

138. M. Bachstesz und G. Cavallini: Über Hydro-orotsäure.

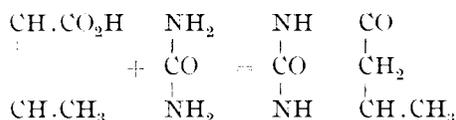
[Aus d. Forschungs-Laborat. d. S. A. Carlo Erba, Mailand.]

(Eingegangen am 23. März 1933.)

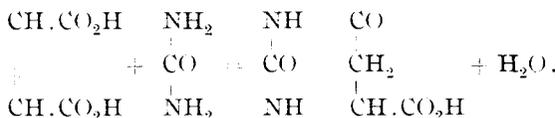
Der von dem einen von uns früher¹⁾ mitgeteilte Befund, daß die von Biscaro²⁾ im Jahre 1905 aus den Mutterlaugen der Milchzucker-Fabrikation isolierte „Orotsäure“ mit der Uracil-4-carbonsäure von Behrend³⁾ bzw. Uracil-6-carbonsäure von Wheeler⁴⁾ identisch ist, wurde inzwischen von T. B. Johnson⁵⁾ dadurch bestätigt, daß die amerikanischen Forscher zu den schon bekannten Synthesen der Uracil-4-carbonsäure zwei neue hinzufügten und die erhaltenen Substanzen mit dem von uns übersandten Naturprodukt identisch fanden.

Das Vorkommen von Orotsäure in Milch legt die Frage nach ihrer Bedeutung und Bildung im Stoffwechsel nahe. Die biologischen Prüfungen der Orotsäure ergaben zwar keine bemerkenswerten Wirkungen, gewisse Beobachtungen ließen aber vermuten, daß sich das schwer lösliche Kaliumsalz im Körper gebildet hatte — natürlich auch, wenn leicht lösliche Salze wie das Natrium- und das Lithiumsalz zur Injektion verwendet worden waren — und damit sekundäre Wirkungen auslöste⁶⁾.

Da hydrierte Substanzen oft eine verstärkte Wirkung der Grundsubstanz zeigen, schien es uns von Interesse, Hydro-orotsäure darzustellen. Über Hydro-uracile existieren in der Literatur nur wenig Angaben⁷⁻⁹⁾; von allgemeinerer Bedeutung ist nur eine Methode von Emil Fischer¹⁰⁾, die darin besteht, gewisse ungesättigte Säuren mit Harnstoff zu erhitzen, z. B. geht Crotonsäure in 4-Methyl-hydrouracil über:



Wir versuchten nun, ob vielleicht bei Anwendung von Maleinsäure die eine COOH-Gruppe haften bleiben und somit die gewünschte, noch unbekanntere Hydro-orotsäure entstehen würde:



Die Reaktion ergab die gewünschte Verbindung, allerdings nur in geringer Ausbeute und nur bei Einhaltung bestimmter Bedingungen. Ver-

1) B. **63**, 1000 [1930].2) Ann. Soc. Chim. di Milano **11**, 1 [1905], 2 [1905]; C. **1905**, II 63-64.3) A. **378**, 163 [1910].4) Amer. chem. Journ. **37**, 392 [1907].5) Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 1989 [1931].

6) Unveröffentlichte Mitteilung von Bottazzi und De Caro aus dem Physiol. Institut d. Universität Neapel.

7) Weidel u. Roithner **17**, 172 [1896].8) Tafel, B. **33**, 3385 [1900], **34**, 144 [1901].9) Hilbert, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 2076 [1932].10) E. Fischer, B. **34**, 3751 [1901].

suche, Hydro-orotsäure in der üblichen Weise mit Alkohol und gasförmiger Salzsäure in die entsprechenden Ester überzuführen, mißlingen, da die Säure hierbei vollkommen zersetzt wurde; ebenso wenig führten Versuche, Hydro-orotsäure zu dehydrieren und in Orotsäure zu verwandeln, zum Ziele. Sehr glatt geht jedoch die Oxydation von Hydro-orotsäure mit Kaliumpermanganat in der Kälte vor sich. Es werden 5 Atome Sauerstoff auf 1 Mol. Säure aufgenommen, während Uracil-carbonsäure nach Behrend und Struve¹¹⁾ 3 Atome O verbraucht. Aus der Reaktions-Lösung konnten Harnstoff, Oxalsäure, ferner γ -Methyl-hydantoin und Oxalsäuremonamid-oxim isoliert werden. Somit war bei der oxydativen Spaltung zunächst eine Ring-Verengung eingetreten.

Beschreibung der Versuche.

15 g Maleinsäure und 10 g Harnstoff werden fein gepulvert, gut gemischt und in einem weithalsigen Reagensglas, das in einem Bade von siedendem Monochlor-benzol steckt, erhitzt (132°). Sobald alles klar geschmolzen ist, erhitzt man noch $2\frac{3}{4}$ Min. Dann wird das Reaktionsgefäß rasch herausgenommen. Es findet noch erhebliche Selbst-erwärmung statt, und es tritt starke Gasbildung (CO₂ und Wasserdampf) auf. Die klare Schmelze trübt sich, darf aber keine Gelb- oder Rotfärbung aufweisen, sonst entstehen Abbauprodukte des Harnstoffs, die eine Krystallisation der Hydro-orotsäure verhindern. Wenn die Gasbildung aufgehört hat, löst man das Reaktionsprodukt heiß in 25 ccm Wasser und 15 ccm konz. HCl, filtriert und läßt 24 Stdn. krystallisieren. Es fällt 0.5 g — 1.0 g noch etwas unreine Hydro-orotsäure aus, die, aus heißem Wasser unkrystallisiert, in mikro-krystallinischen, rosettenförmig angeordneten Nadeln erscheint. Schmp. 247—249° (korrr.).

7.250 mg Stbst.: 10.206 mg CO₂, 2.700 mg H₂O. — 5.143 mg verbrauchen 6.7 ccm 0.01-n. H₂SO₄ (Mikro-Kjeldahl).

C₅H₆O₄N₂ (158). Ber. C 38.0, H 3.8, N 17.7. Gef. C 38.3, H 4.2, N 18.2.

Die Substanz ist in heißem Wasser nicht allzu schwer löslich, ca. 1:150, in kaltem Wasser (20°) dagegen 1:525. In heißem und kaltem Alkohol von 95% ist sie wenig löslich, unlöslich in Äther und Chloroform. Aus ihrer Lösung in konz. Schwefelsäure fällt sie beim Verdünnen mit Wasser unverändert wieder aus.

Die kalte wäßrige Lösung reagiert stark lackmus-sauer, aber nicht kongo-sauer; in der Hitze verfärbt sie Kongo violett. Die Lösung ist geschmacklos mit etwas süßlichem Nachgeschmack. Sie reduziert weder Fehlingsche, noch ammoniakalische Silbernitrat-Lösung. Mit Dimethylanilin und Zinkchlorid erhitzt, gibt die Verbindung die gleiche Grünfärbung wie Orotsäure.

Hydro-orotsäure läßt sich mit Phenol-phthalein als Indicator in heißer wäßriger Lösung titrieren. 0.0608 g Stbst. (bei 100° getrocknet) verbraucht. 3.70 ccm 0.1-n. NaOH; ber. für C₅H₆O₄N₂ (158) 3.85 ccm. Leitfähigkeits-Bestimmungen ergaben für Hydro-orotsäure als Dissoziationskonstante $k = 6.19 \times 10^{-3}$.

¹¹⁾ A. 378, 153 [1910].

Das Kaliumsalz (Nadeln) ist im Gegensatz zu dem der Orotsäure leicht löslich; Essigsäure fällt aus der Lösung nichts aus. Durch doppelten Umsatz erhält man aus den Alkalisalzen schwer lösliche, nicht ganz einheitlich zusammengesetzte Metallsalze, und zwar mit Silbernitrat ein Disilbersalz (ber. für $C_5H_4O_4N_2Ag_2$ (372) Ag 58.09, gef. 57.10), mit Bleiacetat eine krystallinische Fällung in Prismen, bei der ca. 3 Atome Blei auf 2 Mol. Säure kommen (ber. für $C_{10}H_6O_8N_4Pb_3$ (932) Pb 66.7, gef. Pb 63.8), mit Kupfersulfat ein bläulich-weißes mikro-krystallinisches Kupfersalz, mit Sublimat eine weiße, kolloidale Fällung.

Oxydation: 0.3 g Hydro-orotsäure werden in 10 ccm Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 1 g Kaliumpermanganat in 40 ccm Wasser 5 Stdn. bei Zimmer-Temperatur sich selbst überlassen. Dann wird der etwa noch vorhandene Überschuß an $KMnO_4$ mit wenig Wasserstoff-superoxyd entfernt. Das Filtrat vom MnO_2 wird nach Ansäuern mit verd. Salzsäure zur Trockne verdampft. Der Rückstand (A) wird mit 95-proz. Alkohol heiß extrahiert und der Extrakt (B) zur Trockne eingedampft. Der im Alkohol ungelöste Anteil (C) gibt, in Wasser aufgenommen, die Reaktionen der Oxalsäure und des Harnstoffs. (B) wird aus wenig heißem Wasser umkrystallisiert und erscheint in gut ausgebildeten, rhombischen Prismen, Schmp. $143-144^0$ (korr.).

11.198 mg Sbst. verbraucht. 19.78 ccm 0.01-n. H_2SO_4 (Mikro-Kjeldahl).
 $C_4H_6O_2N_2$. Ber. N 24.6. Gef. N 24.7.

Zur Identifizierung stellten wir γ -Methyl-hydantoin nach Koenigs¹²⁾ dar; wir fanden den Schmp. und Misch-Schmp. übereinstimmend mit dem unserer Substanz bei 143^0 (korr.).

Geht die Oxydation weiter und ist das Kaliumpermanganat vollkommen verbraucht, so erhält man aus (B) durch Umkrystallisieren aus Wasser ein Krystallpulver vom Schmp. $157-158^0$ (unt. Zers.).

5.162 mg Sbst.: 4.370 mg CO_2 , 2.250 mg H_2O . — 8.505, 6.926 mg Sbst. verbraucht. 16.4, 13.25 ccm 0.01-n. H_2SO_4 .

$C_2H_4O_3N_2$ (104). Ber. C 23.1, H 3.8, N 26.9. Gef. C 23.1, H 4.9, N 26.9.

Die Substanz dürfte demnach Oxalsäure-monamid-oxim sein.

¹²⁾ B. 41, 4433 (1908).

¹³⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 13, 84, 15, 148.