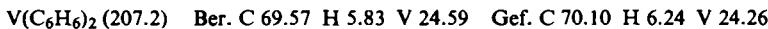


In NaOH und schüttelt jeweils kräftig durch. Sobald die Hydrolyse beendet ist, läßt man kurz absitzen und trennt die wäßr.-alkalische Schicht ab. Schließlich wäscht man die braunrote Petrolätherlösung noch dreimal unter peinlichstem Luftausschluß mit jeweils 20 ccm ausgekochtem und N₂-gesättigtem Wasser.

Auf diese Weise hydrolysiert man in 2—3 Portionen den Rest des festen Reaktionsproduktes und sammelt die Petrolätherauszüge, welche dann mit wenig festem KOH ca. 15 Min. getrocknet werden. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

Der kristalline dunkle Rückstand wird i. Hochvak. bei 120—150° sublimiert. Zur Entfernung organischer Verunreinigungen wäscht man die Substanz in einem Zweischenkelgefäß dreimal mit 5—10 ccm luftfreiem absol. Petroläther und sublimiert anschließend noch einmal. Ausb. 1.3.—2.5 g, entspr. 13—25 % bez. auf VCl₄.



ROMANO DEGHENGHI

ÜBER FUMARURSÄURE

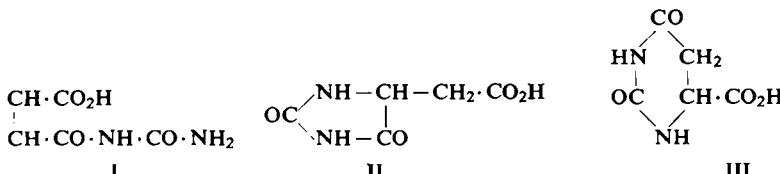
Aus dem Laboratorio Farmacologico „Dr. Recordati“ S. p. A., Milano, Forschungsabteilung
(Eingegangen am 3. November 1956)

Die Darstellung von Fumarursäure und ihre Identität mit der vermeintlichen Hydro-orotsäure werden beschrieben.

Infolge der mannigfaltigen Reaktionsfähigkeit der Fumar- und Maleinsäure und des Maleinsäure-anhydrids und der dabei auftretenden Isomeriemöglichkeiten finden sich in der Literatur häufig Unstimmigkeiten bei den Daten der Umsetzungsprodukte. So werden als Produkte der Reaktion zwischen Maleinsäure oder ihrem Anhydrid und Harnstoff vier Isomere C₅H₆O₄N₂ beschrieben:

a) Schmp. 167—168°, b) Schmp. 177°, c) Schmp. 228—229°, d) Schmp. 247—249°

Verbindung a) Maleinursäure (I) wurde 1897 von F.L. DUNLAP und J.K. PHELPS und in neuerer Zeit von anderen amerikanischen Autoren dargestellt¹⁾. Verbindung b) wurde, nicht sehr überzeugend, als Hydouracil-carbonsäure-(4) (III) beschrieben²⁾. Verbindung c) ist Hydantoin-essigsäure-(5) (II)³⁾. Verbindung d) wurde von M. BACHSTEZ und G. CAVALLINI⁴⁾ in 2—4-proz. Ausbeute erhalten und ebenfalls als Hydouracil-carbonsäure-(4) oder Hydro-orotsäure (III) angesehen. Diesen Autoren mißlang



¹⁾ Amer. chem. J. **19**, 492 [1897]; Ch. J. CAVALLITO und C. S. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **63**, 995 [1941].

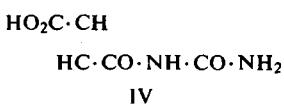
²⁾ A. M. PAQUIN, Kunststoffe **37**, 165 [1947]; C. A. **43**, 5995i [1947].

³⁾ Beilstein, IV. Aufl., Bd. **25**, S. 247. — UV-Spektrum siehe H. K. MITCHELL und J. F. NYC, J. Amer. chem. Soc. **69**, 676 [1948].

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 681 [1933].

jedoch die Oxydation zur Orotsäure, die in der biologischen Chemie eine ziemlich wichtige Rolle spielt⁵⁾. Auch die biologische Unwirksamkeit⁶⁾ ließ an der Richtigkeit der vorgeschlagenen Formel zweifeln. Später wurde dann die wirkliche Hydro-orotsäure auf enzymatischem Weg⁷⁾ und durch eindeutige Synthese⁸⁾ erhalten.

Im Verlauf einiger im hiesigen Laboratorium ausgeführter Reaktionen mit Maleinursäure (Verbindung a) wurde die Bildung einer kristallinen, in Wasser schwerlöslichen Carbonsäure $C_5H_6O_4N_2$ vom Schmp. 247–249° beobachtet, die sich mit der von Bachstez und Cavallini als Hydro-orotsäure angesehenen Verbindung d) identisch erwies. Auf Grund der im folgenden beschriebenen chemischen und physikalisch-



chemischen Eigenschaften kommt dieser Verbindung die Formel IV zu; sie ist in Analogie zur Maleinursäure (I), aus der sie dargestellt werden kann, als *Fumarursäure* (Fumarylharnstoff) zu bezeichnen.

1. Anwesenheit einer Doppelbindung: Die Lösung in Wasser oder Pyridin wird durch $KMnO_4$ -Lösung in der Kälte sofort entfärbt⁹⁾.

2. Verbindung IV entsteht durch Umlagerung von Maleinursäure mit den üblichen klassischen Methoden, wie sie bei Malein- und Fumarsäure angewandt werden. Die Umlagerung erfolgt mit mäßiger Ausbeute schon durch Erwärmen in Gegenwart von Wasser auf 105–110°, besser an Katalysatoren wie Schwefelverbindungen, Säuren oder Aminen¹⁰⁾, in quantitativer Ausbeute nach der Methode von J. WISLICENUS¹¹⁾ in kalter wässriger Lösung in Gegenwart von Bromwasser und unter Belichtung mit Sonnen- oder UV-Licht¹²⁾.

3. Die UV-Absorptionskurve in polarem Lösungsmittel (Wasser) zeigt für *cis*- und *trans*-Form das gleiche λ_{max} bei 220 m μ , den gleichen Verlauf, aber einen geringeren Extinktionskoeffizienten der *cis*-Form; das gleiche findet man bei Malein- und Fumarsäure¹³⁾, bei den Zimtsäuren¹⁴⁾ und bei anderen *cis-trans*-Isomeren¹⁵⁾.

4. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Isomeren, Schmelzpunkt und Löslichkeit, entsprechen (in ihren Differenzen) genau den gleichen Eigenschaften der übrigen Malein- und Fumarsäure-Derivate.

⁵⁾ P. REICHARD, The Function and Biosynthesis of Orotic Acid, in E. CHARGAFF und J. N. DAVIDSON, The Nucleic Acids, Academic Press Inc., Vol. II, S. 299 [1955].

⁶⁾ D. S. SPICER und Mitarbb., Proc. Soc. exp. Biol. med. 79, 587 [1952].

⁷⁾ I. LIEBERMANN und A. KORNBERG, Biochim. biophysica Acta 12, 223 [1953]; vgl. auch Federation Proc. 12, 239 [1953].

⁸⁾ C. S. MILLER, J. T. GORDON und E. L. ENGELHARDT, J. Amer. chem. Soc. 75, 6086 [1953].

⁹⁾ Hydouracil-Derivate werden unter diesen Bedingungen nicht oxydiert; vgl. J. TAFEL und A. WEINSCHENK, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 3383 [1900].

¹⁰⁾ K. NOZAKI und R. OGG jr., J. Amer. chem. Soc. 63, 2583 [1941]; K. NOZAKI, ebenda 63, 2681 [1941].

¹¹⁾ Ber. Verh. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, math.-naturwiss. Kl. 489 [1895]; vgl. Ber. dtsch. chem. Ges. 29 (Ref.), 1080 [1896].

¹²⁾ Zum Mechanismus dieser Umwandlungen vgl. G. W. WHELAND, Advanced Organic Chemistry, John Wiley New York, II Ed. 1951, S. 306ff.

¹³⁾ A. WASSERMANN, Die Isomerie der Fumar- und Maleinsäure und ihrer Derivate, in K. FREUDENBERG, Stereochemie, Leipzig-Wien 1933, S. 777.

¹⁴⁾ A. WASSERMANN und A. SMAKULA, Z. physik. Chem., Abt. A 155, 366 [1931].

¹⁵⁾ R. KUHN und M. HOFFER, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 651 [1932]; E. A. BRAUDE und Mitarbb., Nature [London] 173, 117 [1954]; J. chem. Soc. [London] 1949, 1890.

Für die Durchführung der UV-Messungen danke ich Fr. Dr. OLIMPIA TEMELCOU (Physik.-Chem. Abteilung).

Die Analysen wurden in der Analyt. Abteilung (Leiter Dr. F. DE LORENZI) ausgeführt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Maleinursäure wurde nach der Methode von DUNLAP und PHELPS mit den von CAVALLITO und SMITH angegebenen Änderungen¹⁾ dargestellt. Ausb. 35–40% d. Th.; Löslichkeit in Wasser bei 20°: 1:90. λ_{max} 220 m μ in Wasser ($\epsilon = 9200$).

Fumarursäure: Zu einer Lösung von 1 g *Maleinursäure* in 100 ccm Wasser fügte man in der Kälte 10–20 ccm einer ca. 1-proz. währ. Bromlösung und setzte die klare Lösung dem Licht einer UV-Lampe oder dem Sonnenlicht aus. Nach einigen Minuten schied sich *Fumarursäure* in quantitativer Ausbeute ab. Schmp. 248–249° (Zers.); Kofler-Block: 249–250° (Zers.). Löslichkeit in Wasser bei 20°: 1:3500. λ_{max} 220 m μ in Wasser ($\epsilon = 15100$).

C₅H₆O₄N₂ (158.1) Ber. C 37.98 H 3.82 N 17.74 Gef. C 37.79 H 3.74 N 17.65

Acidimetrische Titration: 99.8%.

GÜNTER LOSSE und HERBERT UHLIG

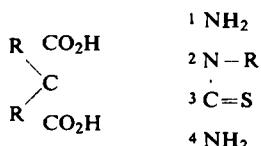
NEUE SIEBENGLIEDRIGE HETEROCYCLEN AUF THIOSEMICARBAZIDBASES

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle
(Eingegangen am 12. November 1956)

Darstellung und Eigenschaften von heterocyclischen Siebenringen aus 2-substituierten Thiosemicarbaziden und Dialkylmalonsäurechloriden werden beschrieben.

Seit einigen Jahren beginnt sich das Interesse auf heterocyclische Siebenringe zu richten¹⁾. In dieser Arbeit werden solche Stoffe mit mehreren Heteroatomen beschrieben. Außer präparativem Interesse war für diese Untersuchungen der Gedanke leitend, die pharmakologisch wirksamen Thiosemicarbazide mit Malonsäuren zu einem barbitursäureähnlichen System zu vereinigen.

Als Ausgangsstoffe wurden 2-substituierte Thiosemicarbazide gewählt, wodurch der Angriff der Malonsäure nur zu einem Siebenring-System erfolgen konnte:



¹⁾ H. STETTER, Chem. Ber. **86**, 197 [1953]; W. RIED und Mitarbb., ebenda **87**, 1801 [1954], **86**, 1101 [1953]; H. NITZSCHKE und G. FAERBER, ebenda **87**, 1635 [1954]; J. BÜCHI und Mitarbb., Helv. chim. Acta **39**, 950, 957 [1956]; K. DIMROTH und H. FREYSCHLAG, Angew. Chem. **68**, 518 [1956].