

Ein guter Sauerstoff-Acceptor ist Isoamylamin. Gaffron hat in belichteten Chlorophyll-Isoamylamin-Lösungen die Bildung eines Acceptor-Peroxydes mit sehr locker gebundenem Sauerstoff quantitativ nachgewiesen<sup>1)</sup>. Wir verwendeten alkoholische und auch acetonische Chlorophyll-Lösungen. Vier Kölbchen wurden benützt: in zwei füllten wir reine Chlorophyll-Lösung, in die andern beiden eine Lösung, die auf 5 ccm Chlorophyll-Lösung 1 ccm Isoamylamin enthielt, aber die gleiche Farbstoff-Konzentration wie in den beiden ersten Kölbchen hatte. Die amin-haltige Lösung fluoresciert, wie schon Gaffron beobachtete, heller als die reine Chlorophyll-Lösung. Wir lassen in zwei der Kölbchen, in ein amin-freies und ein amin-haltiges, Sauerstoff einströmen und schütteln zum Absorptions-Ausgleich. Die andern beiden, sauerstoff-freien Kölbchen bleiben unverändert, zum Vergleich. In beiden sauerstoff-haltigen Lösungen ist die Auslöschung der Fluorescenz außerordentlich stark, ungefähr gleich stark. Auch in Sauerstoff fluoresciert die amin-haltige Lösung etwas heller, als die rein acetonische Chlorophyll-Lösung. Entfernt man den zugefügten Sauerstoff durch Evakuieren, so stellt sich das ursprüngliche Fluorescenz-Vermögen beider Lösungen wieder her, es deckt sich völlig mit dem der Vergleichs-Lösungen. Aus diesen Versuchen geht also mit Sicherheit hervor, daß die Fluorescenz-Tilgung durch Sauerstoff nicht auf eine Oxydation des belichteten Farbstoffs zurückzuführen ist. Sie beruht vielmehr auf einem Übergang der Anregungs-Energie der Farbstoff-Moleküle auf Sauerstoff-Moleküle, wodurch diese aktiviert werden. Die Beziehung des Sauerstoff-Effekts der Fluorescenz zur photodynamischen Wirkung fluoreszierender Farbstoffe tritt damit klar hervor.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, mit deren Mitteln vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, sind wir zu außerordentlichem Dank verpflichtet. Auch der Gesellschaft der Freunde der Universität Heidelberg und der I.-G. Farbenindustrie, Ludwigshafen und Oppau, danken wir für ihre wertvolle Unterstützung.

#### 437. Marcell Bachstsz: Über die Alkylderivate der Orotsäure.

[Aus d. Forschungs-Laborat. d. S. A. Carlo Erba, Mailand.]

(Eingegangen am 26. September 1931.)

In einer früheren Veröffentlichung<sup>1)</sup> hatte ich mitgeteilt, daß die Alkylverbindungen der Orotsäure bzw. der Uracil-4(6)-carbonsäure<sup>2)</sup> charakteristische Verschiedenheiten zeigen, je nachdem sie über die Silbersalze mit Jodalkylen oder über die freien Säuren mit Alkohol und Salzsäure dargestellt werden.

Inzwischen hat T. B. Johnson<sup>3)</sup> im Anschluß daran auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die eine strukturelle Formulierung dieser Alkylderivate macht. Er hat in Gemeinschaft mit Hilbert<sup>4)</sup> und Schmidt-Nickels<sup>5)</sup>

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

<sup>2)</sup> vergl. auch T. B. Johnson u. E. F. Schroeder, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1989 [1931].

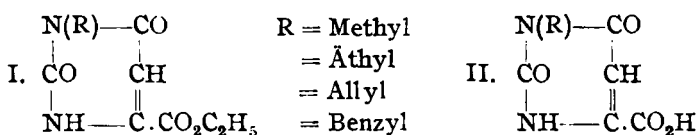
<sup>3)</sup> B. 63, 1975 [1930].

<sup>4)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 52, 2001 [1930].

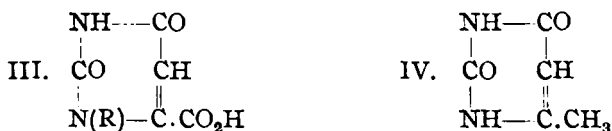
<sup>5)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 52, 4511 [1930]; vergl. auch Bachstsz, B. 64, 322 [1931].

gefunden, daß Pyrimidin-Gebilde mit Alkoxygruppen sehr verschiedene Beständigkeitsgrade zeigen und leicht in Isomere mit der Alkylgruppe am Stickstoff umgelagert werden; auch hebt er hervor, daß jede Angabe, die zum Verständnis der Struktur und der Eigenschaften von alkylierten Derivaten der natürlich vorkommenden Pyrimidine beiträgt, von Wert ist.

Es schien mir, wie schon in der ersten Arbeit angekündigt, von Interesse, weitere Alkylderivate der Orotsäure zu untersuchen und die erhaltenen Produkte zu vergleichen mit den durch Kondensation von alkylierten Harnstoffen mit Oxal-essigester gewonnenen Substanzen. Ferner wurde in diesem Zusammenhange die Einwirkung von Diazo-methan und Dimethylsulfat auf Orotsäure untersucht. Methyl-, Äthyl-, Allyl-, Benzyl-harnstoff wurden zu den entsprechenden Uracil-4(6)-carbonsäure-estern (I) kondensiert und die Produkte dann durch Verseifung in die zugehörigen Säuren (II) übergeführt.



Andererseits wurde das Silbersalz der Uracil-4(6)-carbonsäure mit Methyl-, Äthyl-, Allyl-, Benzylhalogenid zur Reaktion gebracht und die entstandenen Alkyl-orotsäuren mit den nach II erhaltenen verglichen. Es zeigte sich überraschenderweise, daß die so gewonnenen Produkte verschiedene Schmelzpunkte zeigen, demnach isomer sind; und zwar zeigen die aus den substituierten Harnstoffen erhaltenen Derivate den höheren Schmelzpunkt. Es bestehen für die Formulierung die Möglichkeiten II und III. Nun haben Behrend und Dietrich<sup>6)</sup> bei der Methylierung von 4-Methyl-uracil (IV) mit Jodmethyl neben Trimethyl-uracil zwei verschiedene Dimethyl-uracile isolieren und vollkommen



strukturell bestimmen können:  $\alpha$ - oder 3.4-Dimethyl-uracil, Schmp. 219--220°, und  $\beta$ - oder 1.4-Dimethyl-uracil, Schmp. 260°. Nicht untersucht worden ist, welches von den beiden Dimethyl-uracilen entsteht, wenn Methyl-harnstoff mit Acetessigester kondensiert wird. Wir haben den Versuch ausgeführt und gelangten zum  $\beta$ - oder 1.4-Dimethyl-uracil. Somit zeigt es sich, daß bei der Kondensation mit den substituierten Harnstoffen die 1.4-Derivate entstehen, die auch als symmetrisch gebautes Molekül den höheren Schmelzpunkt aufweisen. Für die aus den Silbersalzen entstandenen substituierten Orotsäuren bleibt demnach als wahrscheinlichste Struktur die Formulierung III übrig.

Bei der Einwirkung von Diazo-methan auf Orotsäure einerseits und Orotsäure-äthylester andererseits zeigten sich weitgehende Unter-

<sup>6)</sup> A. 309, 260 [1900].

schiede. Orotsäure blieb durch Diazo-methan unverändert. Wahrscheinlich sind die am Stickstoff stehenden Wasserstoffatome (1 bzw. 3) durch die COOH-Gruppe gebunden, so daß sowohl die COOH-Gruppe nicht wie ein normales Carboxyl reagiert (vergl.: keine Chlorierung, keine Esterifizierung gelungen) als auch die Wasserstoffatome am N nicht durch Diazo-methan methyliert werden<sup>7)</sup>.

Orotsäure bleibt unverändert, ganz gleich, ob man mit der krystallwasserhaltigen oder krystallwasser-freien Substanz arbeitet, ob man aus Nitroso-methylurethan bereitetes methylalkohol-haltiges Diazo-methan<sup>8)</sup> oder Diazo-methan aus Nitroso-methylharnstoff anwendet. Orotsäure-äthylester dagegen geht, in Äther suspendiert, durch die Einwirkung von Diazo-methan rasch in Lösung, und zwar entstehen je nach der Menge des angewandten Diazo-methans verschiedene Substanzen. Läßt man Diazo-methan im Überschuß einwirken, so hinterbleibt beim Eindampfen der Lösung ein unerfreulicher Sirup, aus dem es uns nicht möglich war, Krystalle zu isolieren. Beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure setzt eine stürmische N-Entwicklung ein, so daß die Anlagerung unveränderten Diazo-methans anzunehmen ist. Wendet man jedoch 2 Mol. Diazo-methan auf 1 Mol. Orotsäure-methylester an, so erhält man eine Substanz, die zwei Methylene aufgenommen hat. Der Äthylrest im Carboxyl ist durch Methyl verdrängt worden, gleichzeitig ist ein Methyl in den Pyrimidinring eingetreten. Wir haben in der Literatur wohl ein Beispiel für die Verdrängung von Acetylgruppen durch Diazo-methan<sup>9)</sup>, nicht aber von Äthyl finden können.

Verseift man die erhaltene Substanz mit Natronlauge, so wird ein Methyl entfernt, es entsteht eine methylierte Orotsäure. Sie ist verschieden von der aus Orotsäure durch Methylierung mit Jodmethyl gewonnenen und auch von der aus Orotsäure durch Kondensation mit Methylalkohol und Salzsäure erhaltenen. Sie ist dagegen identisch mit der aus Methylharnstoff durch Kondensation erhaltenen Methyl-orotsäure vom Schmp. 310<sup>o</sup> (korr.). Schon in meiner ersten Veröffentlichung (l. c.) über diesen Gegenstand hatte ich darauf hingewiesen, daß Dimethylsulfat Orotsäure unverändert läßt. Auf Orotsäure-äthylester dagegen wirkt Dimethylsulfat in alkalischer Lösung ein. Es entsteht ein Gemisch von Methyl-orotsäure-methyl- und -äthylester, das schwer zu trennen ist und beim Umkrystallisieren einen sich immer erhöhenden, aber nicht scharfen Schmelzpunkt zeigt. Zu einem aus dem gleichen Grunde unreinen Produkt scheint Müller<sup>10)</sup> gekommen zu sein, als er auf das Silbersalz des Uracil-carbonsäure-äthylesters Jodmethyl einwirken ließ und ein nicht analysiertes Produkt vom Schmp. 112<sup>o</sup> erhielt. Von uns unternommene Versuche zeigten, daß das Silbersalz des Orotsäure-äthylesters sich viel schwerer mit Jodmethyl methylieren läßt als das Silbersalz der freien Orotsäure und unreine Substanzen gibt. Verseift man jedoch, so erhält man eindeutig Methyl-orotsäure, die identisch ist mit der über Methylharnstoff oder mittels Diazo-methans gewonnenen freien Säure und demnach die  $\beta$ -Konstitution hat.

<sup>7)</sup> vergl. Einwirkung von Diazo-methan auf Pyrimidine: Case u. Hill, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 1536 [1930].      <sup>8)</sup> Biltz, B. **64**, 1146 [1931].

<sup>9)</sup> Herzig u. Tichatschek, B. **39**, 268, 1557 [1906].

<sup>10)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] **56**, 493 [1897].

Bei der experimentellen Durchführung der Versuche hatte ich mich der Mitarbeit des Hrn. Dr. Cavallini zu erfreuen, dem auch an dieser Stelle gedankt sei.

### Beschreibung der Versuche.

Als geeignetste Methode für die Darstellung der substituierten Harnstoffe erwies sich das Verfahren von Davis und Blanchard<sup>11)</sup>, nach welchem man Amine auf Nitro-harnstoffe einwirken läßt. Für Äthyl-harnstoff benutzten wir die von Biilmann und Klit<sup>12)</sup> gemachten Angaben. Die Ausbeuten sind gut.

#### Kondensationen.

a) Methyl-harnstoff und Oxal-essigester wurden entsprechend den Angaben von Müller<sup>13)</sup> zum Methyl-uracil-carbonsäure-äthylester kondensiert. 2.8 g dieses Esters wurden dann durch Kochen mit 30 ccm 10-proz. Natronlauge verseift. Beim Ansäuern krystallisierte die freie Säure in rechteckigen Prismen aus. Schmp. (Berl-Block) 310° (korr.).

6.937 mg Sbst.: 1.021 ccm N (22°, 741 mm).

$C_8H_8O_4N_2$  (170). Ber. N 16.47. Gef. N 16.59.

b) 4 g Äthyl-harnstoff werden analog dem Methylkörper kondensiert. Aus Wasser umkrystallisiert, erscheint der Äthyl-uracil-carbonsäure-äthylester in rhombischen Prismen. Schmp. 86° (korr.). Ausbeute 1.2 g. Verseifung führt zur freien Säure. Mikro-krystalle. Schmp. 235° (korr., Berl-Block).

6.304 mg Sbst.: 0.867 ccm N (24°, 753 mm).

$C_7H_8O_4N_2$  (184). Ber. N 15.25. Gef. N 15.67.

c) 4 g Allyl-harnstoff, wie oben kondensiert, lieferten 3.2 g Allyl-uracil-carbonsäure-äthylester. Seidenglänzende, längliche Prismen aus absol. Alkohol. Schmp. 97° (korr.). Die freie Säure, 0.15 g aus 1 g Ester, schmolz, mehrfach aus heißem Wasser umkrystallisiert, bei 204—205° (korr.).

5.738 mg Sbst.: 0.735 ccm N (25°, 743 mm).

$C_8H_8O_4N_2$  (196). Ber. N 14.29. Gef. N 14.35.

d) 1.2 g Benzyl-harnstoff werden wie oben zum Benzyl-uracil-carbonsäure-äthylester kondensiert. Die Substanz wird aus viel heißem Wasser umkrystallisiert. Schmp. 137° (korr.). Ausbeute 0.2 g. Freie Säure: Mikro-krystalle, Schmp. 247° (korr.).

6.932 mg Sbst.: 0.725 ccm N (22°, 746 mm).

$C_{12}H_{10}O_4N_2$  (246). Ber. N 11.4. Gef. N 11.88.

e) Methyl-harnstoff (5 g) und Acetessigester (8 g) wurden analog den Angaben von Behrend<sup>14)</sup> für Methyl-uracil kondensiert. Das so erhaltene Dimethyl-uracil (1.7 g), rechteckige Prismen, Schmp. 260° bzw. 269° (korr.), erwies sich identisch mit dem  $\beta$ - oder 1.4-Dimethyl-uracil, Schmp. 260°, von Behrend und Dietrich (l. c.).

7.667 mg Sbst.: 1.343 ccm N (24°, 747 mm).

$C_8H_8O_2N_2$  (140). Ber. N 20.0. Gef. N 19.77.

<sup>11)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1794 [1929].

<sup>12)</sup> B. 68, 2205 [1930].

<sup>13)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 55, 507 [1897].

<sup>14)</sup> A. 229, 10 [1885].

## Substitutionen.

a) Methyl- und b) Äthyl-derivat der Uracil-4(6)-carbonsäure, Schmp. 250° (korr.) bzw. 211—212°, durch Einwirkung von Jodmethyl resp. Jodäthyl auf das Monosilbersalz der Säure erhältlich, sind bereits früher<sup>15)</sup> von mir beschrieben worden.

c) Allyl-derivat: 1.7 g Silbersalz der Uracil-4(6)-carbonsäure werden im Bombenrohr mit 2.4 g Allyljodid und 20 ccm absol. Alkohol 18 Stdn. auf 100° erhitzt. Die nach dem Abkühlen filtrierte alkohol. Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus heißem Wasser unter Zusatz von Kohle krystallisiert: Rechteckige Prismen; Ausbeute 0.5 g; Schmp. 206—207° (korr.).

7.686 mg Stbst.: 0.980 ccm N (24°, 750 mm).

$C_8H_8O_4N_2$  (196). Ber. N 14.29. Gcf. N 14.46.

d) Benzyl-derivat: 2.3 g Silbersalz der Uracil-4(6)-carbonsäure werden 8 Stdn. mit 20 ccm absol. Alkohol und 1.9 g Benzylchlorid im Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Die alkohol. Lösung wird wie oben behandelt. Aus der wäßrigen Lösung krystallisiert das Produkt in kleinen Rhomben (0.05 g); Schmp. 208—209° (korr.).

4.998 mg Stbst.: 0.505 ccm N (18°, 745 mm).

$C_{12}H_{10}O_4N_2$  (246). Ber. N 11.4. Gef. N 11.62.

Wie folgende Tabelle:

Schmp., korr.	aus dem Alkyl-harnstoff	aus dem Ag-Salz der Säure und Halogenalkyl
Methyl-orotsäure	310°	250°
Äthyl-orotsäure	235°	211—212°
Allyl-orotsäure	204—205°	206—207°
Benzyl-orotsäure	247°	208—209°

erkennen läßt, zeigen die aus den substituierten Harnstoffen erhaltenen Substanzen den höheren Schmelzpunkt; sie gehören offenbar der  $\beta$ -Reihe an, während die über das Ag-Salz und Halogenalkyl gewonnenen Derivate der  $\alpha$ -Formel entsprechen. Eine Ausnahme scheint nur das Allyl-derivat zu bilden, das, auf verschiedenem Wege dargestellt, fast den gleichen Schmelzpunkt aufweist. Das kann auf Umlagerungen im Moment des Schmelzens zurückzuführen sein, zu denen ja die leicht bewegliche Allylgruppe besonders neigt. Aber beide Substanzen sind nicht identisch. Der Misch-Schmp. zeigt merkwürdigerweise eine Erhöhung auf 214—215° (korr.) — ein seltener Fall, für den es aber Beispiele in der Literatur gibt<sup>16)</sup>.

## Einwirkung von Diazo-methan.

Das Diazo-methan stellten wir nach F. Arndt und Amende<sup>17)</sup> dar und bestimmten den Gehalt der ätherischen Lösungen an  $CH_2N_2$  nach Marshall und Acree<sup>18)</sup>.

0.8 g Orotsäure-äthylester<sup>19)</sup> werden in einem mit einem Azotometer verbundenen Kölbchen mit einer Lösung von 0.28 g Diazo-methan in 113 ccm Äther versetzt. Wenn die N-Entwicklung nach einigen Stunden beendet erscheint, ist die Substanz vollständig in Lösung gegangen. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand aus 60 ccm heißem Wasser umkrystallisiert.

<sup>15)</sup> B. 63, 1006 [1930].

<sup>16)</sup> vergl. H. Meyer, Analyse u. Konstitutions-Ermittlung (4. Aufl.) I, 121 [1922].

<sup>17)</sup> Ztschr. angew. Chem. 43, 444 [1930]. <sup>18)</sup> B. 43, 2323 [1910].

<sup>19)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] 55, 478 [1897]; B. 63, 1007 [1930].

Der Methyl-orotsäure-methylester (0.3 g) erscheint hierbei in kleinen Prismen vom Schmp. 140--141° (korr.).

7.520 mg Sbst.: 12.450 mg CO<sub>2</sub>, 2.658 mg H<sub>2</sub>O. — 6.590 mg Sbst.: 0.857 ccm N (14°, 741 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (184). Ber. C 45.6, H 4.35, N 15.20. Gef. C 45.12, H 3.94, N 15.08.

Der Ester wird durch Kochen mit 2 ccm 30-proz. Natronlauge verseift und die freie Säure mit Salzsäure ausgefällt: Zugespitzte Prismen; Schmp. (unt. Zers., Berl-Block) 297° bzw. 310° (korr.); identisch mit der über den Methyl-harnstoff erhaltenen β-Methyl-orotsäure.

6.931 mg Sbst.: 1.020 ccm N (22°, 741 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (170). Ber. N 16.47. Gef. N 16.59.

Einwirkung von Dimethylsulfat: 3.5 g Orotsäure-äthylester werden in 120 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 1.5 g Natriumdraht versetzt. Es scheidet sich das Natriumsalz des Esters ab, das mit Äther gewaschen wird. Ausbeute 4.9 g. Diese werden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 7.4 g Dimethylsulfat am Rückflußkühler im Wasserbade 1 Stde. erhitzt. Die Lösung färbt sich blau und wird dann farblos. Beim Erkalten bilden sich Krystalle (0.9 g). Verseift man 0.5 g dieses unreinen Esters mit 10 ccm 30-proz. Natronlauge, so fällt beim Ansäuern die β-Methyl-orotsäure in Nadeln aus. Schmp. (unt. Zers.) 310° (Berl-Block, korr.); Misch-Schmp. mit der über den Methyl-harnstoff bzw. mittels Diazomethans dargestellten Methyl-orotsäure unverändert.

7.544 mg Sbst.: 1.058 ccm N (24°, 752 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (170). Ber. N 16.47. Gef. N 15.95.

#### 438. Harry Willstaedt: Über Brom-Addition an substituierte Zimtsäuren.

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

(Eingegangen am 1. Oktober 1931.)

Die Erscheinung der sterischen Hinderung ist zuerst bei der Veresterung aromatischer Carbonsäuren und der Verseifung ihrer Ester beobachtet worden. An anderen Reaktionen, die zum Studium dieser Erscheinungen dienen, sind zu nennen: Anlagerungs-Reaktionen an Nitrile, Bildung von Chinon- und von Keton-oximen, Verhalten aromatischer Amine<sup>1)</sup>. In der vorliegenden Mitteilung soll über den Einfluß der *ortho*-Substituenten auf den Verlauf der Brom-Addition bei verschiedenen substituierten Zimtsäuren berichtet werden.

Was die Natur der sterischen Hinderung anlangt, so hat schon früh V. Meyer<sup>2)</sup> vermutet, daß der hindernde Einfluß der Substituenten von ihrer Raum-Erfüllung herrührt. Er hat seine Ansicht durch die Untersuchung der *o*-substituierten Fluor-benzoensäuren gestützt, z. B. der 2-Fluor-6-nitrobenzoensäure. Hier erfolgt die Veresterung leicht, wenn auch nicht ebenso leicht wie bei der unsubstituierten Säure. Steht an der Stelle des Fluors Chlor, Brom oder Jod, so tritt die typische Hinderung bei der Veresterung auf.

<sup>1)</sup> Über diese und andere Reaktionen vergl. man die Zusammenstellungen bei A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie, S. 377ff., und G. Wittig, Stereochemie, S. 337ff.

<sup>2)</sup> B. 29, 839 [1896].