

807. David Davidson und Oskar Baudisch: Über die Oxydation von Iso-barbitursäure. — Eine neue Klasse indigoider Verbindungen.

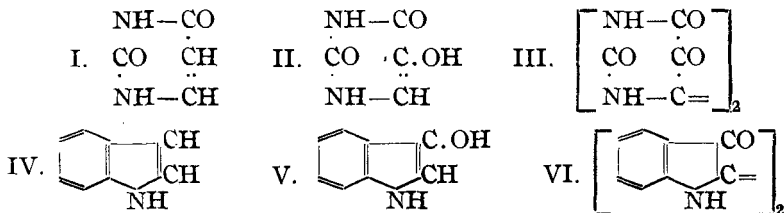
[Aus d. Rockefeller-Institut für medizin. Forschung.]

(Eingegangen am 3. Juli 1925.)

In jüngster Zeit wird den natürlich vorkommenden Pyrimidinen Uracil, Thymin und Cytosin sowohl von Chemikern als auch von Biologen wieder größeres Interesse zugewandt. Diese Stoffe sind als Bausteine der Nucleinsäure Bestandteile einer jeden Zelle, sie spielen deshalb zweifellos auch im Gesamtstoffwechsel von Pflanze und Tier eine wichtige Rolle. Um den Biologen den Weg für Stoffwechsel-Versuche zu ebnen, muß zunächst der Chemiker die Eigenschaften und das chemische Verhalten dieser Verbindungen gründlich studieren.

Beim Thymin gelang Johnson und Baudisch¹⁾ eine Spaltung, durch welche erwiesen wurde, daß unter Umständen durch mildeste Oxydationsmittel der relativ feste Pyrimidin-Ring gesprengt werden kann. Als Spaltungsprodukte konnten Harnstoff, Acetol und Brenztraubensäure isoliert werden.

Ähnliche Versuche mit Uracil und Cytosin ergaben wohl ebenfalls eine Sprengung des Ringes, und es konnte wieder Harnstoff leicht nachgewiesen werden, das Schicksal des C₂-Restes des Ringes, blieb unbekannt. In einer Arbeit: „Über neue Farbenreaktionen auf Uracil und Cytosin“ teilt Baudisch²⁾ mit, daß Uracil und Cytosin mit dem System Ferrosulfat + Natriumbicarbonat + Luft zu leuchtend gelben Pigmenten oxydiert werden. In der gleichen Arbeit wird, zum Zwecke einer Arbeitshypothese, ein Versuch gemacht, die Pyrimidine mit anderen in der Natur vorkommenden Stoffen zu vergleichen. So z. B. wird Uracil (I) mit Indol (IV) in Parallele gesetzt und ähnlich wie Indol über Indoxyl (V) zu Indigo (VI) oxydiert wird, so konnte evtl. Uracil über Iso-barbitursäure (II) eine bicyclische Verbindung (III) bilden.



Aus den Versuchen von Baudisch war schon früher hervorgegangen, daß Iso-barbitursäure ein Oxydationsprodukt von Uracil darstellt und daß die gelben Pigmente mit der Bildung dieser Säure verknüpft zu sein scheinen. Aus diesem Grunde wählten wir Iso-barbitursäure als Ausgangsprodukt für unsere Arbeiten.

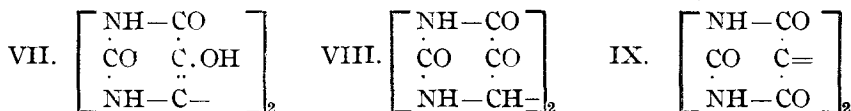
Aus den bisherigen Mitteilungen über Oxydation von Iso-barbitursäuren kann man ersehen, daß die Doppelbindung sehr leicht angegriffen wird und Bromwasser die Säure zu Iso-dialursäure³⁾ oxydiert, während bei Anwendung

¹⁾ Am. Soc. **43**, 2670 [1921]; B. **55**, 18 [1921].

²⁾ O. Baudisch, Journ. Biol. Chem. **60**, 155 [1924].

³⁾ Behrend und Roosen, A. **251**, 242 [1889].

von Permanganat der Ring gesprengt wird und Formyl-oxalyl-harnstoff gebildet wird. Wir verwandten als Oxydationsmittel Ferricyankalium, womit es uns gelang, die Oxydation zu kontrollieren. Iso-barbitursäure wurde zu einem Teil in der Weise oxydiert, daß die Doppelbindung erhalten blieb und nur ein Wasserstoffatom vom Gesamtmolekül wegoxydiert wurde. Eine Folge davon war, daß sich augenblicklich zwei Moleküle koppelten und eine leuchtend gelb gefärbte bicyclische Verbindung (VII) entstand.



Für das neue Oxydationsprodukt der Iso-barbitursäure (VII und VIII) wird der Name 4.4'-Di-isobarbitursäure vorgeschlagen. Die Verbindung ist leuchtend citronengelb gefärbt, in Wasser und in den gewöhnlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; sie bildet rote Alkalisalze, welche sich im Überschuß von Alkali lösen. Diese Lösungen fluorescieren prachtvoll grün. Die neue Verbindung scheint nur in der Keto-Form (VIII) stabil zu sein, da, im Gegensatz zu Iso-barbitursäure oder anderen 5-Oxy-pyrimidinen, mit Eisenchlorid keine blauen Komplexsalze gebildet werden.

Urindigo (III).

Wie wir gesehen haben, läßt sich Iso-barbitursäure mit Ferricyankalium zu einer bicyclischen Verbindung oxydieren. Diese Oxydation findet zu einem kleinen Teil auch von selbst statt (Autoxydation), wenn man durch alkalische Iso-barbitursäure-Lösung Luft oder Sauerstoff leitet.

Die Oxydation von Iso-barbitursäure entspricht, wie aus unseren bisherigen Experimenten zu ersehen ist, einer Oxydation von Indoxyl zu Indigweiß und nicht, wie wir anfangs vermuteten, zu Indigo. Es war deshalb zu erwarten, daß noch zwei Wasserstoffatome aus 4.4'-Di-isobarbitursäure wegoxydierbar sein müssen. Diese Oxydation gelang uns in der Tat bei Anwendung von Salpetersäure oder Bromwasser. Wir erhielten aus der leuchtend gelben eine prachtvoll scharlachrote Verbindung, der wir den systematischen Namen Di-uracil-4.4'-indigo⁴⁾ (III) geben. Diese neue Verbindung enthält gemäß Formel III die Atomgruppierung $-\text{CO}\cdot\text{C}\cdot\text{C}\cdot\text{CO}-$ und stellt somit den ersten gefärbten Vertreter einer neuen Klasse von Pyrimidin-Indigoiden⁵⁾ vor. Wir geben ihr den Namen „Urindigo“.

Beschreibung der Versuche.

Iso-barbitursäure.

Wir modifizierten die Methode von Behrend und Roosen⁶⁾ in der folgenden Weise: 50 g 5-Nitro-uracil und 100 g Zinn wurden auf dem Wasserbad mit 550 ccm Wasser und 550 ccm konz. Salzsäure solange erhitzt, bis die Nitroverbindung vollständig gelöst war und Wasserstoff entw. Aus der abgesaugten klaren Lösung schieden sich beim Erkalten 26 g reine farblose Iso-barbitursäure (63% d. Th.) aus. 5 g 5-Amino-uracil wurden aus der Mutterlauge gewonnen.

⁴⁾ Friedländer, B. **39**, 1062 [1906], **41**, 773 [1908], **42**, 1059 [1909].

⁵⁾ Das farblose Isomere, die Dehydro-hydurilsäure (IX), wurde von Biltz und Heyn, B. **52**, 1306 [1909], beschrieben.

⁶⁾ Behrend und Roosen, A. **251**, 239 [1889].

Di-isobarbitursäure.

Eine auf 5⁰ gekühlte, klare Lösung von 51.2 g (2 Mol.) Kaliumferri-cyanid in 200 ccm Wasser wird zu einer ebenfalls gekühlten Lösung von 10 g (1 Mol.) Iso-barbitursäure in Kaliumhydroxyd (13.2 g KOH [3 Mol.] in 200 ccm Wasser) hinzugefügt.

Das Reaktionsgemisch ist anfangs dunkelbraun und opak, aber schon nach kurzem Umrühren wird das Ganze leuchtend rot und durchsichtig, worauf das rote Dikaliumsalz der Di-isobarbitursäure ausfällt. Die Ausscheidung wird dadurch, daß man das Reaktionsgemisch einige Minuten schüttelt, außerordentlich beschleunigt. Durch Zentrifugieren und Waschen mit Wasser wird das Salz abgeschieden und gereinigt. Ausbeute 1.5 g.

0.0989 g Sbst. verbrauchten 12.37 ccm n_{10} -HCl.

$C_8H_4O_6N_4K_2$. Ber. N 16.97. Gef. N 17.12.

Im Filtrat befindet sich Iso-dialursäure (oder Dialursäure), was durch die Fällung als rotviolettes Bariumsalz (mit $Ba(OH)_2$) leicht nachgewiesen werden kann.

Um die freie Di-isobarbitursäure zu erhalten, wurde das Salz in Wasser suspendiert und in 200 ccm kochende verd. Essigsäure gegossen. Das sehr schwer lösliche leuchtend citronengelbe Produkt scheidet sich ab und wird noch mit heißem Wasser gewaschen.

0.1067 g Sbst.: 0.1502 g CO_2 , 0.0254 g H_2O . — 0.1003 g Sbst. verbrauchten 15.87 ccm n_{10} -HCl.

$C_8H_4O_6N_4$. Ber. C 37.78, H 2.83, N 22.06. Gef. C 38.06, H 2.64, N 22.17.

Di-isobarbitursäure ist in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Sie löst sich in konz. Schwefelsäure, aus welcher sie beim Verdünnen mit Wasser wieder unverändert ausfällt. Mit verd. Alkalien bildet sich ein rotes Alkalisalz, welches sich im Überschuß von Alkali löst, worauf eine stark grün fluoreszierende Lösung resultiert. Durch Einleiten von Kohlensäure in diese Lösung gelingt es, das rote Alkalisalz wieder auszufällen.

Di-isobarbitursäure reduziert Silbernitrat-Lösungen in der Kälte. Mit konz. Salpetersäure entsteht eine leuchtend scharlachrote Lösung (Urindigo), welche nach und nach verblaßt. Verdampft man die Lösung zur Trockne und befeuchtet den Rückstand mit Ammoniak, so bildet sich eine tief violettrote Färbung (Murexid-Probe). Mit Diazobenzol-sulfonsäure und Natriumbicarbonat gibt es anfangs keine Reaktion, beim Stehen jedoch entwickelt sich eine weinrote Färbung. Die Di-isobarbitursäure schmilzt nicht unter 310⁰.

Urindigo.

1 g (1 Mol.) fein pulverisierte Di-isobarbitursäure wird in 50 ccm kaltem Wasser suspendiert und unter Hinzufügung von 0.2 ccm (1 Mol.) Brom auf der Maschine heftig geschüttelt. Die gelbe Säure wird augenblicklich in das scharlachrote Indigoid übergeführt, welches man filtriert und mit Wasser wäscht. Ausbeute 0.7 g. Das Produkt ist brom-frei.

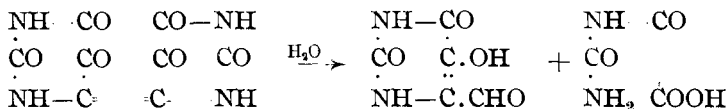
0.0998 g Sbst.: 0.1394 g CO_2 , 0.0168 g H_2O . — 0.1045 g Sbst. verbrauchten 16.37 ccm n_{10} -HCl.

$C_8H_4O_6N_4$. Ber. C 38.08, H 1.60, N 22.23. Gef. C 38.09, H 1.87, N 21.95.

Urindigo schmilzt nicht unter 310⁰. Er ist in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. In konz. Schwefelsäure löst er sich leicht und wird daraus durch Wasser wieder gefällt. Er löst sich auch in konz.

Salpetersäure, wird jedoch dabei langsam weiter oxydiert. In Bromwasser löst er sich langsam auf; wird diese Lösung mit einem Überschuß von Bariumhydroxyd behandelt, so wird eine rotviolette Fällung (Bariumdialurat) erhalten. Alkali zersetzt Urindigo momentan; neutralisiert man diese Lösung und setzt Ferrichlorid hinzu, so entsteht ein tiefblaues komplexes Ferrisalz eines 5-Oxyderivates von Uracil.

Diese Lösung enthält höchstwahrscheinlich 5-Oxy-uracil-4-aldehyd, d. h. es hat eine Hydrolyse stattgefunden, welche auch für Indigoide⁷⁾ charakteristisch ist.



308. Adolf Sonn und Walter Rosinsky: Die Konfiguration der Äpfelsäure.

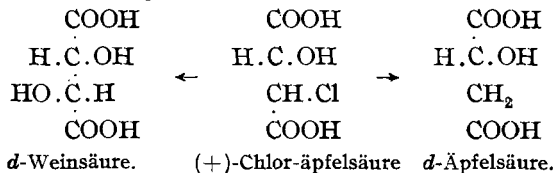
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Königsberg i. Pr.]

(Eingegangen am 30. Juni 1925.)

Beim Kochen von Chlor-äpfelsäure, die durch Anlagerung von unterchloriger Säure an Fumar- oder Maleinsäure dargestellt worden war, sowie ihres sauren und neutralen Kaliumsalzes mit Wasser erhielt Lossen¹⁾ neben wenig *meso*-Weinsäure hauptsächlich Traubensäure. Es war danach als sehr wahrscheinlich anzunehmen, daß die so gewonnene Chlor-äpfelsäure ganz vorwiegend aus dem einen der theoretisch möglichen beiden Racemate bestand²⁾. Gelänge die Spaltung dieses Racemats, so konnte durch Umwandlung der aktiven Formen in die aktiven Wein- und Äpfelsäuren die Konfiguration der Äpfelsäure bestimmt werden.

Der Versuch zeigte, daß sich die Spaltung der Chlor-äpfelsäure mit Hilfe von Brucin durchführen ließ³⁾. Beim Ersatz des Chlors in der rechtsdrehenden Chlor-äpfelsäure durch die Hydroxylgruppe wurde *d*-Weinsäure, durch Reduktion der chlor-haltigen Säure in der Kälte, wie sie schon Lossen¹⁾ an dem inaktiven Material durchgeführt hatte, die rechtsdrehende Äpfelsäure erhalten.

Es ergab sich also folgende Beziehung:



⁷⁾ Friedländer, M. 29, 367 [1908]; B. 41, 1035 [1908]; Friedländer, Schwenk, B. 43, 1973 [1910].

¹⁾ A. 348, 273 [1906].

²⁾ vergl. auch die nach dieser Niederschrift erschienene Arbeit von R. Kuhn und F. Ebel, B. 58, 1919 [1925].

³⁾ Die Spaltung hat Hr. Dr. Schellenberg, dem wir auch hier für die Hilfe danken möchten, schon im Sommer-Semester 1919 ausgeführt; die Arbeit mußte damals aus äußeren Gründen abgebrochen werden.