

Urg. Nr. 2267

Kondensationen

von

Amidinen mit Dicarbonsäureestern.

INaugural-DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
GENEHMIGT
VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT
DER
FRIEDRICH-WILHELM-S-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

Von

Ernst Ludwig Pinner
aus Berlin.

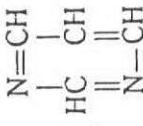
Referenten:

Prof. Dr. Gabriel.
Prof. Dr. Nernst.

Meinen Eltern.

Allgemeiner Teil.

Einige Glieder der Pyrimidinreihe, deren Grundkörper,
das Pyrimidin



1890 von Gabriele und Collman¹ dargestellt wurde, sind schon seit langer Zeit bekannt. Diese ältesten Glieder, die als Abbauprodukte der Purinkörper gefunden wurden, sind sämtlich Oxy-pyrimidine. Hier muss als erstes das Alloxan genannt werden, das im Jahre 1818 von Brugnatelli² durch Oxydation der Harnsäure mit Salpetersäure erhalten worden ist, dann die Diazursäure und das Uramil, die 1838 von Wöhler und Liebig³, die Barbitursäure und einige ihrer Derivate, die 1864 von Baeuer⁴ entdeckt wurden. In neuerer Zeit sind einige Glieder der Pyrimidinreihe als Spaltungsprodukte der Nukleinsäuren aufgefunden worden, auch diese sind hauptsächlich Dioxy-pyrimidine. So wurde als Spaltprodukt der Hefenukleinsäure von Ascotoli⁵

1. Ber. 32, 1637.

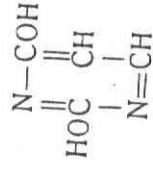
2. E. Fischer: Ber. 32, 437. Giornale di Fisica, Chimica etc. di Bruggatelli II, 38 und 117.

3. Ann. Chem. Pharm. 26, 241.

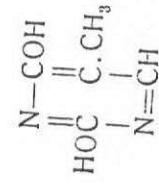
4. Ibid. 130, 136.

5. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 31, 161.

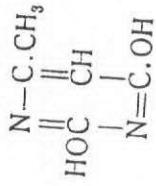
das Uracil entdeckt, das dann von anderen Forschern⁶ auch als Spaltprodukt anderer Nukleinsäuren aufgefunden wurde. Die Konstitution dieses Körpers ist, wie Steudel⁷ nachwies und Fischer und Röder⁸ durch Synthese bestätigten, die eines 2,6-Dioxy-pyrimidins:



Ferner fanden Kossel und Neumann⁹ als Spaltprodukt verschiedener Nukleinsäuren das Thymin, dessen Konstitution von Steudel¹⁰ als 5-Methyl-2,6-dioxy-pyrimidin



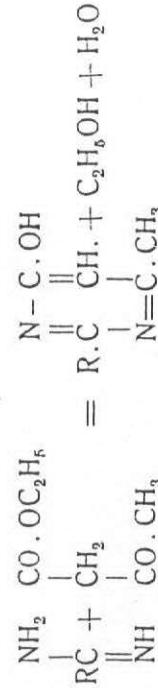
erkannt und von Fischer und Röder¹¹ auf synthetischem Wege erhärtet wurde.
In diesem Zusammenhang ist auch das von Behrend¹² dargestellte Methyluracil zu erwähnen, das 4-Methyl-2,6-dioxy-pyrimidin,



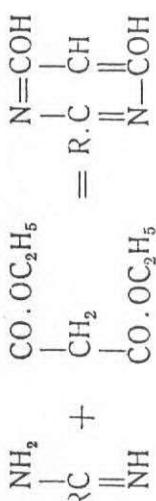
-
6. Mandel u. Levene, Journ. of Biol. Chem., I, 426; Osborne u. Heyl, Amer. Journ. Phys., 21, 157.
 7. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 32, 244.
 8. Ber. 34, 3761.
 9. Ibid. 26, 2753; 27, 2218.
 10. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 32, 244.
 11. Ber. 34, 3758.
-

das u. a. für die Synthese der Harnsäure Bedeutung gewonnen hat.
Die sämtlichen bisher bekannten Dioxy-pyrimidine mit Ausnahme des von Michale¹³ dargestellten Malonylguanidins und seiner Derivate¹⁴ enthalten eine Oxygruppe in 2-Stellung. Es schien daher interessant, auch solche Dioxy-pyrimidine darzustellen, welche die Oxygruppen in anderer Stellung enthalten. Ich habe auf Anregung meines Vaters derartige Untersuchungen ausgeführt, die in vorliegender Arbeit beschrieben sind.

Zu diesem Zwecke wurde von den so reaktionsfähigen Amidinen ausgegangen, deren von A. Pinner¹⁵ 1879 entdeckte Kondensation mit Acetessigester:



zuerst Veranlassung zu einer systematischen Untersuchung der dabei entstehenden Oxypyrimidine gegeben hatte. Verwendet man an Stelle der β -Ketonsäure- β -Dicarbon-säureester, so war zu erwarten, dass statt des 4-Alkyl-6-oxy-pyrimidins ein 4,6-Dioxy-pyrimidin entstehen würde:

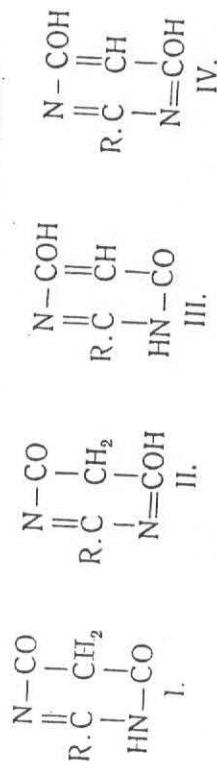


Versuche in dieser Richtung waren schon früher¹⁶ von

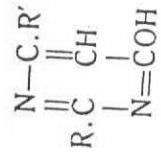
-
12. Annal. chem. Pharm. 229, 8.
 13. Amer. Chem. Journ. 9, 219.
 14. W. Traube, Ber. 26, 2553.
 15. Ber. 17, 2519.
-
16. Ibid. 19, 740

A. Pinner angestellt worden, aber negativ verlaufen. Es gelang aber jetzt, durch Anwendung des von Michael¹⁷ zur Darstellung von Barbitursäure angegebenen Verfahrens Amidine mit Malonester zu 2,6-Dioxy-pyrimidin zu kondensieren.

Aus der Reaktion von Malonester mit Amidinen kann allein noch kein sicherer Schluss auf die Konstitution der Kondensationsprodukte gezogen werden. Die Formeln I., II., III. IV.



müssen zunächst als gleichberechtigt angesehen werden. Jedoch spricht gegen I. und II. die Tatsache, dass dialkylierte Malonester nicht mit Amidinen reagieren (selbst nicht bei weit höheren Temperaturen, als E. Fischer¹⁸ in seiner Vorschrift zur Bereitung des Veronal's angegeben hat), während monoalkylierte sich mit Leichtigkeit zu Dioxy-pyrimidinen kondensieren lassen. Die Analyse eines Silbersalzes liess auf ein zweibasisches Phenol schliessen, sodass die Formel IV den Dioxy-pyrimidinen zuzuordnen scheint. Analog hierzu hat A. Pinner gefunden, dass Dialkylacetessigerester nicht mit Amidinen reagieren, und hat für die Oxy-pyrimidine die Konstitution



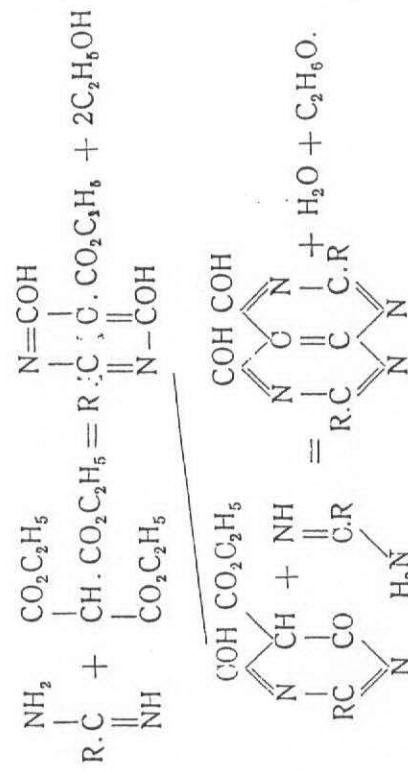
Es zeigte sich jedoch, in Übereinstimmung mit ähnlichen Erfahrungen, die A. Pinner bei Versuchen mit Acetylmalonester²¹ gemacht hatte, dass stets eine Kohlensäureabspaltung stattfand, so dass an Stelle der erwarteten

¹⁷ Journ. f. prakt. Chem. 35, 457.
¹⁸ Ann. Chem. Pharm. 335, 334.

¹⁹ Ber. 18, 763.
²⁰ Amer. Chem. Journ. 10, 158.
²¹ A. Pinner, Imidother, Seite 260.

nachgewiesen¹⁹. Jedoch zeigten sich im Laufe der Untersuchung einige Erscheinungen, die später besprochen werden sollen, und die ihrerseits eine der Formeln II oder III für die Dioxy-pyrimidine wahrscheinlich machen.

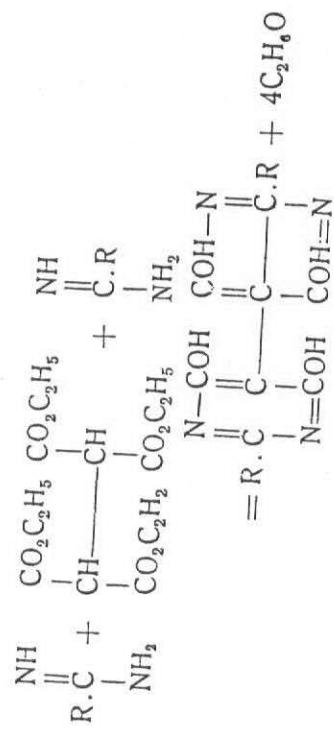
Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen wurde versucht, Amidine mit β-Polycarbonsäuren in Reaktion zu bringen, um kondensierte Ringsysteme zu bekommen, die mehrere Pyrimidinkerne enthalten. Derartige Versuche wurden zuerst mit dem von Michael entdeckten Methantricarbonester²⁰ gemacht. Es wurde vermutet, dass sich der Ester zunächst mit einem Amidin zu 4,6-dioxy-pyrimidin-carbonsäureester kondensiert und dass dieser dann in der tautomeren Form als β-Ketonsäureester mit einem weiterem Molekül Amidin reagieren würde:



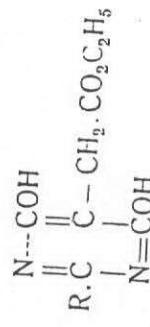
Es zeigte sich jedoch, in Übereinstimmung mit ähnlichen Erfahrungen, die A. Pinner bei Versuchen mit Acetylmalonester²¹ gemacht hatte, dass stets eine Kohlensäureabspaltung stattfand, so dass an Stelle der erwarteten

Verbindungen ausschliesslich 4,6-Dioxy-pyrimidine erhalten wurden.

Ferner wurden Amidine mit dem von Conrad und Bischoff²² dargestellten Aethantetracarbonsäureester kondensiert und dabei die erwarteten Tetraoxy-dipyrimidyle erhalten:

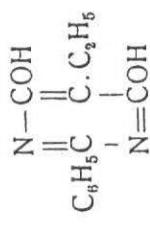


In einem Falle wurde außerdem noch ein Pyrimidin-5-Essigester

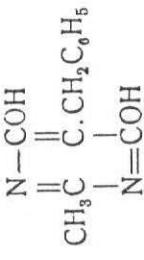


gewonnen, was auf die schon von Conrad und Bischoff beobachtete leichte Abspaltbarkeit von Kohlensäure aus der Aethantetracarbonsäure zurückzuführen ist.

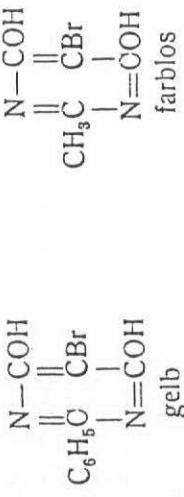
Bei der Darstellung der Dioxy-pyrimidine wurde die überraschende Beobachtung gemacht, dass ein Teil dieser Körper gefärbt ist, und zwar die 2,5-Disubstitutionsprodukte; jedoch nur dann, wenn der 2-Substituent aromatisch ist. Ob in 5-Stellung Alkyl, Aryl oder Halogen hauftet, ist gleichgültig. So zeigt das 2-Phenyl-5-äthyl-dioxy-pyrimidin methyl-6-oxy-pyrimidin-5-essigester²³ farblos ist:



Gelbfärbung, während das isomere 2-Methyl-5-benzyl-dioxy-pyrimidin

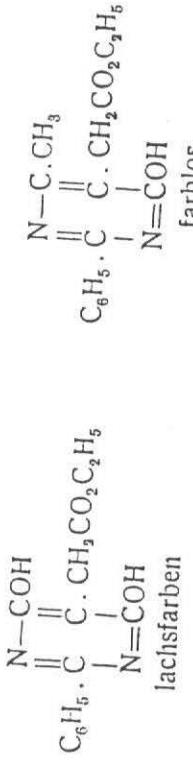


farblos ist. Ebenso bildet das 2-Phenyl-dioxy-pyrimidin ein gelbes, das 2-Methyl-dioxy-pyrimidin ein farbloses Bromprodukt:

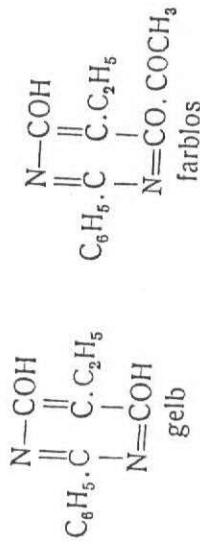


Die in 2-Stellung aromatisch substituierten Pyrimidine lösen sich in Natriumnitritlösung beim Erwärmen mit tiefblauer bis violetter Farbe auf, die entsprechende Lösung des 2-Methyl-dioxy-pyrimidins ist farblos. Solche Beispiele lassen sich noch beliebig vermehren.

Diese Färbung kommt ausschliesslich den Dioxy-pyrimidinen zu, die entsprechenden Monooxy-pyrimidine weisen sie nicht auf. So ist z. B. der 2-Phenyl-4,6-dioxy-pyrimidin-5-essigester lachsfarben, in alkalischer oder ammoniakalischer Lösung blutrot, während der entsprechende 2-Phenyl-4-methyl-6-oxy-pyrimidin-5-essigester²³ farblos ist:



Auch wenn man den Wasserstoff der Oxygruppen durch andere Radikale ersetzt, verschwindet die Farbe. So bilden die gelben Dioxy-pyrimidine farblose Acetylprodukte:



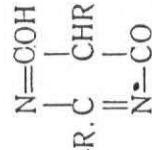
Auch Ersatz des Hydroxylwasserstoffs durch Alkali lässt die Farbe in einigen Fällen verschwinden, in anderen Fällen findet allerdings eine Vertiefung der Farbe nach Rot und Orange hin statt.

Diese Erscheinungen erinnern an die Unregelmässigkeiten, welche Julius Schmidt²⁴ bei Phenanthrenchinoxinen beobachtet hat. Auch bei diesen Körpern gelangt atomen durch Methylengruppen bzw. Benzoylreste von einer intensiv gefärbten Verbindung zu vollkommen farblosen Abkömmlingen.²⁵ Dasselbe gilt vom Ersatz des Wasserstoffs durch Acetylgruppen²⁵. In einer späteren Mitteilung wird darauf hingewiesen, „dass ein und derselbe chinoiden Kern Verallgemeinigung gibt zur Bildung eines farblosen

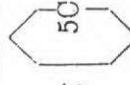
24. Schmidt u. Söll: Ber. 40, 2455.

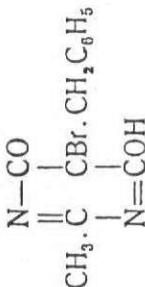
25. dieselben: ibid. 40, 4257.

oder aber eines gefärbten Derivates, je nachdem am Kohlenstoff desselben Wasserstoff oder Brom gebunden ist²⁶.“ Nur scheint bei den Dioxy-pyrimidinen die Annahme einer Konstitution als Parachinon ausgeschlossen. Die Möglichkeit einer Konstitution der 2-Aryl-dioxy-pyrimidine als Orthochinone



besteht allerdings. Für diese Konstitution der 2-Aryl-pyrimidine spricht z. B. die Tatsache, dass es nicht gelingt, einen Diäthyläther des 2-Phenyl-dioxy-pyrimidins darzustellen (während der Diäthyläther des Methyl-dioxy-pyrimidins glatt entsteht).

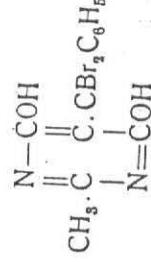
Nach den eben entwickelten Annahmen war es wahrscheinlich, dass man auch vom 2-Methyl-dioxy-pyrimidin gefärbte Abkömmlinge erhalten würde, wenn man das C-Atom 5 zu der Bindung  zwingen könnte. Es wurde deshalb das Methyl-benzyl-dioxy-pyrimidin bromiert in der Hoffnung, ein Bromprodukt von der Konstitution



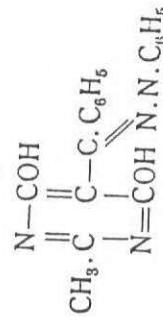
zu erhalten. Bei der Einwirkung von Brom entsteht jedoch

26. Schmidt u. Mezger: ibid. 40, 4560.

ein Dibromo Produkt, welches farblos ist. Es wurde deshalb vermutet, dass die Bromatome in die Methylengruppe des Benzylrestes eingetreten seien:

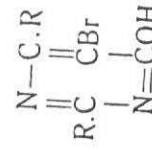


Ein Körper dieser Konstitution sollte ein Phenylhydrazon von der Formel:



liefern und wurde deshalb mit Phenylhydrazin erwärmt. Da bei bildete sich tatsächlich ein bromfreier, schön gelber Körper, der aber aus Materialmangel nicht analysiert werden konnte. Da jedoch, wie aus anderen Versuchen hervorgegangen, das in 5-Stellung befindliche Brom nur außerordentlich schwer durch Ammoniak usw. zu ersetzen ist, da ferner die Färbung der Substanz nicht für ein Hydrazid spricht, ist wohl anzunehmen, dass wir ein Hydrazon vor uns haben, und dann wäre die obige Konstitution des Bromproduktes erwiesen.

Ausser den 4,6-Dioxy-pyrimidinen wurde versucht, auch 4,5-Dioxy-pyrimidine darzustellen, und zwar durch Einwirkung von Kalilauge und geschmolzenem Aetzkali auf gebromte Oxy-pyrimidine



Doch erwies es sich als unmöglich, aus den Produkten der erst bei etwa 200° einsetzenden Reaktion analysierbare Substanzen zu erhalten.

Im Anschluss an die Kondensation von Amidinen mit β -Dicarbonester wurden Versuche zur Kuppelung mit Bernsteinsäureester und Oxalester unternommen, um eventuell Ringsysteme mit fünf und sieben Gliedern zu erhalten. Es zeigte sich, dass Bernsteinsäureester unter den Bedingungen, welche für Malonester genügen, nicht mit den Amidinen reagiert, eine Erscheinung, die mit der Baeyerschen Spannungstheorie in Einklang steht.

Dagegen reagiert Oxalester auf Amidine mit grösserer Heftigkeit als Malonester. Bei dieser Umsetzung konnte ein Oxalylamidin, ein Dioxo-imidazol, erwartet werden:



ebenso wie aus Oxalester und Harnstoff oder Guanidin unter denselben Bedingungen in glatter Reaktion Parabansäure bzw. Oxalylguanidin entsteht²⁷. Es zeigte sich jedoch, dass diese Reaktion niemals eintrat, und zwar verläuft die Einwirkung nicht immer in gleicher Weise.. Die Ausbeuten schwankten äusserst stark, bei Anwesenheit von nur sehr geringen Mengen Wasser wurde hauptsächlich äthoxalsäures Amidin gewonnen. Findet eine Kondensation statt, so reagieren stets zwei Moleküle Amidin mit einem Molekül Oxalester, z. B. für Benzamidin nach der Gleichung:

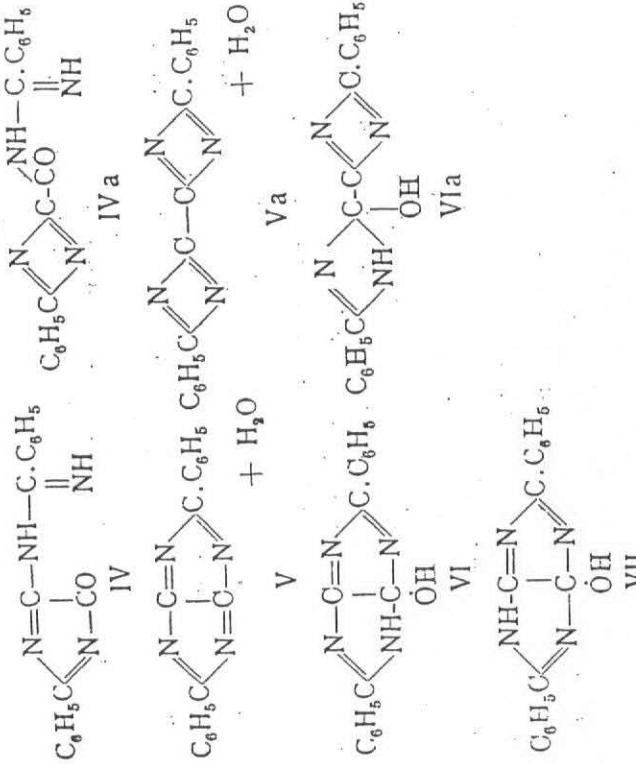
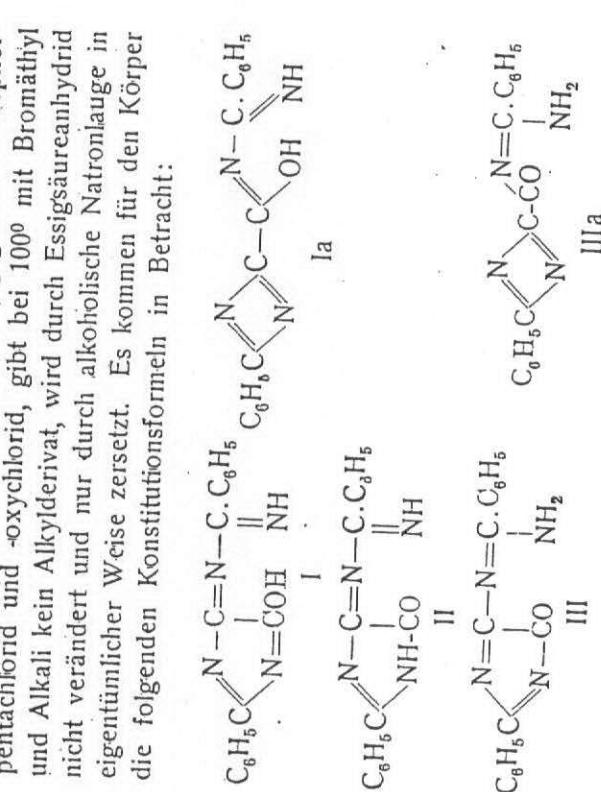


Ausser den beiden Oxäthylgruppen wird also noch ein Sauerstoffatom aus der Oxalsäure in Verbindung mit Wasser-

²⁷ W. Traubc: Ber. 26, 2552, Michael: Journ. f. prakt. Chemie 49 21

stoff des Amidins abgespalten. Durch das entstehende Wasser wird ein Molekül Oxalester zur Hälfte verseift, so dass äthoxalsäures Benzamidin entsteht. Es können sich also im Maximum $\frac{2}{3}$ des angewandten Amidins mit Oxalester kondensieren.

Es ist in hohem Massse auffallend, dass von den vier Sauerstoffatomen des Oxalesters nur noch eines im Produkt erhalten bleibt. Die Aufstellung einer befriedigenden Konstitutionsformel bietet um so grössere Schwierigkeit dar, als das chemische Verhalten der Verbindung keiner der wahrscheinlichen Konstitutionsformeln vollkommen vollkommen entspricht. Es war zunächst festzustellen, ob der Körper überhaupt noch ein Oxalsäurererivat ist. Das ist tatsächlich der Fall, denn er zerfällt beim Erhitzen mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure in Oxalsäure (neben Benzoësäure und Ammoniak). Der Körper schmilzt bei hoher Temperatur unzersetzt, ist weder in Säuren noch in Basen löslich, vollkommen unveränderlich gegenüber salpetriger Säure, gegenüber Phosphorpentachlorid und -oxychlorid, gibt bei 100° mit Bromäthyl und Alkali kein Alkylderivat, wird durch Essigsäureanhydrid nicht verändert und nur durch alkoholische Natronlauge in eigen tümlicher Weise zersetzt. Es kommen für den Körper die folgenden Konstitutionsformeln in Betracht:



In sämtlichen Formeln I—IV a kommen freie Amido- oder freie Imidogruppen vor. Da nun der Körper sich gegen naszierende salpetrige Säure auch in der Hitze gänzlich inaktiv verhält, so scheinen alle diese Formeln ausgeschlossen zu sein.

Für V resp. Va würde die grosse Inaktivität der Substanz sprechen, die gänzlich neutral ist, mit Basen oder Säuren gekocht werden kann, ohne sich zu verändern, ihren Säurestoff nicht gegen Chlor eintauscht, weder Aether noch Ester bildet usf. Auch keine Molekulargewichtsbestimmung, welche die Molekulargrösse 157 (statt 276) ergab, würde auf eine Formel mit Kristallwasser schliessen lassen, wenn man annimmt, dass in der Eisessiglösung das Molekül dissoziiert ist. Doch ist dagegen einzuwenden, dass die Substanz bis über ihren Schmelzpunkt auf 280° erhitzt werden kann, ohne

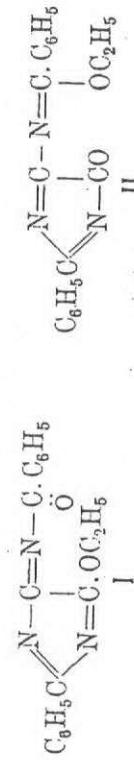
Wasser abzugeben, und dass sie auch durch Essigsäure-anhydrid kein Wasser verliert.

Es bleiben also nur noch die Formeln VI, VII und VI a übrig. VI und VII müssen wohl nach den über Imidazole geltenden Anschaauungen als tautomer angesehen werden. VI a scheint nicht sehr wahrscheinlich, da nicht anzunehmen ist, dass ein Körper mit viergliederigen Ringen so beständig ist wie der vorliegende.

Somit erscheint am wahrscheinlichsten eine der tautomeren Formeln VI und VII, wenn auch aus dieser sich manche der erwähnten Reaktionen nicht erklären lassen, vor allem auch nicht die Passivität gegen Jodmethy! Das einzige Derivat, welches von dem Körper darzustellen gelang, gibt auch über die Konstitution keinen Aufschluss. Es wurde durch Einwirkung von alkoholischer Natronlauge erhalten und hat die Zusammensetzung $C_{18}H_{15}N_3O_2$. Die Entstehung der Substanz wird durch die Gleichung ausgedrückt:



Diese Zusammensetzung entspricht einer der Formeln,

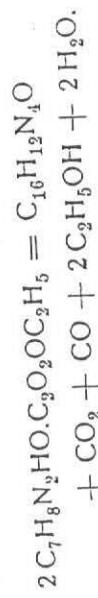


Die Substanz hat schwach basische und schwache Phenol-eigenschaften. Sie bildet ein Natriumsalz, das aber schon durch Wasser zerlegt wird.

Erhitzen von äthoxalsaurem Benzamidin darzustellen, doch es zeigte sich, dass dieser Körper nicht, wie erwartet, nach der Gleichung



reagiert, sondern dass zwei Moleküle des Salzes unter Ab-spaltung von Kohlensäure, Kohlenoxyd, Alkohol und Wasser zu einem Molekül $C_{16}H_{12}N_4O$ zusammentreten:



Diese eigentümliche Reaktion verläuft fast quantitativ.

Zur Analyse wurde die Substanz aus Salzsäure umkristallisiert und bei 120—130° getrocknet.

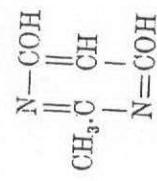
0,2870 g Subst.: 0,4905 g CO₂; 0,1258 g H₂O.
0,1042 g Subst.: 19,6 ccm N (16°, 768,4 mm).

C₅H₆N₂O₂ (126,13):
Ber.: C 47,57; H 4,79; N 22,26.
Gef.: C 47,47; H 4,88; N 22,22.

Es gelang nicht, ein Acetylprodukt der Substanz darzustellen. Der Körper wurde mit Essigsäureanhydrid allein, mit Zusatz von Natriumacetat oder von konzentrierter Schwefelsäure gekocht, aber in allen Fällen blieb er ungelöst und unverändert, zum Unterschiede von den in 2-Stellung aromatisch substituierten Dioxy-pyrimidinen, welche schon mit Essigsäureanhydrid allein leicht Acetylprodukte liefern.

2-Methyl-4·6-dioxy-pyrimidin.

4,5 g Natrium wurden in 100 g Alkohol gelöst und in die Flüssigkeit 9,5 g trockenes, salzaures Acetaminidin, das in absolutem Alkohol gelöst war, unter Umschütteln eingebracht. Nach wenigen Minuten wurden 16 g Malonsäureäthylester hinzugefügt. Die Flüssigkeit erwärmt sich ziemlich stark und wurde dick und breiig. Sie wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann etwa eine Stunde im Wasserbad am Rückflusskühler gekocht, mit Wasser verdünnt, filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Die Flüssigkeit blieb im ersten Augenblick klar, aber nach kurzer Zeit begann das 2-Methyl-4·6-dioxy-pyrimidin



in feinen farblosen Nadeln auszufallen, die nach einer bis zwei Stunden filtriert und aus Eisessig oder verdünnter Salzsäure umkristallisiert wurden. Die Ausbeute schwankte zwischen 50 und 70% der Theorie. Die Substanz bräunt sich oberhalb 300°, ohne zu schmelzen. Sie ist leicht löslich in Alkalien und Ammoniak, ziemlich leicht in konzentrierter Salzsäure, sehr schwer in Eisessig, fast gar nicht in Wasser und Alkohol. In Aether, Benzol und Chloroform ist sie unlöslich.

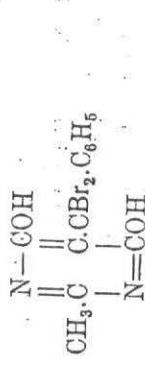
Experimenteller Teil.

2-Methyl-4·6-dioxy-pyrimidin.

Zur Darstellung eines Aethyläthers erhielt man 1 g Methyl-dioxy-pyrimidin mit zwei Molekülen Athylbromid 12 alkoholischer Kalilauge und drei Molekülen Athylbromid 12 bis 13 Stunden im Rohr auf 100°. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt und der ausfallende Diäthyläther aus Alkohol, in dem er ziemlich leicht löslich ist, umkristallisiert. Er schmolz (unscharf) bei 170° (korrig.). Zur Analyse wurde die Substanz bei 120° getrocknet.

0,0892 g Subst.: 11,8 ccm N (18°, 769 mm).
C₉H₁₄N₂O₂ (182,20):
Ber.: N 15,41.
Gef.: N 15,50.

2-Methyl-4·6-dioxy-5-bromo-pyrimidin.
2 g Methyl-dioxy-pyrimidin wurde sehr fein zerrieben und mit der 15fachen Menge, heissen Eisesigs auf-



Die Substanz zersetzt sich unter starkem Aufschäumen und Bräumung bei ca. 190°. Zur Analyse wurde sie bei 110° getrocknet.

0,1535 g Sbst.: 10,0 ccm N (19°, 745 mm).
 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2$ (374,07):

Ber.: N 7,51.

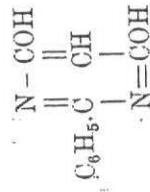
Gef.: N 7,37.

Erwärmte man das Methyl-dibrom-benzyl-dioxy-pyrimidin mit Phenylhydrazin, so löst es sich mit orangeroter Farbe darin auf. Die Lösung wurde mit überschüssigem Eisessig versetzt, aufgekocht und in Wasser gegossen. Dabei schied sich ein gelber Körper aus, der aus Eisessig, in welchem er ziemlich schwer löslich ist, umgelöst wurde. Er kristallisiert in feinen Nadelchen von leuchtend gelber Farbe und dem Zersetzungspunkte 303°. Aus Materialmangel konnte er nicht analysiert werden.

2. Phenoxy-4-6-dioxy-pyrimidin.

15,5 g wasserfreies, salzaures Benzamidin wurden in absolutem Alkohol gelöst und zu einer Auflösung von 4,6 g Natrium in 100 g Alkohol gegossen. Nach kurzer Zeit wurden 16 g Malonester hinzugefügt. Die Flüssigkeit erwärmt sich stark und wurde breiig. Das Gemisch blieb entweder mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen oder wurde nach 24 Stunden eine Stunde unter Rückfluss gekocht, dann mit Wasser verdünnt und filtriert. Die geringen Flocken, welche auf dem Filter bleiben, erweisen sich nach

Löslichkeitsverhältnissen und Schmelzpunkt (231°) als Kyanphenin. Das Filtrat wurde mit Essigsäure angesäuert. Das nach wenigen Minuten ausfallende Phenyl-dioxy-pyrimidin



bildet feine, farblose Nadeln, die in Alkalien und Ammoniak leicht, in Eisessig und Salzsäure schwer, in Wasser sehr schwer löslich, in Alkohol fast und in Äther und Benzol ganz unlöslich sind. Der Körper schmilzt unter Zersetzung bei 325—330° (korrig.). Die Ausbeute betrug ca. 50% und stieg auch nicht, wenn man das Reaktionsgemisch lange erwärmt oder wochenlang stehen ließ.

Versucht man, wie A. Pinner dies schon 1880 getan hat²⁸, in wässriger Lösung zu kondensieren, so wird die Ausbeute noch erheblich schlechter (ca. 10%); man erhält als Hauptprodukt malonsaures Benzamidin. Phenyl-dioxy-pyrimidin gibt in ammoniakalischer Lösung mit Silbernitrat und Bariumchlorid amorphe, farblose Niederschläge. Das Silbersalz wurde analysiert, gab aber keine scharfen Zahlen; doch konnte auf ein zweibasisches Phenol geschlossen werden.

0,1877 g Sbst.: 0,0926 g Ag.
 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{Ag}_2$ (402,00):
Ber.: Ag 53,70.
Gef.: Ag 49,32.

Zur Analyse wurde das Phenyl-dioxy-pyrimidin aus konzentrierter Salzsäure umgelöst, aus der es in glänzenden, flachen Prismen kristallisiert, und bei 120° getrocknet.

0,2251 g Sbst.: 0,5235 g CO_2 , 0,0825 g H_2O .
0,2251 g Sbst.: 0,5253 g CO_2 , 0,0813 g H_2O .
0,2274 g Sbst.: 0,5310 g CO_2 , 0,0874 g H_2O .
0,1423 g Sbst.: 17,9 ccm N (15° , 768 mm).
0,1848 g Sbst.: 24,1 ccm N (19° , 757 mm).
 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (188,14):

Ber.: C 63,78, H 4,28.
Gef.: C 63,43, 63,64, 63,67, H 4,11, 4,04, 4,30.

Ber.: N 14,93.
Gef.: N 14,85, 14,99.

2-Phenyl-5-brom-4,6-dioxy-pyrimidin.

1 g Phenyl-dioxy-pyrimidin wurde in konzentrierter Salzsäure gelöst und mit Brom in Eisessig bis zur bleibenden Bräunung versetzt. Es entstand ein Niederschlag von hellgelben Nadeln, die durch Kochen mit Wasser oder Alkohol nicht entfärbt wurden. Sie sind in Wasser, Aether und Benzol unlöslich, sehr schwer im Alkohol, ziemlich schwer in Eisessig löslich. Die Substanz bräunt sich beim Erhitzen oberhalb 280° und schmilzt unter Aufschäumen bei ca 320° . Zur Analyse wurde sie aus Eisessig umkristallisiert und bei 120° getrocknet.

0,1779 g Sbst.: 17,2 ccm N (24° , 763,4 mm).
 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ (267,09):

Ber.: N 10,51.
Gef.: N 10,70.

2-Phenyl-mono-acetyl-4,6-dioxy-pyrimidin.

1 g Phenyl-dioxy-pyrimidin wurde mit 10 g Essigsäure-anhydrid erwärmt, bis eben Lösung erfolgte, und die Flüssigkeit nach dem Erkalten in Pottascherlösung gegossen. Der

entstehende Niederschlag bestand fast ganz aus dem Monoacetylprodukt, das aus verdünntem Alkohol umgelöst wurde. Die Ausbeute betrug 90 %. Die Substanz kristallisiert in flachen Prismen, die bei 20° (korrig.) schmelzen, in Alkohol leicht löslich, in Wasser und Aether unlöslich sind. Zur Analyse wurden sie bei 110° getrocknet.

0,1496 g Sbst.: 16,2 ccm N (24° , 763 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (230,15):

Ber.: N 12,20.
Gef.: N 12,32.

2-Phenyl-4,6-diacetyl-dioxy-pyrimidin.

1 g Phenyl-dioxy-pyrimidin wurde mit 15 g Essigsäure-anhydrid eine halbe Stunde am Rückflusskühler gekocht und nach dem Erkalten in Pottascherlösung gegossen. Der entstehende Niederschlag bestand grösstenteils aus Diacetylprodukt, das vom Monoacetylprodukt durch fraktionierte Kristallisation aus sehr verdünntem Alkohol getrennt wurde. Der Körper bildet flache, stark glänzende Prismen, die in Alkohol sehr leicht löslich, in Aether und Wasser unlöslich sind. Schmelzpunkt 96—97 ° (korrig.). Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet.

0,1397 g Sbst.: 12,4 ccm N (23° , 764,5 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$:

Ber.: N 10,32.
Gef.: N 10,07.

2-Phenyl-4,6-dioxy-pyrimidin-monätäther.

3 g Phenyl-dioxy-pyrimidin wurden mit zwei Molekülen alkoholischem Kali und fünf Molekülen Äthylbromid fünf

Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Die im Rohr auskristallisierten flachen Prismen wurden mit Alkohol und Wasser gewaschen und aus der Mutterlauge der Rest des Aethers durch Wasser gefällt. Die Kristalle sind in Wasser unlöslich, in Alkohol schwer, in Benzol leicht löslich, und wurden aus Alkohol + Benzol umkristallisiert. Schmelzpunkt 179° (korrig.). Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

0,1310 g Sbst.: 15,3 ccm N (270, 767,2 mm).

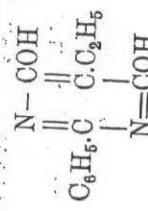
$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,17):
Ber.: N 12,99.

Gef.: N 13,07.

Es gelang nicht, den Diäthyläther darzustellen, da bei einer grösseren Anzahl von Versuchen stets totale Aufspaltung des Moleküls eintrat, wenn längere Zeit oder auf höhere Temperaturen erhitzt wurde. Es konnte dann stets durch Geruch und Siedepunkt Benzoësäureester nachgewiesen werden.

2-Phenyl-5-äthyl-4,6-dioxy-pyrimidin.

Die Darstellung des Phenyl-äthyl-dioxy-pyrimidins



geschah analog derjenigen des Phenyl-dioxy-pyrimidins aus Benzamidin und Äthylmalonester. Auch hier erwärmt sich die Flüssigkeit stark und wurde dabei schwach gelblich. Die Ansäuerung der verdünnten Lösung ausfallenden feinen Nadeln sind ebenfalls gelb. Sie sind in Eisessig schwer, noch schwerer in Alkohol löslich (die Lösungen, auch die

alkalische, sind fast farblos), in Wasser fast unlöslich und schmelzen unter Aufschäumen bei 334° (korrig.). Zur Analyse wurden sie bei 110° getrocknet.

0,1103 g Sbst.: 12,0 ccm N (180, 772,4 mm).

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,17):
Ber.: N 12,99.

Gef.: N 12,88.

2-Phenyl-5-äthyl-monoacetyl-4,6-dioxy-pyrimidin.

pyrimidin.

1/2 g Phenyl-äthyl-dioxy-pyrimidin wird mit ca. 6 ccm Essigsäureanhydrid übergossen und mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Substanz löst sich sofort, klar auf; man giesst die Lösung in Wasser und kristallisiert das ausfallende Acetylprodukt aus verdünntem Alkohol um. Es tritt in seidenglänzenden farblosen Nadelchen auf, die in Wasser unlöslich, in Alkohol ziemlich schwer löslich sind und bei 221° (korrig.) schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

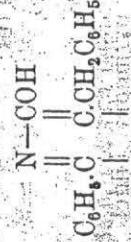
0,1310 g Sbst.: 12,1 ccm N (180, 767,7 mm).

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ (258,19):
Ber.: N 10,88.

Gef.: N 10,81.

2-Phenyl-5-benzyl-4,6-dioxy-pyrimidin.

Die Darstellung des Phenyl-benzyl-dioxy-pyrimidins



säuerin der alkalischen Lösung scheidet sich das Dioxy-pyrimidin nicht erst allmählich, sondern augenblicklich aus, und zwar in sehr feinen, unter dem Mikroskop kaum noch erkennbaren Nadeln, die gelbliche Farbe (mit einer schwach-grünen Nuance) besitzen. Sie sind unlöslich in Wasser, sehr schwer löslich in Eisessig und schmelzen unter Aufschäumen bei 304° (korrig.). Sie wurden bei 110° getrocknet und ohne Umkristallisation analysiert.

0,1118 g Sbst.: 9,0 ccm N (17°, 764 mm).

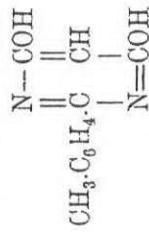
$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,19):

Ber.: N 10,09.

Gef.: N 9,43.

2-(4-Tolyl)-4·6-dioxy-pyrimidin.

Die Darstellung ging analog derjenigen des Phenyl-körpers vor sich. Das Tolyloxy-pyrimidin



bildet farblose Nadeln, die in Wasser und Alkohol unlöslich, in Eisessig ziemlich schwer, in konzentrierter Salzsäure noch schwerer löslich sind und sich bei 326° (korrig.) zersetzen. Zur Analyse wurden sie aus konzentrierter Salzsäure umkristallisiert und bei 120° getrocknet.

0,1100 g Sbst.: 13,0 ccm N (15°, 764 mm).

$C_{11}H_{10}N_2O_2$ (202,16):

Ber.: N 13,89.

Gef.: N 13,95.

Das Tolyloxy-pyrimidin bildet ein gelbes Bromprodukt, Nadeln vom Zersetzungspunkte 125°, das aber nicht analysiert wurde.

2-(4-Tolyl)-monoacetyl-4·6-dioxy-pyrimidin.

Durch Erwärmen des Tolyloxy-pyrimidins mit der zehnfachen Menge Essigsäureanhydrid, bis eben Lösung erfolgt, und Eingießen in Pottaschelösung erhält man das Monoacetylprodukt. Es besteht aus Nadeln, die in Alkohol ziemlich leicht löslich, in Wasser unlöslich sind und bei 229° (korrig.) ohne Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und bei 120° getrocknet.

0,2044 g Sbst.: 20,0 ccm N (16°, 764 mm):

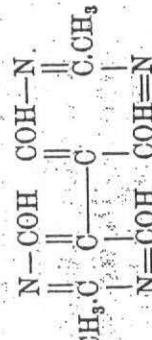
$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244,18):

Ber.: N 11,50.

Gef.: N 11,54.

2·2'-Dimethyl-4·4'·6·6'-tetraoxy-5·5'-dipyrimidyl.

In einer Lösung von 4,5 g Natrium in 100 g Alkohol wurden 9,5 g salzaures Acetamidin und 15 g Acethantetracarbonsäureester eingetragen. Nach mehrtägigem Stehen wurde die dicke Flüssigkeit mit Wasser verdünnt und angesäuert. Das in einer Ausbeute von ca. 70% ausfallende Dipyrimidyl



bildet farblose Nadeln, die sich bis 350° nicht verändern und sich beim Erhitzen auf dem Platinblech ohne zu schmelzen, zersetzen. Sie sind in Wasser, Alkohol, Äther, Benzol,

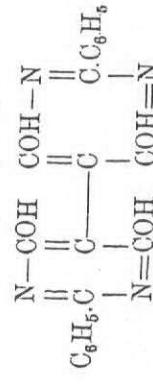
Ligroin unlöslich, in Eisessig kaum löslich und wurden direkt analysiert.

0,1864 g Sbst.: 0,3233 g CO₂; 0,0704 g H₂O.
0,1195 g Sbst.: 22,3 ccm N (14°, 766 mm).

C₁₀H₁₀N₄O₄ (250,24):

Ber.: C 47,95; H 4,03; N 22,44.
Gef.: C 47,31; H 4,22; N 22,17.

2·2'-Diphenyl-4·4'-6·6'-tetraoxo-5·5'-dipyrimidyl.



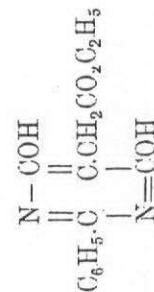
In einer Lösung von 4,5 g Natrium in 100 g Alkohol wurden 15 g salzaures Benzamidin und die gleiche Menge Tetracarbonsäureester eingetragen. Die zuerst farblose Flüssigkeit gesteht in einigen Tagen zu einem roten Brei, aus dem durch Verdünnen und Ansäuern das Pyrimidin in einer Ausbeute von 60% gewonnen wurde. Es bildet sehr feine tiefgelbe Nadelchen, die sich bei ca. 350° (korrig.) zersetzen, in Wasser, Aether, Benzol, Chloroform, Ligroin ganz, in Alkohol, konzentrierter Salzsäure, Eisessig und Pyridin fast unlöslich sind. In Essigsäureanhydrid löst sich die Substanz, wird aber nicht acetyliert. Die Lösung in Alkalien und Ammoniak ist orangerot. Da die Substanz nicht umkristallisiert werden konnte, gab sie bei der Analyse keine scharfen Zahlen.

0,2050 g Sbst.: 0,4767 g CO₂; 0,0691 g H₂O.
0,1504 g Sbst.: 19,5 ccm N (23°, 755,9 mm).
0,1411 g Sbst.: 18,2 ccm N (23°, 755,9 mm).

C₂₀H₁₄N₄O₄ (374,26):
Ber.: C 64,13; H 3,77; N 15,01.
Gef.: C 63,42; H 3,77; N 14,63; N 13,74.

2-Phenyl-4·6-dioxy-pyrimidin-5-essiger ester.

Aus der essigsauren Mutterlauge des Dipyrimidylyls scheidet sich nach einigen Tagen feine rote Nadeln ab, welche in Ammoniak gelöst und mit Salzsäure wieder gefällt den Zersetzungspunkt 283—284° (korrig.) besitzt. Ihre ammoniakalische Lösung ist blutrot. Sie erwiesen sich bei der Analyse als Pyrimidylessigerester



0,3201 g Sbst.: 0,7124 g CO₂; 0,1470 g H₂O.
0,1644 g Sbst.: 14,5 ccm N (16°, 767 mm).

C₁₄H₁₄N₂O₂ (274,19):

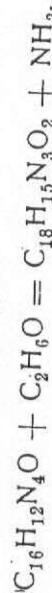
Ber.: C 61,27; H. 5,14; N 10,24.
Gef.: C 60,80; H 5,14; N 10,26.

Kondensation mit Oxalester.

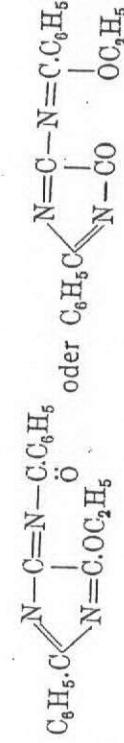
7 g Natrium wurden in 100 g Alkohol gelöst, welcher sorgfältig über geglühtem Kupfersulfat getrocknet und unmittelbar vor dem Versuch abdestilliert war. In die Alkohol-Lösung wurden 15 g salzaures Benzamidin, das durch Trocknen bei 130° von allem Wasser befreit war, in alkoholischer Lösung eingetragen und unter Umschütteln 15 g Oxalsäureäthylester zugegossen. Beim Eingießen tritt eine Geißfußreaktion auf die manchmal verhindert sehr hasten

erst fünf Stunden mit Bromäthyl und alkoholischer Kalilauge auf 100°, da es sich aber zeigte, dass die Substanz im wesentlichen unverändert geblieben war, weitere fünf Stunden auf 150° erhitzt. Hierdurch wurde jedoch der Körper vollkommen zersetzt, wie durch den charakteristischen Geruch von Benzoësäureester nachgewiesen werden konnte.

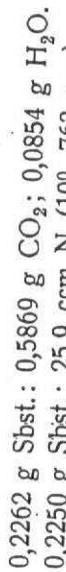
Um eine teilweise Aufspaltung des Moleküls zu bewirken wurde der Körper mit 4 Molekülen 2prozentiger alkoholischer Natronlauge 12 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten befanden sich im Rohre kleine, stark glänzende Blättchen, die sich als aschenthalig erwiesen. Sie zersetzen sich beim Erhitzen über 3000, ohne zu schmelzen, waren in Wasser nicht löslich, sondern wurden durch dasselbe hydrolytisch gespalten. Deshalb wurden sie nicht analysiert, sondern in Eisessig gelöst und aus der Lösung durch Wasser eine aschefreie Substanz gefällt, die nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{18}H_{15}N_3O_2$ hatte. Ihre Bildung vollzieht sich nach der Gleichung:



Sie besitzt die Konstitution:



Der Körper ist in Eisessig und Alkohol ziemlich leicht, in Wasser kaum löslich und wurde zur Analyse aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Er zersetzt sich bei 216° (kor.).



Wird bei der Einwirkung von Oxalester die Gegenwart von Wasser nicht sorgfältig ausgeschlossen, so entsteht fast ausschliesslich äthoxalsäures Benzamidin. Die Reaktionsmasse wird dann viel breiiger und beim Eingießen des Rohproduktes in kaltes Wasser erhält man einen starken Niederschlag, der aber zum Unterschied von der Verbindung $C_{16}H_{12}N_4O$ in heißem Wasser leicht löslich ist, und daraus in spitzen Platten kristallisiert, welche zu Büscheln verwachsen sind. Die Substanz schmilzt bei 201° (kor.) entsprechend dem unkorrigierten Schmelzpunkt 197°, den A. Pinne²⁹ angibt. Eine Stickstoffbestimmung bestätigte die Zusammensetzung.

0,2051 g Sbst.: 19,5 ccm N (14°, 771 mm).

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238,18):
Ber.: N 11,59.
Gef.: N 11,37.

Es ist oben erwähnt worden, dass bei Zusatz von Oxalester zu dem mit Natriumalkoholat versetzten Benzamidin eine Gelbfärbung eintritt. Es ist mir jedoch nicht gelungen, das entstehende Zwischenprodukt zu fassen. Es ist jedenfalls äusserst veränderlich. Die Farbe verschwindet nämlich sofort auf Zusatz von Wasser. Erwärmte man die gelbe Flüssigkeit, so wurde sie rot und schliesslich braun und entwickelte reichlich Ammoniak. Aus dieser Reaktionsmasse konnten gleichfalls keine Produkte konstanter Zusammensetzung gewonnen werden. Bei verschiedenen Versuchen wurden zwar teilweise kristallinische Substanzen, aber völlig verschiedener Art erhalten, deren Analyse zu keinen einfachen Formeln führt.

Es wurde versucht, das Oxalylbenzamidin durch trockenes Erhitzen von äthoxalsäurem Benzamidin darzustellen, das einige Male als Hauptprodukt der ersten Reaktion ge-

wonnen war. Dieses Salz, das sich beim raschen Erhitzen bei ca. 200° zersetzt, erwacht beim langsamen Erhitzen grösserer Mengen (ca. 2 g) schon bei etwa 180°. Steigert man die Temperatur allmählich bis 240°, so tritt starke Gasentwicklung ein, die nach einiger Zeit ganz aufhört, und es entsteht eine klare, gelbgefärbte Schmelze. In den entweichenden Gasen wurde Kohlensäure nachgewiesen, auch war der Geruch von Benzonitril zu bemerken. Die erkaltete Schmelze wurde in Eisessig gelöst und mit Wasser daraus der Körper $C_{16}H_{12}N_4O$ gefällt, der nach zweimaligem Umkristallisieren den richtigen Schmelzpunkt aufwies und noch durch eine Stickstoffbestimmung identifiziert wurde.

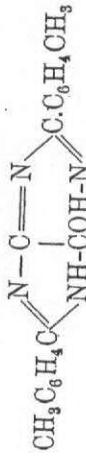
0,1029 g Sbst.: 18,0 ccm N (19°, 770 mm).
 $C_{16}H_{12}N_4O$ (276,25);
Ber.: N 20,33.
Gef.: N 20,45.

0,1270 g Sbst.: 20,0 ccm N (17°, 761 mm).
 $C_{18}H_{16}N_4O$ (304,28);
Ber.: N 18,46.
Gef.: N 18,34.

Vorliegende Untersuchung wurde im S.-S. 1908 und W.-S. 1908/09 im Chemischen Laboratorium der Königlichen Tierärztlichen Hochschule zu Berlin ausgeführt, auf Anregung und unter Leitung meines Vaters, des Geh. Reg.-Rates Prof. Dr. A. Pinner. Ausser ihm bin ich dem Rezipitator am Chemischen Institut der Hochschule, Herrn Dr. A. Franz, für vielfache Anregung und Unterstützung zu grossem Danke verpflichtet.

Kondensation von Toluenylamidin und
Oxalestetr.

Der dem Körper $C_{16}H_{12}N_4O$ entsprechende Körper
 $C_{18}H_{16}N_4O$



wurde aus p-Toluenylamidin in gleicher Weise dargestellt. Die Reaktion bietet dasselbe Bild wie beim Benzamidin. Auch hier gelang es nicht, das gelbe Zwischenprodukt rein zu erhalten. Der Körper $C_{18}H_{16}N_4O$ ist in Eisessig leicht löslich, schwerer in Alkohol, er kristallisiert daraus in kurzen spröden Nadelchen, die bei 273° (korrig.) schmelzen. Zur Analyse wurde er bei 110° getrocknet.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Ludwig Pinner, jüdischen Glaubens, bin am 2. April 1885 als Sohn des Geh. Reg.-Rates Dr. Adolf Pinner, Professors an der Tierärztlichen Hochschule und an der Universität zu Berlin, und seiner Frau Anna, geb. Moritz geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich auf dem Königl. Französischen Gymnasium hier selbst, das ich Ostern 1903 mit dem Zeugnisse der Reife verließ. Ich studierte darauf an verschiedenen Universitäten Chemie, von Ostern 1903 bis Ostern 1904 in Berlin, von Ostern bis Michaelis 1904 in Freiburg i. B., von Michaelis 1904 bis Michaelis 1905 in Berlin, von Michaelis 1905 bis Michaelis 1906 in Würzburg, von da an wieder in Berlin. Von Michaelis 1905 bis Michaelis 1906 genügte ich meiner Dienstpflicht beim Königl. Bayr. 2. Feld-Art.-Regt. Horn in Würzburg. Während meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Uebungen folgender Herren Professoren und Dozenten, denen allen ich zu grossem Danke verfliehet bin:

In Berlin: Blasius, Dessoir, Diels, E. Fischer, Franz Fischer, Fock, van 't Hoff, Lasson, Lehmann-Filhés, Nernst, Pinner, Planck, Pschorr, Schwarz, Stock, Warburg, Wichelhaus.

In Freiburg: Gattermann, Willgerodt.
In Würzburg: Berkenkamp, Medicus.
