



Emil Fischer, Georg Roeder

Synthese des Thymins und anderer Uracile

In:

Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. –
Berlin: Verlag der Königlich Akademie der Wissenschaften (in Commission bei Georg
Reimer)

Jahrgang 1901 : Erster Halbband (Januar bis Juni)

S. 268-276

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-40523](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-40523)

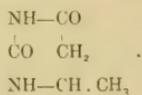


Synthese des Thymins und anderer Uracile.

VON EMIL FISCHER und Dr. GEORG ROEDER.

Während das von BEHREND entdeckte Methyluracil aus Acetessigester und Harnstoff sehr leicht bereitet werden kann, fehlt es bisher an einer allgemeinen Methode zur Darstellung von Uracilkörpern, und auch die Grundsubstanz, das Uracil selbst, ist synthetisch noch nicht dargestellt. Dagegen kennt man das Dihydrouracil. Dasselbe wurde zuerst von WEIDEL und ROTHNER¹ einerseits aus dem Succinamid durch Brom und Alkali nach dem allgemeinen HOEMANN'schen Verfahren und andererseits durch Schmelzen von β -Aminopropionsäure mit Harnstoff gewonnen, aber unter dem nicht ganz glücklich gewählten Namen β -Laetylharnstoff beschrieben. Denselben Körper hat kürzlich J. TAFEL² durch elektrolytische Reduction der Barbitursäure erhalten.

Veranlasst durch das systematische Studium der β -Aminosäuren haben wir zwei neue Bildungsweisen solcher Hydrouracile gefunden. Die eine beruht auf der Wechselwirkung zwischen Kaliumcyanat und den Salzen der β -Aminosäureester. So giebt der Ester der β -Aminobuttersäure das bisher unbekannte Methylhydrouracil

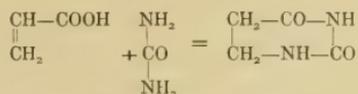


welches dem BEHREND'schen Methyluracil entspricht. Als Zwischenproduct bildet sich dabei wahrscheinlich ein Harnstoffester, der aber äusserst leicht die Elemente des Alkohols verliert. Diese Synthese ist für die Lösung von Structurfragen manehmal zu gebrauchen, hat aber als Darstellungsmethode bei den einfachen Körpern keine praktische Bedeutung, da sie in Bezug auf Ausbeute dem directen Verfahren von WEIDEL und ROTHNER, welches nach unseren Beobachtungen auch bei der β -Aminobuttersäure zu demselben Hydrouracil führt, nicht überlegen ist.

¹ Monatsh. f. Ch. 17, 172 (1896).

² Ber. d. D. chem. Ges. 33, 3385 und 34, 144 (1901).

Anders steht es mit der zweiten von uns gefundenen Methode, welche darin besteht, die ungesättigte Säure selbst mit Harnstoff zu erhitzen, z. B.:



Akrylsäure. Harnstoff. Dihydrouracil.

Sie giebt ungefähr dieselbe Ausbeute wie die anderen Verfahren und macht die unbequeme Darstellung der Aminosäuren überflüssig. Wir haben sie bisher in drei Fällen, bei der Crotonsäure, Methakrylsäure und Akrylsäure geprüft. Letztere giebt das Hydrouracil, die beiden anderen liefern zwei isomere Methyl-derivate. Wir glauben, dass die Reaction auch bei vielen anderen ungesättigten Säuren anwendbar ist.

Die Hydrouracile würden nur ein untergeordnetes Interesse beanspruchen können, wenn es uns nicht gelungen wäre, sie in Uracile umzuwandeln. Dass die gewöhnlichen Oxydationsmittel in diesem Falle versagen, hat schon TAFEL¹ erfahren. Aber sehr leicht gelangten wir mit Hilfe der Bromverbindungen zum Ziele. Erhitzt man die Hydrouracile nämlich mit der berechneten Menge Brom in Eisessiglösung auf 100°, so gehen sie in die schön krystallisirenden Monobrom-derivate über. Diese lösen sich schon in kalten verdünnten Alkalien unter Verlust von Bromwasserstoff, und beim Ansäuern scheiden sich die Uracile krystallinisch ab. Wir haben die Reaction in zwei Fällen durchgeführt. Aus dem Methylhydrouracil, welches mit Crotonsäure dargestellt war, entstand das alte Methyluracil von BEHREND. Das isomere Product aus Methakrylsäure war ein Methyluracil, welches als identisch mit dem von KOSSEL und NEUMANN unter den Spaltungsproducten der Nucleinsäure aufgefundenen Thymin² erkannt wurde.

Diese Beobachtung bestätigt einerseits die Ansicht von KOSSEL und STEUDEL³ über die Constitution des Thymins, andererseits wird durch die Synthese die interessante Base leichter zugänglich.

Beim Dihydrouracil selbst gelingt die Darstellung der Bromverbindung ebenfalls sehr leicht. Ihre Verwandlung in Uracil, welche wir wegen Mangel an Material noch nicht ausgeführt haben, wird voraussichtlich auch keine Schwierigkeiten bieten und es ist kaum zu bezweifeln, dass man auf dem Wege zu dem von ASCOLI kürzlich aus Hefennuclein dargestellten Körper gelangen kann, der die Merkmale

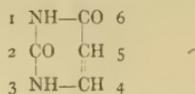
¹ A. n. O.

² Ber. d. D. chem. Ges. 26, 2753 (1893).

³ Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 303; 30, 539 und Chem. Centralblatt 1901, I 443.

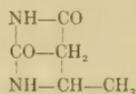
des freien Uracils trägt. Wir hoffen den Versuch bald ausführen zu können.

Durch die neue Darstellungsweise dürfte sich die Zahl der Uracile und Hydrouracile rasch vermehren, und für ihre Unterscheidung wird dann die bisher gebrauchte Bezeichnung mit α und β nicht mehr ausreichen. Es erscheint daher zweckmässig, die den Ring bildenden Atome mit den Zahlen 1–6 zu bezeichnen, wie es in der Puringruppe schon gebräuchlich geworden ist. Wir schliessen uns deshalb dem Vorschlag an, welcher in der grossen Monographie über die sechsgliedrigen heterocyclischen Systeme von BRÜHL, HJELT und ASCHAN S. 824 schon gemacht ist, im Uracil wie im Purin nach folgendem Schema zu zählen:



Selbstverständlich halten wir es für richtig, die gleiche Bezeichnungsweise bei den Pyrimidinen anzuwenden, die durch die neueren Versuche von GABRIEL mit den Uracilen verknüpft worden sind, und welche in oben erwähntem Lehrbuch auch schon in diesem Sinne behandelt wurden.

4-Methyldihydrouracil.



Wie erwähnt, haben wir diese Verbindung auf drei verschiedenen Wegen erhalten, aus dem Ester der β -Aminobuttersäure durch Anlagern von Cyansäure, aus der β -Aminosäure selbst durch Schmelzen mit Harnstoff und aus der Crotonsäure durch die gleiche Operation. Für die praktische Darstellung ist das letzte Verfahren am meisten zu empfehlen.

40^{gr} Crotonsäure werden mit 30^{gr} Harnstoff im Ölbad eine Stunde lang auf 210–220° erhitzt. Es entsteht zuerst eine homogene gelbe Flüssigkeit, welche gegen 200° so stürmisch Gase entwickelt, dass es nöthig ist, das Gefäss aus dem Bade zu entfernen, bis die Reaction schwächer geworden ist. Das Product ist nach dem Erkalten eine feste gelbe Masse; sie wird fein gepulvert und in etwa 400^{cem} siedendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Methyldihydrouracil in glänzenden Blättchen ab. Die Ausbeute betrug 14–15^{gr} oder ungefähr 25 Procent der Theorie. Das Product ist für die meisten Zwecke rein genug. Für die Analyse wurde es nochmals aus Alkohol

umkrystallisirt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und bei 100° getrocknet.

0.572005 gaben 0.571131 H₂O und 0.573440 CO₂.

Gefunden	Berechnet für C ₅ H ₈ N ₂ O ₂
H 6.27 Procent	H 6.25 Procent
C 46.79 »	C 46.88 »

Die Verbindung sintert im Capillarrohr gegen 216° und schmilzt bei 219–220° (corr.). Sie löst sich in etwas weniger als der 4fachen Menge kochendem Wasser. In der Kälte ist sie viel schwerer löslich und fällt deshalb beim Abkühlen sofort in feinen glänzenden Blättchen. Von siedendem Alkohol verlangt sie ungefähr 22 Gewichtstheile.

In Benzol und Aether ist sie sehr viel schwerer löslich.

Bei dem zweiten Verfahren, Methylidihydrouracil aus β-Aminobuttersäure und Harnstoff zu bereiten, welches der Vorschrift von WEIDEL und ROTHNER bei der β-Aminopropionsäure nachgebildet ist, haben wir ebenfalls moleculare Mengen der beiden Componenten eine Stunde auf 210–220° erhitzt. Die Erscheinungen sind ungefähr dieselben, wie sie zuvor beschrieben wurden, nur ist unter den entweichenden Gasen eine grössere Menge von Ammoniak. Auch die Ausbeute ist ungefähr dieselbe. Das Product hatte nicht allein gleiches Aussehen und gleichen Schmelzpunkt, sondern auch dieselbe Zusammensetzung.

0.571939 gaben 0.571107 H₂O und 0.573338 CO₂.

Gefunden	Berechnet für C ₅ H ₈ N ₂ O ₂
H 6.34 Procent	6.25 Procent
C 46.95 »	46.88 »

Bei dem dritten Verfahren diente der bisher unbekannte

β-Aminobuttersäureaethyl ester

als Ausgangsmaterial.

Zur Bereitung desselben wurden 40^{gr} β-Aminobuttersäure, welche nach der Vorschrift von ENGEL¹ aus Crotonsäure und Ammoniak dargestellt war², in 200^{cm} absolutem Alkohol gelöst und mit gasförmiger

¹ Bull. soc. chim. Paris 50, 103.

² Die Kenntniss dieser Säure ist bisher recht lückenhaft geblieben, wahrscheinlich deshalb, weil sie ausserordentlich leicht löslich ist und nur sehr langsam krystallisirt. Selbst über ihre Structur konnte man noch zweifelhaft sein, da ENGEL nur aus der Verschiedenheit von der α-Verbindung die β-Stellung der Aminogruppe gefolgert hat. Durch die Verwandlung des Esters in das 4-Methylidihydrouracil wird diese Frage allerdings im Sinne der ENGEL'schen Ansicht entschieden. Aber um die Säure leichter kenntlich zu machen und ihre Auffindung zu erleichtern, schien es uns nöthig, einige

Salzsäure gesättigt, zuletzt 10 Minuten gekocht und dann der Ester in der früher mehrfach beschriebenen Weise¹ isolirt. Derselbe ist eine farblose ammoniakalisch riechende Flüssigkeit, welche unter 12^{mm}5 Druck bei 59–60° siedet und sich mit Wasser, Alkohol, Aether und Ligroin in jedem Verhältniss mischt.

0^{gr}1246 gaben 0^{gr}1140 H₂O und 0^{gr}2495 CO₂,
0^{gr}1635 „ bei 19° und 761^{mm}5 15^{ccm} Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für C ₆ H ₁₃ NO ₂
C 54.61 Procent	C 54.96 Procent
H 10.17 „	H 9.92 „
N 10.61 „	N 10.69 „

Um den Ester in das Methyl-dihydrouracil zu verwandeln, wurden 2^{gr}6 in 10^{ccm} Normalschwefelsäure gelöst, und in der Kälte eine Lösung von 1^{gr}6 Kaliumcyanat in 10^{ccm} Wasser hinzugefügt. Als die Flüssigkeit nach zweistündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur auf dem Wasserbad eingedampft wurde, schied sich ein Theil des Methyl-dihydrouracils schon während des Einengens in schönen Blättchen ab, der Rest wurde der zum Syrup concentrirten Flüssigkeit durch Alkohol entzogen. Schmelzpunkt, Löslichkeit, Krystallform und Zusammensetzung stimmen mit den auf anderen Wegen erhaltenen Producten überein.

schwer lösliche und gut krystallisirende Derivate zu bereiten. Wir haben dafür die Benzoyl- und die Phenylcyanatverbindung gewählt.

Die erste wurde genau so dargestellt, wie die Benzoyl-*a*-Aminobuttersäure.² Sie krystallisirt aus heissem Wasser in schönen Nadeln, welche bei 155° (corr.) schmelzen.

0^{gr}1947 gaben bei 20° und 762^{mm}5 11^{ccm}4 Stickstoff.

Gefunden	Berechnet für C ₁₁ H ₁₃ NO ₃
N 6.75 Procent	N 6.76 Procent.

Die Ausbeute lässt zu wünschen übrig, weil die Trennung der Benzoylverbindung von der Benzoesäure Verluste verursacht.

Für die Erkennung der Aminosäure ist deshalb die

Phenylcyanatverbindung

vorzuziehen.

Dieselbe wird auch in der gleichen Weise wie das entsprechende Derivat der *a*-Aminosäure³ dargestellt. Aus der 50fachen Menge heissem Wasser krystallisirt die Substanz beim langsamen Abkühlen in schönen prismatischen Nadeln, welche gegen 148° unter Aufschäumen zu einer farblosen Flüssigkeit schmelzen. In heisser 25procentiger Salzsäure lösen sie sich ziemlich leicht und beim Abdampfen bleibt ein neues Product zurück, welches gegen 200° schmilzt und wahrscheinlich ein Methylphenyl-dihydrouracil ist.

¹ Ber. d. D. chem. Ges. 34, 443 (1901).

² Ber. d. D. chem. Ges. 33, 2388 (1900).

³ MOUNEYRAT, Ber. d. D. chem. Ges. 33, 2395.

0^{gr}2067 gaben 0^{gr}1179 H₂O und 0^{gr}3540 CO₂,

0^{gr}1790 gaben bei 16° und 752^{mm} 33^{gr}6 N.

	Gefunden		Berechnet
H	6.34 Procent	H	6.25 Procent
C	46.71 "	C	46.88 "
N	21.73 "	N	21.87 "

Verwandlung des 4-Methyldihydrouracils in 4-Methyluracil.

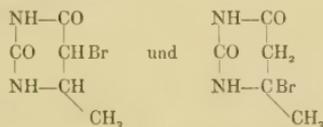
Zur Bereitung des Bromderivates löst man das Methyldihydrouracil in der vierfachen Menge heissem Eisessig, fügt die für ein Molekül berechnete Menge Brom hinzu und erhitzt im geschlossenen Rohr eine Stunde auf 100°. Die Lösung wird dabei hellgelb und scheidet schon in der Wärme Krystalle des Bromkörpers aus. Um denselben vollständig zu gewinnen, verdampft man die essigsäure Lösung auf dem Wasserbad und wäscht den Rückstand mit kaltem Wasser. Die Ausbeute beträgt ungefähr 88 Procent der Theorie. Zur Reinigung wurde das Product aus etwa 25 Theilen heissem Alkohol umkrystallisirt und für die Analyse bei 100° getrocknet.

0^{gr}2028 gaben 0^{gr}0641 H₂O und 0^{gr}2156 CO₂,

0^{gr}1907 gaben 0^{gr}1735 AgBr.

	Gefunden		Berechnet für C ₅ H ₇ O ₂ N ₂ Br
H	3.51 Procent	H	3.38 Procent
C	28.99 "	C	28.98 "
Br	38.72 "	Br	38.65 "

Das 4-Methylhydrobromuracil, für welches die Wahl zwischen folgenden beiden Formeln bleibt,



krystallisirt aus Alkohol in farblosen Nadeln, welche beim raschen Erhitzen von 315–320° unter Dunkelfärbung und Abspaltung von Bromwasserstoff schmelzen. In kaltem Wasser ist es so gut wie unlöslich, in der Siedehitze wird es davon in erheblicher Menge aufgenommen und lässt sich daher auch aus Wasser umkrystallisiren. In kaltem verdünnten Alkali löst sich der Bromkörper sofort und wird dadurch unter Abspaltung von Bromwasserstoff in das 4-Methyluracil verwandelt. Wie glatt die Reaction verläuft, zeigt folgender Versuch.

1^{gr}7 Bromverbindung wurden mit 10^{cem} einer 15 procentigen Natronlauge bei Zimmertemperatur übergossen, wobei sie unter schwacher

Erwärmung in Lösung geht. Höhere Temperatur ist zu vermeiden. Als die Flüssigkeit nach $\frac{1}{4}$ stündigem Stehen mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert wurde, fielen 0^{gr}6 Methyluracil aus, welches völlig bromfrei war. Die Mutterlauge gab noch 0^{gr}2 desselben Productes, so dass die Ausbeute etwa 80 Procent der Theorie betrug.

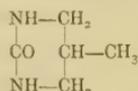
Aus heissem Alkohol umkrystallisirt, bildet das Präparat oft sternförmig vereinigte Nadelchen, welche für die Analyse bei 100° getrocknet wurden.

0^{gr}1890 gaben 0^{gr}0821 H₂O und 0^{gr}3281 CO₂.

	Gefunden	Berechnet für C ₅ H ₆ O ₂ N ₂
H	4.83 Procent	H 4.76 Procent
C	47.34 »	C 47.62 »

Der Vergleich mit einem Methyluracil, welches aus Acetessigester dargestellt war, und welches wir Hrn. Prof. GABRIEL verdanken, ergab völlige Übereinstimmung in Aussehen, Löslichkeit und Schmelzpunkt. Letzterer, welcher noch unbekannt war, wurde von uns gegen 320° gefunden, wobei aber Gasentwicklung stattfindet.

5-Methylhydrouracil (Hydrothymin).



Für die Bereitung der Verbindung aus Harnstoff und Methakrylsäure gelten dieselben Bedingungen wie für das Isomere. Auch die Ausbeute ist ungefähr die gleiche. Ein kleiner Unterschied zeigte sich darin, dass während der Schmelze ein reichliches Sublimat von Ammoniumcarbamat entstand.

Das Product wurde erst aus siedendem Alkohol, dann aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle umkrystallisirt und für die Analyse bei 100° getrocknet.

0^{gr}1928 gaben 0^{gr}1105 H₂O und 0^{gr}3325 CO₂.

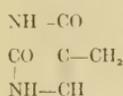
	Gefunden	Berechnet für C ₅ H ₈ O ₂ N ₂
H	6.36 Procent	H 6.25 Procent
C	47.03 »	C 46.88 »

Die Substanz krystallisirt aus Wasser und Alkohol in mikroskopisch kleinen wetzsteinartigen Formen. Sie ist in kaltem Wasser schwer, leicht in heissem löslich. Von Alkohol wird sie etwas schwerer aufgenommen. Schmelzpunkt 264–265° (corr.).

Bromirung des 5-Methylhydrouracils.

Die Bromirung geht auch hier am besten in eisessigsaurer Lösung bei Anwendung molecularer Mengen von Statten. Dem entsprechend wurden 4^{gr} Hydrothymin in 16^{gr} Eisessig gelöst, 5^{gr}6 Brom zugegeben und im geschlossenen Rohr zwei Stunden auf 100° erhitzt. Das Brom war dann fast verschwunden: die Lösung schied aber erst Krystalle ab, nachdem sie mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und gekühlt war. Die Menge des ausgefällten Bromkörpers betrug 4^{gr}. Die Mutterlauge gab beim Verdampfen auf dem Wasserbade und Anrühren mit Wasser noch 1^{gr}. Zur Analyse wurde das Product einmal aus Wasser und einmal aus Alkohol umkrystallisirt, lieferte jedoch keine stimmen- den Zahlen. Die erheblich geringere Menge Brom, welche gefunden wurde, zeigte, dass ein Theil des Broms wahrscheinlich schon während der Bereitung in der heissen eisessigsaurer Lösung abgespalten war. Auf die Isolirung des reinen Bromkörpers haben wir verzichtet.

Thymin (5-Methyluracil).



Die Behandlung des zuvor erwähnten Bromderivates, welches als Rohproduct benutzt werden kann, mit Alkali wurde ebenso wie bei der isomeren Verbindung ausgeführt und gab auch ungefähr die gleiche Ausbeute. Das Product war identisch mit dem Thymin. Für den Vergleich stand uns ein Originalpräparat der HH. KOSSEL und NEUMANN zur Verfügung; wir haben keinen Unterschied zwischen dem natürlichen und dem synthetischen Producte finden können. Ein Schmelzpunkt ist bisher für das Thymin nicht bekannt. Wir haben gefunden, dass das ganz reine Präparat bei raschem Erhitzen gegen 318° sintert und bis 321° schmilzt, wobei es Gas entwickelt, aber sich nur wenig färbt. Auch hier verhielt sich das synthetische Product genau wie das natürliche, nachdem es sorgfältig gereinigt war.

Für die Analyse war das künstliche Präparat bei 100° getrocknet.

0^{gr}1882 gaben 0^{gr}0824 H₂O und 0^{gr}3294 CO₂
 0^{gr}1588 gaben bei 16° und 759^{mm} 30^{ccm}4 N.

Gefunden	Berechnet für C ₅ H ₆ O ₂ N ₂
C 47.73 Procent	C 47.62 Procent
H 4.86 »	H 4.76 »
N 22.37 »	N 22.22 »

Bei Anwendung von 25^{gr} Methakrylsäure betrug die Ausbeute an Thymin ungefähr 4^{gr} oder 10 Procent der Theorie. Um die gleiche Menge Thymin aus Nucleinsäure herzustellen, sind nach dem verbesserten Verfahren von A. NEUMANN etwa 6^{kg} Kalbsthymus erforderlich. Für den Chemiker dürfte deshalb die Synthese als Darstellungsmethode des Thymins bequemer sein, während der Physiolog wahrscheinlich die ältere Methode vorziehen wird, solange die Methakrylsäure nicht leichter zu haben ist.

Dihydrouracil.

5^{gr} Akrylsäure wurden mit 4^{gr} 5 Harnstoff 1 Stunde auf 210–220° erhitzt. Die Erscheinungen waren die gleichen wie bei der Darstellung des 4-Methylderivates. Zur Isolirung des Productes wurde die Schmelze in Wasser gelöst und auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, nach starkem Abkühlen filtrirt, einmal aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle und ein zweites Mal aus Alkohol umkrystallisirt. Die Ausbeute an reinem Präparat betrug 1^{gr}. Dasselbe entsprach in Bezug auf Schmelzpunkt (275°) und Form der Krystalle ganz den Angaben von TAFEL. Die von WEIDEL und RORTNER beschriebenen Nadeln haben wir nicht beobachtet, und da ein Präparat, welches nach ihrem Verfahren dargestellt war, auch in viereckigen Blättchen krystallisirte, so muss jene Angabe wohl auf einem Irrthum beruhen.

0^{gr}1900 gaben 0^{gr}0926 H₂O und 0^{gr}2942 CO₂.

	Gefunden	Berechnet für C ₄ H ₆ O ₂ N ₂
H	5.42 Procent	H 5.26 Procent
C	42.23 "	C 42.10 "

Erhitzt man 1^{gr} Hydrouracil, welches in 4^{gr} Eisessig gelöst ist, mit 1^{gr} 4 Brom im geschlossenen Rohr auf 100°, so ist das Halogen nach 1½ Stunden verschwunden und die Lösung hellgelb geworden. Beim Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser, Abkühlen und Reiben der Gefässwandung beginnt bald die Krystallisation des Bromkörpers, von dem nach ¼ Stunde 0^{gr}9 als rein weisse krystallinische Masse abgeschieden waren. Die Mutterlauge gab beim Eindampfen noch 0^{gr}5 eines schwach gefärbten Productes.