

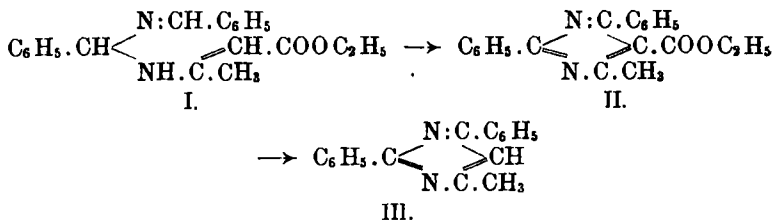
262. Yasuhiko Asahina und Etsuo Kuroda:
Über eine Bildungweise der substituierten Pyridine.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 25. Mai 1914.)

Nach Lachowicz¹⁾ verläuft die Kondensation von Acetessigester mit Benzaldehyd und Ammoniak in zwei Phasen. Zunächst wird eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{20}H_{22}N_2O_2$ (1 Mol. Acetessigester + 2 Mol. Benzaldehyd + 2 Mol. Ammoniak — 3 Mol. Wasser) gebildet, die beim Erwärmen mit weiteren Mengen Acetessigester in den Hydro-phenyl-lutidin-dicarbonsäureester von Schiff und Puliti²⁾ übergeht. Dieses Zwischenprodukt bei der Hantzschschen Pyridin-Synthese wurde von seinem Entdecker eingehend untersucht und Hydro-benzacetessigester-imid genannt. Im Richterschen Lexikon hat man aber diese Verbindung nach ihrer Konstitution (I) mit dem langen Namen β -(α -Benzyliden-amidobenzyl)-amidopropen- α -carbonsäure-äthylester registriert. Gelegentlich einer Untersuchung haben wir beobachtet, daß dieselbe Verbindung auch durch Einwirkung von Ammoniak auf Benzal-acetessigester gebildet wird. Der letztere hat sich also zunächst in Benzaldehyd und Acetessigester hydrolysiert und dann mit Ammoniak zur Lachowiczschen Verbindung kondensiert.

Wir haben nun gefunden, daß die Lachowiczsche Verbindung durch Oxydation mit Permanganat in Acetonlösung zwei Moleküle Wasserstoff verliert und unter Ringschluß in α -Methyl- ν,μ -diphenyl-pyrimidin- β -carbonsäureester (II) übergeht. Durch Kochen mit alkoholischem Kali wird dieser Ester leicht verseift, die so erhaltene Carbonsäure spaltet glatt Kohlensäure ab und geht in α -Methyl- ν,μ -diphenyl-pyrimidin (III) über:



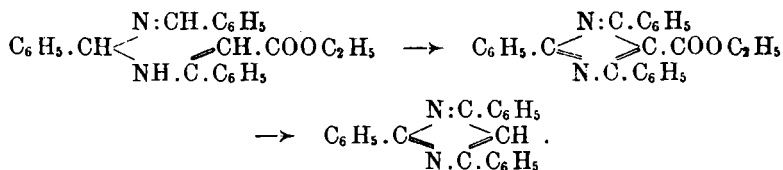
Durch einige Versuche haben wir konstatiert, daß das letztgenannte Pyrimidin nach der Pinner'schen³⁾ allgemeinen Methode durch Einwirkung von Benzoyl-aceton auf Benzamidin sich nicht darstellen läßt.

¹⁾ M. 17, 347.

²⁾ B. 16, 1607 [1883].

³⁾ B. 26, 2125 [1893]

Ähnlich verläuft die Reaktion zwischen Benzoyl-essigester, Benzaldehyd und Ammoniak. Das primär gebildete Kondensationsprodukt besitzt die Zusammensetzung $C_{25}H_{24}N_2O_2$ (1 Mol. Benzoyl-essigester + 2 Mol. Benzaldehyd + 2 Mol. Ammoniak — 3 Mol. Wasser) und tritt in zwei Formen auf. Die erste Form stellt weiße Prismen vom Schmp. 136° dar, während die zweite in feinen Nadeln krystallisiert und bei 194° schmilzt. Beide müssen ganz analog der Lachowiczschen Verbindung konstruiert sein, denn sie sind schwache Basen, entwickeln beim Kochen mit Salzsäure Benzaldehydgeruch, verlieren beim Oxydieren mit Permanganat 2 Mol. Wasserstoff und gehen in α, ν, μ -Triphenyl-pyrimidin- β -carbonsäureester über. Dieser Ester läßt sich durch Verseifung und darauffolgende Kohlensäure-Abspaltung glatt in α, ν, μ -Triphenyl-pyrimidin überführen:



Einwirkung von Ammoniak auf Benzal-acetessigester.

7 g frisch destillierter Benzal-acetessigester werden mit 15 ccm alkoholischem Ammoniak (6.5%) versetzt. Das Gemisch erwärmt sich und erstarrt bald zu einer gelblichweißen, krystallinischen Masse. Diese wird abgesaugt und auf Ton gepreßt. Ausbeute 3.4 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol stellt die Substanz glänzende, weiße Nadeln dar und schmilzt bei 127° . Beim Eindampfen des ammoniakalischen Filtrats haben wir etwa 1.4 g Hydro-phenyl-lutidin-dicarbonsäureester (Schmp. 155°) erhalten. Die bei 127° schmelzenden Krystalle sind in Äther, Alkohol sowie in verdünnten Säuren löslich. Im Wasser sind sie kaum löslich. Beim Kochen mit Salzsäure zersetzen sie sich leicht und scheiden Benzaldehyd ab.

0.2760 g Sbst.: 0.7532 g CO_2 , 0.1640 g H_2O . — 0.3000 g Sbst.: 22.6 ccm N (15° , 771 mm).

$C_{20}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 4.53, H 6.83, N 8.69.

Gef. » 74.43, » 6.67, » 8.90.

Kryoskopie. 0.4255 g Sbst., 13.02 (Phenol): Depression 0.737° .

$C_{20}H_{22}N_2O_2$. Ber. Mol.-Gew. 322. Gef. Mol.-Gew. 319.3.

Pikrat. 1.6 g fein zerriebene Krystalle werden mit einer ätherischen Pikrinsäure-Lösung (1.2 g reine Pikrinsäure in ca. 30 ccm mit Wasser gesättigtem Äther) versetzt. Das Auflösen der Krystalle wird durch sanftes Umschwenken beschleunigt, dann wird schnell abfiltriert. Bald scheiden sich daraus feine,

gelbe Prismen aus. Sie werden abgesaugt, mit Äther und dann mit Wasser gewaschen, bis das ablaufende Wasser farblos wird. Zum Umkrystallisieren konnten wir bis jetzt kein passendes Lösungsmittel finden. Ausbeute 2.3 g. Beim Erhitzen im Capillarröhrchen sintert es gegen 115° etwas zusammen, schmilzt aber erst bei 220—225° unter Zersetzung.

0.2529 g Sbst. (exsiccator trocken): 0.5088 g CO₂, 0.1124 g H₂O. — 0.1340 g Sbst.: 14.4 ccm N (19°, 759 mm).

C₂₀H₂₂N₂O₂, C₆H₅(OH)(NO₂)₃ + H₂O. Ber. C 54.83, H 4.75, N 12.30.
Gef. » 54.87, » 4.97, » 12.28.

Krystallwasser-Bestimmung. 0.7012 g Sbst. (exsiccator trocken) verloren bei 100° 0.0264 g an Gewicht und wurden dabei bräunlich gefärbt.

1 Mol. Krystallwasser. Ber. 3.16. Gef. 3.76.

Oxydation der Lachowiczschen Verbindung.

(α -Methyl- ν , μ -diphenyl-pyrimidin- β -carbonsäure-äthylester.)

21.4 g frisch umkrystallisierte Lachowiczsche Verbindung werden in ca. 200 g Aceton gelöst und mit 14.0 g fein pulverisiertem Kaliumpermanganat in kleinen Portionen unter stetem Schütteln versetzt. Die starke Erwärmung wird durch Abkühlen mit fließendem Leitungswasser gemäßigt. Wenn alles Permanganat verbraucht ist, saugt man ab, und wäscht den Manganschlamm einige Male mit Aceton aus. Die vereinigte Acetonlösung wird dann auf dem Wasserbade eingeeengt. Der Rückstand bildet eine gelblich gefärbte, dicke Substanz, die beim Reiben mit einem Glasstab sofort krystallinisch erstarrt. Ausbeute 13.9 g.

Das aus Alkohol umkrystallisierte Oxydationsprodukt stellt weiße Nadeln dar und schmilzt bei 76°. Es ist in den meisten, organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser ist es ganz unlöslich. Es ist eine schwache Base, und erst in mäßig konzentrierter Salzsäure löslich. Im Gegensatz zu seinem Ausgangsmaterial ist es gegen heiße Säuren beständig (gründlicher Unterschied der Struktur).

0.2095 g Sbst.: 0.5770 g CO₂, 0.1071 g H₂O. — 0.2717 g Sbst.: 0.7504 g CO₂, 0.1364 g H₂O. — 0.2604 g Sbst.: 19.6 ccm N (16°, 773.5 mm).

C₂₀H₁₈N₂O₂. Ber. C 75.47, H 5.66, N 8.81.
Gef. » 75.12, 75.32, » 5.71, 5.62, » 8.89.

Verseifung

des Methyl-diphenyl-pyrimidin-carbonsäureesters.

8 g Ester werden in 50 ccm alkoholischem Kali (10%) gelöst und auf dem Wasserbade unter Rückfluß so lange gekocht, bis eine Probe mit Wasser nur noch schwache Trübung gibt. Nach dem Verjagen des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert.

Der hierbei entstandene, weiße, krystallinische Niederschlag wird abgesaugt, auf Ton getrocknet. Ausbeute 5.1 g.

Aus Alkohol umkrystallisiert, stellt die freie Säure farblose, sechsseitige Blättchen dar, sie ist leicht löslich in Äther, Alkohol und Benzol, in Wasser unlöslich. Im Capillarröhrchen erhitzt, schmilzt sie bei 207—209° unter Gasentwicklung (Kohlensäure).

0.2114 g Sbst.: 17.5 ccm N (19°, 768 mm).

$C_{18}H_{14}N_2O_2$. Ber. N 9.66. Gef. N 9.57.

α -Methyl- ν , μ -diphenyl-pyrimidin.

6.8 g freie Carbonsäure werden aus einer kleinen Retorte trocken destilliert. Es geht unter Kohlensäure-Abspaltung ein farbloses Destillat über, welches sofort krystallinisch erstarrt. In der Retorte bleibt eine unbedeutende Menge Kohle zurück. Ausbeute 4.7 g. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet die Substanz farblose, rhombische Blättchen die bei 94° schmelzen.

0.2142 g Sbst.: 0.6510 g CO_2 , 0.1125 g H_2O . — 0.2019 g Sbst.: 19.9 ccm N (18°, 771 mm).

$C_{17}H_{14}N_2$. Ber. C 82.92, H 5.69, N 11.38.

Gef. » 82.89, » 5.88, » 11.49.

Methyl-diphenyl-pyrimidin ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Es löst sich in mäßig konzentrierter Salzsäure leicht auf, in verdünnter Salzsäure wird es erst beim Erwärmen gelöst, mit konzentrierter Salzsäure bildet es ein darin schwer lösliches Salz.

Kondensation von Benzoyl-essigester mit Benzaldehyd und Ammoniak.

14 g Benzoyl-essigester werden mit 15.5 g Benzaldehyd und 40 ccm alkoholischem Ammoniak (9%) versetzt. Das Gemisch erwärmt sich, und scheidet allmählich schwere Öltropfen aus, welche nach einigen Tagen krystallinisch erstarren. Das Rohprodukt wird abgesaugt, auf Ton gepreßt. Ausbeute 16.6 g. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet die Substanz feine Prismen vom Schmp. 136°.

Aus der alkoholischen Mutterlauge scheiden sich nach mehrtägigem Stehen nadelförmige Krystalle (8.5 g) aus, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 194° besitzen.

0.2400 g Sbst. (Schmp. 136°): 0.6876 g CO_2 , 0.1347 g H_2O . — 0.2148 g Sbst.: 13.8 ccm N (19°, 759.5 mm). — 0.1635 g Sbst. (Schmp. 194°): 0.4688 g CO_2 , 0.0888 g H_2O . — 0.2017 g Sbst.: 13.1 ccm N (16°, 763 mm).

$C_{25}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 78.12, H 6.25, N 7.29.

Gef. (Schmp. 136°) » 78.13, » 6.28, » 7.34.

» (» 194°) » 78.20, » 6.08, » 7.37.

Beide Kondensationsprodukte sind in Äther, Benzol und Alkohol löslich, im Wasser unlöslich. In verdünnter Salzsäure lösen sie sich leicht auf, die Lösung wird aber beim Erhitzen zersetzt und entwickelt Benzaldehyd-Geruch.

Das Pikrat der bei 136° schmelzenden Krystalle schmilzt bei 275—278° unter Zersetzung, ist viel leichter löslich in Äther als das Pikrat der Lachowiczschen Verbindung.

Oxydation des Kondensationsprodukts $C_{25}H_{24}N_2O_2$.
(α, ν, μ -Triphenyl-pyrimidin- β -carbonsäureester.)

4.9 g Kondensationsprodukt (Schmp. 136°) werden in 100 ccm Aceton gelöst und mit 2.7 g Kaliumpermanganat oxydiert. Die vom Manganschlamm abfiltrierte Acetonlösung hinterläßt beim Verdampfen einen gelblichen, syropösen Rückstand, der beim Reiben krystallinisch erstarrt. Ausbeute 3.85 g. Zur Reinigung krystallisiert man das Rohprodukt aus Alkohol um; so erhält man schwach gelblich gefärbte, prismatische Nadeln vom Schmp. 99—100°.

0.2841 g Sbst.: 18.7 ccm N (20°, 760 mm).

$C_{25}H_{20}N_2O_2$. Ber. N 7.37. Gef. N 7.49.

Dieser Ester löst sich in Äther, Benzol und Alkohol leicht auf, im Wasser ist er unlöslich.

Das Kondensationsprodukt vom Schmp. 194° liefert ganz dasselbe Oxydationsprodukt wie sein Isomeres vom Schmp. 136°.

Verseifung des Triphenyl-pyrimidin-carbonsäureesters.

3.85 g Ester werden in 25 ccm alkoholischem Kali (10%) gelöst und auf dem Wasserbade unter Rückfluß so lange gekocht, bis eine Probe mit Wasser nur noch schwache Trübung gibt. Dann wird der Alkohol verdampft, mit Wasser verdünnt und die filtrierte Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der hierbei gebildete, weiße Niederschlag wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausbeute 3.2 g. Zur Reinigung wird die freie Carbonsäure aus Alkohol umkrystallisiert; sie stellt dann feine, glänzende Nadeln vom Schmp. 229° dar.

0.1552 g Sbst.: 10.5 ccm N (17°, 762 mm).

$C_{23}H_{16}N_2O_2$. Ber. N 7.95. Gef. N 7.83.

α, ν, μ -Triphenyl-pyrimidin.

2 g Carbonsäure werden aus einer kleinen Retorte trocken destilliert. Es geht ein hellbraun gefärbtes Destillat über, welches augenblicklich krystallinisch erstarrt. Ausbeute 1.3 g. Aus Alkohol umkrystallisiert, stellt die Substanz farblose, feine Nadeln vom Schmp. 185—186° dar.

0.1852 g Sbst.: 0.5813 g CO₂, 0.0909 g H₂O. --- 0.1552 g Sbst.: 12.4 ccm N (19°, 762 mm).

C₂₂H₁₆N₂. Ber. C 85.71, H 5.19, N 9.09.
Gef. » 85.61, » 5.14, » 9.17.

α, γ, μ-Triphenyl-pyrimidin löst sich in Äther, Benzol und Alkohol leicht auf, im Wasser ist es ganz unlöslich. In warmer 15-prozentiger Salzsäure wird es, wenn auch schwerer als Methyl-diphenyl-pyrimidin, gelöst. In verdünnterer Salzsäure ist es sehr schwer löslich; mit konzentrierter Salzsäure bildet es ein in demselben Reagens schwer lösliches Salz, welches durch Wasser leicht hydrolysiert wird.

Tokyo, 8. Mai 1914.

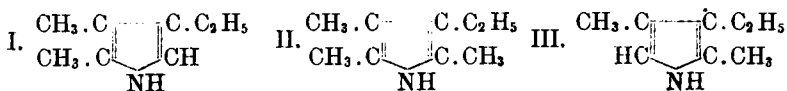
263. Hans Fischer und K. Eismayer: Zur Kenntnis des Blutfarbstoffs.

[Aus dem Physiol. Institut der Universität München.]

(Eingegangen am 20. Mai 1914.)

Der Blutfarbstoff zerfällt bei der Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff in basische und saure Komponenten. Über den basischen Anteil, das von Nencki und Zaleski entdeckte Hämopyrrol, lagen eine Reihe von teils widersprechenden Angaben¹⁾ vor. Eine restlose Aufklärung dieser Widersprüche konnten Fischer und Bartholomäus²⁾ geben in einer Arbeit: »Die Lösung der Hämopyrrol-Frage«.

Es wurde gezeigt, daß neben Hämö- (I) und Phyllopyrrol (II)



noch Kryptopyrrol (III), das Knorr und Heß³⁾ synthetisch gewonnen haben, vorhanden war. Der Mischschmelzpunkt des Kryptopyrrol-pikrats mit Hämopyrrol-pikrat lag bei 110°, ein Schmelzpunkt, der bei analytischem, nicht genügend umkrystallisiertem Hämopyrrol-pikrat häufig beobachtet wird. Auch das Ausgangsmaterial von Fischer und Bartholomäus zeigte diesen Schmelzpunkt.

Diese Feststellungen wurden später von Piloty und Stock⁴⁾ durchaus bestätigt. Auch sie erhielten das Kryptopyrrol. Ihre Aus-

¹⁾ Hr. Dr. Hahn hat in der Zeitschrift für Biologie, Bd. 64, eine Darstellung der Geschichte des Hämopyrrols gegeben; dort findet man die einschlägige Literatur.

²⁾ D. 45, 1979 [1912]. ³⁾ B. 44, 2758 [1911]. ⁴⁾ A. 392, 215 [1912].