und färbt sich bald unter Gasentwicklung gelb. Man erwärmt weiter so lange, bis die geschmolzene Masse unter reichlicher Gasentwicklung dickflüssig, dann trübe, und schliesslich fast ganz fest wird. Nach dem Erkalten erhält man eine bräunlichgelb gefärbte Schmelze, die, wenn noch mehr Harnstoff angewendet wurde, nur sehr wenig gelb gefärbt ist. Sie enthält neben anderen Producten Harnsäure. Wenn man diese Schmelze in etwas Lauge löst und einen Tropfen dieser Lösung mit Salpetersäure verdampft, so erhält man eine schöne Murexidreaction.

Die Isolirung und Reindarstellung der Harnsäure geschah folgendermassen: Die Lösung der Schmelze in Lauge wurde mit Wasser stark verdünnt, mit Salmiak übersättigt und mit über-

¹ Berl. Ber. X, p. 1061.

schüssigem Ammoniak versetzt. (Ein sehr grosser Überschuss von Ammoniak ist zu vermeiden.) Diese ammoniakalische Lösung wurde mit einem Gemische von ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur gefällt, wobei sich ein reichlicher gelatinöser Niederschlag bildete. (Wenn eine ungenügende Ammoniakmenge zugesetzt wird, so entsteht nebenbei ein körniger Niederschlag von cyanursaurem Salz, was durch entsprechenden Zusatz von Ammoniak von vorneher zu vermeiden ist, da sich diese letztere Verbindung im überschüssigen Ammoniak löst.)

Nach einigen Stunden setzt sich der Niederschlag ab. Die klare Flüssigkeit wird abgegossen, der Niederschlag aufs Filtrum gebracht, mit wenig ammoniakhaltigem Wasser ausgewaschen, in eine Porcellanschale gebracht, mit heissem Wasser und genügender Menge einer Lösung von reinem (salpeterfreiem) Schwefelnatrium oder Schwefelkalium übergossen und erwärmt, bis eine vollständige Zersetzung und Abscheidung von Schwefelsilber erfolgt. Das Filtrat vom Schwefelsilber wird mit heissem Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Der sich abscheidende flockige Niederschlag, der stark braun gefärbt ist und nur wenig Harnsäure enthält, da dieselbe in diesem Zustande der Reinheit noch ziemlich leicht in heissem Wasser löslich ist, wird sofort abfiltrirt, mit warmem Wasser ausgewaschen und auf diese Weise die Hauptmasse brauner, amorpher Körper aus der Harnsäurelösung entfernt. Die saure Lösung, die nun gewöhnlich nur noch wenig gelb gefärbt ist, wird durch Durchleiten von Luft vom Schwefelwasserstoff befreit, dann mit Ammoniak übersättigt und wieder mit ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur ausgefüllt. Der entstehende Niederschlag wird wieder mit Schwefelnatrium behandelt und die vom Schwefelsilber abfiltrirte Lösung mit Salzsäure angesäuert. Wenn der herausfallende Niederschlag noch stärker gefärbt ist, so wiederholt man die Operation der Fällung der zuvor mit Wasser verdünnten Flüssigkeit mit ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur noch einmal, bis der im Filtrat von Schwefelsilber durch Salzsäure erzeugte Niederschlag nur noch schwach gelblich gefärbt ist. Derselbe ist sofort nach der Fällung flockig, wird aber nach einigem Stehen krystallinisch, indem sich die für

die Harnsäure charakteristischen Krystalle ausscheiden. Dieselben sind aber, auch wenn der flockige Niederschlag nur wenig gelb gefärbt war, noch immer stark gelbbraun gefärbt und mit amorphen Körpern vermischt. Die Entfernung dieser Verunreinigungen kann nur durch Behandlung mit Natriumamalgam bewerkstelligt werden. Man filtrirt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser, Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff und diesen letzteren abermals mit Äther aus, trocknet, suspendirt im Wasser und gibt Natriumamalgam, bis vollständige Lösung erfolgt. Die nun resultirende filtrirte Lösung ist gewöhnlich nur sehr wenig gefärbt und nach dem Ansäuern derselben mit Salzsäure fällt die Harnsäure fast ganz farblos und wird bald krystallinisch. Sollte dieselbe noch nicht ganz rein sein, so löst man den Niederschlag in concentrirter Schwefelsäure und fällt diese Lösung mit Wasser. Die auf diese Weise gereinigte Harnsäure ist, wenn richtig gearbeitet wurde, vollkommen rein und zeigt alle Eigenschaften der im Thierleibe gebildeten Harnsäure. Sie ist unlöslich im Wasser und Säuren, leicht löslich in Kali- und Natronlauge, wird aus diesen Lösungen durch Säure niedergeschlagen, wenig löslich im Ammoniak, unlöslich in Alkohol und Äther. Aus der eben angegebenen Reinigungsmethode geht hervor, dass sie sich auch in dieser Hinsicht wie die natürliche Harnsäure verhält. Sie zeigt ferner Murexidreaction und reducirt alkalische Kupferlösung und Silberlösung.

Bei der Elementaranalyse der bei 105—110° C. getrockneten Substanz wurden folgende Zahlen erhalten:

1. 0·1031 Grm. Substanz gaben 29·0 Cem. Stickstoff; gemessen bei 6·5° C. und 739 Mm. Barometerstand = 33·24 pCt. Stickstoff;

2. 0·1608 Grm. Substanz gaben 0·0420 Grm. Wasser, entsprechend 0·00466 Grm. Wasserstoff = 2·89 pCt. und 0·2100 Grm. Kohlensäure, entsprechend 0·0573 Grm. Kohlenstoff = 35·63 pCt.

Berechnet für		Gefunden	
$C_3H_4N_4O_3$			
C	35·71 pCt.	35·63	pCt.
H	2·39 „	2·89	„
N	33·33 „	33·24	„

Was die Ausbeute anbelangt, so beträgt dieselbe etwa 15 pCt. der theoretisch möglichen Ausbeute.

Die Einwirkung von Harnstoff auf Trichlormilchsäureamid wurde meines Wissens bis nun zu nicht untersucht. Dagegen finden sich in der Literatur Angaben über die Einwirkung von Harnstoff auf Trichlormilchsäure. So erhielt Cech¹ aus Trichlormilchsäure und Harnstoff eine Verbindung, der er die Formel $C_4H_8Cl_2N_4O_2$ gibt, die aber näher gar nicht untersucht ist.

Pinner² fand dagegen, dass die Trichlormilchsäure mit Harnstoff und wenig Wasser erwärmt, sich unter Kohlensäure- und Salzsäure-Abspaltung zersetzt und schliesslich in Glyoxal übergeht, welches mit dem Harnstoff Acetylenharnstoff liefert. Beim Erwärmen ohne jeden Wasserzusatz bildete sich ausserdem wahrscheinlich Dichlorvinylharnstoff.

Als ich diese Abhandlung im Original studirte, fand ich zu meiner Überraschung, dass Pinner damals von denselben Gedanken geleitet, wie ich sie eingangs dargelegt habe, durch Einwirkung von Harnstoff auf Trichlormilchsäure zur Harnsäure gelangen wollte und dass dieser Versuch resultatlos geblieben ist, indem Pinner keine Harnsäure erhielt. Es ist auffallend, dass sich aus der Trichlormilchsäure und Harnstoff keine Harnsäure bildet, während das Trichlormilchsäureamid eine solche liefert.

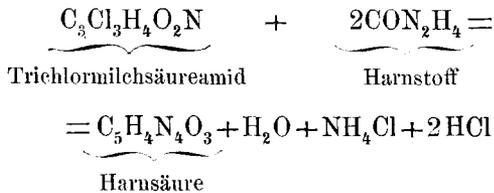
Ich bin vorläufig noch nicht in der Lage, diese Thatsache bestimmt zu erklären, es wären aber zwei Möglichkeiten nicht ausgeschlossen. Vielleicht ist die Amidgruppe des Trichlormilchsäureamids für die Reaction doch von Belang, weil dieselbe sich mit dem Harnstoffrest unter Entstehung von Ammoniak leichter abspalten dürfte, als die OH-Gruppe des Carboxyls unter Wasserabscheidung. Man kann sich vorstellen, dass infolge dessen die Zersetzung des ganzen Trichlormilchsäuremoleküls unter Kohlensäureabspaltung nicht so leicht vor sich geht und daher Harnsäure entsteht. Ich habe auch aus diesem Grunde nicht Trichlormilchsäure, sondern das Amid angewendet, weil mir diese Verbindung im obigen Sinne reactionsfähiger erschien.

¹ Berl. Ber. Bd. XI, p. 726.

² Berl. Ber. Bd. XVII, p. 1997.

Die zweite Möglichkeit, die mir noch wahrscheinlicher und von mehr Belang erscheint, ist, dass die Versuchsbedingungen beim Pinner'schen Versuche für die Harnsäurebildung vielleicht ungünstig sind. Ich will diese Möglichkeit prüfen, da es möglich ist, dass sich bei anderen Versuchsbedingungen auch aus der Trichlormilchsäure Harnsäure bilden wird.

Was den Verlauf der Reaction in unserem Falle anbelangt, so bildet sich bei derselben ausser Harnsäure eine reichliche Menge Cyanursäure,¹ Kohlensäure, Ammoniak, Salzsäure, Wasser neben anderen nicht weiter untersuchten Producten. Obzwar die Ausbeute an Harnsäure bei dieser Reaction nicht sehr gut ist, so muss man sich doch die Entstehung der Harnsäure bei derselben nach der Gleichung:



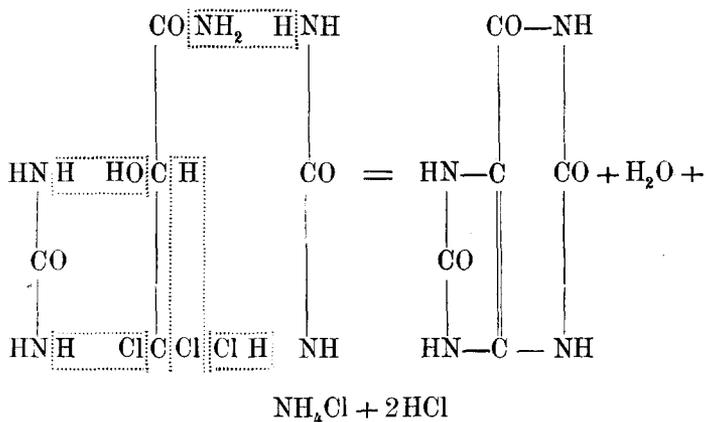
denken.

Die nicht sehr gute Ausbeute an Harnsäure erklärt sich einerseits damit, dass bei der hohen Temperatur, bei der die Reaction verläuft, schon gebildete Harnsäure zersetzt werden kann und andererseits dadurch, dass ein grosser Theil des doch ziemlich leicht zersetzlichen Trichlormilchsäureamids sich unter Kohlensäureabspaltung zersetzt und dadurch für die Harnsäurebildung verloren geht.

Die Reaction wird durch das folgende Schema veranschaulicht:

¹ Die Elementaranalyse ergab:

Berechnet für	
<u>C₃H₃N₃O₃</u>	
C	— 28·06 Proc. — 28·00 Proc.
H	— 2·58 " — 2·32 "
N	— 32·30 " — 32·55 "



und führt nothwendigerweise zu der zuerst von Medicus angegebenen Formel, welche hiemit auch durch einen synthetischen Versuch bestätigt erscheint. Demnach muss die Harnsäure als Acrylsäurediureid bezeichnet werden.
