

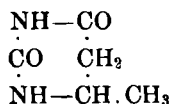
555. **Emil Fischer und Georg Roeder:**
Synthese des Uracils, Thymins und Phenyluracils ¹⁾.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 29. October 1901.)

Während das von Behrend entdeckte Methyluracil aus Acetessigester und Harnstoff sehr leicht bereitet werden kann, fehlt es bisher an einer allgemeinen Methode zur Gewinnung von Uracilkörpern, und auch die Grundsubstanz, das Uracil selbst, ist synthetisch noch nicht dargestellt. Dagegen kennt man das Hydrouracil. Dasselbe wurde zuerst von Weidel und Roithner ²⁾ einerseits aus dem Succinamid durch Brom und Alkali nach dem allgemeinen Hofmann'schen Verfahren und andererseits durch Schmelzen von β -Aminopropionsäure mit Harnstoff gewonnen, aber unter dem nicht ganz glücklich gewählten Namen β -Lactylharnstoff beschrieben. Denselben Körper hat kürzlich J. Tafel ³⁾ durch elektrolytische Reduction der Barbitursäure erhalten.

Veranlasst durch das systematische Studium der β -Aminosäuren, haben wir zwei neue Bildungsweisen solcher Hydrouracile gefunden. Die eine beruht auf der Wechselwirkung zwischen Kaliumcyanat und den Salzen der β -Aminosäureester. So giebt der Ester der β -Aminobuttersäure das bisher unbekannte Methylhydrouracil,



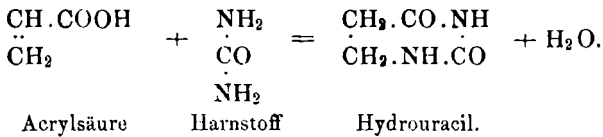
welches dem Behrend'schen Methyluracil entspricht. Als Zwischenproduct bildet sich dabei wahrscheinlich ein Harnstoffester, der aber äusserst leicht die Elemente des Alkohols verliert. Diese Synthese ist für die Lösung von Strukturfragen manchmal zu gebrauchen, hat aber als Darstellungsmethode bei den einfachen Körpern keine praktische Bedeutung, da sie in Bezug auf Ausbeute dem zweiten Verfahren von Weidel und Roithner, welches nach unseren Beobachtungen auch bei der β -Aminobuttersäure zu demselben Methylhydrouracil führt, nicht überlegen ist.

¹⁾ Die Abhandlung ist eine Erweiterung der Mittheilung, welche wir am 28. Februar d. J. der Berliner Academie vorlegten. Sitzungsberichte 1901, 268. Vergl. auch Chem. Centralbl. 1901, I, 387.

²⁾ Monatsh. für Chem. 17, 172 [1896].

³⁾ Diese Berichte 33, 3385 und 34, 144 [1901].

Werthvoller ist die andere von uns gefundene Methode, welche darin besteht, die ungesättigte Säure selbst mit Harnstoff zu erhitzen, z. B.:



Sie giebt ungefähr dieselbe Ausbeute wie die anderen Verfahren und macht die unbequeme Darstellung der Aminosäuren überflüssig. Wir haben sie bisher in vier Fällen, bei der Crotonsäure, Methacrylsäure, Acrylsäure und Zimmtsäure geprüft und glauben, dass sie auch bei vielen anderen, ungesättigten Säuren anwendbar ist.

Die Hydrouracile würden nur ein untergeordnetes Interesse beanspruchen können, wenn es uns nicht gelungen wäre, sie in Uracile umzuwandeln. Dass die gewöhnlichen Oxydationsmittel in diesem Falle versagen, hat schon Tafel¹⁾ erfahren. Aber leicht gelangten wir mit Hilfe der Bromverbindungen zum Ziele. Erbitzt man die Hydrouracile nämlich mit der berechneten Menge Brom in Eisessiglösung auf 100°, so gehen sie in die Monobromderivate über. Diese verlieren bei der Behandlung mit kalten verdünnten Alkalien oder besser noch beim Erhitzen mit Pyridin das Halogen als Bromwasserstoff und verwandeln sich in die entsprechenden Uracile. Wir haben die Reaction in den 4 oben erwähnten Fällen durchgeführt.

Aus dem Methylhydrouracil, welches mit Crotonsäure dargestellt war, entstand das alte Methyluracil von Behrend. Das isomere Product aus Methacrylsäure wurde als identisch mit dem von Kossel und Neumann unter den Spaltungsproducten der Nucleinsäure aufgefundenen Thymin²⁾ erkannt, wodurch die Ansicht von Kossel und Steudel³⁾ über seine Structur endgültig bestätigt wird.

Ebenso glatt verlaufen die Reactionen bei der Zimmtsäure und liefern als Endproduct ein Phenyluracil.

Die meisten Schwierigkeiten hat die Darstellung des Uracils aus dem Bromhydrouracil gemacht, weil hier bei Anwendung von Alkali ganz andere Vorgänge stattfinden, welche zu leicht löslichen Producten führen. Erst mit Hilfe des Pyridins gelang die Gewinnung des Uracils, aber in Bezug auf Ausbeute steht auch dieses Verfahren hier zurück gegen die bei den Homologen gewonnenen Resultate.

¹⁾ A. a. O.

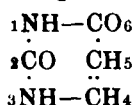
²⁾ Diese Berichte 26, 2753 [1893].

³⁾ Zeitschr. für physiol. Chem. 29, 303; 30, 539 und Chem. Centralblatt 1901, I, 443.

Vor ungefähr einem Jahr hat Ascoli¹⁾ im Kossel'schen Laboratorium festgestellt, dass eine von Kossel und Neumann aus Hefenucleinsäure dargestellte, dem Thymin sehr ähnliche Substanz die Formel $C_4H_4N_2O_2$ besitzt und darauf hingewiesen, dass es sich wahrscheinlich um das noch unbekannte Uracil handelt.

Unsere Beobachtungen an dem synthetischen Producte bestätigen diese Vermuthung.

Durch die neue Darstellungsweise dürfte sich die Zahl der Uracile und Hydrouracile rasch vermehren, und für ihre Unterscheidung wird dann die bisher gebrauchte Bezeichnung mit α und β nicht mehr ausreichen. Es erscheint daher zweckmässig, die den Ring bildenden Atome mit den Zahlen 1–6 zu bezeichnen, wie es in der Gruppe des Purins und auch bei den Derivaten des Malonylharnstoffs schon gebräuchlich ist²⁾. Wir schliessen uns deshalb dem Vorschlag an, welcher in der grossen Monographie über die sechsgliedrigen heterocyclischen Systeme von Brühl, Hjelt und Aschan (Lehrbuch von Roscoe-Schorlemmer) S. 824 schon gemacht ist, und zählen im Uracil wie im Purin nach folgendem Schema:

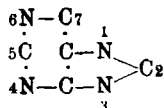


Selbstverständlich halten wir es für richtig, die gleiche Bezeichnungsweise bei den Pyrimidinen anzuwenden, die durch die neueren Versuche von Gabriel mit den Uracilen verknüpft worden sind, und

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 161.

²⁾ E. Fischer, diese Berichte 30, 557 [1898].

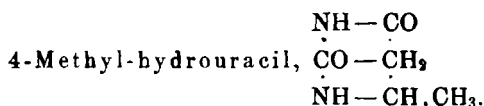
In der Einleitung zu dem bekannten vortrefflichen Lexikon der Kohlenstoffverbindungen von M. M. Richter wird für das Purin aus systematischen Gründen eine andere Zählung nach dem Schema



vorgeschlagen, wodurch die Einheitlichkeit der Numerirung bei den so nahe verwandten Pyrimidinen und Uracilen einerseits und den Purinen andererseits verloren gehen würde. In dem späteren Texte ist aber der Vorschlag nicht durchgeführt. Trotzdem wurde derselbe für die Referate des Journal of the Chemical Society zu London (z. B. 1900 S. 636) angenommen, und man hat dort die von mir gebrauchte Numerirung im Sinne des Richter'schen Schemas abgeändert. In der englischen Literatur werden also in Zukunft die Namen dieser Producte anders lauten als in der deutschen. Dass daraus eine beklagenswerthe und recht überflüssige Verwirrung entstehen muss, ist selbstverständlich.

E. Fischer.

welche in oben erwähntem Lehrbuch auch schon in diesem Sinne behandelt wurden.



Wie erwähnt, haben wir diese Verbindung auf drei verschiedenen Wegen erhalten, aus dem Ester der β -Aminobuttersäure durch Anlagern von Cyansäure, aus der β -Aminosäure selbst durch Schmelzen mit Harnstoff und aus der Crotonsäure durch die gleiche Operation. Für die praktische Darstellung ist das letzte Verfahren am meisten zu empfehlen.

40 g Crotonsäure werden mit 30 g Harnstoff im Oelbade eine Stunde auf $210 - 220^\circ$ erhitzt. Es entsteht zuerst eine homogene gelbe Flüssigkeit, welche gegen 200° so stürmisch Gase entwickelt, dass es nöthig ist, das Gefäss zeitweise aus dem Bade zu entfernen, bis die Reaction schwächer geworden ist. Das Product ist nach dem Erkalten eine feste, gelbe Masse; sie wird fein gepulvert und in etwa 400 ccm siedendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Methylhydrouracil in glänzenden Blättchen ab. Die Ausbeute betrug 14 — 15 g oder ungefähr 25 pCt. der Theorie. Das Product ist für die meisten Zwecke rein genug. Für die Analyse wurde es nochmals aus Alkohol umkrystallisirt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und bei 100° getrocknet.

0.2005 g Sbst.: 0.3440 g CO_2 , 0.1131 g H_2O .

$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 46.88, H 6.25.

Gef. » 46.79, » 6.27.

Die Verbindung sintert im Capillarrohr gegen 216° und schmilzt bei $219 - 220^\circ$ (corr.). Sie löst sich in etwas weniger als der vierfachen Menge kochendem Wasser. In der Kälte ist sie viel schwerer löslich und fällt deshalb beim Abkühlen sofort in feinen, glänzenden Blättchen aus. Von siedendem Alkohol verlangt sie ungefähr 22 Gewichtstheile zur Lösung.

In Benzol und Aether ist sie sehr viel schwerer löslich.

Bei dem zweiten Verfahren, Methylhydrouracil aus β -Aminobuttersäure und Harnstoff zu bereiten, welches der Vorschrift von Weidel und Roithner bei der β -Aminopropionsäure nachgebildet ist, haben wir ebenfalls molekulare Mengen der beiden Componenten eine Stunde auf $210 - 220^\circ$ erhitzt. Die Erscheinungen sind ungefähr dieselben, wie sie zuvor beschrieben wurden, nur ist unter den entweichenden Gasen eine grössere Menge von Ammoniak. Auch die Ausbeute ist ungefähr dieselbe. Das Product hatte nicht allein gleiches Aussehen und gleichen Schmelzpunkt, sondern auch dieselbe Zusammensetzung.

0.1989 g Sbst.: 0.3338 g CO₂, 0.1107 g H₂O.

C₅H₉N₂O₂. Ber. C 46.88, H 6.25.

Gef. » 46.95, » 6.34.

Bei dem dritten Verfahren diente der bisher unbekannte

β -Aminobuttersäureäthylester

als Ausgangsmaterial.

Zur Bereitung desselben wurden 40 g β -Aminobuttersäure, welche nach der Vorschrift von Engel¹⁾ aus Crotonsäure und Ammoniak dargestellt war²⁾, in 200 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit gasförmiger Salzsäure gesättigt, zuletzt 10 Minuten gekocht und dann der Ester in der mehrfach beschriebenen Weise³⁾ isolirt. Derselbe ist eine farblose, ammoniakalisch riechende Flüssigkeit, welche unter

¹⁾ Bull. soc. chim. 50, 103.

²⁾ Die Kenntniss dieser Säure ist bisher recht lückenhaft geblieben, wahrscheinlich deshalb, weil sie ausserordentlich leicht löslich ist und nur sehr langsam krystallisirt. Selbst über ihre Structur konnte man noch zweifelhaft sein, da Engel nur aus der Verschiedenheit von der α -Verbindung die β -Stellung der Aminogruppe gefolgert hat. Durch die Verwandlung des Esters in das 4-Methylhydrouracil wird diese Frage allerdings im Sinne der Engel'schen Ansicht entschieden. Aber um die Säure leichter kenntlich zu machen und ihre Auffindung zu erleichtern, schien es uns nöthig, einige schwer lösliche und gut krystallisirende Derivate zu bereiten. Wir haben dafür die Benzoyl- und die Phenylcyanat-Verbindung gewählt.

Die Erstere wurde genau so dargestellt, wie die Benzoyl- α -Aminobuttersäure. (Diese Berichte 33, 2388 [1900].) Sie krystallisirt aus heissem Wasser in schönen Nadeln, welche bei 155° (corr.) schmelzen.

0.1947 g Sbst.: 11.4 ccm N (20°, 762.5 mm).

C₁₁H₁₃NO₃. Ber. N 6.76 Gef. N 6.75.

Die Ausbente lässt zu wünschens übrig, weil die Trennung der Benzoylverbindung von der Benzoësäure Verluste verurrsacht.

Für die Erkennung der Aminosäure ist deshalb die Phenylcyanatverbindung vorzuziehen.

Dieselbe wird auch in der gleichen Weise wie das entsprechende Derivat der α -Aminosäure (Mouneyrat, diese Berichte 33, 2395. [1900]) dargestellt. Aus der 50-fachen Menge heissem Wasser krystallisirt sie beim langsamen Abkühlen in schönen prismatischen Nadeln, welche gegen 148° unter Aufschäumen zu einer farblosen Flüssigkeit schmelzen. In heisser 25-procentiger Salzsäure lösen sie sich ziemlich leicht, und beim Abdampfen bleibt ein neues Product zurück, welches gegen 200° schmilzt und wahrscheinlich ein Methylphenylhydrouracil ist.

0.1853 g Sbst.: 0.4056 g CO₂, 0.1070 g H₂O. — 0.1813 g Sbst.: 19.8 ccm (20°, 759.5 mm).

C₁₁H₁₄O₃N₂. Ber. C 59.46, H 6.31, N 12.61.

Gef. » 59.70, » 6.42, » 12.54.

³⁾ Diese Berichte 34, 443 [1901].

12.5 mm Druck bei 59—60° siedet und sich mit Wasser, Alkohol, Aether und Ligroin in jedem Verhältniss mischt.

0.1246 g Sbst.: 0.2495 g CO₂, 0.1140 g H₂O. — 0.1635 g Sbst.: 15 ccm N (19°, 761.5 mm).

C₆H₁₃NO₂. Ber. C 54.96, H 9.92, N 10.69.
Gef. » 54.61, » 10.17, » 10.61.

Um den Ester in das 4-Methylhydrouracil zu verwandeln, wurden 2.6 g in 10 ccm Normalschwefelsäure gelöst und in der Kälte eine Lösung von 1.6 g Kaliumcyanat in 10 ccm Wasser hinzugefügt. Als die Flüssigkeit nach zweistündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur auf dem Wasserbade eingedampft wurde, schied sich ein Theil des Methylhydrouracils schon während des Einengens in schönen Blättchen ab, der Rest wurde der zum Syrup eingedampften Flüssigkeit durch Alkohol entzogen. Schmelzpunkt, Löslichkeit, Krystallform und Zusammensetzung waren die gleichen wie bei den auf anderen Wegen erhaltenen Producten.

0.2067 g Sbst.: 0.3540 g CO₂, 0.1179 g H₂O. — 0.1790 g Sbst.: 33.6 ccm N (16°, 752 mm).

C₅H₈O₂N₂. Ber. C 46.88, H 6.25, N 21.87.
Gef. » 46.71, » 6.34, » 21.73.

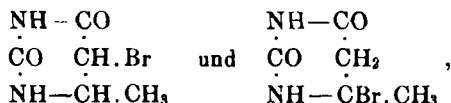
Verwandlung des 4-Methylhydrouracils in 4-Methyluracil.

Zur Bereitung des Bromderivates löst man das Methylhydrouracil in der vierfachen Menge heissem Eisessig, fügt die für ein Molekül berechnete Menge Brom hinzu und erhitzt im geschlossenen Rohr eine Stunde auf 100°. Die Lösung wird dabei hellgelb und scheidet schon in der Wärme Krystalle des Bromkörpers aus. Um denselben vollständig zu gewinnen, verdampft man die essigsäure Lösung auf dem Wasserbade und wäscht den Rückstand mit kaltem Wasser. Die Ausbeute beträgt ungefähr 88 pCt. der Theorie. Zur Reinigung wurde das Product aus etwa 25 Theilen heissem Alkohol umkrystallisirt und für die Analyse bei 100° getrocknet.

0.2028 g Sbst.: 0.2156 g CO₂, 0.0641 g H₂O. — 0.1907 g Sbst.: 0.1735 g Ag Br.

C₅H₇O₂N₂Br. Ber. C 28.98, H 3.38, Br 38.65.
Gef. » 28.99, » 3.51, » 38.72.

Das 4-Methylbromhydrouracil, für welches die Wahl zwischen obigen beiden Formeln bleibt,



krystallisirt aus Alkohol in farblosen Nadeln, welche beim raschen Erhitzen von 315—320° unter Dunkelfärbung und Abspaltung von

Bromwasserstoff schmelzen. In kaltem Wasser ist es so gut wie unlöslich, in der Siedehitze wird es davon in erheblicher Menge aufgenommen und lässt sich daher auch aus Wasser umkrystallisiren. In kaltem, verdünntem Alkali löst sich der Bromkörper sofort und wird dadurch unter Abspaltung von Bromwasserstoff in das 4-Methyluracil verwandelt. Wie glatt die Reaction verläuft, zeigt folgender Versuch.

1.7 g Bromverbindung wurde mit 10 ccm einer 15-procentigen Natronlauge bei Zimmertemperatur übergossen, wobei sie unter schwacher Erwärmung in Lösung geht. Höhere Temperatur ist zu vermeiden. Als die Flüssigkeit nach $\frac{1}{4}$ -stündigem Stehen mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert wurde, fielen 0.6 g Methyluracil aus, welches völlig bromfrei war. Die Mutterlauge gab noch 0.2 g desselben Productes, sodass die Ausbeute etwa 80 pCt. der Theorie betrug.

Noch etwas mehr erhält man (ca. 85 pCt.) bei Anwendung von Pyridin. Man erhitzt zu dem Zweck die Bromverbindung mit der 10-fachen Menge Pyridin $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 100° , filtrirt vom abgeschiedenen Hydrobromat, verdampft auf dem Wasserbade, laugt den Rückstand mit wenig kaltem Wasser aus und krystallisirt ihn dann aus heissem Wasser.

Aus heissem Alkohol umkrystallisirt, bildet das Präparat oft sternförmig vereinigte Nadelchen, welche für die Analyse bei 100° getrocknet wurden.

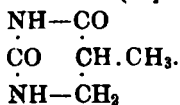
0.1890 g Sbst.: 0.3281 g CO_2 , 0.0821 g H_2O .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 47.62, H 4.76.

Gef. » 47.34, » 4.83.

Der Vergleich mit einem Methyluracil aus Acetessigester, welches wir Hrn. Prof. Gabriel verdanken, ergab völlige Uebereinstimmung in Aussehen, Löslichkeit und Schmelzpunkt. Letzterer, welcher noch unbekannt war, wurde von uns gegen 320° (corr.) gefunden, wobei aber Gasentwicklung stattfindet.

5-Methyl-hydrouracil (Hydrothymin),



Für die Bereitung der Verbindung aus Harnstoff und Methacrylsäure gelten dieselben Bedingungen wie für das Isomere. Auch die Ausbeute ist ungefähr die gleiche. Ein kleiner Unterschied zeigte sich darin, dass während der Schmelze ein reichliches Sublimat von Ammoniumcarbammat entstand.

Das Product wurde erst aus siedendem Alkohol, dann aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle umkrystallisirt und für die Analyse bei 100° getrocknet.

0.1928 g Sbst.: 0.3325 g CO₂, 0.1105 g H₂O.

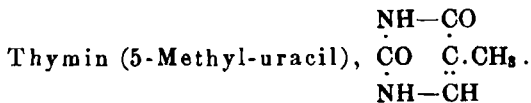
C₅H₈O₂N₂. Ber. C 46.88, H 6.25.

Gef. » 47.03, » 6.36.

Die Substanz krystallisirt aus Wasser und Alkohol in mikroskopisch kleinen, wetzsteinartigen Formen. Sie ist in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich. Von Alkohol wird sie etwas schwerer aufgenommen. Schmp. 264—265° (corr.).

Bromirung des 5-Methyl-hydrouracils.

Die Bromirung geht auch hier am besten in eisessigsaurer Lösung bei Anwendung molekularer Mengen vor sich. Es wurden 4 g Hydrothymidin in 16 g Eisessig gelöst, 5.6 g Brom zugegeben und im geschlossenen Rohr zwei Stunden auf 100° erhitzt. Das Brom war dann fast verschwunden; die Lösung schied aber erst Krystalle ab, nachdem sie mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und gekühlt war. Die Menge des ausgefallenen Bromkörpers betrug 4 g. Die Mutterlauge gab beim Verdampfen auf dem Wasserbade und Anrühren mit Wasser noch 1 g. Zur Analyse wurde das Product einmal aus Wasser und einmal aus Alkohol umkrystallisirt, lieferte jedoch keine stimmenden Zahlen. Die erheblich geringere Menge Brom, welche gefunden wurde, zeigte, dass ein Theil des Broms wahrscheinlich schon während der Bereitung in der heissen, essigsaurer Lösung abgespalten war. Auf die Isolirung des reinen Bromkörpers haben wir verzichtet.



Die Behandlung des zuvor erwähnten Bromderivates, welches als Rohproduct benutzt werden kann, mit Alkali oder mit Pyridin wurde ebenso wie bei der isomeren Verbindung ausgeführt und gab auch ungefähr die gleiche Ausbeute. Das Product war identisch mit dem Thymin. Für den Vergleich stand uns ein Originalpräparat der HHrn. Kossel und Neumann zur Verfügung; wir haben keinen Unterschied zwischen dem natürlichen und dem synthetischen Producte finden können. Ein Schmelzpunkt ist bisher für das Thymin nicht bekannt. Wir haben gefunden, dass das ganz reine Präparat bei raschem Erhitzen gegen 318° sintert und bis 321° schmilzt, wobei es Gas entwickelt, aber sich nur wenig färbt. Auch hier verhielt sich das synthetische Product genau wie das natürliche, nachdem es sorgfältig gereinigt war.

Für die Analyse war das künstliche Präparat bei 100° getrocknet.

0.1882 g Sbst.: 0.3294 g CO₂, 0.0824 g H₂O. — 0.1588 g Sbst.: 30.4 ccm N (16°, 759 mm).

C₅H₆O₂N₂. Ber. C 47.62, H 4.76, N 22.22.

Gef. » 47.73, » 4.86, » 22.37.

Bei Anwendung von 25 g Methacrylsäure betrug die Ausbeute an Thymin ungefähr 4 g oder 10 pCt. der Theorie. Um die gleiche Menge Thymin aus Nucleinsäure herzustellen, sind nach dem verbesserten Verfahren von A. Neumann¹⁾ nur 1½ kg Kalbsthymus erforderlich.

Solange die Methacrylsäure nicht leichter zu haben ist, dürfte deshalb das ältere Verfahren zur Darstellung des Thymins der Synthese vorzuziehen sein.

Hydrouracil.

5 g Acrylsäure wurden mit 4.5 g Harnstoff 1 Std. auf 210–220° erhitzt. Die Erscheinungen waren die gleichen wie bei der Darstellung des 4-Methylderivates. Zur Isolirung des Productes wurde die Schmelze in Wasser gelöst und auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, nach starkem Abkühlen filtrirt, einmal aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle und ein zweites Mal aus Alkohol umkrystallisirt. Die Ausbeute an reinem Präparat betrug 1 g. Dasselbe entsprach in Bezug auf Schmelzpunkt (275°) und Form der Krystalle ganz den Angaben von Tafel. Die von Weidel und Roithner beschriebenen Nadeln haben wir nicht beobachtet, und da ein Präparat, welches nach ihrem Verfahren dargestellt war, auch in viereckigen Blättchen krystallisirte, so muss jene Angabe wohl auf einem Irrthum beruhen.

0.1900 g Sbst.: 0.2942 g CO₂, 0.0926 g H₂O.

C₄H₆O₂N₂. Ber. C 42.10, H 5.26.

Gef. » 42.23, » 5.42.

Brom- und Oxy-Hydrouracil.

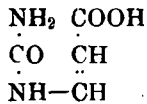
Erhitzt man 1 g Hydrouracil, welches in 4 g Eisessig gelöst ist, mit 1.4 g Brom im geschlossenen Rohr auf 100°, so ist das Halogen nach 1½ Stunden verschwunden, und die Lösung hellgelb geworden. Beim Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser, Abkühlen und Reiben der Gefässwandung beginnt bald die Krystallisation des Bromkörpers, von dem nach ¼ Stunde 0.9 g als rein weisse, krystallinische Masse abgeschieden waren. Die Mutterlauge gab beim Eindampfen noch 0.4 g eines schwach gefärbten Productes.

¹⁾ Verhandl. der physiol. Gesellschaft 1899, 88 und diese Berichte 27, 2219 [1894].

Das Bromhydrouracil krystallisirt aus seiner wässrigen wie aus der alkoholischen Lösung als farbloses körniges Pulver; es ist in ca. 5 Theilen heissem Wasser, in ca. 10 Theilen heissem Alkohol löslich, wird von beiden in der Kälte schwer aufgenommen und löst sich nicht in Aether und Kohlenwasserstoffen.

Die Verbindung wurde zwar nicht analysirt, aber nach der Darstellungsweise und der später beschriebenen Verwandlung in Uracil kann man nicht zweifelhaft sein, dass es sich um die Monobromverbindung handelt.

Wie schon erwähnt, findet beim Auflösen der Bromverbindung in Alkali eine complexe Reaction statt, bei der, neben leicht löslichen Producten, so wenig Uracil entsteht, dass es uns nicht gelang, dasselbe in reinem Zustande zu isoliren. Bei dem Versuch, das Alkali durch Bleioxyd zu ersetzen, haben wir ebenfalls kein Uracil, aber einen anderen, schön krystallisirenden Körper erhalten, welcher die Formel $C_4H_6O_3N_2$ hat und sich mithin vom Uracil durch den Mehrgehalt von 1 Molekül Wasser unterscheidet. Es lag die Vermuthung nahe, dass es sich hier um die noch unbekannte Uracilsäure handle,



welche durch Aufspaltung des Ringes aus dem Uracil entstehen kann; da es aber nicht gelang, die Verbindung in Uracil zu verwandeln, so vermuthen wir, dass sie eine andere Structur hat und aus der Bromverbindung durch einfachen Austausch des Halogens gegen Hydroxyl entsteht. Wir wollen diese Auffassung durch Wahl des Namens Oxyhydrouracil andeuten, bemerken aber ausdrücklich, dass es uns wegen Mangel an Material nicht möglich war, sie weiter experimentell zu begründen.

Zur Darstellung der Verbindung wurden 0.6 g Bromhydrouracil in 25 ccm heissem Wasser gelöst und mit einem Ueberschuss von gefälltem, feuchtem Bleioxyd auf dem Wasserbade unter häufigem Schütteln solange erwärmt, bis eine filtrirte Probe beim Kochen mit Silbernitrat und Salpetersäure kaum noch eine Reaction auf Brom zeigte. Als dann die filtrirte Flüssigkeit durch Schwefelwasserstoff von gelöstem Blei befreit und auf dem Wasserbade stark eingedampft war, schied sich beim Erkalten das Oxyhydrouracil in harten Krusten ab. Die Ausbeute betrug ungefähr die Hälfte des Bromkörpers. Zur völligen Reinigung wurde sie in der 12-fachen Menge heissem Wasser gelöst und auf 0° abgekühlt; beim längeren Stehen schieden sich farblose, flache, meist zu Drusen verwachsene Nadeln ab, welche beim raschen Erhitzen gegen 223° (228° corr.) unter Zersetzung schmolzen.

Ihre Menge betrug 0.175 g, also etwa die Hälfte der theoretischen Ausbeute.

Für die Analyse wurden sie im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1571 g Sbst.: 0.2120 g CO₂, 0.0708 g H₂O.

C₄H₆O₃N₂. Ber. C 36.92, H 4.62.

Gef. » 36.80, » 5.01.

Uracil.

Erwärmt man 2 g Bromhydrouracil mit 20 g reinem Pyridin auf dem Wasserbade, so löst es sich sehr rasch mit schwach gelber Farbe. Nach etwa 5 Minuten trübt sich die Flüssigkeit und scheidet dann allmählich Krystalle ab, welche zum grössten Theil aus bromwasserstoffsäurem Pyridin bestehen. Nach 1 1/2-stündigem Erhitzen wird heiss filtrirt, die Lösung, welche das Uracil enthält, auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, mit etwas Wasser befeuchtet und nochmals verdampft, um alles freie Pyridin zu entfernen. Der wenig gefärbte, krystallinische Rückstand enthält noch bromwasserstoffsäures Pyridin, welches mit wenig eiskaltem Wasser ausgelaugt wird. Der zurückbleibende Theil wird in etwa 20 ccm heissem Wasser gelöst, mit etwas Thierkohle gekocht und das Filtrat auf ein Drittel eingedampft. Beim Abkühlen auf 0° fällt das Uracil aus. Eine zweite Krystallisation aus heissem Wasser liefert ein reines Präparat, welches bei langsamer Abscheidung in farblosen, feinen, meist zu kugeligen Aggregaten vereinigten Nadelchen besteht. Die Ausbeute daran betrug 0.47 g oder 40 pCt. der Theorie. Die Mutterlaugen gaben beim Einengen eine zweite, aber recht geringe Krystallisation. Wodurch der grosse Verlust bedingt ist, haben wir bisher nicht ermitteln können. Für die Analyse wurde das Präparat bei 109° getrocknet.

0.1833 g Sbst.: 0.2864 g CO₂, 0.0607 g H₂O. — 0.1370 g Sbst.: 29.4 ccm N (17.5°, 755 mm).

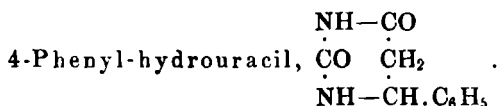
C₄H₄O₂N₂. Ber. C 42.61, H 3.70, N 24.68.

Gef. » 42.86, » 3.57, » 25.00.

Die Substanz begann bei schnellem Erhitzen im Capillarrohr gegen 280° braun zu werden und schmolz unter starker Gasentwicklung gegen 335°. Ganz dasselbe Verhalten zeigte der Ascoli'sche Körper aus Hefe, den wir der Güte des Hrn. A. Kossel verdanken. Auch in der Löslichkeit beider Präparate in Wasser, ferner im Verhalten gegen Alkalien und Säuren, gegen ammoniakalische Silberlösung, in der Form der Krystalle u. s. w. haben wir keinen Unterschied beobachtet. Wir glauben deshalb, dass sie identisch sind.

Bei dem keineswegs untergeordneten physiologischen Interesse, welches hiernach das Uracil besitzt, werden wir versuchen, die Syn-

these zu einer ausgiebigeren Darstellungsweise auszubilden, um eine genauere Untersuchung der Metamorphosen ausführen zu können.



50 g Zimmtsäure werden in Portionen von 10 g mit je 5 g Harnstoff eine Stunde auf 240—250° erhitzt. Die erkaltete und gepulverte Schmelze wird zweimal mit je 500 ccm Wasser ausgekocht und die filtrirte Lösung stark abgekühlt, wobei sofort Krystallisation erfolgt. Man erhält so 15 g eines unregelmässig zwischen 135° und 165° schmelzenden Productes. Dieses wird etwa $\frac{1}{4}$ Stunde mit 75 ccm einer 10-procentigen Natronlauge geschüttelt, wobei etwa 7 g eines in Alkali unlöslichen, dagegen in kalter, 50-procentiger Essigsäure leicht löslichen Körpers zurückbleiben, welcher nicht untersucht wurde. Aus dem alkalischen, gekühlten Filtrate fällt concentrirte Salzsäure, vorsichtig zugesetzt, 9 g Phenylhydrouracil, welches zur Analyse zweimal aus der 10-fachen Menge 50-procentiger Essigsäure unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und bei 100° getrocknet wurde. Der Schmelzpunkt liegt bei 202—203° (corr.). Das Phenylhydrouracil krystallisirt beim langsamen Abkühlen seiner alkoholischen Lösung in prismatischen, meist zu Büscheln vereinigten Nadeln. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol, löst sich in ca. 25 Theilen heissem Wasser, in ca. 20 Theilen siedendem Alkohol, wird dagegen von Aether und Kohlenwasserstoffen kaum aufgenommen. Verdünntes Alkali, sowie rauchende Salzsäure lösen das Phenylhydrouracil schon in der Kälte leicht. Aus der alkalischen Lösung wird es durch Ansäuern mit Salzsäure wieder gefällt.

0.1907 g Sbst.: 0.4422 g CO₂, 0.0927 g H₂O. — 0.1825 g Sbst.: 23.2 ccm N (22°, 767 mm).

C₁₀H₁₀O₂N₂. Ber. C 63.16, H 5.26, N 14.74.
Gef. » 63.24, » 5.40, » 14.61.

4-Phenyl-brom-hydrouracil.

5 g Phenylhydrouracil wurden mit 20 g Eisessig und 4.25 g Brom im Einschussrohr auf 100° erhitzt. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden zeigte die Entfärbung der Lösung das Ende der Reaction an. Der Inhalt des Rohres wurde nach dem Abkühlen langsam in 100 ccm eiskaltes Wasser gegossen, wobei die Bromverbindung in gelblichen Flocken ausfällt. Die Ausbeute betrug mit dem aus der Mutterlauge erhaltenen Reste zusammen 85 pCt. der Theorie. Aus der zehnfachen Menge 50-procentiger Essigsäure umkrystallisirt, schmilzt das

Phenylbromhydrouracil gegen 214° (corr.) unter Entwicklung von Bromwasserstoff. Kurz darauf bedecken sich die Wände der Capillare mit Krystallen des 4-Phenyluracils.

Das Phenylbromhydrouracil krystallisirt in feinen, beiderseits zugespitzten Nadeln, welche meist zu dichten, kugelsternförmigen Aggregaten vereinigt sind. Es zeigt ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie das Phenylhydrouracil selbst. Für die Analyse wurde das Präparat bei 105° getrocknet.

0.1869 g Sbst.: 0.1301 g AgBr.

$C_{10}H_9O_2N_2Br$. Ber. Br 29.74. Gef. Br 29.57.

4-Phenyl-uracil.

Dasselbe lässt sich aus der Bromverbindung durch blosses Erhitzen gewinnen. Zu diesem Zwecke schmilzt man Letztere im Schwefelsäurebade, bis die Gasentwicklung zu Ende ist, steigert dann die Temperatur für kurze Zeit auf $240-250^{\circ}$ und krystallisiert das Product erst aus 50-procentiger Essigsäure und dann aus heissem Alkohol. Zum Schluss wird mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und bei 100° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 80 pCt der Theorie.

0.1872 g Sbst.: 0.4387 g CO_2 , 0.0733 g H_2O . — 0.1002 g Sbst.: 12.9 ccm N (18.5° , 763 mm.)

$C_{10}H_8O_2N_2$. Ber. C 63.83, H 4.26, N 14.89.

Gef. » 63.91, » 4.36, » 14.96.

Der Körper krystallisirt in mikroskopischen Nadeln und schmilzt bei 267° (corr.) unter Zersetzung. Er löst sich in ca. 100 Theilen kochendem Wasser und in ca. 35 Theilen kochendem Alkohol. In der Kälte wird er von beiden schwer gelöst, von Aether und Kohlenwasserstoffen wird er auch in der Hitze kaum aufgenommen.

Zur Abspaltung des Bromwasserstoffs aus dem Phenylbromhydrouracil kann man auch so verfahren, dass man 2 g mit einer Lösung von 1 g Natriumhydroxyd in 5 ccm Wasser übergiesst, aufkocht, bis alles gelöst ist, abkühlt und mit Salzsäure ansäuert. Die Ausbeute beträgt auch hier ca. 80 pCt. der Theorie.