A. Kreutzberger*) und D. Abel**)

Das Reaktionsverhalten von Phenylessigsäurederivaten bei der Aminomethinylierung

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Eingegangen am 30. August 1968)

Im System der Phenylessigsäure (II) erfolgt unter der Einwirkung von s-Triazin (I) durch zweifache Aminomethinylierung und anschließende Cyclisierung Bildung 5-substituierter 4-Hydroxy-pyrimidine (VI). Als Sekundärreaktion des aus Phenylessigsäure-anhydrid (IX) und I primär gebildeten Aminomethinylierungsproduktes (X) tritt Bildung von 4-Hydroxy-3,5-diphenyl-pyridin (XIV) auf. Letzteres entsteht auch aus I und α,α'-Diphenyl-aceton (XV). Die aus dem Enol XVIII und I gebildete O-Aminomethinylierungsstruktur XXII geht eine Chapman-Umlagerung unter Bildung der korrespondierenden Formamino-verbindung XXVII ein.

Reaction Behavior of Phenylacetic Acid Derivatives in Aminomethinylation

In the system of phenylacetic acid (II) twofold aminomethinylation takes place under the action of s-triazine (I) followed by cyclisation and formation of 5-substituted 4-hydroxy-pyrimidines (VI). As a secondary reaction of the aminomethinylation product X, formed from phenylacetic acid anhydride (IX) and I in a primary reaction, formation of 4-hydroxy-3,5-diphenyl-pyridine (XIV) occurs. The latter is formed also from I and α,α'-diphenyl-acetone (XV). The O-aminomethinylation structure XXII formed from the enol XVIII and I undergoes a Chapman rearrangement with formation of the corresponding formamino compound XXVII.

Die durch s-Triazin (I) initiierte und von Sekundärreaktionen gefolgte Aminomethinylierung hat im System des Phenylacetonitrils zu speziellen heterocyclischen Strukturen geführt, die pharmazeutisches Interesse beanspruchen[1]). In diese Versuche sind nun im Hinblick auf das Aktivierungsvermögen, das Carbonsäuregruppierungen auf Grund ihres starken (+ F)-Effektes gegenüber Methylengruppen aufweisen, auch Phenylessigsäurederivate einbezogen worden. Unter dem Gesichtspunkt des aktivierenden Substituenteneinflusses warf sich hier zunächst die Frage auf, wie der zwischen dem leicht reagierenden Malonsäure-diäthylester[2]) und dem völlig inaktiven Diphenylmethan[1]) stehende Phenylessigsäure-äthylester (IIa) sich gegenüber I verhalten würde. Es zeigte sich, daß in Pyridin allein keine Reaktion erfolgt, eine solche aber durch Zusatz von Piperidin katalysiert werden kann. Als Primärschritt des Reaktionsgeschehens ist der zur Bildung der Aminomethin-

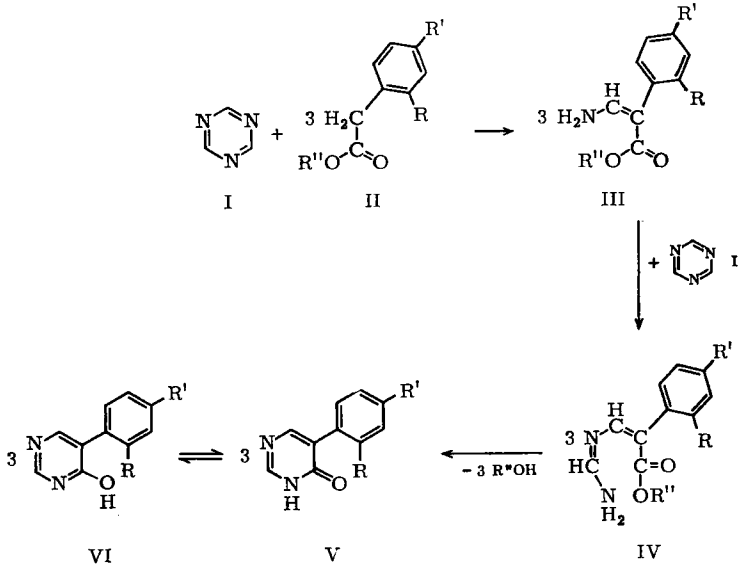
*) Vorgetragen im Kolloquium des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin, Juli 1968.

**) Teil der Dissertation *D. Abel*, Münster 1968.

[1]) *A. Kreutzberger* und *D. Abel*, Arch. Pharmaz. *301*, 881 (1968).

[2]) *A. Kreutzberger*, Fortschr. chem. Forsch. *4*, 291 (1963).

verbindung IIIa führende nucleophile Eingriff von IIa in I in Betracht zu ziehen. Nochmalige Aminomethinylierung unter Ausbildung des Formamidinderivates IVa, gefolgt von einer cyclisierenden Eliminierung von Alkohol, resultiert schließlich in 5-Phenyl-pyrimidon-(4) (Va). Für das Vorliegen dieser Verbindung in der Lactamform spricht die bei 1640 cm^{-1} auftretende, stärkste IR-Absorptionsbande, die sich der C=O-Valenzschwingung[3]) [4]) zuordnen läßt. Die korrespondierende N–H-Valenzschwingung[4]) manifestiert sich in einer bei 3120 cm^{-1} liegenden Bande mittlerer Intensität und einer bei 3260 cm^{-1} erscheinenden Schulter. Das gleichzeitige Auftreten einer schwachen Bande bei 3510 cm^{-1}, die sich einer durch Wasserstoffbrückenbildung beeinflußten O–H-Valenzschwingung[5]) zuordnen läßt, und einer weiteren O–H-Valenzschwingungsbande[6]) bei 1160 cm^{-1} läßt andererseits darauf

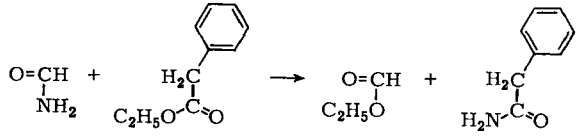


	R	R'	R''
IIa-IVa	H	H	C_2H_5
IIb-IVb	H	NO_2	C_2H_5
IIc-IVc	NO_2	NO_2	CH_3
Va-VIa	H	H	-
Vb-VIb	H	NO_2	-
Vc-VIc	NO_2	NO_2	-

[3]) *D. J. Brown* und *L. N. Stort*, J. chem. Soc. (London) *1953*, 331.
[4]) *S. F. Mason*, J. chem. Soc. (London) *1957*, 4874.
[5]) *R. A. Friedel*, J. Amer. chem. Soc. *73*, 2881 (1951).
[6]) *R. Mecke* und *G. Rossmy*, Z. Elektrochem. *59*, 866 (1955).

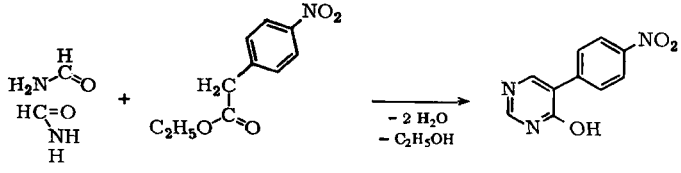
schließen, daß Va in geringem Maße mit der Lactimform, 4-Hydroxy-5-phenyl-pyrimidin (VIa), in tautomerem Gleichgewicht steht. Struktur VI sei vereinfachungshalber dem im folgenden angewandten Nomenklatursystem[7]) zugrunde gelegt.

Bei dem Versuch, Struktur VIa durch Gegensynthese aus IIa und Formamid zu beweisen, trat jedoch Amidierung von IIa unter Bildung von Phenylacetamid (VII) ein. Dahingegen ist VIa durch sauere Hydrolyse von 4-Amino-5-phenyl-pyrimidin zugänglich[8]).



IIa VII

Eine Parallele zum Reaktionsverhalten von IIa gegenüber I findet sich beim 4-Nitro-phenylessigsäure-äthylester (IIb). Auch hier wird der Reaktionsverlauf durch einen Zusatz von Piperidin begünstigt. Gleichzeitig verkürzt sich die Reaktionsdauer auf Grund des aktivierenden Einflusses der Nitrogruppe. Durch eine zweifache Aminomethinylierung bildet sich über die Zwischenprodukte IIIb und IVb das mit 4-Hydroxy-5-(4-nitrophenyl)-pyrimidin (VIb) in Tautomerie stehende 5-(4-Nitro-phenyl)-pyrimidon-(4) (Vb). Während der Versuch einer Gegensynthese von VIa aus IIa und Formamid versagte, erweist sich die Beweisführung der Struktur VIb aus IIb und Formamid als realisierbar. Ebenfalls ist VIb aus 4-Nitrophenylacetamid, Trisformaminomethan und Formamid erhältlich[9]).



IIb VIb

Wie in IIb übt auch die Nitrogruppe in 4,4'-Dinitro-diphenylmethan einen stark reaktionsbeschleunigenden Einfluß aus[1]). Wenn sich trotzdem bei dem Umsetzungsversuch von 2,2',4,4'-Tetranitro-diphenylmethan mit I kein Reaktionsprodukt isolieren ließ, so dürfte der Grund für dieses Versagen in sterischen Hinderungseffekten zu suchen sein[1]). Damit warf sich das Problem auf, welchen Einfluß der Austausch einer Dinitrophenylgruppe durch die räumlich kleinere Carbonsäureestergruppe auf

---

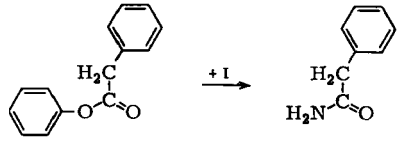
[7]) *D. J. Brown*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Bd. 16, S. 249, Interscience Publishers, New York 1962.
[8]) *W. H. Davies* und *H. A. Piggot*, J. chem. Soc. (London) *1945*, 350.
[9]) *O. Tsatsaronis* und *F. Effenberger*, Chem. Ber. *94*, 2876 (1961).

die Gangbarkeit der Reaktion ausüben würde. 2,4-Dinitro-phenylessigsäure-methylester (IIc) reagiert mit I in siedendem Pyridin so heftig, daß Verharzung eintritt. Unter milderen Reaktionsbedingungen, wie Einwirkung der Reaktionspartner aufeinander in einem Methanol-Pyridin-Gemisch in Gegenwart katalytischer Mengen Piperidin, vollzieht sich innerhalb von drei Monaten die erwartete Umsetzung. Nach Durchlaufen der Zwischenstufen IIIc und IVc entsteht das mit 4-Hydroxy-5-(2,4-dinitro-phenyl)-pyrimidin (VIc) im tautomeren Gleichgewicht stehende 5-(2,4-Dinitro-phenyl)-pyrimidon-(4) (Vc).

Charakteristisch für diese Strukturzuordnung sind die im IR-Spektrum auftretenden Banden der C=O-Valenzschwingung[3] [4] [10]) bei 1680 cm^{-1}, der N—H-Valenzschwingung bei 3090 cm^{-1}, der durch Wasserstoffbrückenbildung variierten O—H-Valenzschwingung bei 3410 cm^{-1} und der asymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingung der Nitrogruppen[11]) bei 1510 und 1340 cm^{-1}. Eine weitere Stütze der Struktur (Vc $\rightleftharpoons$ VIc) findet sich im Massenspektrum, das neben dem Peak des Molekularions bei m/e 262 die beiden durch aufeinanderfolgenden Verlust beider Nitrogruppen[12]) zu erwartenden Spitzen bei 216 und 170 aufweist. Die beiden prominenten Peaks bei m/e 43 und 28 erklären sich aus einer bei Stickstoffheterocyclen möglichen Abspaltung der Bruchstücke $[HOCN]^{\oplus}$[13]) und $[HC{\equiv}NH]^{\oplus}$[14]).

Besondere Bedeutung erlangt die neue Synthese von 4-Hydroxypyrimidinen (VI) nach dem s-Triazin-Verfahren im Hinblick auf das verbreitete Vorkommen dieses Verbindungstyps im Naturreich einerseits und das in neuerer Zeit stark zunehmende pharmazeutische Interesse an Vertretern dieser Stoffklasse mit bakterizider[15]), insektizider[16]) und karzinostatischer[17]) Wirkung, ferner an solchen von therapeutischem Wert bei der Geschwürbehandlung[18]), andererseits.

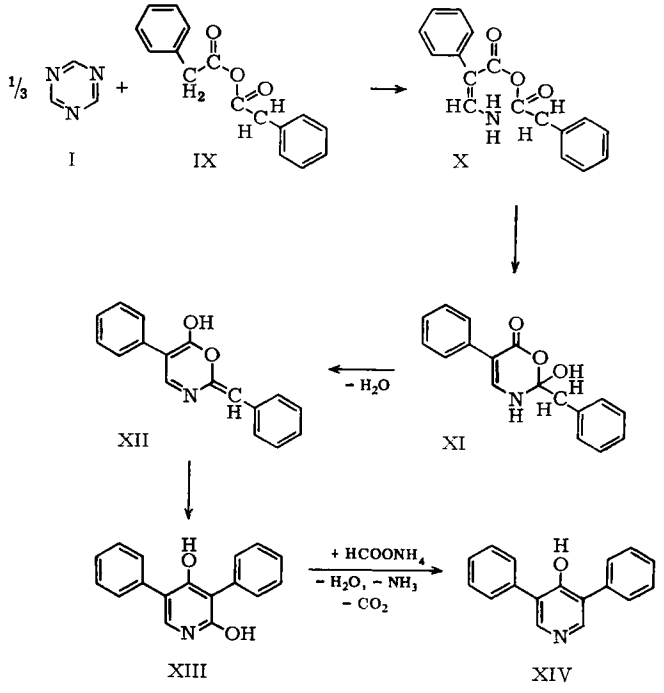
Analog den Umsetzungsbedingungen von IIa konnte auch Phenylessigsäurephenylester (VIII) in siedendem Pyridin erst nach Zugabe von Piperidin zur Reaktion mit I angeregt werden. Als Reaktionsprodukt tritt jedoch Phenylacetamid (VII) auf. Damit fügt sich dieser Reaktionsverlauf in das Bild ein, nach dem auch Formamid die Überführung von IIa in VII bewirkt.



VIII VII

[10]) *L. N. Short* und *H. W. Thompson*, J. chem. Soc. (London) *1952*, 168.
[11]) *J. F. Brown jr.*, J. Amer. chem. Soc. *77*, 6341 (1955).
[12]) *J. H. Beynon, R. A. Saunders* und *A. E. Williams*, Ind. chim. belge *29*, 311 (1964).
[13]) *G. Spiteller* und *M. Spiteller-Friedmann*, Mh. Chem. *93*, 632 (1962).
[14]) *H. Budzikiewicz, C. Djerassi, A. H. Jackson, G. W. Kenner, D. J. Newman* und *J. M. Wilson*, J. chem. Soc. (London) *1964*, 1949.
[15]) *J. P. Brown*, Brit. Pat. 1024908 (1966); C. A. *64*, 19638f (1966).
[16]) *G. V. McHattie*, Brit. Pat. 1019227 (1966); C. A. *64*, 14197d (1966).
[17]) *H. Gerschon, R. Braun, A. Scala* und *R. Rodin*, J. med. Chem. *7*, 808 (1964).
[18]) *A. A. Akimov* und *N. V. Pazarev*, Vopr. Onkol. *12*, 73 (1966).

Ein völlig anderes Reaktionsverhalten gegenüber s-Triazin (I) zeigte Phenylessigsäure-anhydrid (IX). Hier interessierte, ob beide im Molekül vorhandenen Methylengruppen zur Reaktion mit I befähigt sind. Aus dem Reaktionsverlauf geht hervor, daß I nur mit einer Methylengruppe in IX unter Aminomethinylierung und Ausbildung von X reagiert. Als Sekundärreaktionen folgen Cyclisierung zu XI und Eliminierung von Wasser unter Bildung des 1,3-Oxazinderivates XII. In Analogie zu Umlagerungen, bei denen der Ringsauerstoff von 1,3-Oxazinen Platzwechsel mit exocyclischen Substituenten eingeht[19]), lagert sich auch das 1,3-Oxazinderivat XII zum Pyridinabkömmling XIII um. Im letzten Teilschritt bildet sich durch Reduktion mittels eines Moleküls aus I und H_2O entstandenem Ammoniumformiat[2]) als Endprodukt dieser Reaktion das 4-Hydroxy-3,5-diphenyl-pyridin (XIV).

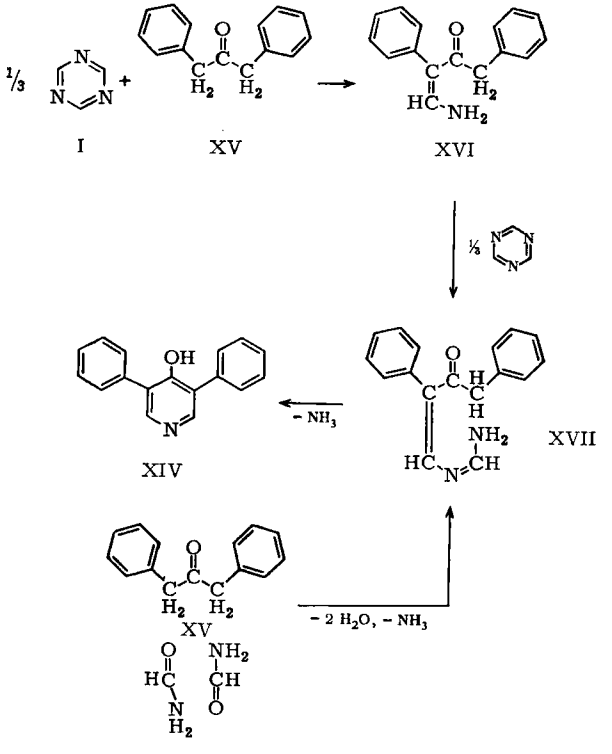


Dasselbe Reaktionsprodukt XIV ist auch das Resultat der Einwirkung von I auf α,α'-Diphenyl-aceton (XV). In Parallele zu der Reaktionsfolge II → III → IV unterliegt auch XV unter Durchschreiten der Zwischenstufe XVI einer zu XVII führenden zweifachen Aminomethinylierung. Cyclisierung unter simultaner Eliminierung von NH_3 bildet schließlich XIV. Ein Strukturbeweis für das sowohl aus IX als auch aus XV erhaltene 4-Hydroxy-3,5-diphenyl-pyridin (XIV) hat sich durch

---

[19]) *R. Lacey*, J. chem. Soc. (London) *1954*, 839.

die Gegensynthese dieser Verbindung aus XV und Formamid realisieren lassen. Das Reaktionsgeschehen läßt sich in der gleichen Weise wie bei der Reaktion von XV mit I erklären. Zugleich stellt sowohl die Einstufenreaktion der Synthese von XIV aus XV und I als auch aus XV und Formamid eine wesentliche Vereinfachung der beschriebenen Zweistufenreaktion dar, nach der zunächst XV mit Ameisensäureäthylester umgesetzt und im Anschluß daran die Einführung des Ringstickstoffs durch Erhitzen mit Ammoniumacetat bewirkt wird[20]).

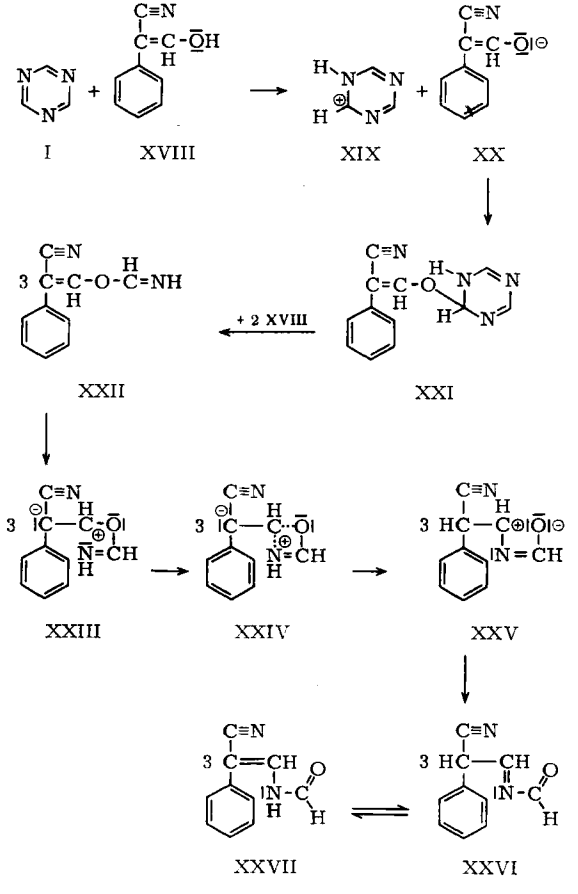


Im Zusammenhang mit der Untersuchung von Carbonsäurederivaten war auffällig, daß freie Carbonsäuren, wie Benzoe- und Essigsäure, nicht mit s-Triazin (I) reagieren, aromatisch ringgebundene OH-Gruppen aber durchaus mit I in Reaktion treten können[2]). Damit warf sich hier die Frage auf, welches Reaktionsverhalten nichtringgebundene, enolische OH-Gruppen gegenüber I aufweisen würden. Es stellte sich heraus, daß 1-Hydroxy-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XVIII) mit I in siedendem Äthanol-Pyridin-Gemisch unter katalytischer Mitwirkung einer geringen Menge Piperidin zur Reaktion angeregt werden kann. Indem hier s-Triazin (I) zunächst als Protonakzeptor fungiert und dabei selbst in XIX übergeht, wird XVIII

[20]) *E. Benary* und *G. A. Bitter*, Ber. dtsch. chem. Ges. *61*, 1059 (1928).

in die als Vorbedingung zum nucleophilen Eingriff in den s-Triazinring geforderte anionoide Struktur XX überführt. Der nächste in der Vereinigung der entgegengesetzten Ladung tragenden Strukturen XIX und XX bestehende und zu XXI führende Schritt kann sich entsprechend noch zweimal wiederholen und resultiert in der am Sauerstoffatom aminomethinylierten Verbindung XXII. Obwohl hiermit die Elementaranalyse des Reaktionsproduktes übereinstimmt, haben weitere Strukturuntersuchungen jedoch zu dem Ergebnis geführt, daß im Endprodukt das mit 1-Formylimino-2-phenyl-2-cyan-äthan (XXVI) im tautomeren Gleichgewicht stehende 1-Formamino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXVII) vorliegt.

Zur Erklärung der Bildung von XXVI $\rightleftharpoons$ XXVII aus XXII läßt sich eine Molekularumlagerung in Betracht ziehen, nach der entsprechend der Sequenz XXIII → XXIV → XXV eine neue C–N-Bindung bei simultaner Lösung einer bestehenden C–O-Bindung geknüpft wird. Typisiert durch Wanderung eines Sub-



stituenten vom Sauerstoff- zum Stickstoffatom im Molekülverband eines Säureamids, ist dieser Vorgang als eine Chapman-Umlagerung[21–23]) zu klassifizieren.

Ein wesentliches Argument gegen das Vorliegen der Struktur XXII im Endprodukt ergibt sich aus dem Fehlen der dann im Bereich von 3400—3300 cm^{-1} zu erwartenden Absorptionsbande einer =N—H-Valenzschwingung eines Imins[10]) [24]), während eine starke Stütze für Struktur XXVII aus dem Auftreten einer der N—H-Valenzschwingung[4]) zuzuordnenden Bande bei 3100 cm^{-1} erwächst. Ein weiterer Anhalt für Struktur XXVII findet sich in der bei 1645 cm^{-1} auftretenden Bande, die als Charakteristikum von Enamiden[25]) angesprochen werden kann. Die ausgeprägte Bande bei 2210 cm^{-1} tritt als Nitrilbande auch in anderen Enamiden auf[25]).

Der im Massenspektrum (Abb. 1) erkennbare, schrittweise erfolgende Abbau der Seitenkette steht in guter Übereinstimmung mit der Struktur des Umlagerungsproduktes XXVII. Von dem Peak des Molekularions bei m/e 172 leitet sich durch Verlust von Formamid der Peak bei m/e 127 einerseits, durch Abspaltung von CO[26]) der Peak bei m/e 144 (metastabiler Übergang bei 121) andererseits ab. Die Entstehung der Fragmente der MZ 117, 89 und 63 läßt sich vom Ion 144 durch Eliminierung von HCN[26]) (metastabiler Peak bei m/e 94), HCN + H· (metastabiler Peak bei m/e 69) und HC≡CH herleiten. Die Fragmente der MZ 77, 51 und 39 lassen sich mit dem aromatischen Ring in Beziehung setzen[27]).

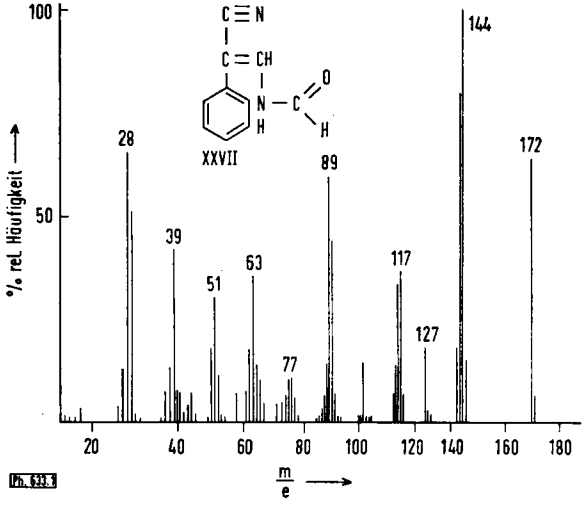
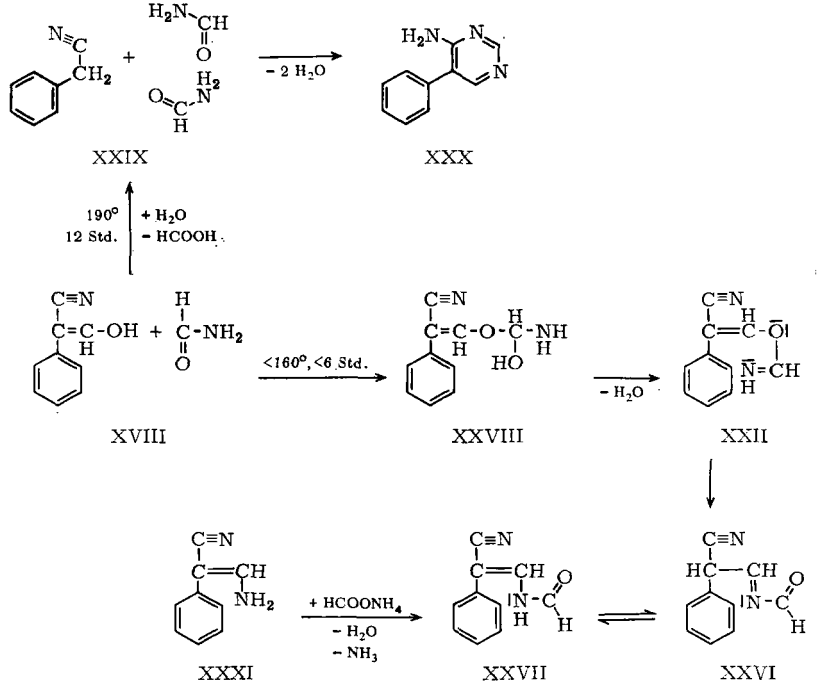


Abb. 1
Massenspektrum des 1-Formamino-2-phenyl-2-cyan-äthylens (XXVII)

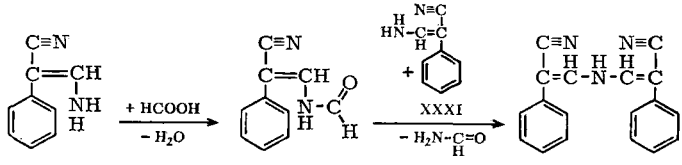
[21]) *A. W. Chapman*, J. chem. Soc. (London) *127*, 1992 (1925).
[22]) *A. W. Chapman*, J. chem. Soc. (London) *1929*, 569.
[23]) *W. G. Dauben* und *R. L. Hodgson*, J. Amer. chem. Soc. *72*, 3479 (1950).
[24]) *N. B. Colthup*, J. opt. Soc. America *40*, 397 (1950).
[25]) *F. Eiden* und *B. S. Nagar*, Arch. Pharmaz. *297*, 367 (1964).
[26]) *J. H. Beyon, G. R. Lester* und *A. E. Williams*, J. physic. Chem. *63*, 1861 (1959).
[27]) *F. W. McLafferty*, Determination of Organic Structures by Physical Methods, Bd. 2, S. 138, Academic Press, New York 1962.

Eine chemische Beweisführung der Struktur XXVI ⇌ XXVII gelang durch Gegensynthese aus XVIII und Formamid. Über das Anlagerungsprodukt XXVIII bildet sich hierbei durch Eliminierung von H_2O das Aminomethinylierungsprodukt XXII, das nunmehr durch eine Chapman-Umlagerung in XXVI ⇌ XXVII übergeht. Wesentlich für das Gelingen dieser Reaktion ist jedoch ein striktes Einhalten der Reaktionsbedingungen, die vor allem eine Reaktionstemperatur unterhalb 160° und eine nicht größere Reaktionsdauer als 6 Std. einschließen. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 190° und Ausdehnung der Reaktionszeit auf 12 Std. erleidet XVIII Hydrolyse zu Phenylacetonitril (XXIX), das dann mit Formamid weiterreagiert unter Bildung des auch aus I und XXIX zugänglichen[1]) 4-Amino-5-phenyl-pyrimidins (XXX). Andererseits bilden dieselben Reaktionspartner XVIII und Formamid unter weitervariierten Bedingungen, nämlich Verwendung von Benzol in der Schleppmitteldestillation, eine Bisvinylaminstruktur, wobei XXVII als hypothetisches Zwischenprodukt angenommen worden ist[25]). Eine weitere Gegensynthese von XXVI ⇌ XXVII ist in der Reaktion von 1-Amino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXI) mit Ammoniumformiat gefunden worden.

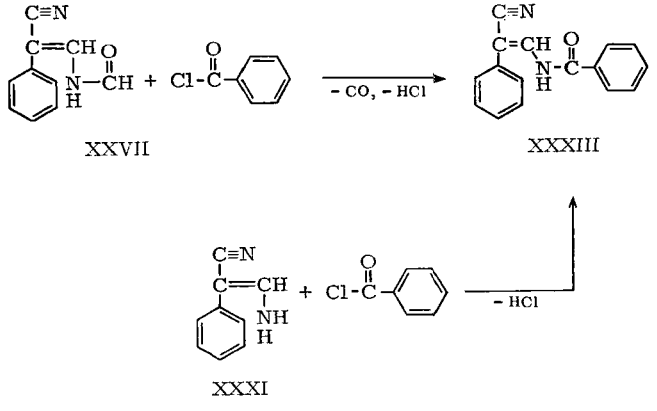


Bei dem Versuch, eine weiter vereinfachte Gegensynthese von XXVI ⇌ XXVII durch die Umsetzung von XXXI mit Ameisensäure zu erreichen, bildete sich jedoch

das auch aus XVIII und Ammoniak erhältliche[1]) [28]) 1-(N-2'-Phenyl-2'-cyan-vinylamino)-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXII), wobei in dieser Reaktion XXVII als Zwischenprodukt angenommen werden darf.



Umsetzung von XXVII mit Benzoylchlorid führte zu dem auch aus XVIII und Benzamid nach dem Schleppmittelverfahren bereits früher[25]) dargestellten 1-Benzamino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXIII). Eine weitere Stütze der Struktur dieser Verbindung ergab sich aus der ebenfalls zu XXXIII führenden Benzoylierung von XXXI.



Das Massenspektrum des Benzoylierungsproduktes (Abb. 2) steht mit Struktur XXXIII in guter Übereinstimmung. Die neben dem Peak des Molekularions bei m/e 248 auftretende und durch ihre Intensität hervorstechenden Peaks bei m/e 105, 77 und 51 entsprechen dem Übergang in ein Benzoylkation (metastabiler Übergang bei 44), ein Phenylkation (metastabiler Übergang bei 56) und das bei Aromaten auftretende Kation $C_4H_3^{\oplus}$. Das Massenspektrum weist damit eine große Ähnlichkeit mit demjenigen des 1-Benzamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylens[1]) auf.

---

[28]) *R. Walther* und *P. G. Schickler*, J. prakt. Chem. [2] *55*, 335 (1897).

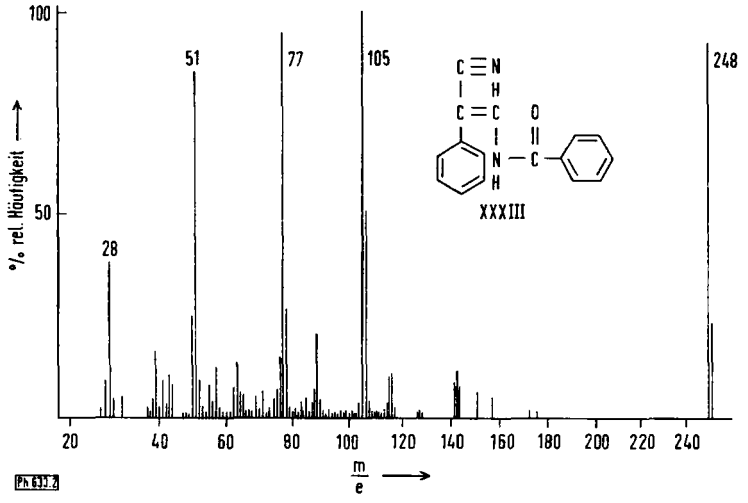


Abb. 2. Massenspektrum des 1-Benzamino-2-phenyl-2-cyan-äthylens (XXXIII)

Eine weitere Untermauerung der Struktur XXXIII ergibt sich aus dem IR-Spektrum (Abb. 3). So findet sich die für sekundäre Amide zu erwartende N—H-Valenzschwingung[29]) bei 3280 cm^{-1} und eine weitere für diese Strukturgruppe charakteristische Bande[30]) bei 1280 cm^{-1}. Auf die C—H-Valenzschwingung trisubstituierter Olefine[31]) läßt sich die Bande bei 3050 cm^{-1} zurückführen. Die C≡N-Valenzschwingung manifestiert sich in der Bande bei 2220 cm^{-1} und die C=O-Valenzschwingung in derjenigen bei 1690 cm^{-1}. Die für Enamide charakteristische Bande[25]) ist bei 1630 cm^{-1} lokalisiert.

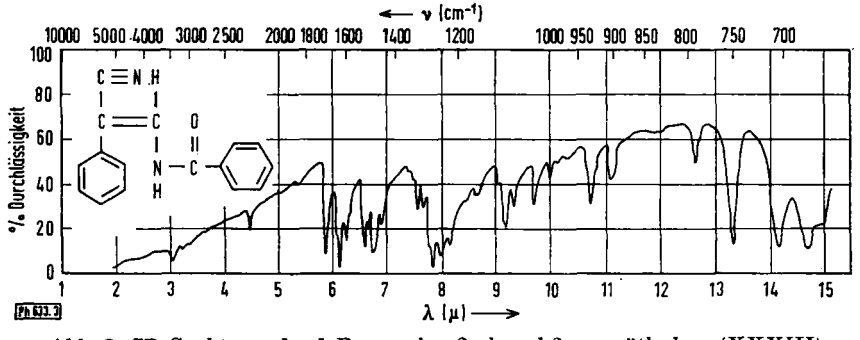


Abb. 3. IR-Spektrum des 1-Benzamino-2-phenyl-2-cyan-äthylens (XXXIII)

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei auch an dieser Stelle für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit gedankt.

---

[29]) *R. E. Richards* und *H. W. Thompson*, J. chem. Soc. (London) *1947*, 1248.
[30]) *M. Davies, J. C. Evans* und *R. L. Jones*, Trans. Faraday Soc. *51*, 761 (1955).
[31]) *J. J. Fox* und *A. E. Martin*, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A *175*, 208 (1940).

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 mit 1,0 ± 0,1 mg Substanz in 150 mg KBr, der Massenspektren mit dem Hitachi-Perkin-Elmer-Massenspektrometer RMU-6D. Schmp. wurden im Linström-Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

4-Hydroxy-5-phenyl-pyrimidin (VIa)

Eine Lösung von 8,2 g (0,05 Mol) Phenylessigsäure-äthylester[32] [33] (IIa), 4,0 g (0,05 Mol) s-Triazin (I) und 3 ml Piperidin in 10 ml absol. Pyridin wurde 3 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fielen im Laufe mehrerer Std. gelbbraune Kristalle aus, welche wiederholt unter Zusatz von Kohle aus Methanol umkristallisiert wurden. Schmp. und Mischschmp. mit authentischer Substanz[8]: 176°. Ausbeute: 2,2 g (25,6% d. Th.).

4-Hydroxy-5-(4-nitro-phenyl)-pyrimidin (VIb)

a) Aus s-Triazin (I)

4,2 g (0,02 Mol) 4-Nitro-phenylessigsäure-äthylester[34] [35] (IIb) und 1,6 g (0,02 Mol) s-Triazin (I), gelöst in 20 ml Pyridin und 0,5 ml Piperidin, wurden 2 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Während des Abkühlens fielen Kristalle aus, welche abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Nitrobenzol umkristallisiert wurden. Hellgelbe Kristalle, Zers. P. 350—351°. Ausbeute: 1,3 g (30,0% d. Th.).

b) Aus Formamid

Ein aus 4,2 g (0,02 Mol) 4-Nitro-phenylessigsäure-äthylester (IIb) und 18 g (0,4 Mol) Formamid bestehendes Gemisch wurde 7 Std. auf 160—180° unter gleichzeitigem Abdestillieren des entstehenden Alkohols erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Umkristallisation aus Nitrobenzol ergab gelbliche Kristalle vom Zers. P. 350—351°. Es trat keine Mischschmp.-Depression mit einer aus I dargestellten Probe ein. Ausbeute: 1,9 g (44,0% d. Th.).

$C_{10}H_7N_3O_3$ (217,2) Ber.: N 19,35 Gef.: N 19,29

4-Hydroxy-5-(2,4-dinitro-phenyl)-pyrimidin (VIc)

2,4 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitro-phenylessigsäure-methylester[36] [37] (IIc) und 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin wurden in einem Gemisch von 50 ml absol. Methanol, 3 ml Pyridin und 0,5 ml Piperidin suspendiert. Im Laufe der Zeit nahm das bei Raumtemperatur aufbewahrte Gemisch eine dunkelbraune Farbe an, die festen Bestandteile lösten sich allmählich auf, und an ihrer Stelle bildete sich ein feinkristalliner brauner Niederschlag. Dieser wurde nach 3 Monaten abfiltriert und wiederholt aus Eisessig umkristallisiert. Hellgelbe, feine Kristalle vom Zers. P. 304°. Ausbeute: 0,3 g (11,4% d. Th.).

$C_{10}H_6N_4O_5$	Ber.: C 45,81	H 2,31	N 21,37	Mol.-Gew.: 262,2
	Gef.: C 45,55	H 2,61	N 21,67	Mol.-Gew.: 262 (massenspektroskopisch)

[32] *W. Wislicenus*, Liebigs Ann Chem. *296*, 361 (1897).
[33] *C. S. Leonard*, J. Amer. chem. Soc. *47*, 1774 (1925).
[34] *B. Radziszewski*, Ber. dtsch. chem. Ges. *2*, 206 (1869).
[35] *J. W. Baker* und *C. K. Ingold*, J. chem. Soc. (London) *1927*, 832.
[36] *A. Meyer*, Ber. dtsch. chem. Ges. *21*, 1307 (1888).
[37] *W. Borsche*, Ber. dtsch. chem. Ges. *42*, 1314 (1909).

4-Hydroxy-3,5-diphenyl-pyridin (XIV)

a) Aus Phenylessigsäure-anhydrid (IX) und s-Triazin (I)

Eine Lösung von 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin (I) in 15 ml Triäthylamin wurde mit 2,5 g (0,01 Mol) IX[38] [39]) versetzt und 3 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei Ammoniakentwicklung einsetzte. Langsam schied sich aus der allmählich dunkler werdenden Lösung ein weißer Festkörper ab, welcher abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Nitrobenzol umkristallisiert wurde. Schmp.: 385°. Ausbeute: 0,75 g (31,0% d. Th.).

$C_{17}H_{13}NO$ (247,3) Ber.: N 5,66 Gef.: N 5,78

b) Aus α,α'-Diphenyl-aceton (XV) und s-Triazin (I)

2,1 g (0,01 Mol) XV[40]) wurden in einer Lösung von 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin (I) in 15 ml Triäthylamin/Äthanol (1 : 1) eingetragen. Die Lösung wurde 4 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich unter Ammoniakentwicklung allmählich ein weißer Feststoff abschied, welcher nach Abfiltrieren und Waschen mit Methanol aus Nitrobenzol umkristallisiert wurde. Schmp.: 385°. Ausbeute: 1,1 g (44,5% d. Th.).

c) Aus α,α'-Diphenylaceton (XV) und Formamid

Ein aus 2,1 g (0,01 Mol) XV und 10 ml Formamid bestehendes Gemisch wurde unter Rückfluß 6 Std. auf 180° erhitzt. Die allmählich abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Nitrobenzol umkristallisiert. Schmp.: 385°. Ausbeute: 1,0 g (40,5% d. Th.). Alle unter a), b) und c) beschriebenen Substanzproben vom Schmp. 385° erwiesen sich sowohl untereinander als auch mit einer aus Ameisensäure-äthylester erhaltenen Verbindungsprobe[20]) als identisch.

1-Formamino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXVII)

a) Aus 1-Hydroxy-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XVIII) und s-Triazin

Eine Lösung von 7,2 g (0,05 Mol) XVIII[41]) in 25 ml absol. Äthanol wurden mit 5 ml Pyridin, 2 Tropfen Piperidin und 2 g (0,025 Mol) s-Triazin versetzt und 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Im Laufe mehrerer Tage kristallisierte aus der dunkelbraunen Lösung unter Eiskühlung ein bräunlicher Festkörper aus. Dieser ergab nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Kohle weiße Kristalle vom Schmp. 192—193°. Ausbeute: 0,4 g (4,7% d. Th.).

b) Aus 1-Hydroxy-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XVIII) und Formamid

7,2 g (0,05 Mol) XVIII und 22,5 g (0,5 Mol) Formamid wurden 4—6 Std. in einem Ölbad auf 160° erhitzt, wobei die Reaktionslösung eine dunkelbraune Farbe annahm. Im Kühlschrank fielen aus dieser Lösung über Nacht hellbraune Kristalle aus, welche zweimal aus Methanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert wurden. Es konnten weiße Kristalle vom Festpunkt 192—193° isoliert werden, die mit einer aus I und XVIII dargestellten Probe keine Mischschmp.-Depression ergaben. Ausbeute: 0,8 g (9,3% d. Th.).

---

[38]) *R. Anschütz* und *W. Berns*, Ber. dtsch. chem. Ges. *20*, 1389 (1887).

[39]) *W. Autenrieth* und *G. Thomae*, Ber. dtsch. chem. Ges. *57*, 423 (1924).

[40]) *H. Apitzsch*, Ber. dtsch. chem. Ges. *37*, 1428 (1904).

[41]) *W. Wislicenus*, Liebigs Ann. Chem. *291*, 202 (1896).

c) Aus 1-Amino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXI) und Ammoniumformiat

1,4 g (0,01 Mol) XXXI[25]) wurden mit 6,3 g (0,1 Mol) Ammoniumformiat versetzt und in einem mit einem Destillieraufsatz und Liebigkühler versehenen Rundkolben 6 Std. auf 150—160° erhitzt. Beim Umkristallisieren der Schmelze aus Wasser wurden weiße Kristalle vom Schmp. 192—193° erhalten, die sich durch Mischschmp. als identisch mit einer aus XVIII und I bzw. Formamid hergestellten Substanzprobe erwiesen. Ausbeute: 0,2 g (11,6% d. Th.).

$C_{10}H_8N_2O$ (172,2)	Ber.:	C 69,75	H 4,68	N 16,27
	Gef.:	C 69,86	H 4,85	N 16,20

4-Amino-5-phenyl-pyrimidin (XXX)

7,2 g (0,05 Mol) 1-Hydroxy-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XVIII) und 22,5 g (0,5 Mol) Formamid wurden 12 Std. in einem Ölbad auf 190° erhitzt, wobei die Reaktionslösung eine dunkelbraune Farbe annahm. Aus dieser Lösung fielen beim Abkühlen bräunliche Kristalle aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol unter Kohlezusatz Schmp. 156—157°. Ausbeute: 2,1 g (24,6% d. Th.). Die Substanz erwies sich nach Mischschmp. und IR-Spektrum als identisch mit einer aus Phenylacetonitril und I synthetisierten Substanzprobe[1]).

1-(N-2'-Phenyl-2'-cyan-vinyl-amino)-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXII)

Eine Lösung von 2,6 g (0,02 Mol) 1 Amino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXI) in 10 ml Ameisensäure wurde in ein auf 180° erhitztes Ölbad gebracht und dort 2 Std. unter Rückfluß belassen. Hiernach wurde die überschüssige Ameisensäure i. Vak. abdestilliert und die angefallenen Kristalle aus Methanol umkristallisiert. Schmp.: 175°. Ausbeute: 1,7 g (69% d. Th.). Es wurde keine Mischschmp.-Depression mit einer identischen Probe[1]) [28]) von XXXII gefunden.

1-Benzamino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXIII)

a) Aus 1-Formamino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXVII) und Benzoylchlorid

0,9 g (0,005 Mol) XXVII und 5 ml Benzoylchlorid wurden 20 Min. unter Rückfluß auf 180—200° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Benzoylchlorids i. Vak. wurde der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert. Weiße, seidenglänzende Kristalle vom Schmp. 173°. Ausbeute: 0,6 g (48% d. Th.).

b) Aus 1-Amino-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XXXI)

Ein Gemisch aus 0,7 g (0,005 Mol) XXXI[25]), 5 ml Benzoylchlorid und 1 ml Pyridin wurde mit aufgesetztem Rückflußkühler 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Benzoylchlorids wurde der Rückstand zwecks Entfernung des Pyridinhydrochlorids mit Wasser behandelt. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden weiße, seidenglänzende Kristalle vom Schmp. 173° erhalten, die mit einer aus XXVII oder aus XVIII[25]) erhaltenen Probe keine Mischschmp.-Depression ergaben. Ausbeute: 0,7 g (56,0% d. Th.).

$C_{16}H_{12}N_2O$	Ber.:	C 77,40	H 4,87	Mol.-Gew. 248,3
	Gef.:	C 77,29	H 4,79	Mol.-Gew. 248 (massenspektroskopisch)

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, 44 Münster (Westfalen), Hittorfstr. 58—62.