

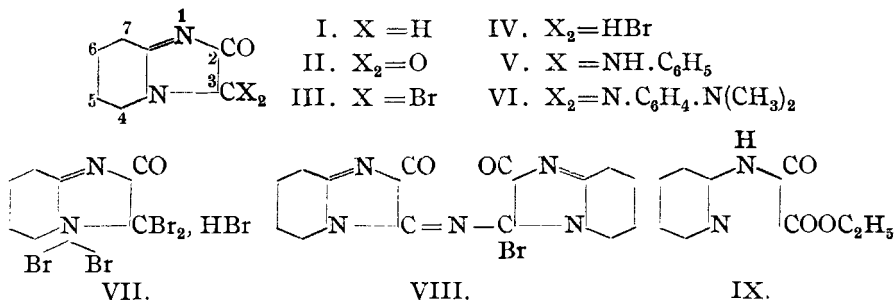
**177. F. Reindel und F. Rosendahl: Über das 3.3-Dibrompyrimidazol-2 [2-oxo-3.3-dibrom-2.3-dihydro-pyrimidazol] und Versuche zur Darstellung des 2.3-Dioxo-2.3-dihydro-pyrimidazols.**

[Aus d. Organ. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 30. März 1926.)

In früheren Mitteilungen<sup>1)</sup> wurde die Darstellung des Pyrimidazolons-2 (I) beschrieben, und am Schluß der ersten Arbeit ist erwähnt, daß auch die Gewinnung des entsprechenden 2.3-Dioxo-2.3-dihydro-pyrimidazols (II) in Bearbeitung genommen ist. Wir haben zu diesem Zweck zwei Versuchsreihen ausgeführt; die eine umfaßt die Versuche zur Überführung des Pyrimidazolons (I) in den Dioxokörper, während die andere, ausgehend vom  $\alpha$ -Amino-pyridin, auf ring-synthetischem Wege das Ziel zu erreichen sucht.

Nachdem einige Versuche der direkten Oxydation des Pyrimidazolons (I) ergebnislos verliefen, suchten wir auf einem Umweg über Bromderivate dem Ziel näher zu kommen. Durch Einwirkung von Brom im Überschuß auf das salzsaure Salz von I in siedendem Eisessig erhielten wir das schön krystallisierte bromwasserstoffsäure Salz des Perbromids (VII) und daraus durch Hydrolyse mit Sodalösung in der Kälte das in citronengelben Blättchen krystallisierende 3.3-Dibrom-pyrimidazol-2 (III). Bei Anwendung einer geringeren Brommenge erhält man eine andere, schlecht zu reinigende Verbindung, in der, auf Grund der Analyse, wahrscheinlich das bromwasserstoffsäure Salz des 3-Brom-pyrimidazolons (IV) vorliegt.



Dasselbe Perbromid (VII) erhält man aus dem früher beschriebenen<sup>2)</sup> 3-Nitroso-pyrimidazol-2 durch Einwirkung von Brom in der Kälte auf die in Eisessig suspendierte Nitrosoverbindung; diese Tatsache im Verein mit der großen Reaktionsfähigkeit der beiden Bromatome läßt die 3.3-Stellung des Halogens als gesichert erscheinen. Seiner Konstitution nach erschien demnach das erhaltene 3.3-Dibrom-pyrimidazol-2 (III) geeignet, um durch Ersatz der Bromatome zur 2.3-Dioxoverbindung (II) zu gelangen. Die zu diesem Zwecke unternommenen Versuche führten aber zu keinem krystallisierten Körper; bei den vielen Versuchen alkalischer Hydrolyse wurden schon in der Kälte stets tief braunrote Lösungen erhalten, die beim

<sup>1)</sup> B. 57, 1381 [1924], 58, 393 [1925]; vergl. auch Tschitschibabin, B. 57, 2092 [1924].

<sup>2)</sup> l. c.

Ansäuern einen amorphen, braunen Körper ergaben, in dem vielleicht das Dioxoprodukt vorliegt; wir haben denselben nicht näher untersucht. Zu einer krystallisierten Verbindung führt dagegen die Einwirkung von konz. alkoholischem Ammoniak bei Zimmertemperatur. Der in rotbraunen Blättchen erhaltene Körper ist aber noch bromhaltig. Wahrscheinlich kommt der Verbindung von der Bruttoformel  $C_{14}H_8O_2N_5Br$  die Konstitution VIII zu.

In der Absicht, zu dem 3-Anil des 2.3-Dioxo-2.3-dihydro-pyrimidazols zu gelangen, erhielten wir durch Einwirkung einer alkoholischen Anilin-Lösung das 3.3-Dianilino-pyrimidazol-2 (V), das sich nicht in den Dioxokörper überführen ließ.

Das erhaltene Dibromid III wurde auch mit verschiedenen Verbindungen mit der Atomgruppierung  $-CO.CH_3-$  umgesetzt, um zu neuen indigoiden Farbstoffen zu gelangen. Einige orientierende Versuche mit  $\beta$ -Oxy-thionaphthen und Acenaphthenon ermunterten jedoch nicht, das Gebiet fortzusetzen. Nur mit dem salzsauren Salz des Pyrimidazolons (I) wurde ein Farbstoff erhalten, über den später berichtet wird.

Zur Darstellung des 3-Anils von II stand aber noch eine zweite Möglichkeit zur Verfügung in der von P. Ehrlich und Sachs<sup>3)</sup> angegebenen, von Pummerer<sup>4)</sup> mit großem Erfolg in die Indigo-Chemie eingeführten Einwirkung aromatischer Nitrosoverbindungen auf Verbindungen mit reaktionsfähiger Methylengruppe. Die Einwirkung von *p*-Nitroso-*N*-dimethylanilin in alkoholischer Lösung auf das Pyrimidazol-2 (I) hätte so zum 3-*p*-Dimethylamino-anil des 2.3-Dioxo-2.3-dihydro-pyrimidazols (VI) führen sollen; bei dem Versuch wurden aber in schlechter Ausbeute intensiv blau gefärbte Verbindungen erhalten, die nicht zur Krystallisation gebracht werden können. Trotz einer gut stimmenden Stickstoff-Bestimmung und der Abspaltung von Wursterscher Base beim Kochen mit wäßriger Salzsäure möchten wir nicht mit Sicherheit auf das Vorliegen des genannten Anils schließen.

Um auf ring-synthetischem Wege zu II zu gelangen, versuchten wir zunächst die Einwirkung von Oxalylchlorid auf  $\alpha$ -Amino-pyridin. Wir erhielten jedoch nur das schon bekannte 2-Pyridyl-oxamid. Durch Anwendung von Oxalesterchlorid, die zu dem noch nicht beschriebenen 2-Pyridyl-oxamidsäure-äthylester (IX) führt, ließ sich zwar die beiderseitige Reaktion vermeiden, aber der Ringschluß zum Dioxoderivat ist mit keinem Kondensationsmittel herbeizuführen.

Auch die Übertragung der Sandmeyerschen Isatin-Synthese auf den bekannten Phenyl-2-pyridyl-thioharnstoff<sup>5)</sup>, sowie auf den noch nicht beschriebenen Di-2-pyridyl-thioharnstoff zeigte, daß auf diesem Wege die Angliederung eines zweiten Ringes an das  $\alpha$ -Amino-pyridin nicht gelingt. Da die Versuche noch nicht abgeschlossen sind, soll über die dabei erhaltenen Verbindungen später berichtet werden.

### Beschreibung der Versuche.

#### 1. Darstellung des 3-Brom-pyrimidazolons-2 (IV).

2 g (1 Mol.) salzsaures Pyrimidazol-2 werden in 15 ccm siedendem Eisessig gelöst und mit 2 g Brom (2 Mol.) in 10 ccm Eisessig versetzt. Unter HBr-Entwicklung scheiden sich beim Erkalten farblose Krystalle ab, die schwer zu reinigen sind. Man löst sie am besten in viel Eisessig und fällt

<sup>3)</sup> B. 32, 2341 [1899].

<sup>4)</sup> B. 42, 4269 [1909].

<sup>5)</sup> B. 27, 1322 [1894].

die Verbindung dann wieder mit Äther aus. Es liegt wahrscheinlich das bromwasserstoffsäure Salz des 3-Brom-pyrimidazolons-2 (IV) vor.

0.1348 g Sbst.: 11.6 ccm N (18°, 725 mm). — 0.1322 g Sbst.: 0.1709 g AgBr.  
 $C_7H_6ON_2Br_2$ . Ber. N 9.59, Br 54.75. Gef. N 9.76, Br 55.01.

## 2. Perbromid-Hydrobromid des 3.3-Dibrom-pyrimidazolons (VII).

1 g salzsaures Pyrimidazol-2 (1 Mol.) wird in siedendem Eisessig gelöst und mit 5 g Brom (10 Mol.), in Eisessig gelöst, versetzt. Nach Aufhören der Bromwasserstoff-Entwicklung krystallisiert beim Erkalten die in der Überschrift bezeichnete Verbindung aus. Umkrystallisieren aus Eisessig unter großen Verlusten. Zers.-Pkt. 150—152°.

0.1104 g Sbst.: 0.1938 g AgBr. —  $C_7H_5ON_2Br_2$ . Ber. Br 75.0. Gef. Br 74.4.

## 3.3-Dibrom-pyrimidazol-2 (III).

Zur Darstellung ist die Isolierung des vorher beschriebenen Perbromids nicht notwendig. Nach Zugabe der erforderlichen Brommenge (siehe unter 2) gießt man die noch heiße Lösung in 200 ccm einer 7.5-proz. Soda-Lösung unter starkem Umrühren ein, worauf das Dibromid sofort ausfällt. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in konz. Salzsäure gelöst, mit Wasser auf das fünffache Volumen verdünnt und solange Natriumacetat-Lösung zugesetzt, bis Kongopapier nur mehr schwache Reaktion zeigt. Das Dibromid krystallisiert in citronengelben Blättchen aus. Zers.-Pkt. 135°. Ausbeute 85—90%.

7.790 mg Sbst.: 8.415 mg  $CO_2$ , 1.067 mg  $H_2O$ . — 0.1484 g Sbst.: 12.8 ccm N (17°, 726 mm). — 0.1158 g Sbst.: 0.1484 g AgBr.

$C_7H_4ON_2Br_2$ . Ber. C 28.87, H 1.38, N 9.6, Br 54.75. Gef. C 29.4, H 1.5, N 9.66, Br 54.5.

Das Dibromid ist in der Kälte unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln und in Wasser. In der Wärme wird es vollkommen verändert. Mit Laugen tritt bei kurzem Stehen und sofort beim Erwärmen intensive Rotfärbung ein und ein carbylamin-artiger Geruch auf.

Durch Einwirkung von Brom und Bromwasserstoff (beide in Eisessig gelöst) wird das Dibromid wieder in das unter 2 erwähnte Perbromid verwandelt.

Erhitzt man das Dibromid auf etwa 180° (für sich oder bei Gegenwart eines indifferenten Mittels, z. B. Nitro-benzol), so wird Brom abgespalten. Die entstehende, noch brom-haltige Verbindung, ein intensiv rotbraun gefärbter Körper, läßt sich nicht reinigen. Auch mit molekularem Silber oder Naturkupfer C entsteht die gleiche Verbindung.

## 3. Perbromid durch Bromieren des 3-Nitroso-pyrimidazolons-2<sup>6)</sup>.

1 g 3-Nitroso-pyrimidazol-2 wird mit etwas Eisessig befeuchtet und mit einer Lösung von 10 g Brom in 10 ccm Eisessig übergossen. Nachdem unter gelinder Selbsterwärmung Lösung eingetreten ist, verdünnt man mit 100 ccm Eisessig und läßt unter öfterem Umschütteln  $\frac{1}{2}$  Sde. stehen. Nach dieser Zeit hat sich das Perbromid des 3.3-Dibrom-pyrimidazolons-2 in farblosen Krystallen ausgeschieden. Zers.-Pkt. 152°.

## 4. 3.3-Dianilino-pyrimidazol-2 (V).

1 g 3.3-Dibrom-pyrimidazol-2 wird mit 0.9 g Anilin in absol. Alkohol unter Rückfluß 1 Sde. gekocht. Beim Verdünnen mit Wasser fällt ein oberflächlich violett gefärbter Körper aus, der nach einmaligem Umkrystallisieren

<sup>6)</sup> B. 58, 397 [1925].

aus Alkohol völlig farblos wird. Ausbeute 0,5 g = 50%. Nadeln vom Schmp. 167—168°.

20,515 mg Sbst.: 53,795 mg CO<sub>2</sub>, 9,305 mg CO<sub>2</sub>. — 0,1617 g Sbst.: 25,5 ccm N (18°, 726 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>4</sub>. Ber. C 71,55, H 5,07, N 17,7. Gef. C 72,1, H 5,1, N 17,7.

### 5. Umsetzung des 3,3-Dibrom-pyrimidazolons-2 mit alkohol. Ammoniak zur Verbindung VIII.

0,5 g 3,3-Dibrom-pyrimidazol-2 werden mit kaltem, konz. Ammoniak  $\frac{1}{2}$  Stde. geschüttelt und dann 12 Stdn. stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt — braune Blättchen — wird zur Reinigung mehrmals mit Wasser digeriert. Es ist unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln, sowie in Säuren und Laugen. Die Substanz besitzt keinen Schmelzpunkt.

Eine quantitative Bestimmung des in Form von NH<sub>4</sub>Br bei dieser Reaktion abgespaltenen Broms ergab, daß auf 2 Mol. Dibromid 3 At. Brom in der wäßrigen Lösung vorhanden sind (ber. für 0,2307 g Sbst.: 0,22 g AgBr, gef. 0,217 g AgBr).

3,240 mg Sbst.: 5,574 mg CO<sub>2</sub>, 1,105 mg H<sub>2</sub>O. — 3,234 mg Sbst.: 5,595 mg CO<sub>2</sub>, 1,090 mg H<sub>2</sub>O. — 4,353 mg Sbst.: 0,7801 ccm N (17°, 712 mm). — 0,1003 g Sbst.: 0,0561 g AgBr.

C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Br. Ber. C 46,9, H 2,52, N 19,6, Br 22,32.  
Gef. „ 46,9, 47,1, „ 3,8, 3,8, „ 19,8, „ 21,9.

### 3-[*p*-Dimethylamino-anil] des 2,3-Dioxo-2,3-dihydro-pyrimidazols (?).

0,17 g salzsaures Pyrimidazol-2 und 0,15 g *p*-Nitroso-*N*-dimethyl-anilin werden  $\frac{1}{2}$  Stde. in Alkohol gekocht. Aus der tief violetten Lösung läßt sich nach dem Erkalten das salzsaure Anil mit Äther fällen. Es konnte nicht krystallisiert erhalten werden; eine Reinigung ist nur durch wiederholtes Umfällen aus Alkohol + Äther möglich. Schmp. 195°. In Wasser und Alkohol leicht löslich.

Zur Darstellung des freien Anils wird das vorgereinigte salzsaure Salz in Wasser gelöst und durch Zugabe von Natriumacetat die freie Verbindung ausgefällt. Zur Reinigung wird das Rohprodukt auf dem Wasserbad gut getrocknet, dann mit absol. Alkohol extrahiert und das Anil daraus durch Ligroin gefällt. Die blauschwarze, amorphe Verbindung ist in allen Lösungsmitteln schwer löslich.

3,360 mg Sbst.: 0,6752 ccm N (18°, 726 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>4</sub>. Ber. N 21,05. Gef. N 21,2.

Die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmung ergab im Kohlenstoff einen erheblichen Fehlbetrag, da der Körper eine außerordentlich schwer verbrennliche, stickstoff-haltige Kohle zurückläßt.

Kocht man das Anil mit Salzsäure, so läßt sich in der Lösung Wurstersche Base als Methylenblau abscheiden.

Auch bei Einwirkung von Wursterscher Base in alkoholischer Lösung auf das unter 2 beschriebene 3,3-Dibrom-pyrimidazol-2 entsteht zunächst eine tief violette Färbung (wahrscheinlich des Anils), die aber bei weiterer Einwirkung verschwindet. Das nunmehr in der Lösung enthaltene Tetramethyldiaminoderivat von V konnten wir nur in amorphem Zustand gewinnen; es wurde nicht weiter untersucht.

### 7. 2-Pyridyl-oxamidsäure-äthylester (IX).

$\alpha$ -Amino-pyridin (1 Mol.) wird in etwas mehr als 1 Mol. getrocknetem Pyridin gelöst und auf  $-5^{\circ}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man allmählich 1 Mol. sorgfältig gereinigtes Oxalesterchlorid<sup>7)</sup> von  $-5^{\circ}$ , so daß die

<sup>7)</sup> A. 254, 20.

Temperatur nicht über  $0^{\circ}$  steigt. Nach beendigtem Zusatz läßt man die Temperatur auf  $+10^{\circ}$  steigen, wodurch ein vorher vorhandener Niederschlag in Lösung geht. Hierauf wird bei  $0^{\circ}$  langsam mit eisgekühlter 5-proz. Essigsäure versetzt. Das sofort ausfallende Rohprodukt wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Farblose, perlmutterglänzende Blättchen vom Schmp.  $77^{\circ}$ . Ausbeute 30%.

0.1255 g Subst.: 16.6 ccm N ( $19^{\circ}$ , 732 mm).

$C_9H_{10}O_3N_2$ . Ber. N 14.4. Gef. N 14.8.

Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Pyridin, unlöslich in Wasser und verdünnter Essigsäure.

Beim Kochen mit  $\alpha$ -Amino-pyridin in alkoholischer Lösung entsteht das schon bekannte Di-2-pyridyl-oxamid vom Schmp.  $160^{\circ}$ .

### 178. Erwin Ott: Zur Kenntnis der Adrenalin-Synthese.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Münster i. W.]

(Eingegangen am 1. April 1926.)

Das für medizinische Zwecke in immer steigendem Maße gebrauchte Adrenalin wird heute wohl ausschließlich auf dem zuerst von F. Stolz<sup>1)</sup> in den Höchster Farbwerken ausgearbeiteten synthetischen Wege dargestellt. Derselbe geht vom Brenzcatechin aus, verwandelt dasselbe durch Einwirkung von Chlor-essigsäure oder Chlor-acetylchlorid in das  $\omega$ -Chlor-acetobrenzcatechin, ersetzt in diesem das Chloratom durch die Methylamino-gruppe und reduziert das  $\omega$ -Methylamino-acetobrenzcatechin zum *racem.* Adrenalin. Die erste Phase dieser Synthese, von der in der vorliegenden Untersuchung die Rede sein soll, die Überführung des Brenzcatechins in das  $\omega$ -Chlor-acetobrenzcatechin ist ein Beispiel der allgemeinen, zuerst von Nencki und seinen Schülern bei einer Anzahl verschiedener Phenole und Säuren untersuchten Methode zur Darstellung von Phenol-ketonen<sup>2)</sup>. Das Ergebnis ihrer Untersuchungen fassen Nencki und Dziergowski<sup>3)</sup> in die folgende Regel zusammen: Aus Phenol, Hydrochinon und Guajacol werden bei der Einwirkung von halogen-substituierten Fettsäuren unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid die Phenol-ester der Säuren erhalten, aus Brenzcatechin und Pyrogallol dagegen die halogen-substituierten Phenol-ketone. Seither ist es K. Fries und seinen Schülern gelungen, die Acetate und Chloracetate der einwertigen Phenole und Naphthole durch Erhitzen mit der doppelten Gewichtsmenge Aluminiumchlorid in die Phenol-ketone umzulagern<sup>4)</sup>.

Auf Grund dieser Arbeiten durfte angenommen werden, daß auch beim Brenzcatechin und Pyrogallol die Esterbildung als erste Phase der Reaktion eine Rolle spielen müsse, und daß die Umlagerung der Ester in die Phenol-ketone entweder schon bei der zur Veresterung angewandten Reaktions-Temperatur oder unter einem bisher unbekanntem Katalysator-Einfluß stattfinden könne. Da diese erste Phase der Adrenalin-Synthese zu

<sup>1)</sup> B. **37**, 4149 [1904].

<sup>2)</sup> B. **15**, 1579, 2908 [1882], **26**, Ref. 588, 589 [1893].

<sup>3)</sup> B. **26**, Ref. 589 [1893].

<sup>4)</sup> B. **41**, 4276 [1908], **43**, 214 [1910], **46**, 4019 [1913], **54**, 711, 717 [1921].