

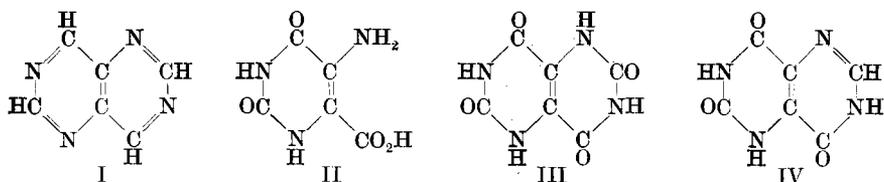
123. F. Gottwalt Fischer, Wilhelm Paul Neumann und Josef Roch: Eine neue Synthese der Harnsäure und des Xanthins*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg]

(Eingegangen am 15. März 1952)

5-Nitro-uracil läßt sich durch Reduktion mit Natriumdithionit in 5-Sulfamino-uracil (VI) überführen. Diese Verbindung schließt beim Schmelzen mit Harnstoff infolge einer innermolekularen Oxydoreduktion den Imidazolring und bildet so in einem Schritt quantitativ Harnsäure. Beim Erhitzen der Sulfaminsäure mit Formamid findet die analoge Synthese von Xanthin statt. Durch Einwirkung von Salpetersäure auf Sulfamino-uracil entsteht 5-Diazo-barbitursäure.

Vor kurzem berichteten wir¹⁾ über die Darstellung zweier Derivate des von uns Homopurin genannten Pyrimidino-pyrimidin-Doppelringes (I): Durch Verschmelzen von 5-Amino-uracil-carbonsäure-(4) (II) mit Harnstoff entsteht Tetraoxy-homopurin (Oxyhomoharnsäure) (III), durch Erhitzen der gleichen Aminocarbonsäure mit Formamid Trioxy-homopurin (Oxyhomoxanthin) (IV).



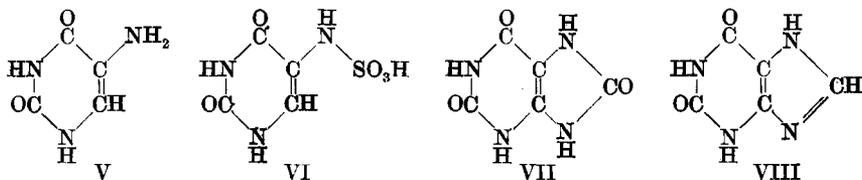
In einem der ersten Versuche zur Darstellung von Oxyhomoxanthin führten wir das rohe Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung in die *N.N'.N''*-Trimethyl-Verbindung über, das Oxyhomocoffein. Aus den Mutterlaugen dieses gut zu charakterisierenden Methyl-Derivates schieden sich wenige mg eines leichter löslichen Stoffes aus, der als Coffein erkannt wurde. Durch diese Beobachtung aufmerksam geworden, untersuchten wir die am leichtesten löslichen Fraktionen aus den Mutterlaugen der Oxyhomoxanthin- und Oxyhomoharnsäure-Darstellungen und fanden darin Xanthin (VIII) bzw. Harnsäure (VII), die trotz der sehr kleinen Mengen von den Reaktionshauptprodukten getrennt und sicher identifiziert werden konnten. Auffälligerweise waren sie jedoch nur in einigen, nicht in allen Versuchsansätzen zu finden.

Durch welche Umsetzungen konnte die Bildung der beiden Purine neben jener der entsprechenden Homopurine vor sich gegangen sein? 5-Nitro-uracil-carbonsäure-(4), aus der die Aminosäure II durch Reduktion mit Natriumdithionit hergestellt worden war, spaltet schon beim Kochen ihrer wäßrigen Lösung und als saures Salz von 130° an sehr schnell Kohlendioxyd ab; bei etwas höherer Temperatur wird auch Aminouracil-carbonsäure decarboxyliert. Man könnte daher vermuten, daß die Bildung der kleinen Mengen Harnsäure und Xanthin, die ja 1 Kohlenstoffatom weniger als die entsprechenden

*) Heinrich Wieland in Dankbarkeit und Verehrung gewidmet.

1) F. G. Fischer u. J. Roch, A. 572, 217 [1951].

Homopurine enthalten, von 5-Amino-uracil (V) ihren Ausgang nähme. Eine solche Bildung wäre zwar der Gliederzahl des Purin-Ringes gemäß, würde jedoch eine Dehydrierung des Aminouracils oder eines Zwischenproduktes seiner Kondensation mit Harnstoff bzw. Formamid voraussetzen.



Es war notwendig, zur Klärung der beobachteten Entstehung von Harnsäure und Xanthin einige Versuche anzustellen. Sie ergaben folgendes: Reines Aminouracil liefert beim Schmelzen mit Harnstoff bzw. beim Verkoochen mit Formamid keine Spur der beiden Purine, sondern nur 5-Ureido-uracil bzw. 5-Formylamino-uracil. Mit rohen Aminouracil-Präparaten jedoch, durch Reduktion von Nitrouracil mit Dithionit entstanden, erhält man außerdem in wechselnden Mengen Harnsäure bzw. Xanthin.

Die Bildung der beiden Purine geht also nicht von Aminouracil aus, sondern von einem anderen Produkt der Nitrouracil-Reduktion. Dieses Produkt ist nicht etwa das schon von R. Behrend und O. Roosen im Gange ihrer bekannten Harnsäure-Synthese verwendete 5-Oxy-uracil: Die nähere Untersuchung der rohen Aminouracil-Präparate zeigte, daß sie, je nach den Bedingungen ihrer Darstellung, in kleinerer oder größerer Menge das Natriumsalz einer schwefelhaltigen Säure enthalten. Diese Säure wurde als die bisher nicht beschriebene Sulfaminsäure des Aminouracils (5-Sulfamino-uracil (VI)) erkannt.

Nachdem die Sulfaminsäure einmal aufgefunden und identifiziert worden war, ließen sich leicht auch die Bedingungen ihrer Bildung bei der Dithionit-Reduktion von Nitrouracil präzisieren: Aminouracil entsteht als Hauptprodukt der Reduktion, wenn das Dithionit in schwach alkalischem (ammoniakalischem oder soda-alkalischem) Medium einwirkt und seine Konzentration im Vergleich zu jener der Nitroverbindung hoch gehalten wird; Sulfamino-uracil läßt sich als einziges Produkt der Reduktion (mit 85–95-proz. Ausbeute) erhalten, wenn die Reaktion der Lösung stets ätzalkalisch gehalten und das Dithionit in kleinen Anteilen zugegeben wird.

Diese Feststellungen erklären die eingangs erwähnten, bei der Synthese der beiden Oxyhomopurine nur in sehr kleinen Mengen erfolgenden, unregelmäßigen Bildungen von Harnsäure bzw. Xanthin: Die Präparate von Nitrouracil-carbonsäure enthielten als Verunreinigung zuweilen Nitrouracil, die daraus durch Dithionit-Reduktion erhaltene Aminouracil-carbonsäure daher Sulfamino-uracil. Die Löslichkeitseigenschaften von Aminocarbonsäure und Sulfaminsäure sind einander sehr ähnlich.

Die Auffindung des Sulfamino-uracils und der Nachweis, daß es als Hauptprodukt der Nitrouracil-Reduktion leicht erhalten werden kann, zeigen einen

neuen, bequemen Weg zur Synthese von Harnsäure und Xanthin: Denn die Schließung des Imidazol-Ringes in der Harnstoff-Schmelze des Sulfamino-uracils ist eine nahezu quantitativ ablaufende Reaktion; die Harnsäure kann zu 90% d.Th. rein isoliert werden. Auch die Umsetzung der Sulfaminsäure mit Formamid zu Xanthin verläuft sehr gut (isoliert 80% d.Th.). Die Reaktion ist auch auf andere Säureamide übertragbar, z. B. auf Acetamid, das 8-Methyl-xanthin bildet (80% d.Th.).

Die für den Imidazol-Ringschluß erforderliche Dehydrierung des Pyrimidin-Ringes in 4-Stellung wird nicht etwa durch Luftsauerstoff bewirkt, denn die Bildung der beiden Purine erfolgt auch, wenn die Reaktionen mit Harnstoff bzw. Formamid in Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt werden. Sie findet innermolekular statt, auf Kosten der Sulfon-Gruppe, die reduziert als Sulfit abgespalten wird.

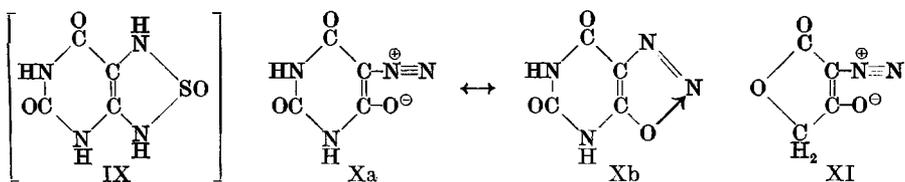
Nach der Harnstoff-Schmelze findet sich die Hauptmenge des im Sulfamino-uracil gebunden gewesenen Schwefelsäure-Restes in einem Sublimationsprodukt als Ammoniumsulfid. Nur ein kleiner Bruchteil bleibt als Sulfat in der Schmelze. Auch durch Erhitzen der Sulfaminsäure mit Acetamid entsteht Sulfit. Beim Verkochen mit Formamid hingegen wird neben wenig Sulfat und Sulfit hauptsächlich Schwefelwasserstoff gebildet. Wir wiesen nach, daß Formamid in der Hitze Derivate der Schwefligen Säure zu Schwefelwasserstoff reduziert, solche der Schwefelsäure, z.B. Sulfamid, jedoch nicht. Es ist daher anzunehmen, daß auch bei der Xanthin-Synthese der Schwefelsäure-Rest zunächst als Derivat der Schwefligen Säure, als ihr Ammoniumsalz oder Amid, abgespalten wird.

Über welche Zwischenstufen mag die neue Purin-Synthese verlaufen? Es läßt sich nachweisen, daß das Sulfoamino-uracil beim Erhitzen mit den Säureamiden zunächst das Ammoniumsalz bildet. Die bei höherer Temperatur mögliche Entstehung des Sulfodiamids ist nicht nachzuweisen, weil schon die Bildung der Purine einsetzt. Dieser muß eine innermolekulare Oxydoreduktion des substituierten Uracils vorausgehen, derart, daß durch Verschiebung der Wasserstoffatome aus der Stellung 4 des Pyrimidin-Ringes und der Sulfamin-Gruppe eine Abspaltung des Sulfon-Restes als Ammoniumsulfid stattfindet²⁾ und eine Amidierung des Kohlenstoffs 4 möglich wird. Wenn die Abspaltung der Sulfon-Gruppe vor der Amidierung erfolgt, dann wäre ein Derivat des noch unbekanntes 5-Oxyamino-uracils Zwischenprodukt, wenn sie gleichzeitig erfolgt, ein solches des 4.5-Diamino-uracils; andernfalls würde ein cyclisches Thionylidamid (IX) entstehen, dessen Zerlegung durch Harnstoff bzw. Formamid unter Bildung der Purine und von Sulfit ebenfalls verständlich erscheint.

Ausschließen läßt sich mit Sicherheit, daß eine Dehydrierung der 4-Stellung unter Eintritt von Sauerstoff den Imidazol-Ringschluß zur Folge haben kann: weder Uramil (5-Amino-barbitursäure), noch die schon von Wöhler und Liebig untersuchte Thionursäure (5-Sulfamino-barbitursäure) geben, unter den Bedingungen unserer Purin-Synthese mit Harnstoff bzw. Formamid er-

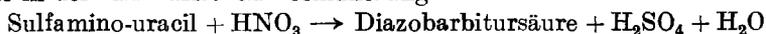
²⁾ Nach O. Hinsberg wandeln sich z. B. bestimmte Dioxy-naphthylsulfone beim Erhitzen in Naphthochinon-sulfoxyde um (B. 52, 28 [1919], 57, 838 [1924], 58, 1335 [1925]).

hitzt, Harnsäure oder Xanthin. Auch Pseudo-harnsäure (5-Ureido-barbitursäure) schließt in der Harnstoff-Schmelze den Imidazol-Ring nicht.



Die leichte Dehydrierbarkeit des 5-Sulfamino-uracils in Stellung 4 und die Eigenart seines chemischen Verhaltens im Vergleich mit Aminouracil geht auch aus einer anderen Reaktion hervor: Durch Einwirkung von Salpetersäure entsteht in schneller, glatter Umsetzung die bisher nicht bekannte 5-Diazobarbitursäure, für die hier die beiden möglichen mesomeren Grenzformeln als Enolbetain (Xa) und als Furodiazol (Xb) gegeben werden sollen.

Die in der summarischen Formulierung



einfache Reaktion wird ausgelöst durch Salpetrige Säure, und zwar schon durch sehr kleine Mengen; denn in ihrem Verlauf entsteht ja durch Oxydation des substituierten Uracils diese Säure immer wieder aufs neue. Die Salpetrige Säure greift die Sulfamino-Gruppe an, vermutlich über ein Nitrosamin, verdrängt den Schwefelsäure-Rest und bildet die „Diazooanhydrid“-Gruppe*).

Es ist bemerkenswert, daß die hier so leicht mit 80–90-proz. Ausbeute sich bildende Diazobarbitursäure in unseren bisherigen Versuchen nicht von einem anderen Stoff aus zu erhalten war. Die Einwirkung von Salpetersäure auf 5-Amino-uracil führt nur zu Alloxan, ebenso die von Salpetriger Säure oder Salpetersäure auf 5-Amino-barbitursäure (Uramil) und 5-Sulfamino-barbitursäure (Thionursäure).

5-Diazo-barbitursäure ist wie andere einfache „Diazooanhydride“ farblos (Absorptionsmaximum bei 283 μ) und thermisch auffallend beständig, da sie erst ab 250° Stickstoff abspaltet. Sie entbindet dabei, bei vorsichtiger Zersetzung, nur den Stickstoff der Diazo-Gruppe.

Diazotetronsäure (XI)³⁾, die als ähnliches „Diazooanhydrid“ zum Vergleich herangezogen werden soll, zersetzt sich bei 93°, das „2,5-Dioxy-chinon-bis-diazo-anhydrid“ bei 128°⁴⁾. Die thermische Beständigkeit der Diazobarbitursäure mag als Anzeichen ihrer Zwitter-Ion-Natur gelten. Die starke Acidität der Barbitursäure ist durch die Diazo-Gruppe aufgehoben; in wäßriger Lösung reagiert Diazobarbitursäure neutral. Sie verträgt die Einwirkung von

*) Anm. bei der Korrektur (17. 4. 1952): Durch Einwirkung von 1 Mol. Natriumnitrit auf Sulfamino-uracil entsteht ebenfalls Diazobarbitursäure neben Natriumhydrogensulfit. Es ist daher wahrscheinlich, daß bei der Einwirkung von Salpetersäure die Salpetrige Säure sich durch Oxydation von Sulfit zu Sulfat bildet. Da auch bei den Purin-Ringschlüssen, wie bei der Nitrosierung, der Sulfon-Rest als Sulfit abgespalten wird, stellt sich auch dort die Dehydrierung des Amino-uracil-Restes zur Barbitursäure-Stufe als Folge dieser Abspaltung dar.

³⁾ L. Wolff u. A. Lüttringhaus, A. **312**, 143 [1900].

⁴⁾ F. Henle, A. **350**, 344 [1906]; über Diazouracil s. T. B. Johnson, O. Baudisch u. A. Hoffmann, B. **64**, 2629 [1931].

Mineralsäuren und, im Gegensatz zu anderen Diazoanhydriden, auch von Alkalien ohne Veränderung. Mit α -Naphthol kuppelt sie in schwach alkalischer Lösung langsam zu einem kirschroten Farbstoff. Alkalische Dithionit-Lösung reduziert in der Wärme zu 5-Amino-barbitursäure (Uramil) und Ammoniak. Mit Dimethylsulfat entsteht glatt 1.3-Dimethyl-5-diazo-barbitursäure.

Die geschilderte Synthese der Harnsäure und des Xanthins bedarf keiner größeren Zahl von Reaktionsschritten als die schon bekannten, klassischen Synthesen nach R. Behrend und O. Roosen, nach A. v. Baeyer-E. Fischer und nach W. Traube. Nitrouracil ist von Äpfelsäure und Harnstoff ausgehend in zwei Schritten zu erreichen, von Acetessigester und Harnstoff in drei. Von Nitrouracil zur Harnsäure bzw. zum Xanthin sind es, wie geschildert, nur zwei glatt verlaufende Umsetzungen. Im Vergleich mit der ebenfalls von Nitrouracil ausgehenden Synthese von R. Behrend und O. Roosen⁵⁾ ist also ein Reaktionsschritt weniger notwendig; die Ausbeute an Harnsäure ist elfmal größer.

Es wird zu prüfen sein, inwiefern die letzte und interessanteste Reaktion, die beim Erhitzen mit einem Säureamid erfolgende Bildung eines Imidazol-Ringes unter innermolekularer Oxydoreduktion der Sulfaminsäure, einer allgemeineren Anwendung fähig ist.

Beschreibung der Versuche

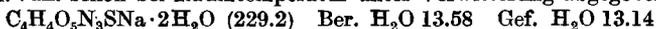
5-Sulfamino-uracil (VI)

0.2 Mol 5-Nitro-uracil (31.4 g) werden mit 200 ccm 3*n* NaOH übergossen und verührt. Zu dem entstandenen Brei des Dinatriumsalzes fügt man dann unter kräftigem Rühren abwechselnd Natriumdithionit in kleinen Mengen und 3*n* NaOH zu, derart, daß die Reaktion der sich alsbald bildenden Lösung stets ätzalkalisch bleibt und das Dithionit vor Zugabe weiterer Anteile verbraucht ist (Prüfung z. B. durch Tüpfeln auf Methylblau-Papier). Die Temperatur des Ansatzes wird durch Außenkühlung um 30° gehalten. Zur Vollendung der Reduktion werden etwa 95–100 g technisches, wasserfreies Natriumdithionit gebraucht und noch 200 ccm 3*n* NaOH zugegeben. Zum Schluß soll die Lösung noch ätzalkalisch reagieren und etwas unverbrauchtes Dithionit enthalten. Sie wird auf 50° erwärmt, durch ein Filter gesogen (zur Entfernung von Sandkörnern aus dem Dithionit und von dunkelbraunen Flocken, die sich jedoch nur aus unreinen Nitrouracil-Präparaten bilden), dann mit Eisessig neutralisiert. Sogleich beginnt die Abscheidung des primären Natriumsalzes der Sulfaminsäure in derben prismatischen, flachen Nadeln; sie ist nach dem Abkühlen nahezu vollständig. Das Salz wird nach kurzem Stehenlassen durch scharfes Absaugen von der Mutterlauge getrennt und ohne weitere Reinigung durch 5*n* HCl in die freie Sulfonsäure übergeführt. Diese fällt in groben, schon fast farblosen Kristallkörnern aus; erhalten 36–38 g (85–90% d. Th.).

Als Ausgangsprodukt für die Reduktion kann auch das rohe Kaliumsalz des Nitrouracils verwendet werden, wie es nach Decarboxylierung des nitrouracil-carbonsauren Kaliums (2 Stdn. bei 160°) anfällt⁵⁾. Man braucht dann 1 Äquiv. Lauge weniger; die Sulfaminsäure wird in gleicher Ausbeute erhalten, jedoch hellbraun verunreinigt.

Die Schwerlöslichkeit des primären Natriumsalzes des Sulfamino-uracils (VI) im Reduktionsansatz wird durch die Anwesenheit der anderen Natriumsalze in nahezu gesättigter Lösung verursacht.

In reinem Wasser ist das Salz in der Hitze leicht und auch in der Kälte noch ziemlich löslich. Die Lösung reagiert neutral. Es kristallisiert daraus in feinen, meist sternförmig verwachsenen Nadeln oder größeren Parallelogrammen. Diese enthalten 2 Moll. Kristallwasser, das i. Vak. schon bei Raumtemperatur unter Verwitterung abgegeben wird.



⁵⁾ A. 251, 239 [1889].

Das Sulfamino-uracil kann leicht durch Umkristallisation aus Wasser (Tierkohle) oder durch Umfällung mit Ammoniak-Salzsäure gereinigt werden. Es scheidet sich in kristallwasserfreien, rhombischen Blättchen aus, bei denen häufig die Spitzen der längeren Achse abgeschnitten sind. Löslichkeit in Wasser bei 20°: 0.355 g/100 ccm (Quarzgefäß, bidestilliertes Wasser, Thermostat). Diese Lösung hat p_H 2.13 (potentiometrisch gemessen). Durch Titration mit Methylrot als Indicator wird eine Acidität, mit Alizarin-gelb GG werden deren zwei bestimmt (Auflösung der Säure in 0.1*n* NaOH und Rücktitration mit HCl).

Äquiv.-Gew. Ber. (einbasig) 207 Gef. 213

Die Säure schmilzt nicht, sondern zersetzt sich, rasch erhitzt, unter Aufblähen bei 280° (Kupferblock auf 270° vorerwärmt).

$C_4H_5O_5N_3S$ (207.2) Ber. C 23.19 H 2.43 N 20.28 S 15.47
Gef. C 23.52, 23.25 H 2.80, 2.78 N 19.80 S 15.74

Zur Schwefel-Bestimmung wurde die Säure mit sirupöser Phosphorsäure 90 Min. auf 200° erhitzt und die abgespaltene Schwefelsäure als Bariumsulfat gefällt. Erhitzen mit 5*n* HCl und selbst mit konz. Salpetersäure spaltet offenbar die Schwefelsäure teilweise als Monoamid ab, so daß zu niedrige Werte erhalten werden. Das Sulfaminsäure-uracil läßt sich durch Mineralsäuren schwer und teilweise offenbar unter Abspaltung von Aminosulfonsäure hydrolysieren. Nach kurzem Erhitzen mit sirupöser Phosphorsäure auf freier Flamme bis zum Beginn einer Braunfärbung und Gas-Entwicklung läßt sich als Hydrolyseprodukt 5-Amino-uracil isolieren. Nach 2stdg. Kochen mit 5*n* HCl war als Spaltstück jedoch nur Oxyuracil nachzuweisen (80% d.Th.). In konz. Schwefelsäure löst sich die Sulfaminsäure leicht und fällt unverändert bei vorsichtiger Zugabe von Wasser in besonders regelmäßig ausgebildeten Rauten wieder aus. Sie reduziert ammoniakalische Silber-Lösung nicht, wohl aber ammoniakalisches Phosphormolybdat unter Blaufärbung. Diazobenzolsulfonsäure in soda-alkalischer Lösung bewirkt keine Färbung.

Absorptions-Spektrum des 5-Sulfamino-uracils (VI)

Primäres Na-Salz von VI, 1×10^{-4} *m* in Wasser: λ der Maxima und Minima mit den zugehörigen log α -Werten, gemessen mit dem Beckman-Spektralphotometer DU: 210 (3.90), 220 (3.88), 227 (3.90), 265 (3.18), 310 (3.82). Rascher Abfall nach längeren Wellen hin.

Harnsäure aus 5-Sulfamino-uracil (VI)

0.1 Mol (26.7 g) feinkristallines, trockenes Sulfamino-uracil (VI) wird in einem Kolben mit 100 g Harnstoff gemischt und 30 Min. auf 190–200° erhitzt (Ölbad 200–210°). Die Sulfaminsäure löst sich alsbald nach dem Schmelzen des Harnstoffs; von etwa 160° an zersetzt sich der Harnstoff in bekannter Weise unter Ammoniak- und Kohlendioxyd-Entwicklung. Nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung von Ammoniumurat aus der gasenden Schmelze.

Wenn dem Kolben ein Ableitungsrohr aufgesetzt wird, so beobachtet man, daß zu Beginn der Reaktion sich in kleiner Menge ein orangerotes Sublimationsprodukt bildet, das dann von viel Ammoniumcarbonat und -carbaminat überdeckt wird. Im Sublimationsprodukt ist auch Ammoniumsulfid nachzuweisen, das Hauptprodukt aus dem Sulfaminrest der Ausgangssubstanz. In der Schmelze finden sich nach der Umsetzung nur sehr wenig Sulfat-Ionen.

Nach Abbruch des Erhitzens wird die Schmelze noch heiß mit 200 ccm Wasser versetzt und warm abgesaugt. Dadurch gelingt in einfachster Weise die Abtrennung der gebildeten Harnsäure als schwerlösliches, primäres Ammoniumsalz, von der aus dem Harnstoff mitentstandenen Cyanursäure. Der ockergelbe Niederschlag wird auf der Nutsche noch viermal mit wenig kochendem Wasser nachgewaschen; er wiegt dann 17–18 g.

Zur Gewinnung der Harnsäure wird das Ammoniumurat in 200 ccm Wasser aufgeschlämmt und in der Siedehitze durch Zugabe der eben erforderlichen Menge Natronlauge gelöst. Nach Entfärbung der schwach rotgelben Lösung mit Tierkohle wird die Harnsäure durch Salzsäure in der Hitze noch gelblich, jedoch schon einheitlich in gezackten Blättchen ausgefällt. 15–15.5 g, im Durchschnitt entsprechend 90% d.Theorie.

Nach einer zweiten Umfällung scheidet sich die Harnsäure in mikroskopischen, farblosen, rechteckigen Täfelchen ab, wie sie für die sehr reine Säure charakteristisch sind.

$C_5H_4O_3N_4$ (168.1) Ber. C 35.71 H 2.38 N 33.33 Gef. C 35.93 H 2.17 N 33.12

Die synthetische Harnsäure wurde durch die bekannten Reaktionen mit einem Kontroll-Präparat verglichen, außerdem zu Allantoin oxydiert⁶⁾ (erhalten 0.4 g aus 0.5 g), das ebenfalls in allen Eigenschaften mit einem Kontroll-Präparat übereinstimmte. Eine sichere Identifizierung ergab auch die Messung des UV-Absorptions-Spektrums (Beckman-Spektralphotometer DU).

Die Ausbeute an Harnsäure bleibt gleich, wenn die Schmelze in einer Atmosphäre aus reinem Stickstoff ausgeführt wird.

Erhitzt man statt des Sulfamino-uracils sein Natriumsalz mit Harnstoff, so ändert sich an den Erscheinungen im Verlauf des Versuches wenig; Harnsäure entsteht in gleicher Ausbeute.

5-Amino-uracil, mit Harnstoff in der oben beschriebenen Weise verschmolzen, bildet keine Spur von Harnsäure, sondern 5-Ureido-uracil. Dieser Stoff wurde in etwa 60-proz. Ausbeute in dünnen, viereckigen Plättchen rein isoliert (im Kupferblock ab 310° Trübung und Bildung eines Sublimationsproduktes). Das Ergebnis dieses Versuches ändert sich nicht, wenn der Schmelze etwas Ammoniumsulfat zugesetzt wird.

Weder Uramil noch Thionursäure bilden mit Harnstoff bei 200° Harnsäure. Es entsteht nur Pseudo-harnsäure, die auch als solche, mehrere Stunden mit Harnstoff erhitzt, den Imidazol-Ring nicht schließt⁷⁾.

Xanthin (VIII) aus 5-Sulfamino-uracil (VI)

0.1 Mol (20.7 g) 5-Sulfamino-uracil (VI) werden in einem Kolben mit 60 ccm Formamid auf 200° erhitzt (Ölbad 210°) und 40 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Bei 120° ist die Sulfaminsäure gelöst, von etwa 170° an beginnt die Zersetzung des Formamids. Mit den Dämpfen und Gasen entweicht auch Schwefelwasserstoff, als Produkt der Reduktion der Sulfamino-Gruppe. Nach vollendeter Umsetzung sind in der Reaktionsmischung höchstens 10% des Schwefels der Ausgangssubstanz als Sulfat-Ionen nachzuweisen.

Bald nach Erhitzung auf die Höchsttemperatur beginnt die Abscheidung von Xanthin aus dem Reaktionsgemisch. Bei Abbruch der Umsetzung ist etwa $\frac{1}{3}$ des Formamids zersetzt bzw. abdestilliert. Führt man die Verkochung unter reinem Stickstoff aus, so treten die braunen Zersetzungsprodukte des Formamids nicht auf. Die Xanthin-Bildung bleibt unverändert.

Nach 2–3stdg. Stehenlassen der erkalteten Mischung wird das abgeschiedene Xanthin abgesaugt und mit wenig heißem Wasser gewaschen. Die Nachfällung, die sich aus der Formamid-Mutterlauge nach längerer Zeit abscheidet, enthält nur sehr wenig Xanthin. Die Reinigung des hellbraunen Xanthin-Niederschlags (13–14 g) erfolgt durch Lösen in kochendem Wasser mit der eben zureichenden Menge Lauge, Behandlung mit Tierkohle und Fällung in der Hitze mit Essigsäure. Der Niederschlag ist schon einheitlich und besteht aus mikroskopischen, wetzsteinförmigen Kristallen. Erhalten 11–12 g, entsprechend 75–80% d. Theorie. Nach nochmaliger Umfällung ist das Xanthin (VIII) analysenrein und scheidet sich in farblosen Blättchen aus.

$C_5H_4O_2N_4$ (152.1) Ber. C 39.48 H 2.65 N 36.84 Gef. C 39.13 H 2.81 N 35.76

Das synthetische Xanthin zeigte die Farbreaktion nach P. Thomas⁸⁾ und unterschied sich von einem zum Vergleich herangezogenen Präparat in keiner Weise. Auch sein UV-Absorptions-Spektrum (Beckman-Spektralphotometer DU) stimmte überein.

Zur weiteren Identifizierung wurde das synthetische Produkt mit Diazomethan zu Coffein methyliert. Nach Reinigung durch Kristallisation aus Äthanol und Sublimation

⁶⁾ E. Fischer u. L. Ach, B. 28, 2475 [1895].

⁷⁾ E. Grimaux, Bull. Soc. chim. France [2] 31, 535 [1879].

⁸⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 11, 798 [1912].

i. Vak. schmolz die Trimethyl-Verbindung bei 232°. Misch-Schmp. mit Coffein (Merck) vom Schmp. 232° unverändert.

$C_8H_{10}O_2N_4$ (194.2) Ber. C 49.44 H 5.19 N 28.86 Gef. C 49.66 H 5.41 N 29.20

Xanthin entsteht in gleicher Menge, wenn statt des freien Sulfaminsäure-uracils sein wasserfreies Natriumsalz mit Formamid erhitzt wird. Die Erhitzung von Amino-uracil mit Formamid unter den oben geschilderten Bedingungen läßt keine Spur Xanthin entstehen, sondern nur 5-Formylamino-uracil¹⁾, das in guter Ausbeute isoliert und sicher identifiziert werden konnte (zu Büscheln vereinigte, lange Nadeln, ab 275° Bräunung, bei 315° Schmelzen unter Aufschäumen). Anwesenheit von Ammoniumsulfat im Reaktionsgemisch ändert nichts am Ergebnis.

8-Methyl-xanthin

4.15 g (0.02 Mol) 5-Sulfamino-uracil werden mit 20 g Acetamid 30 Min. auf 200° erhitzt. Nach Zugabe von Wasser zur noch warmen Schmelze scheidet sich das krist. Reaktionsprodukt aus (80% d.Th.). Durch Umfällung mit Ammoniak-Eisessig (Tierkohle) gewinnt man 2.6 g 8-Methyl-xanthin (75% d.Th.) in farblosen Prismen⁹⁾.

$C_8H_6O_2N_4$ (166.1) Ber. C 43.37 H 3.64 Gef. C 42.78 H 4.12

5-Diazo-barbitursäure (X)

8.3 g 5-Sulfamino-uracil (VI) (0.04 Mol) werden mit 7 ccm Wasser angefeuchtet und nach Zugabe eines Körnchens Natriumnitrit (zur Einleitung der Reaktion) vorsichtig und unter Rühren und Kühlung mit insgesamt 6 ccm Salpetersäure (d 1.40; 67 Gew.-%) versetzt. Oxydation und Nitrosierung setzen unter starker Erwärmung und Entwicklung einer geringen Menge von Stickoxyden ein; am Ende der schnellen Reaktion ist die Säure vollständig in das Diazoanhydrid verwandelt. Man versetzt mit 8 ccm Wasser, kühlt mit Eis, saugt das kristalline Reaktionsprodukt ab und wäscht es mit wenig Wasser nach. Erhalten 5.0–5.4 g Diazobarbitursäure (80–85% d.Th.). Als Nebenprodukt entsteht Alloxan.

Durch Umkristallisation aus Wasser (Tierkohle) erhält man die Diazo-Verbindung in farblosen, stark lichtbrechenden, sechseckigen Plättchen, die häufig zu Rosetten verwachsen sind. Bei langsamer Ausscheidung können sie mehrere mm groß werden. Sie sind frei von Kristallwasser. Die wäfr. Lösung reagiert neutral und enthält bei 20° etwa 4 mg/ccm. Die Verbindung ist auch in Äthanol und Aceton merklich löslich.

$C_4H_2O_3N_4$ (154.1) Ber. C 31.18 H 1.65 N 36.36

Gef. C 31.58, 31.68 H 1.59, 1.46 N 36.62, 36.55

Kryoskopische Bestimmungen in wäfr. Lösung ergaben das einfache Molekulargewicht (gef. im Mittel 145).

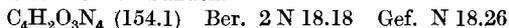
Absorptions-Spektrum (in wäfr. $1.5 \times 10^{-4} m$ -Lösung, gemessen mit dem Beckman-Spektralphotometer DU; λ der Maxima und Minima mit den dazugehörigen log x-Werten): 208 (4.28), 227 (3.68), 263 (4.15). Steiler Abfall nach längeren Wellen.

Bei schnellem Erhitzen der Diazobarbitursäure im Kupferblock erfolgt bei etwa 255° ein Bersten der Kristalle und erst von 270° an ein Schmelzen unter starker Gas-Entwicklung und Zersetzung. Erhitzen über freier Flamme bewirkt Verpuffung.

In Natriumcarbonat- und Alkalihydroxyd-Lösungen löst sich die Säure leicht und scheidet sich nach Neutralisation unverändert wieder aus. Bei längerem Stehen werden jedoch diese Lösungen gelb. Daraus abgeschiedene Säure ist ebenfalls leuchtend gelb, läßt sich jedoch durch Tierkohle wieder entfärben. Auch Mineralsäuren zersetzen Diazobarbitursäure nicht. Selbst kurzes Aufkochen in konz. Salpetersäure ist ohne Wirkung. Diazobarbitursäure entsteht daher in sehr guter Ausbeute, auch wenn die Umsetzung der Sulfaminsäure mit viel Salpetersäure ausgeführt wird. Da die Verbindung jedoch in konz. Salpetersäure sehr leicht löslich ist, muß diese i. Vak. abdestilliert werden. Aus 8.3 g Sulfamino-uracil in 40 ccm Salpetersäure (d 1.40), kurz erhitzt bis zum Eintreten der Reaktion und Lösung, dann i. Vak. eingedampft, wurden 5.6 g Diazobarbitursäure erhalten (90% d.Th.).

⁹⁾ Erdl. Teerfarb.-Fabrikat. 6, 1183 [1900–1902].

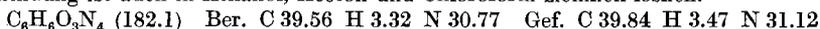
Bei vorsichtigem Erhitzen der Diazobarbitursäure in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre wird nur der Diazo-Stickstoff entbunden.



In soda-alkalischer Lösung kuppelt die Diazo-Säure mit α -Naphthol bei Raumtemperatur sehr langsam, schneller beim Erwärmen, unter Bildung eines tief rotviolettten Niederschlags.

Die Reduktion der Diazobarbitursäure führt je nach den Bedingungen zu verschiedenen Produkten, die hier nicht näher beschrieben werden sollen. Durch Erwärmen mit überschüss. Dithionit in ätzalkal. Lösung entsteht Uramil, das durch Vergleich mit einem Kontroll-Präparat und verschiedene Reaktionen, unter anderem durch Überführung in die charakteristische Pseudoharnsäure mittels Kaliumcyanat, identifiziert wurde.

Mit Dimethylsulfat läßt sich Diazobarbitursäure (in sodaalkal. Lösung, vorsichtige Zugabe von Lauge) glatt in 1.3-Dimethyl-5-diazo-barbitursäure verwandeln, die aus Wasser in derben, stark lichtbrechenden, farblosen Prismen vom Schmp. 165° kristallisiert. Zersetzung unter Stickstoff-Abspaltung tritt erst über 210° ein. Die methylierte Verbindung ist auch in Äthanol, Aceton und Chloroform ziemlich löslich.



124. Walter Aumüller*), Leopold Horner*), Josef Kimmig*) und Johannes Meyer-Rohn: Neue Derivate der *p*-Amino-salicylsäure (PAS) mit tuberkulostatischer Wirkung

(Unter experimenteller Mitarbeit von Ernst Junghanns und Heinz Pohl)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main, den Farbwerken Hoechst, vorm. Meister Lucius & Brüning, und der Universitäts-hautklinik Hamburg]

(Eingegangen am 17. März 1952)

Es werden die Synthese einer Reihe von Thioharnstoffen der Salicylsäure und einiger Salicylsäureester sowie deren bakteriologische und klinische Eigenschaften mitgeteilt. Einige in 4-Stellung substituierte Aryl-thioharnstoffe der Salicylsäure sind in vitro der PAS an Wirksamkeit leicht überlegen. Im klinischen Versuch erzeugen sie einen günstigeren relativen Blutspiegel als PAS. Derivate der 4-Hydrazino-salicylsäure besitzen praktisch keine tuberkulostatische Wirksamkeit mehr.

Im Rahmen einer Untersuchung über thyreostatisch wirksame Substanzen¹⁾ wurden auch Thioharnstoffe der PAS dargestellt. Es lag nahe, diese Verbindungen auch auf ihre tuberkulostatische Wirkung zu untersuchen. Es zeigte sich, daß die Einführung der Thiocarbamid-Gruppe $-\text{CS}\cdot\text{NR}'\text{R}''$ in die PAS die tuberkulostatische Wirkung in vitro in Abhängigkeit von der Natur der Substituenten R' und R'' verstärken, aber auch schwächen kann.

Zu einer intensiveren Bearbeitung der Thioharnstoffe der PAS veranlaßte uns die gute Verträglichkeit bei der Maus und zunächst auch beim Menschen sowie der Eindruck einer günstigen Beeinflussung der Hauttuberkulose. Hinzu kam, daß die neuen Thioharnstoffe im Gegensatz zur PAS gegen Sauerstoff und Licht wesentlich beständiger waren. Unser Interesse an dieser Verbindungsklasse wurde noch vermehrt, als uns im Jahre 1949 die umfangreiche Zusammenfassung von R. Hirt und H. Hurni²⁾ über 116 der verschiedensten Derivate der PAS zugänglich wurde. Überraschenderweise fehlten

*) Unserem Lehrer, Herrn Geheimrat H. Wieland, in Verehrung zum 75. Geburtstag gewidmet. 1) Erscheint demnächst. 2) Helv. chim. Acta **32**, 378 [1949].