

176. Walter Bock: Über die Barbitursäure (II. Mitteilung).

[Aus d. Laborat. d. Köln-Röttweil-A.-G., Premnitz.]

(Eingegangen am 26. Februar 1923.)

Es wurde bereits mitgeteilt, daß die Einwirkung von Brom auf Barbitursäure¹⁾ zunächst zu 5-Brom-barbitursäure führt, die dann durch weitere Brotaufnahme in 5,5-Dibrom-barbitursäure übergeht.

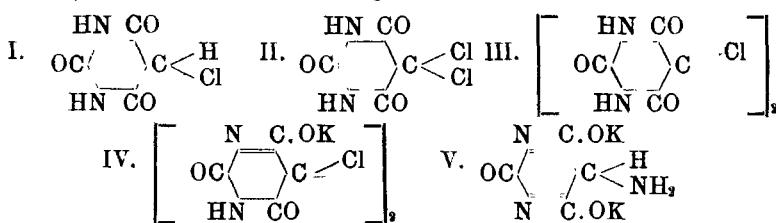
Die analoge Chlorierung der Barbitursäure führt ohne Schwierigkeiten je nach der Menge des zur Einwirkung gebrachten Chlors zu 5-Chlor-barbitursäure (I) bzw. 5,5-Dichlor-barbitursäure (II).

H. Biltz und T. Hamburger²⁾ erhielten 5-Chlor-barbitursäure aus dem Ammoniumsalz der 5-Brom-barbitursäure durch Salzsäure. Ich konnte feststellen, daß auch die freie 5-Brom-barbitursäure durch Salzsäure sehr leicht und vollständig in 5-Chlor-barbitursäure übergeführt wird. Der umgekehrte Weg, die gebromte Säure durch Bromwasserstoffsäure aus der gechlorten Säure zu gewinnen, führt sehr bald zur Zersetzung der vielleicht zuerst gebildeten 5-Brom-barbitursäure, die — wie dies in der ersten Mitteilung³⁾ bereits berichtet wurde — sich in bromwasserstoffsaurer Lösung leicht zersetzt. 5-Chlor-barbitursäure übertrifft 5-Brom-barbitursäure an Beständigkeit in siedender wäßriger Lösung bei weitem, so daß unerwünschte, sekundäre Zersetzung der gechlorten Säure durch Wasser nicht leicht zu befürchten sind.

Im Anschluß daran, habe ich auch die mit 5-Chlor-barbitursäure verwandte und von Baeyer⁴⁾ zuerst dargestellte 5,5'-Dichlor-hydurilsäure (Dichlor-di-barbitursäure, III) in ihrem Verhalten gegen kochendes Wasser untersucht und beobachtet, daß letztere dadurch leicht hydrolytisch gespalten wird, wobei 5-Chlor-barbitursäure gefaßt und Alloxan nachgewiesen werden konnte. Die Zersetzung erfolgt wohl entsprechend der Gleichung:



5,5'-Dichlor-hydurilsäure ist nach Baeyer eine starke, zweibasische Säure. Da die Wasserstoffatome in den Stellungen 5,5' durch Chlor ersetzt sind, so nahmen H. Biltz und T. Hamburger⁵⁾ an, daß in dieser Säure Immin-Wasserstoff durch Metall ersetzt ist. Ich stellte das Diammoniumsalz der Säure dar, das in krystallwasserhaltigem Zustande farblos, wasserfrei jedoch dunkelrot gefärbt ist. Das neutrale Kaliumsalz ist farblos, krystallisiert jedoch mit 2 Mol. Wasser, das nach Baeyer bis zur Zersetzung festgehalten wird. Für eine Salzformel IV mit zwei chromophoren Gruppen (N:C) müßte man Färbung erwarten, wie dies auch beim wasser-

¹⁾ B. 55, 3400 [1922].²⁾ B. 49, 637 [1916].³⁾ B. 55, 3404 [1922].⁴⁾ A. 127, 26 [1863].⁵⁾ B. 49, 657 [1916].

freien Ammoniumsalz beobachtet wurde. Ein analoger Fall liegt beim Dikaliumsalz des Uramils vor, das — wie Piloty⁶⁾ feststellte — im wasserhaltigen Zustande gelblich, ohne Wasser aber blaurot gefärbt ist, und dem H. Biltz⁷⁾ aus hier nicht nochmals zu erörternden Gründen die Strukturformel V zuschreibt.

Aus der Tatsache, daß die wasserhaltigen Salze dieser Stoffe farblos oder ganz schwach gefärbt sind, die wasserfreien jedoch eine intensive Färbung zeigen, kann man schließen, daß es sich in diesen Fällen nicht um Krystallwasser, sondern um Konstitutionswasser handelt, das vielleicht an die Doppelbindung angelagert ist und dadurch eine Farberscheinung nicht zustande kommt. Das Wasser wird in allen Fällen mehr oder weniger hartnäckig festgehalten; gelingt es, dasselbe zu vertreiben, so stellen sich die Bindungen (N:C) und damit auch intensive Färbung ein. Der Vorgang wäre zu formulieren:



Die Auffassung könnte wohl eine geeignete Erklärung dieser Erscheinungen bieten.

A. v. Baeyer⁸⁾ erhielt durch längere Einwirkung von Brom auf 5.5-Dibrom-barbitursäure den Tribromacetyl-harnstoff und formuliert diese Reaktion:



Es war von Interesse, ob 5.5-Dichlor-barbitursäure bei der Einwirkung von Chlor analog zum Trichloracetyl-harnstoff führen würde. Ich konnte feststellen, daß die Reaktion im wesentlichen tatsächlich so verläuft. Neben Trichloracetyl-harnstoff wurde als Nebenprodukt 5.5'-Dichlor-hydurilsäure erhalten, ein Beweis, daß der Vorgang doch recht verwickelt verläuft; denn 5.5'-Dichlor-hydurilsäure ist 5.5-Dichlor-barbitursäure gegenüber ein Reduktionsprodukt, das hier durch ein Oxydationsmittel erhalten wird.

Zum Schluß wurde noch die Einwirkung von Brom-Alkalilauge auf Barbitursäure untersucht. Unter Einhaltung gewisser Versuchsbedingungen wurde in glatter Reaktion Tribromacetyl-harnstoff erhalten. Es wurde festgestellt, daß die Umsetzung über das Kaliumsalz der 5-Brom-barbitursäure geht, das in der alkalischen Bromierungs-lauge vorgefunden wurde. Bei weiterem Bromzusatz trat mit dem Sauerwerden der Lösung Kohlensäure-Entwicklung und Bildung von Tribromacetyl-harnstoff ein. Die letzte Phase der Reaktion kann durch die Gleichung wiedergegeben werden:



Wie bereits erwähnt, wird Tribromacetyl-harnstoff auch aus 5.5-Dibrom-barbitursäure und Brom erhalten; doch wurde eine intermediäre Bildung von 5.5-Dibrom-barbitursäure auch in saurer Lösung nicht beobachtet. Ich überzeugte mich außerdem davon, das 5-Monobrom-barbitursäure, durch direkte Einwirkung von Brom auf Barbitursäure gewonnen, durch Brom-Alkalilauge in Tribromacetyl-harnstoff übergeführt wird.

⁶⁾ A. 333, 73 [1904].

⁷⁾ A. 404, 193 [1914].

⁸⁾ A. 130, 150 [1864].

Beschreibung der Versuche.

5-Chlor-barbitursäure.

5 g Barbitursäure werden in 60 ccm Wasser in gelinder Wärme gelöst, und unter dauerndem Umschütteln wird in die Lösung solange Chlorgas eingeleitet, bis eine Gewichtszunahme von 3 g eingetreten ist. Kühlt man danach die Chlorierungslauge ab, so krystallisiert etwa 1.7—1.9 g Substanz aus, die aus Chlor-barbitursäure besteht, der gewöhnlich etwas nicht angegriffene Barbitursäure beigemengt ist. Nach dem Filtrieren wird die Mutterlauge auf etwa 30 ccm eingeengt. Aus der konz. Lösung scheiden sich beim Erkalten weitere 3 g fast reine gechlorten Säure ab. Man krystallisiert aus Wasser solange um, bis eine Probe der Substanz, auf Holzstoffpapier mit wenig Wasser befeuchtet, keinen gelben Fleck mehr erzeugt. (Inkrustenpapierprobe auf Barbitursäure.) Aus Wasser erhält man 5-Chlor-barbitursäure in prachtvollen langen Nadeln, die nach mehrstündigem Trocknen bei 100° eine schwache rosa Färbung besitzen. Oberhalb 200° tritt Rotfärbung, bei weiterer Temperaturerhöhung Dunkelfärbung ein. Entgegen der Angabe von H. Biltz und T. Hamburger konnte ich einen scharfen Schmelzpunkt bei 280° nicht feststellen; vielmehr schmolz die dunkelgefärbte, schon etwas zusammengesinterte Substanz langsam zwischen 290° und 295° (k. Th.).

0.0982 g Sbst.: 14.6 ccm N (22°, 762 mm). — 0.0725 g Sbst.: 0.0633 g AgCl.

$C_4H_3O_3N_2Cl$ (162.50). Ber. N 17.24, Cl 21.82.

Gef. » 17.25, » 21.60.

Ammoniumsalz der 5-Chlor-barbitursäure: Die gechlorte Säure wird in der Wärme in gerade hinreichender Menge Wasser aufgelöst und danach verd. wäßrige Ammoniaklösung bis zur neutralen oder schwach alkalischen Reaktion zugesetzt. Das Salz scheidet sich in prismatischen Krystallen ab und kann aus Wasser umgelöst werden. Nach mehrstündigem Trocknen bei 100° ist die vorher weiße Substanz rosafarben geworden. Charakteristisch ist das Verhalten des Salzes beim Erhitzen. Über 200° tritt Rotbraunfärbung und bei 245° Schmelzen unter Schwarzbraunfärbung ein.

0.1165 g Sbst.: 23.8 ccm N (23°, 759 mm).

$C_4H_2O_3N_2Cl(NH_4)$ (179.53). Ber. N 23.41. Gef. N 23.53.

5,5-Dichlor-barbitursäure.

5 g Barbitursäure werden in der Hitze in 50 ccm Wasser gelöst, und solange wird Chlorgas eingeleitet, bis eine Gewichtszunahme von 5.2 g (2 Mol.) eingetreten ist. Darauf wird die Lösung auf etwa $\frac{1}{3}$ ihres Volumens eingeengt. Beim Erkalten krystallisiert in reichlicher Menge eine weiße, derb-kristallinische Substanz aus, die aus sehr wenig Wasser umgelöst wird. Zersetzungspunkt nach dem Trocknen 209—211° (k. Th.). Die Substanz reagiert sauer; sie ist in Alkohol noch leichter löslich als in Wasser.

0.2470 g Sbst.: 29.9 ccm N (20°, 764 mm). — 0.0841 g Sbst.: 0.1226 g AgCl.

$C_4H_2O_3N_2Cl_2$ (196.96). Ber. N 14.21, Cl 36.01.

Gef. » 14.18, » 36.06.

5-Chlor-barbitursäure aus 5-Brom-barbitursäure.

5-Brom-barbitursäure wird in gelinder Wärme in eben gerade hinreichender Menge Wasser gelöst und das halbe Volumen der Lösung rauchender Salzsäure zugesetzt. Darauf wird einige Minuten erhitzt, wonach die gechlorten Säure beim Erkalten in langen Nadeln auskrystallisiert. Die Ausbeute entspricht fast der theoretischen. Es wird aus mäßig starker Salzsäure umgelöst. Die Substanz hatte alle Eigenschaften der Monochlor-

barbitursäure und zeigte auch nach Überführung in das Ammoniumsalz die Zersetzungerscheinungen desselben.

0.1484 g Sbst.: 0.1612 g CO₂, 0.0274 g H₂O. — 0.0966 g Sbst.: 0.0848 g Ag Cl.
 $C_4H_3O_3N_2Cl$ (162.50). Ber. C 29.54, H 1.86, Cl 21.82.
 Gef. » 29.63, » 2.06, » 21.72.

Verhalten der 5-Chlor-barbitursäure in siedender wäßriger Lösung: Die Säure wurde 1½ Stdn. in wäßriger Lösung erhitzt und danach aus der Lösung beim Erkalten fast die gesamte Menge unverändert zurückgewonnen. Auch in stark salzsaurer wäßriger Lösung wurde nach 1½ Stdn. noch unverändertes Ausgangsmaterial gefunden. Allerdings wurde eine nennenswerte positive Inkrustenreaktion der Lösung festgestellt, was auf Bildung von Barbitursäure und damit auf beginnende Zersetzung schließen ließ.

Verhalten von 5.5'-Dichlor hyduriolsäure gegen siedendes Wasser.

Dichlor-hyduriolsäure wurde mit der 50-fachen Gewichtsmenge Wasser übergossen und darauf zum Sieden erhitzt. Bereits im Laufe ¼ Stde. war die auch in heißem Wasser sehr schwer lösliche Säure unter Zersetzung in Lösung gegangen. Die Zersetzungslauge gab auf der Haut die für die Anwesenheit von Alloxan charakteristische Rotfärbung. Aus der etwas eingegangenen Flüssigkeit krystallisierte eine Substanz in Nadeln aus, die sich als chlorhaltig erwies, nach dem Trocknen bei 100° einen rosaarbenen Anflug zeigte und beim Erhitzen sich oberhalb 200° rötete. Reduktion dieser Substanz mit Jodwasserstoffsäure lieferte nicht Hyduriolsäure, sondern Barbitursäure. Die gechlorten Substanz war saurer Natur und wurde leicht als 5-Chlor-barbitursäure erkannt.

0.1130 g Sbst. 0.0996 g Ag Cl.
 $C_4H_3O_3N_2Cl$. Ber. Cl 21.82. Gef. Cl 21.81.

Ammoniumsalz der 5.5'-Dichlor-hyduriolsäure: Dichlor-hyduriolsäure wird in wenig verd. Ammoniak in gelinder Wärme gelöst und dann sofort gut gekühlt, worauf eine weiß bis schwach rosaarbene Substanz auskrystallisiert. Es wird filtriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Zur Analyse wurde die Substanz einige Stunden bei 30—40° getrocknet. Danach ergaben

0.1602 g Sbst.: 28.2 ccm N (20°, 767 mm). — 0.1284 g Sbst.: 23.0 ccm N (21°, 761 mm).

$C_8H_2O_6N_4Cl_2(NH_4)_2 + 2\frac{1}{2}H_2O$ (402.10). Ber. N 20.91. Gef. N 20.70, 20.82.

Die Krystalle enthalten also 2½ Mol Wasser.

0.1464 g Sbst. verloren bei 120° in 3 Stdn.: 0.0160 g H₂O.
 Ber. H₂O 11.20. Gef. H₂O 10.93.

Nach der Entwässerung war die Farbe des Präparates dunkelrot. Danach ergab die N-Bestimmung:

0.0967 g Sbst.: 20.0 ccm N (25°, 766 mm).
 $C_8H_2O_6N_4Cl_2(NH_4)_2$ (357.06). Ber. N 23.54. Gef. N 23.87.

Das Salz färbt sich bei 140° dunkel und schmilzt gegen 235°. Die entwässerte Substanz löst sich schwer in kaltem Wasser; doch genügen sehr geringe Spuren von gelöstem Salz, um der Lösung eine intensive rote Farbe zu verleihen. Die Farbe verschwindet in der Hitze, wobei offenbar Zersetzung eintritt; denn die entfärbte Lösung zeigte Alloxan-Reaktion.

Einwirkung von Chlor auf 5.5-Dichlor-barbitursäure.

In eine in der Kälte gesättigte Lösung von Dichlor-barbitursäure wurde unter häufigem Umschütteln Chlorgas eingeleitet. Unter starker Kohlen

säure-Entwicklung schied sich nach einiger Zeit eine weiße, flockige Substanz ab. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde filtriert. Der Rückstand war nicht einheitlich, sondern bestand aus zwei verschiedenen Substanzen. Die Hauptmenge konnte in heißem Wasser gelöst werden, wobei man darauf achten muß, daß das Erhitzen nicht länger ausgedehnt wird, als unbedingt erforderlich ist. Die ausgezogene Substanz krystallisierte aus der wäßrigen Lösung in nadelförmigen Krystallen. Die Mutterlauge roch nach Chloroform. Die Substanz war sehr leicht löslich in Alkohol und konnte daraus durch Wasser wieder ausgefällt werden. Nach dem Trocknen schmolz die Substanz zwischen 148° und 149°. Schmelzpunkt wie die Zersetzung in siedender, wäßriger Lösung unter Chloroform-Entwicklung charakterisieren den Stoff als Trichloracetyl-harnstoff.

0.1074 g Sbst.: 0.2240 g Ag Cl.

$C_3H_3O_2N_2Cl_3$ (205.42) Ber. Cl 51.79. Gef. Cl 51.60.

Die vom Trichloracetyl-harnstoff befreite, im Wasser viel schwerer lösliche Substanz war saurer Natur und konnte an ihrer Krystallform und dem Verhalten ihres Ammoniumsalzes als mit der 5.5'-Dichlor-hydurilsäure identisch erkannt werden. Auch zeigte sie in kochendem Wasser die Zersetzungsscheinungen der letzteren Säure.

Findet die Einwirkung von Chlor auf 5.5-Dichlor-barbitursäure in siedender wäßriger Lösung statt, so scheidet sich als alleiniges Produkt in geringer Mengo Dichlor-hydurilsäure ab, während Trichloracetyl-harnstoff entweder gar nicht gebildet oder sofort weiter zersetzt wird. Aus der von der Dichlor-hydurilsäure abfiltrierten eingedampften Mutterlauge schied sich eine Substanz in langen glasartigen Prismen aus, die jedoch nicht näher untersucht wurde.

Einwirkung von Brom-Alkalilauge auf Barbitursäure.

5 g Barbitursäure, in 100 ccm Wasser gelöst, werden mit 10 ccm 50-proz. Kalilauge versetzt, und zu der noch warmen Lösung wird unter dauerndem guten Umschütteln Brom zugegeben. Es beginnt sich bald unter lebhafter Kohlensäure-Entwicklung und Gelbfärbung der Lösung ein weißer, voluminöser Niederschlag abzuscheiden. Der Bromzusatz wird solange fortgesetzt, bis die Flüssigkeit Lackmuspapier stark bleicht; nach dem Filtern muß saure Reaktion bestehen. Die Substanz ist in kaltem Wasser schwer, in heißem etwas mehr löslich und krystallisiert daraus in langen, prismatischen Krystallen. Die wäßrige Lösung reagiert sauer, und Barytwasser fällt daraus eine krystallinische Substanz, die aus sternförmig gruppierten Nadeln besteht. Durch längeres Kochen der wäßrigen Lösung tritt Zersetzung ein, wobei Bromoform sich mit den Wasserdämpfen verflüchtigt. Man muß aus diesem Grunde darauf achten, daß bei der Bromierung die Temperatur nicht zu hoch steigt, da sonst durch sekundäre Zersetzung die Ausbeute an dieser Substanz geringer wird. Schmp. 158—159°. Diese Eigenschaften kennzeichnen die Substanz als Tribromacetyl-harnstoff.

0.1627 g Sbst.: 11.7 ccm N (23°, 758 mm).

$C_3H_3O_2N_2Br_3$ (338.80). Ber. N 8.27. Gef. N 8.27.

Unterbricht man die Reaktion bei den beschriebenen Versuchsbedingungen vor der Kohlensäure-Entwicklung nach Zugabe von etwa 8 g Brom, so krystallisiert beim Abkühlen der noch deutlich alkalisch reagierenden Flüssigkeit eine weiße Substanz aus, die als Kaliumsalz der 5-Mono-brom-barbitursäure erkannt wurde. Das Salz wurde aus wenig Wasser

umgelöst und krystallisierte in runden, blättrigen Formen. Zur Analyse wurde die Substanz mehrere Stunden bei 100° getrocknet. Danach war sie von weißer Farbe mit einem schwach rosa Anflug.

0.1182 g Sbst. 0.0898 g Ag Br. — 0.2070 g Sbst.: 0.0776 g K₂SO₄.
 $C_4H_2O_3N_2BrK$ (245.06). Ber. Br 32.54, K 15.95.
 Gef. 32.33, 15.52.

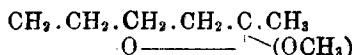
5-Brom-barbitursäure gab, in wäßriger Lösung mit verd. Kalilauge neutralisiert, ein Salz von gleichem Aussehen und Verhälten; in alkalischer Lösung mit Brom behandelt, wurde Tribromacetyl-harnstoff erhalten.

177. Max Bergmann: Über die Struktur des Rohrzuckers.

(Eingegangen am 10. März 1923.)

Die in den letzten Jahren übliche Formel für den Rohrzucker enthält im Fructose Rest einen Äthylenoxyd Ring. Sie wurde aufgestellt von Haworth und Law¹), weil bei der Hydrolyse von methyliertem Rohrzucker eine Tetramethyl-fructose entsteht, die Permanganat ähnlich dem Äthylenoxyd reduziert. Später hat Haworth²) weiteres experimentelles Material für die Äthylenoxyd-Formel beigebracht und sich recht eindeutig dafür ausgesprochen.

Mit Hrn. Dr. A. Miekeley³) habe ich festgestellt, daß das Methyl-cycloacetal des δ Aceto butylalkohols



mit dem Rohrzucker die leichte Spaltbarkeit teilt und daß der Aceto-butylalkohol wie die Derivate der Rohrzucker-Fructose Permanganat leicht reduziert. Wir haben ausdrücklich unsere Zweifel an der Äthylenoxyd-Formel des Rohrzuckers ausgesprochen und betont, daß die Struktur des Fructose-Restes im Rohrzucker, in Raffinose, Inulin, Lävulosan und ähnlichen Stoffen neu bestimmt werden müsse.

Aus dem letzten Heft des Journal of the Chemical Society of London⁴), das heute hier eingegangen ist, ersehe ich, daß Hr. Haworth unsere Bedenken gegen die Äthylenoxyd-Struktur des Rohrzuckers jetzt ebenfalls teilt, nachdem es ihm gemeinsam mit Linnel gelungen ist, die Tetramethyl-Fructose aus Rohrzucker in eine Trimethoxy-glutarsäure überzuführen, deren 3 Methoxygruppen an den früheren Kohlenstoffatom 3, 4 und 5 des Fruchtzuckers sitzen. Damit ist ein Äthylenoxyd-Ring, der von 2 nach 3 führt, natürlich ausgeschlossen.

Da unsere früheren Ausführungen über die Struktur des Rohrzuckers vielen Fachgenossen ebenso wie den HHrn. Haworth und Linnel unbekannt geblieben sein dürften, schien dieser Hinweis am Platze.

Dresden, den 5. März 1923.

¹ Soc. 109, 1314 [1916].

² Soc. 117, 199 [1920].

³ B. 55, 1390 [1922].

⁴ Soc. 123, 294, 301.