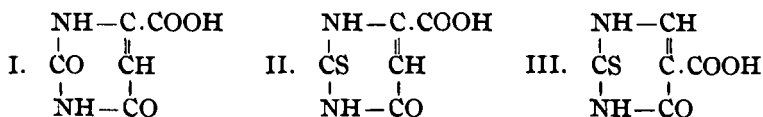


#### 48. Marcell Bachstet: Über Thio-orotsäure (2-Thio-uracil-4(6)-carbonsäure).

[Aus d. Forschungs-Laborat. d. S. A. Carlo Erba, Mailand.]  
(Eingegangen am 12. Dezember 1930.)

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> habe ich nachgewiesen, daß die von Biscaro und Belloni<sup>2)</sup> aus den Mutterlaugen der Milchzucker-Fabrikation isolierte „Orotsäure“ mit der Uracil-4-carbonsäure von Behrend<sup>3)</sup> bzw. Uracil-6-carbonsäure von Wheeler<sup>4)</sup> identisch ist (I).

Es erschien nun von Interesse, das Thio-Analogon der Orotsäure, die 2-Thio-uracil-4(6)-carbonsäure zu untersuchen, die im folgenden kurz als Thio-orotsäure bezeichnet werden soll (II). Über Thio-uracil-carbonsäuren ist nichts veröffentlicht bis auf eine Mitteilung von T. B. Johnson und J. A. Ambler<sup>5)</sup> in der über 2-Thio-6-oxy-pyrimidin-5-carbonsäure (III) berichtet wird. Die amerikanischen Forscher kamen auf folgendem Wege zu dieser Substanz: Sie kondensierten Thio-harnstoff mit  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -äthoxy-acrylsäure-ester. Das erhaltene 2-Thio-4-carbäthoxy-6-amino-pyrimidin wurde durch Verseifung und Hydrolyse in die zugehörige Thio-oxy-pyrimidin-carbonsäure übergeführt.



Für die Darstellung der gesuchten Thio-orotsäure lag es nahe, den gleichen Weg einzuschlagen, der zur Uracil-carbonsäure geführt hatte, Kondensation von Thio-harnstoff und Oxal-essigester. Der entstehende Ester ist aber im Gegensatz zu dem analogen Uracil-carbonsäure-ester unbeständig, er zerfällt mit Wasser in die Ausgangsstoffe. Die Isolierung der Säure gelang jedoch durch sofortige Verseifung des Kondensationsproduktes. Die Thio-orotsäure ist eine stärkere Säure als die zugehörige Uracil-carbonsäure, und zwar liegt der Unterschied nicht in der COOH-Gruppe. Vielmehr ist offenbar das an N(1 oder 3) gebundene Wasserstoffatom durch den Austausch von CO gegen CS (2) saurer geworden. Dies zeigt sich sowohl bei der acidimetrischen als auch bei der potentiometrischen Titration. Silberoxyd gegenüber erweist sich die Thio-orotsäure sogar als dreibasische Säure. Das S-Atom ist in der Thio-orotsäure sehr fest gebunden. Die Entschwefelung gelingt mit keiner der üblichen Methoden. Auch Chlor-essigsäure und Salzsäure lassen die Substanz unverändert.

Weniger stabil sind ihre Substitutionsprodukte. Versucht man, Thio-orotsäure durch Einwirkung von Jodmethyl auf ihr Silbersalz zu methylieren, so gelangt man zu einer S-freien Substanz, die sich identisch erwies mit der O-Methyl-Verbindung<sup>6)</sup> der Orotsäure. Durch Verseifung gelangt man zur Orotsäure selbst, und somit ist eine Brücke von der S- zur O-Oxy-pyrimidin-carbonsäure gegeben. Daß hierbei nicht, wie zu erwarten wäre, das aus Silbersalz und Jodmethyl erhaltene N-Methyl-Derivat

<sup>1)</sup> B. 63, 1000 [1930].

<sup>2)</sup> Estratto Ann. Soc. Chimica di Milano 11, 1 [1905], 2 [1905]; C. 1905, II 63—64.

<sup>3)</sup> A. 378, 163 [1910].

<sup>4)</sup> Amer. chem. Journ. 37, 392 [1907].

<sup>5)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 33, 982 (C. 1911, II 622). <sup>6)</sup> B. 63, 1005 [1930].

entsteht, ist vielleicht durch eine Umlagerung zu erklären, wie sie kürzlich von T. B. Johnson<sup>7)</sup> in Gemeinschaft mit Hilbert<sup>8)</sup> und Schmidt-Nickels<sup>9)</sup> beschrieben worden ist<sup>10)</sup>. Auch das Benzyl-Derivat erwies sich, zum mindesten qualitativ, als weniger beständig.

Da Salzsäure nicht entschwefelnd wirkt, gelangt man durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die Suspension von Thio-orotsäure in Methanol in gleicher Weise wie bei der Orotsäure zum *O*-Methyl-Derivat der Thio-orotsäure.

### Beschreibung der Versuche.

#### Thio-orotsäure.

19.2 g Oxal-essigester ( $\frac{1}{10}$  Mol.) werden mit 8.0 g gepulvertem Thio-harnstoff, 0.5 g Ammoniumrhodanat, 10 ccm absol. Alkohol und 10 Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Das Ganze wird gut verrührt. Fast augenblicklich findet Kondensation statt, wobei die Mischung dickflüssig wird und zum Teil krystallisiert. Man überläßt die Mischung 3 Stdn. sich selbst. Das Kondensationsprodukt erscheint unter dem Mikroskop in Krystallen von „Briefkuvert-Form“. Bei Zusatz von Wasser zerfällt der entstandene Ester in seine Komponenten: Oxal-essigester und Thio-harnstoff.

Zur Isolierung führt man ihn durch Verseifung in die zugehörige Säure über. Das rohe Kondensationsprodukt wird mit einer Lösung von 28 g Kaliumhydroxyd in 80-proz. Alkohol 1 Stde. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt; hierbei scheidet sich ein gelbliches Öl ab. Nun wird mit konz. Salzsäure angesäuert, das Öl verschwindet, und es krystallisiert ein Gemisch von Kaliumchlorid und Thio-orotsäure aus (A). Dieses wird aus 300 ccm kochendem Wasser umgelöst, wobei ein kleiner Anteil, wahrscheinlich Schwefel, nicht in Lösung geht. Beim Erkalten krystallisiert die neue Substanz in länglichen, 6-seitigen Prismen aus, ca. 4 g. Unter Zusatz von Kohle wurde nochmals umkrystallisiert. Man erhält 2 g einer Substanz, die sich auch bei weiterem Umlösen weder im Aussehen, noch im Schmelzpunkt ändert. Es sind schwefelgelbe Krystalle, die im Berl-Block bei 322° (korr.) verkohlen, ohne zu schmelzen, und sich bei 339° (korr.) unter Gasabgabe zersetzen.

Zu besseren Ausbeuten — 3.7 g reine Säure aus 19.2 g Oxal-essigester — gelangt man, wenn das Rohprodukt A nicht umkrystallisiert, sondern aus seiner Lösung in Alkali mehrfach mit verd. Salzsäure umfällt.

Thio-harnstoff und Oxal-essigester lassen sich auch in Eisessig-Lösung mit gasförmiger Salzsäure kondensieren; der besseren Ausbeute wegen ist aber das oben beschriebene Verfahren vorzuziehen.

0.1630 g Sbst. (bei 100° getrockn.): 0.2230 g BaSO<sub>4</sub>. — 9.176 mg Sbst.: 1.323 ccm N (22°, 748 mm) (nach Dubsky).

C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (172). Ber. S 18.75, N 16.3. Gef. S 18.62, N 16.4.

Die Substanz ist in kochendem Wasser nicht allzuschwer löslich: ca. 1:46, in kaltem Wasser (18°) dagegen schwer löslich: ca. 1:770. In heißem 95-proz. Alkohol ist sie wenig löslich, noch weniger in kaltem Alkohol, nicht ganz unlöslich in Äther. Mit konz. Schwefelsäure gibt sie eine hellgelbe

<sup>7)</sup> B. 63, 1974 [1930].

<sup>8)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 52, 2001 [1930].

<sup>9)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 52, 4511 [1930].

<sup>10)</sup> Über die Alkylverbindungen der Orotsäure folgt eine weitere Mitteilung.

Lösung, aus der beim Verdünnen mit Wasser die Verbindung in mikrokristallinischen Scheibchen als hellgelbes Pulver unverändert wieder ausfällt.

Die kalte wäßrige Lösung reagiert stark lackmus-sauer, fast nicht kongo-sauer, die heiße Lösung stark lackmus-sauer, deutlich kongo-sauer. Die gesättigte wäßrige Lösung ist geschmacklos mit etwas süßlichem Nachgeschmack. Sie reduziert weder Fehlingsche, noch ammoniakalische Silbernitrat-Lösung und gibt auch beim Kochen mit basischer Bleiacetat-Lösung keinen Schwefel ab. Mit Dimethyl-anilin und Zinkchlorid erhitzt, gibt die Verbindung die gleiche Grünfärbung wie Orotsäure.

Eine Titration der Thio-orotsäure als zweibasische Säure gelang weder mit Natronlauge, noch mit Barytwasser (Phenol-phthalein als Indicator); in beiden Fällen trat Hydrolyse auf, bevor das zweite Äquivalent Alkali vollständig gebunden war. Eine potentiometrische Titration wurde mit einer Lösung von 40 mg Substanz in 50 ccm Wasser durchgeführt (Wasserstoff-Elektrode) (Fig. 1). Der Verlauf der Titrations-Kurve deutet

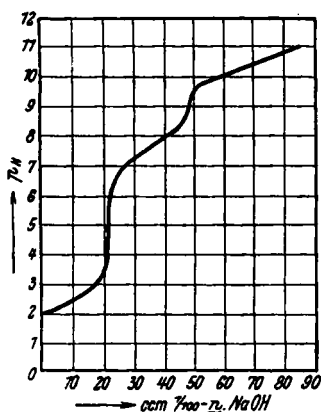


Fig. 1. Titrationskurve der Thio-orotsäure.

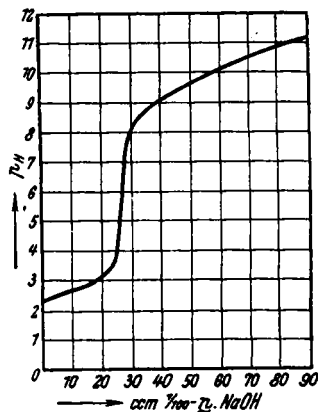


Fig. 2. Titrationskurve der Orotsäure.

auf eine 3-basische Säure hin, bei der die erste Stufe durch einen deutlichen Sprung kenntlich ist, während die Neutralisation des dritten H-Atoms nicht angezeigt wird. Der zweite Sprung ist sehr viel flacher als der erste. Der erste Umschlag findet nach Zusatz von 23.25 ccm (ber. 23.3 bei Molgew. 172)  $\frac{1}{100}$ -n. Natronlauge, der zweite Umschlag bei 46.5 (ber. 46.6) statt. Als Dissoziationskonstante für die erste Stufe ergibt sich  $4 \times 10^{-8}$ , von gleicher Größenordnung wie diejenige der Orotsäure, für die zweite Stufe  $0.3 \times 10^{-7}$ . Zum Vergleich sei auch die Titrationskurve der Orotsäure angeführt (Fig. 2).

Mit Natriumcarbonat gibt Thio-orotsäure in der Wärme eine farblose Lösung, aus der beim Eindunsten das Natriumsalz in farblosen Nadeln erscheint.

0.1540 g Subst.: 0.0528 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . — Ber. Na 11.8. Gef. Na 11.1.

In gleicher Weise läßt sich das Kaliumsalz erhalten, das im Gegensatz zu demjenigen der Orotsäure leicht löslich ist.

0.4828 g Subst.: 0.1982 g  $\text{K}_2\text{SO}_4$ . — Ber. K 18.1. Gef. K 18.4.

Auch in Ammoniak ist die Säure leicht löslich. Das Ammoniumsalz kristallisiert in büschelförmig angeordneten, langen, farblosen Nadeln, die verhältnismäßig leicht in heißem Wasser löslich sind.

Aus diesen Salzlösungen fällt Essigsäure nichts.

Durch doppelten Umsatz erhält man aus den Alkalisalzen mit:

a) Silbernitrat eine gelatinöse gelbe Fällung, die beim Erwärmen mikro-krystallinisch wird und in überschüssigem Ammoniak löslich ist. Je nach den angewandten molekularen Mengen erhält man Silbersalze, deren Zusammensetzung der Aufnahme von etwa 1, 2 oder 3 Atomen Ag entsprechen.

0.3266 g Mono-Ag-Salz (Molgew. 279): 0.1209 g Ag. — Ber. Ag 38.7. Gef. 37.03.

0.6284 g Di-Ag-Salz (Molgew. 386): 0.3466 g Ag. — Ber. Ag 55.8. Gef. Ag 54.9.

0.2850 g Tri-Ag-Salz (Molgew. 492): 0.1814 g Ag. — Ber. Ag 65.7. Gef. Ag 63.6.

b) mit Bleiacetat eine flockige, weiße Fällung, wobei die Säure als etwa zweibasisch fungiert.

0.0350 g Sbst.: 0.0275 g  $\text{PbSO}_4$ . —  $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2\text{SPb}$  (Molgew. 377). Ber. Pb 55.0. Gef. Pb 53.7.

c) mit Kupfersulfat eine schmutzigrüne Fällung, die sich in überschüssigem Ammoniak löst.

d) mit Sublimat eine weiße, kolloidale Fällung.

Die Bindung zwischen dem 2-Kohlenstoff- und dem Schwefel-Atom ist offenbar ziemlich fest; denn Kochen mit Chlor-essigsäure<sup>11)</sup> und mit konz. Salzsäure lassen die Thio-orotsäure unverändert. Auch Acetylieren der Säure durch Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf die Lösung in konz. Schwefelsäure gelang nicht: die Substanz war nach dem Ausfällen mit viel Wasser unverändert.

### Alkylverbindungen der Thio-orotsäure.

*O*-Methyl-Verbindung: In eine Suspension von 1.2 g Th o-orotsäure in 25 ccm Methanol wird gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet; dann erhitzt man die Mischung 8 Stdn. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade. Wird dann das Ganze auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, so hinterbleibt eine rötlich gefärbte Masse, die unter Zusatz von Kohle aus 100 ccm heißem Wasser umkrystallisiert wird, wobei Geruch nach Alkylmercaptan auftritt. Die Substanz erscheint in schwach gelblichen, rhombischen Prismen; Ausbeute 0.5 g. Schmp. (Berl-Block) 261° (korr., unt. Zers.).

8.494 mg Sbst.: 1.1221 ccm N (21°, 753 mm). — 0.0423 g Sbst.: 0.0552 g  $\text{BaSO}_4$ .  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$  (186). Ber. N 15.1, S 17.2. Gef. N 15.2, S 17.9.

a) *N*-Methyl-Derivat: 3.6 g Disilbersalz der Thio-orotsäure werden im Bombenrohr mit 1.2 ccm (2.8 g) Jodmethyl und 5 ccm Methanol 8 Stdn. im Wasserbade erwärmt. Nach dem Abkühlen zeigt sich beim Öffnen starker Druck; es entweicht ein Gas, das mercaptan-artig riecht. Der Röhren-Inhalt besteht aus Jodsilber und einem farblosen Produkt, es ist jedoch kein Schwefelsilber entstanden. Das Ganze wird mit heißem Wasser herausgelöst; das Ungelöste wird abfiltriert und das Filtrat bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Die Substanz erscheint in farblosen Prismen und wird zur Reinigung unter Zugabe von Kohle mehrmals umkrystallisiert. Sie ist schwefelfrei und schmilzt im Berl-Block bei 298—300° (korr., unt. Zers.), hat also denselben Schmp. wie die von mir<sup>12)</sup> beschriebene *O*-Methyl-

<sup>11)</sup> Johnson u. Caldwell, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 876 [1929].

<sup>12)</sup> B. 68, 1005 [1930].

verbindung der Orotsäure. Die Mischprobe beider Verbindungen gab keine Depression, sie sind also identisch.

10.607 mg Sbst.: 1.524 ccm N (21°, 747 mm). — 6.06 mg Sbst.: 0.897 ccm N (21°, 747 mm).

$C_8H_8O_4N_2$  (170). Ber. N 16.5. Gef. N 16.4, 16.9.

Verseift man durch Erhitzen mit etwas Kalilauge und säuert mit Eisessig an, so fällt das schwerlösliche Kaliumsalz der Orotsäure aus, das, aus heißem Wasser umkrystallisiert, in den bekannten langgestreckten Prismen erscheint.

b) Acetylderivat: 1.7 g Thio-orotsäure wurden mit 0.5 g Natrium, in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, und mit 2.5 g Chlor-essigsäure-äthylester 4 Stdn. auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erwärmt. Der durch Eindampfen gewonnene Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. Es fällt unveränderte Thio-orotsäure aus.

c) *N*-Benzyl-Derivat: 1.7 g Thio-orotsäure wird wie bei b) in das Natriumsalz übergeführt und dann mit 2.5 g Benzylchlorid 8 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dieser Zeit ist die Lösung neutral geworden. Durch Zusatz von Wasser fällt die erwartete Substanz mikrokrySTALLINISCH aus; schwer löslich in Wasser, etwas löslicher in absol. Alkohol. Ausbeute 2.9 g. Für die Analyse wurde aus viel kochendem Wasser umkrystallisiert. Schmp. 264° (korr.).

0.1774 g Sbst.: 0.1488 g BaSO<sub>4</sub>.

$C_{12}H_{10}O_3N_2S$  (262). Ber. S 12.2. Gef. S 12.3.

Beim Erhitzen mit verd. Salzsäure zerfällt die Substanz teilweise, und es tritt ein mercaptan-artiger Geruch auf.

#### 49. Richard Kuhn und Alfred Winterstein: Viola-xanthin, das Xanthophyll des gelben Stiefmütterchens (*Viola tricolor*) (Über konjugierte Doppelbindungen, XVI.)

[Aus d. Chem. Institut am Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg.]

(Eingegangen am 26. November 1930.)

In seinen Untersuchungen über die Farbstoffe gelber Blüten hat C. A. Schunck<sup>1)</sup> auf spektroskopischem Wege drei Xanthophylle unterschieden, die er als L, B und Y bezeichnet hat. Die Isolierung dieser Farbstoffe in krystallisiertem Zustande fehlte bisher. Eigene Beobachtungen haben es wahrscheinlich gemacht, daß L, mit dem aus Hühner-Eiern von R. Willstätter und H. H. Escher<sup>2)</sup> isolierten Lutein,  $C_{40}H_{58}O_2$ , identisch ist<sup>3)</sup>. Insbesondere stimmen die Xanthophylle aus *Tagetes erecta* und aus *Tropaeolum*, die Schunck als L bezeichnet hat, und die von uns krystallisiert erhalten wurden; mit Lutein aus Hühner-Eiern im Spektrum überein und geben mit diesem keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Nach unserer vorläufigen Mitteilung<sup>3)</sup> kommt L, noch in einer Reihe weiterer

<sup>1)</sup> Proceed. Roy. Soc. **72**, 165 [1903].

<sup>2)</sup> Ztschr. physiol. Chem. **76**, 214 [1911/12].

<sup>3)</sup> Naturwiss. **18**, 754 [1930]. — Spektroskopische Beobachtungen haben schon C. A. Schunck zur Ansicht geführt, daß im Eidotter „Xanthophyll L“ enthalten sei.