Synthetische onderzoekingen in verband met het biotine-vraagstuk

Synthetische onderzoekingen in verband met het biotine-vraagstuk

J. A. K. BOERMA

SYNTHETISCHE ONDERZOEKINGEN IN VERBAND MET HET BIOTINE-VRAAGSTUK

Diss. Utrecht 1941.

Synthetische onderzoekingen in verband met het biotine-vraagstuk

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE WIS- EN NATUURKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. H. R. KRUYT, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT DER UNIVERSITEIT TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE TE VERDEDIGEN OP MAANDAG 31 MAART 1941, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JAN ALBERT KORNELUS BOERMA

GEBOREN TE DRIEBERGEN

1941

DRUKKERIJ Fa. SCHOTANUS & JENS — UTRECHT

Aan mijn Ouders.
Aan mijn Vrouw.

Het tot stand komen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid, U, Oud-Hoogleeraren, Hoogleeraren en Lectoren in de Faculteit der Wis- en Natuurkunde, hartelijk dank te zeggen voor Uw bijdragen tot mijn wetenschappelijke vorming.

In het bijzonder ben ik U, Hooggeleerde KÖGL, Hooggeachte Promotor, dank verschuldigd voor Uw voortdurende belangstelling in mijn werk, die de tijd gedurende welke ik het voorrecht genoot als Uw assistent in verschillende functies werkzaam te zijn, tot een zeer leerrijke en aangename heeft gemaakt.

Ook de prettige samenwerking en de steun, welke ik te allen tijde van mijn vrienden en collega's mocht ondervinden, hebben daartoe in niet geringe mate bijgedragen. De aangename uren, met hen zoowel in als buiten het laboratorium doorgebracht, zal ik niet licht vergeten.

Ten slotte dank ik de leden van het personeel van het Organisch Chemisch Laboratorium voor de mij steeds betoonde hulpvaardigheid.

INHOUD

INLEIDING.

In 1934 werd door Kögl en Tönnis [1]) in het Organisch-Chemisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Utrecht uit eigeel een gekristalliseerde stof geïsoleerd, welke de groei van gist — speciaal die van gistras M — in sterke mate bevordert. Deze verbinding, door de auteurs biotine genoemd, behoort tot de onder de naam bios bekende groep van groeistoffen. De buitengewoon sterke werking van biotine blijkt wel uit het feit, dat deze stof in een verdunning van 1 : 400.000.000.000 nog een merkbare stimulatie van de groei van gistras M veroorzaakt.

De werkzaamheid van biotine beperkt zich echter niet tot de groei van gist. Ook voor verschillende schimmels is biotine als groeifactor noodzakelijk, zooals Kögl en Fries [2]) aantoonden. Verder constateerden Kögl en Van Wagtendonk [3]) dat biotine de groei van *Staphylococcus Pyogenes Aureus* stimuleert; ook voor andere bacteriën bleek het een groeifactor te zijn [3a]). De kieming van erwten wordt eveneens door biotine beïnvloed, hetgeen door Kögl en Haagen Smit [4]) werd aangetoond.

Bij onderzoekingen over vitamine H zijn P. György en medewerkers [5]) tot het vermoeden gekomen dat dit vitamine met biotine identiek zou kunnen zijn. Inderdaad bleek een door Prof. Kögl ter beschikking gesteld preparaat van biotine bij de vitamine

---

[1]) F. Kögl, Ber. **68**, A, 16 (1935); F. Kögl en B. Tönnis, Z. Physiol. Chem. **242**, 43 (1936).

[2]) F. Kögl en N. Fries, Z. Physiol. Chem. **249**, 93 (1937).

[3]) F. Kögl en W. J. v. Wagtendonk, Rec. trav. chim. **57**, 747 (1938).

[3a]) L. E. Hawker, Nature **142**, 1038 (1938); E. F. Möller, Z. Physiol. Chem. **260**, 246 (1939); R. Nilsson, C. Bjälfve en D. Burström, Naturw. **27**, 389 (1939); E. E. Snell en R. J. Williams, J. Am. Chem. Soc. **61**, 3594 (1939).

[4]) F. Kögl en A. J. Haagen Smit, Z. Physiol. Chem. **243**, 209 (1936).

[5]) P. György, D. B. Melville, D. Burk en V. du Vigneaud, Science **91**, 243 (1940).

H-test actief te zijn. Hierdoor wordt deze groeistof ongetwijfeld nog meer in het centrum van de belangstelling geplaatst.

Toen bij het chemisch onderzoek bleek dat biotine een thioaethergroep bevatte, moest de mogelijkheid worden nagegaan of het aldus gebonden zwavelatoom op geschikte wijze uit het molecule verwijderd kon worden. De afbraak van een zwavelvrije verbinding zou naar alle waarschijnlijkheid tot een gemakkelijker te identificeeren afbraakproduct voeren.

Terwijl tal van methoden ter beschikking staan om alcoholen, aethers, ketonen, aminen en door overeenkomstige groepen gesubstitueerde zuren op overzichtelijke wijze af te breken, zijn de zwavelverbindingen in dit opzicht veel minder goed bestudeerd. De groote kostbaarheid van biotine en de geringe ter beschikking staande hoeveelheid waren oorzaak dat bij het zoeken naar een goede methode om de zwavel uit het molecule te verwijderen, het biotine zelf niet kon worden gebruikt. Men was dus gedwongen dergelijke methoden eerst bij „modelstoffen" uit te werken.

Volgens de analytische onderzoekingen bevat biotine een cyclisch gebonden ureum-rest, waarschijnlijk in een 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-ring voorkomend. Aangezien ook over de bereiding van 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaten weinig bekend was, moest de synthese van deze verbindingen eveneens worden bestudeerd.

Met deze tweeledige taak werd de schrijver van dit proefschrift belast. Door de tijdsomstandigheden moest hij zijn werkzaamheden gedurende bijna een jaar onderbreken. Nadien was vooral de synthese van 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaten van belang geworden, zoodat het grootste deel van dit proefschrift gewijd is aan dit probleem.

HOOFDSTUK I.

OVERZICHT VAN DE CHEMIE VAN HET BIOTINE.

Teneinde het verband tusschen het in dit proefschrift beschreven onderzoek en dat naar de structuur van biotine, duidelijk te doen uitkomen, lijkt het gewenscht een overzicht van het chemisch onderzoek van deze groeistof te doen voorafgaan.

Na enkele voorloopige mededeelingen hieromtrent van Kögl en Tönnis [1]) werden in de dissertatie van Pons [6]) nadere gegevens verschaft.

Na zuivering van de uit eigeel verkregen biotine-methylester, werden allereerst het smeltpunt en de brutoformule van deze verbinding nauwkeurig bepaald. Het smeltpunt van de ester was 158°. De verschillende quantitatieve analyses leidden tot de formule $C_{11}H_{18}O_3N_2S$. Titraties en methoxylbepalingen volgens Zeisel wezen uit, dat er in het molecule één $COOCH_3$-groep voorkomt. De verzeeping van biotine-methylester verliep met zeer verdunde natronloog (circa 0,02 n) bij 70° reeds in 15 minuten vrijwel quantitatief. Ook met verdund zoutzuur (0,1 n) was de ester bij 70° in 30 minuten volledig te verzeepen. Het aldus ontstane vrije biotine smolt bij 216° en nam bij titratie één aequivalent loog op, hetgeen dus wijst op de aanwezigheid van één COOH-groep. Langs indirecte weg kan men dus de formule van vrij biotine op $C_{10}H_{16}O_3N_2S$ bepalen.

Met geconcentreerd zoutzuur gedurende een uur op 200° verhit, leverde biotine-methylester een product dat — als pikrolonaat afgescheiden en gezuiverd — bij analyse de brutoformule $C_9H_{18}O_2N_2S.2C_{10}H_8O_5N_4$ bleek te bezitten. Er werd dus bij de

---

[6]) L. Pons, Diss. Utrecht, 1938.

verhitting met zoutzuur een CO-rest afgesplitst, waarbij een basische stof $C_9H_{18}O_2N_2S$ ontstond, welke twee moleculen pikrolonzuur kon binden.

Aangezien biotine of zijn ester geen neerslagen gaven met aldehyde- en ketonreagentia, concludeerde Pons dat de CO-rest tot een N-CO-N-groep behoorde. Bovendien moest deze groepeering deel uitmaken van een ring; want was dit niet het geval, dan zou het biotinemolecule bij bovenstaande behandeling in kleinere brokstukken uiteengevallen zijn.

Volgens Pons bevat het biotine hoogstwaarschijnlijk geen dubbele binding, dus is het opgebouwd uit twee ringen, al dan niet gecondenseerd.

Tenslotte sprak hij als zijn vermoeden uit, dat het zwavelatoom van het biotinemolecule in een thioaether-groep voorkomt.

De Man [7]) kon deze veronderstelling experimenteel bevestigen. De stabiliteit van het biotinemolecule maakt de aanwezigheid van een thioaldehyde- of een thioketon-groep zeer onwaarschijnlijk. Verder is het, doordat slechts drie atomen zuurstof aanwezig zijn (twee in de carboxyl- en één in de N-CO-N-groep), niet mogelijk dat de zwavel zich in een thiozuur-, sulfonzuur-, sulfoxyde- of sulfongroep bevindt. Voor de plaatsing van de zwavel komt dus nog slechts een mercaptaan-, disulfide- of sulfide-groep in aanmerking.

Bij oxydatie met kaliumpermanganaat bleek, dat biotine-methylester twee atomen zuurstof opnam; daarmede was aangetoond dat de zwavel zich bevindt in een sulfidegroep, welke bij oxydatie in een sulfongroep overgaat. Een mercaptaan of een disulfide zou n.l. bij oxydatie één, resp. twee sulfonzuur-groepen moeten opleveren. Het bij deze oxydatie ontstane product, dat bij 268°—270° smolt, werd biotinesulfon genoemd.

Vervolgens heeft De Man getracht, de koolstof-zwavel-bindingen te verbreken. Hoewel de splitsing door verhitten met geconcentreerde joodwaterstof, bij modelstoffen uitgevoerd, goede verwachtingen voor de afbraak van biotine wettigde, bleek de zwavel hierin, mogelijk door de aanwezigheid van de aminogroepen, niet afgesplitst te worden. Het reactieproduct dat als

---

[7]) Th. J. de Man, Diss. Utrecht 1940.

pikrolonaat werd afgescheiden, was identiek met de stof welke Pons na verhitting met geconcentreerd zoutzuur isoleerde.

Daarna werd een poging gedaan om biotine-sulfon af te breken met geconcentreerde kaliloog. Na verhitting hiermede op 200°, isoleerde hij een product dat noch zwavel noch stikstof bevatte. De opbrengst was echter te gering om een betrouwbare brutoformule te kunnen opstellen.

Hij trachtte ook een methyleering en afbraak volgens A. W. Hofmann toe te passen. Na additie van methyljodide aan biotine-methylester, werd het ontstane sulfoniumjodide met zilveroxyde omgezet in het overeenkomstige hydroxyde. Bij verhitting van dit product in vacuo bleek echter onder afspitsing van methanol weer biotine-methylester te ontstaan.

Toen de auteur deze bewerking toepaste op het C_9-diaminozuur dat ontstaan was door verhitting van biotine-methylester met geconcentreerd zoutzuur, kon hij uiteindelijk een auraat van de samenstelling $C_{10}H_{26}N_2S.\ Au_2Cl_8$ isoleeren. Uit deze formule blijkt, dat de afbraakpoging volgens A. W. Hofmann niet aan het gestelde doel beantwoordde; immers zoowel zwavel als stikstof waren nog aanwezig. Voor de verandering, welke bij deze reactie wél heeft plaats gevonden, was het tot nog toe niet mogelijk een verklaring te geven.

Tenslotte werd biotine-sulfon met geconcentreerd zoutzuur verhit, teneinde op deze wijze de koolstof-zwavel-bindingen te verbreken. Hierbij kon een pikrolonaat geïsoleerd worden, dat de brutoformule $C_9H_{20}O_5N_2S.\ 2C_{10}H_8O_5N_4$ bezat. Bij een tweede proef, ter contrôle op grooter schaal herhaald, isoleerde hij een dilituraat met de formule $C_9H_{20}O_5N_2S.\ 2C_4H_8O_5N_3$. Er was dus een diamino-sulfonzuur-carbonzuur ontstaan met hetzelfde aantal koolstofatomen als het C_9-thio-diaminozuur dat Pons had gevonden. De aanwezigheid van twee zure groepen werd bovendien bevestigd door de resultaten van de potentiometrische titratie. In tegenstelling met dit diamino-sulfonzuur-carbonzuur verbruikte het C_9-thio-diaminozuur slechts één aequivalent loog.

Uit het feit dat het diamino-sulfonzuur-carbonzuur negen koolstofatomen bevatte, kon De Man de belangrijke gevolgtrekking maken dat de zwavel zich in een ring moet bevinden.

De resultaten van Pons en De Man kunnen wij dus als volgt samenvatten:

De brutoformule van biotine is $C_{10}H_{16}O_3N_2S$.

Waarschijnlijk bevat het molecule twee ringen. Deze kunnen geïsoleerd of met elkaar gecondenseerd zijn.

Twee zuurstofatomen zijn bestanddeelen van een COOH-groep; het derde komt voor in een N-CO-N-groepeering welke zich in een ring bevindt.

De zwavel is gebonden in een thioaether-groep welke eveneens deel uitmaakt van een ring.

HOOFDSTUK II.

AFBRAAK VAN THIOAETHERS.

Zooals reeds in de inleiding van dit proefschrift werd vermeld, leek het wenschelijk uit het biotine-molecule de zwavel te elimineeren, omdat dan eerder de kans bestond bij verdere afbraak tot bekende verbindingen te komen.

Door de kostbaarheid van biotine en de geringe ter beschikking staande hoeveelheid, kon men uiteraard met biotine zelf niet vele proeven in deze richting uitvoeren. Om deze redenen werd het telkens weer noodzakelijk, de beoogde reacties aan zoogenaamde modelstoffen te bestudeeren. Eerst nadat op deze wijze de weg gebaand was, kon men het wagen soortgelijke proeven met de kostbare groeistof uit te voeren. Schrijver van dit proefschrift had dus als eerste taak, een bruikbare methode voor de verwijdering van de zwavel uit modelstoffen met een C-S-C-groepeering te zoeken.

Nadat wij ons eenige tijd met deze werkzaamheden hadden beziggehouden, kwam men bij het parallel loopende analytische onderzoek tot de conclusie dat de koolstof-zwavel-bindingen, zooals deze in het biotine-molecule voorkomen, zeer moeilijk te verbreken zijn. Men zag daarom voorloopig af van het denkbeeld, eerst de zwavel uit het biotine te verwijderen en zocht andere wegen, welke konden leiden tot nadere kennis omtrent de structuur van deze groeistof. In verband hiermede zetten wij ons werk in andere richtingen voort. Daarom willen wij reeds dadelijk doen uitkomen, dat ons onderzoek op dit gebied allerminst een afgesloten geheel vormt.

Men kan, teneinde in een sulfide de koolstof-zwavel-bindingen te verbreken, volgens verschillende methoden te werk gaan. Wij

onderzochten twee van deze mogelijkheden, en wel de disproportionneering van sulfoniumhalogeniden en de hydrolytische splitsing van sulfoxyden.

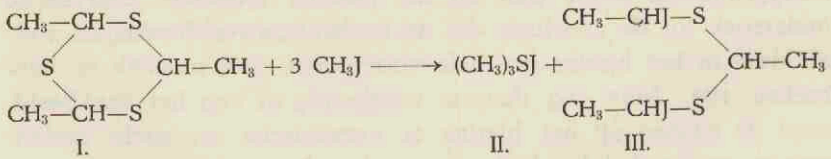
1. Disproportionneering van sulfoniumverbindingen.

Wanneer men een thioaether met methyljodide verhit, treedt in de eerste plaats additie van methyljodide aan de zwavel op. Hiervan zijn verschillende voorbeelden bekend [8]). Het aldus gevormde sulfoniumjodide kan verder reageeren met twee moleculen methyljodide, waarbij trimethylsulfoniumjodide en alkyljodiden (of de ontledingsproducten daarvan) kunnen ontstaan, dus een soort „disproportionneering" optreedt.

$$R{-}CH_2{-}S{-}CH_2{-}R' + CH_3J \longrightarrow R{-}CH_2{-}S(CH_3J){-}CH_2{-}R'$$

$$R{-}CH_2{-}S(CH_3J){-}CH_2{-}R' + 2\ CH_3J \longrightarrow (CH_3)_3SJ + R{-}CH_2J + R'{-}CH_2J$$

De laatste reactie is weinig bestudeerd. Klinger [9]) liet op één mol trithioaceetaldehyde (I) overmaat methyljodide inwerken. Na het mengsel gedurende eenige dagen aan zichzelf te hebben overgelaten, of na enkele uren verwarmen, kon hij hieruit trimethylsulfoniumjodide (II) isoleeren in variëerende hoeveelheden. Voegde hij aan de reactiecomponenten nog watervrije aethanol toe, dan was één van de drie in het molecule aanwezige zwavelatomen vrijwel geheel in trimethylsulfoniumjodide om te zetten. Als reactievergelijking geeft Klinger:



Alle in het molecule aanwezige zwavel kon hij echter niet tot trimethylsulfoniumjodide omzetten, ook niet door toevoeging van

---

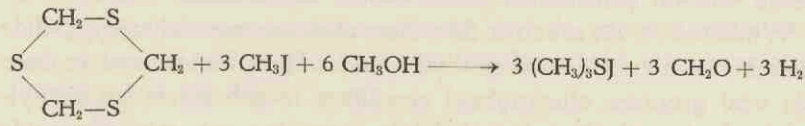
[8]) A. v. Oefele, Ann. **132**, 82 (1864); H. Klinger en A. Maassen, Ann. **243**, 193 (1888); D. Strömholm, Ber. **33**, 823 (1900); J. v. Braun, W. Teuffert en K. Weiszbach, Ann. **472**, 121 (1929).

[9]) H. Klinger, Ber. **10**, 1879 (1877).

een groote overmaat methyljodide en dit gedurende langere tijd te laten inwerken. Helaas wordt over de isoleering van verbinding III, welke voor ons doel het belangrijkste reactieproduct vormt, in de publicatie niets vermeld.

De afbraak van trithioformaldehyde (IV) met methyljodide is door Reychler bestudeerd [10]). Na verwarming van een mengsel van deze stoffen in een Carius-buis op ongeveer 100° verkreeg hij soortgelijke resultaten als Klinger. Een derde deel van het totale zwavelgehalte werd onder deze omstandigheden afgesplitst.

Bij aanwezigheid van een ruime hoeveelheid methanol kon hij echter de zwavel quantitatief als trimethylsulfoniumjodide isoleeren; de reactie werd aldus geformuleerd:



$$\underset{\text{IV.}}{(CH_2{-}S)_3} + 3\ CH_3J + 6\ CH_3OH \longrightarrow 3\ (CH_3)_3SJ + 3\ CH_2O + 3\ H_2O$$

$$3\ CH_2O + 6\ CH_3OH \longrightarrow 3\ CH_2(OCH_3)_2 + 3\ H_2O$$

De auteur kon ook het bij de reactie gevormde formaldehyde-dimethylacetaal aantoonen. Merkwaardig is het feit dat bij toepassing van aethanol in plaats van methanol, Reychler evenals Klinger slechts één zwavelatoom uit het molecule als sulfoniumjodide kon afsplitsen.

Tenslotte dienen wij nog op de publicatie van Gabriël en Stelzner te wijzen [11]). Door ortho-nitrobenzyl-methyl-sulfide met de dubbele hoeveelheid methyljodide gedurende één uur op 100° te verwarmen of eenige uren te laten staan bij kamertemperatuur, konden deze auteurs het sulfide splitsen in ortho-nitrobenzyljodide en trimethylsulfoniumjodide.

Naar aanleiding van bovengenoemde publicaties hebben wij getracht, een bruikbare methode voor de elimineering van zwavel uit thioaethers met behulp van methyljodide of -bromide uit te werken. In verband met de eventueele toepassing hiervan bij de afbraak van biotine waren belangrijke eischen te stellen. Slechts

---

[10]) A. Reychler, Bull. Soc. Chim. (3) **33**, 1226 (1905).

[11]) S. Gabriël en R. Stelzner, Ber. **29**, 160 (1896).

wanneer de reactie vrijwel quantitatief verliep en het zwavelvrije product niet uit een mengsel bestond, had men de kans de afbraak ook op kleine hoeveelheden (bijvoorbeeld 10—50 mg) met succes te kunnen toepassen.

Wij hebben onze afbraakpogingen hoofdzakelijk verricht met α-thio-dipropionzuur. Deze stof werd bereid volgens het voorschrift van Lovén[12]), door het natriumzout van α-broompropionzuur en natriumsulfide, beiden opgelost in zoo weinig mogelijk water, te vermengen en daarna nog eenige tijd op een waterbad te verwarmen. Hierbij ontstaat een mengsel van de meso- en de racemische vorm van α-thio-dipropionzuur (V), waaruit wij alleen het meso-zuur isoleerden volgens een methode, welke in het experimenteele gedeelte van dit proefschrift nader wordt beschreven.

Wij lieten op dit meso-α-thio-dipropionzuur meestal methyljodide inwerken, één enkele maal methylbromide. Deze laatste stof is door zijn veel grootere vluchtigheid moeilijker te gebruiken dan methyljodide. Anderzijds zijn echter de bij de inwerking van methylbromide te verwachten broomverbindingen bestendiger dan de overeenkomstige jodiden.

$$S[CH(CH_3)—COOH]_2\ (V) + 3\ CH_3J \longrightarrow (CH_3)_3SJ + 2CH_3—CHJ—COOH\ (VI)$$

Het thio-dipropionzuur werd in een Carius-buis met een groote overmaat methyljodide verhit, waarna wij het reactieproduct uitschudden met aether en de hierin niet oplosbare vloeistof opnamen in water. In het water opgelost bevond zich het trimethylsulfoniumjodide. Dit werd met zilverchloride omgezet in het overeenkomstige sulfoniumchloride, dat als chlooraurat kon worden neergeslagen. Het bleek dat de zwavel practisch quantitatief als trimethylsulfoniumjodide was afgesplitst.

De rest van het molecule — het te verwachten α-joodpropionzuur (VI) — moest zich hoofdzakelijk in het in aether opgeloste deel van het reactieproduct bevinden. De reactie bleek echter niet zonder complicaties te zijn verloopen. Wij konden namelijk met behulp van een geconcentreerde oplossing van natriumbicarbonaat een scheiding in een zure en een neutrale fractie bewerken. Het in de zure fractie te verwachten α-joodpropionzuur konden wij slechts

[12]) J. M. Lovén, J. prakt. Chem. (2) **29**, 367, 373 (1884); Ber. **29**, 1132 (1896).

in één geval in zeer geringe hoeveelheid isoleeren, toen van 500 mg α-thio-dipropionzuur werd uitgegaan.

Aangezien het waarschijnlijk leek, dat het minder gunstige resultaat te wijten was aan de onbestendigheid van de jodiumverbinding, hebben wij voor de verdere afbraakpogingen in plaats van methyljodide methylbromide gekozen.

Verhitting van α-thio-dipropionzuur met methylbromide bracht eveneens afsplitsing van het meerendeel van de zwavel als trimethylsulfoniumzout teweeg. Het daarbij te verwachten α-broompropionzuur konden wij in geringe hoeveelheid als zuuramide identificeeren. De tijd gedurende welke wij met methylbromide moesten verhitten, was bijna tweemaal zoo lang als die, waarin volledige splitsing met methyljodide plaats vond. Bovendien moest hooger worden verhit.

Wij geven hieronder. een overzicht van de proeven, uitgevoerd met meso-α-thio-dipropionzuur, waarbij de invloed van temperatuur en reactietijd tot uiting komt:

aantal mg uitg. prod.	verhit met	temperatuur	tijd in uren	% chloor-auraat	opbr. S-vrij product
100	CH_3J	150°	14	62	—
100	„	110°—115°	14	72	—
500	„	110°—115°	14	76	± 5 % α-joodpropionzuur
100	„	110°—115°	6	9	uitg. prod. teruggewonnen
100	„	95°	14	6,4	idem
100	CH_3Br	150°	24	58	6,2 % α-broompropionamide

Wij willen hierbij nog opmerken dat men bij de beschouwing van de percentages chlooraurat, welke werden geïsoleerd, rekening dient te houden met de mogelijkheid, dat bij het schudden van de oplossing van sulfoniumjodide of -bromide met zilverchloride, een deel van de opgeloste stof aan het zilverchloride wordt geadsorbeerd. Verder hebben wij, na het affiltreeren van het chlooraurat, geen poging gedaan om uit de moederloog nog een tweede fractie te isoleeren. Het is dus wel zeker, dat de afsplitsing van de zwavel vollediger plaats vindt dan de opbrengstcijfers voor chlooraurat aangeven.

Tevens werd in een oriënteerende proef nagegaan of het β-thiodipropionzuur met methylbromide gesplitst kan worden. Inderdaad

konden wij in dit geval trimethylsulfoniumbromide isoleeren. Uit het feit dat ook β-thio-dipropionzuur onder dezelfde omstandigheden wordt afgebroken als dat het geval is met α-thio-dipropionzuur, kunnen wij concludeeren dat de plaats van de carboxylgroep ten opzichte van de zwavel geen invloed schijnt uit te oefenen op de bestendigheid van een sulfide tegen verhitting met methylbromide of -jodide.

2. Splitsing van sulfoxyden met verdund zuur of azijnzuuranhydride.

In de literatuur zijn gevallen bekend, waarin men een thioaether, na deze met waterstofperoxyde in een sulfoxyde te hebben omgezet, hydrolytisch kon splitsen in een mercaptaan en een aldehyde of keton.

Zoo vond Pummerer [13]), dat phenyl-sulfoxy-azijnzuur (VII) reeds bij verwarmen met zeer verdund zoutzuur of zwavelzuur, volledig werd gesplitst in thiophenol en glyoxylzuur:

$$C_6H_5—SO—CH_2—COOH \text{ (VII)} \longrightarrow C_6H_5—SH + OCH—COOH$$

Later onderzocht dezelfde auteur [13a]) de hydrolyse van phenyl-α-sulfoxy-propionzuur (VIII), welke wat minder vlot verliep.

$$C_6H_5—SO—CH(CH_3)—COOH \text{ (VIII)} \longrightarrow C_6H_5—SH + CH_3—CO—COOH$$

Dibenzyl-sulfoxyde geeft, met verdund zuur gekookt, volgens Smythe [14]) verschillende splitsingsproducten; benzaldehyde, benzylmercaptaan, benzyldisulfide en benzylsulfide werden aangetoond.

Hilditch [15]) onderzocht alifatische sulfoxyden, waarbij bleek dat ook deze door zuren worden gesplitst. Zoo ontstonden iso-amylmercaptaan en iso-valeeraldehyde, wanneer een oplossing van thionyl-diïsopentaan in aethanol verzadigd werd met zoutzuur en daarna gekookt met water. Thionyl-diglycolzuur *) leverde thio-

---

[13]) R. Pummerer, Ber. **42**, 2282 (1909).

[13a]) R. Pummerer, Ber. **43**, 1401 (1910).

[14]) I. A. Smythe, J. Chem. Soc. **1909**, 349.

[15]) T. P. Hilditch, Ber. **44**, 3583 (1911).

*) Het thionyl-diglycolzuur smelt volgens M. Gazdar en S. Smiles (J. Chem. Soc. **1908**, 1834) bij 79°—80°. Wij vonden een smeltpunt van 130°—131°. De bereiding wordt in het experimenteele gedeelte beschreven.

glycolzuur en glyoxylzuur. Door koken van deze sulfoxyden met azijnzuuranhydride, gevolgd door verwarming met water, werden dezelfde resultaten verkregen. De veronderstelling van de auteur, dat bij het optreden van een „sulfoxyde-splitsing" eerst een —CH=S(OH)-groep wordt gevormd, wint aanmerkelijk aan waarschijnlijkheid door het feit, dat α-thionyl-diïsoboterzuur niet kon worden gespitst. Naast de thionyl-groep is er in deze stof namelijk geen waterstofatoom meer aanwezig om de —CH=S(OH)-groepeering te vormen.

De omzetting van een sulfide in een sulfoxyde verloopt niet altijd even bevredigend. Zoo slaagde Hilditch er niet in α-thionyl-dipropionzuur te bereiden; evenmin kon hij 2-thionyl-dipropaan kristallijn afscheiden. Afgezien van de moeilijkheden bij de bereiding der sulfoxyden lijkt de sulfoxyde-afbraak voor ons doel minder geschikt doordat hierbij één van de koolstof-zwavel-bindingen intact blijft. Wanneer dus de zwavel — zooals dit bij biotine het geval is — deel uitmaakt van een ring, wordt het doel dat wij ons aan het begin van dit hoofdstuk stelden — de verwijdering van de zwavel uit thioaethers — niet bereikt.

Desondanks hebben wij enkele oriënteerende proeven op dit gebied verricht. β-Thionyl-dipropionzuur kwam hiervoor in de eerste plaats in aanmerking, daar deze stof na oxydatie van β-thiodipropionzuur met waterstofperoxyde zonder veel moeilijkheden in zuivere toestand was te verkrijgen.

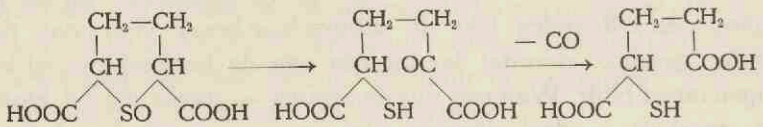
Koken van een met zoutzuurgas verzadigde oplossing van dit sulfoxyde in methanol, bracht geen splitsing teweeg. Evenmin trad splitsing op toen wij de stof acht uur met verdund zoutzuur of twee tot drie uur met azijnzuuranhydride kookten. Verwarmden wij het bij de laatste bewerking ontstane reactiemengsel met geconcentreerde natronloog en zuurden wij daarna aan, dan werd sterke zwavelwaterstof-ontwikkeling waargenomen. Echter kon slechts ongeveer een derde deel van de berekende hoeveelheid zwavelwaterstof als loodsulfide worden geïsoleerd.

Verder poogden wij cis-tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur [16]) met behulp van waterstofperoxyde te oxydeeren tot het overeen-

---

[16]) Bereid volgens een voorschrift van A. Fredga, J. prakt. Chem. (2) **150**, 124 (1938) uit meso-α,α'-dibroomadipinezuur en natriumsulfide.

komstige sulfoxyde. De hierbij onstane stroop was evenwel niet tot kristallisatie te brengen, zoodat niet met zekerheid kon worden vastgesteld dat inderdaad het gewenschte sulfoxyde was gevormd. Niettemin trachtten wij dit product door koken met azijnzuuranhydride af te breken. Met een uiterst geringe hoeveelheid ferrichloride gaf het reactieproduct een snel verdwijnende paarskleuring, hetgeen kan wijzen op de aanwezigheid van mercaptaangroepen. Met loodacetaat ontstond een geel neerslag, dat evenwel niet omgekristalliseerd kon worden en bij drogen een grauwgele kleur aannam. Het gevonden loodgehalte wees op de vorming van een mercaptodicarbonzuur. Wij zouden ons kunnen voorstellen dat het als volgt ontstaan is:



Bovenstaand reactieschema is uiteraard zeer speculatief. In verband met de reeds genoemde omstandigheden hebben wij er van afgezien, de sulfoxyde-afbraak verder te bestudeeren. Ofschoon ons onderzoek geen zekere gevolgtrekkingen toelaat, meenen wij toch reeds nu één feit te mogen constateeren, namelijk dat de sulfoxydeafbraak nauwelijks voor toepassing bij het biotine-onderzoek in aanmerking komt.

Nadat het experimenteele werk voor dit proefschrift vrijwel beeindigd was, kregen wij een publicatie van Bougeault, Cattelain en Chabrier [17]) in handen, waarin een merkwaardige eigenschap van Raney-nikkel *) wordt beschreven. Behalve dat nikkel in deze

---

[17]) J. Bougeault, E. Cattelain en P. Chabrier, Compt. rend. **208**, 657 (1939).

*) Raney-nikkel wordt verkregen door uit een legeering welke 50 % nikkel en 50 % aluminium bevat het aluminium op te lossen met behulp van natronloog. Een goede bereidingsmethode vindt men beschreven door L. W. Covert en H. Adkins, J. Am. Chem. Soc. **54**, 4116 (1932). Voor het welwillend ter beschikking stellen van een monster van de aluminium-nikkel-legeering danken wij Prof. Dr. Ir. P. E. Verkade.

vorm een veel gebruikte katalysator voor hydreering onder druk is, kan het de zwavel aan vele zwavelverbindingen onttrekken en door waterstof vervangen. Onderstaand lijstje moge dit illustreeren:

zwavelverbinding	reactieproduct(en)
zwavelkoolstof	methaan
thioureum	ammoniak en methylamine
thioglycolzuur	azijnzuur
dithio-diglycolzuur	azijnzuur (twee mol.)
α-mercapto-kaneelzuur	hydro-kaneelzuur
thio-azijnzuur (in water)	azijnzuur
thio-azijnzuur (in aethanol)	aceetaldehyde.

Deze „ontzwaveling" vindt zeer gemakkelijk plaats. Het is reeds voldoende de zwavelverbinding, opgelost in water of aethanol, met Raney-nikkel te schudden. Bij dit proces ontwijkt waterstof. De omzetting van α-mercapto-kaneelzuur laat tevens de hydreerende werking van Raney-nikkel zien.

Het mogelijke belang van deze publicatie voor het biotine-onderzoek valt direct op. Wanneer ook een thioaether op deze manier van zwavel ontdaan kan worden (hierover wordt door de Fransche auteurs niets vermeld), is hiermede wellicht een methode gegeven om ook biotine om te zetten in een zwavelvrij product. Deze methode zou het voordeel bezitten, weinig omslachtig te zijn en dus speciaal geschikt voor het werken met geringe hoeveelheden materiaal.

Daar wij het Raney-nikkel in verband met later te beschrijven hydreeringen in ons bezit hadden, wilden wij niet nalaten althans één proef te nemen. Cis-tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur werd, in water opgelost, gedurende ongeveer twintig uur bij kamertemperatuur geschud met een groote hoeveelheid Raney-nikkel. Wij konden uit het reactiemengsel ongeveer een derde deel van de berekende hoeveelheid adipinezuur isoleeren. Hiermede is dus aangetoond dat een thioaether — zij het dan ook minder gemakkelijk — door Raney-nikkel van zwavel bevrijd wordt. Deze reactie vindt onder veel minder agressieve condities plaats dan de, in de dissertatie van De Man beschreven, splitsing van tetrahydrothio-

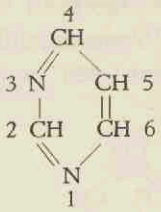
pheen-dicarbonzuur door verhitten met joodwaterstof, waarbij eveneens adipinezuur ontstond.

Wij moesten het bij dit eene experiment laten. Het is evenwel zeer goed mogelijk, dat in aethanol of onder andere omstandigheden de ontzwaveling sneller en vollediger plaats vindt; in elk geval verdient een nauwkeurige bestudeering van deze reactie aanbeveling.

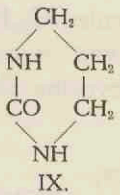
HOOFDSTUK III.

SYNTHESE VAN 2-OXO-5-OXY-HEXAHYDRO-PYRIMIDINE.

In hoofdstuk I vermeldden wij reeds dat Pons een N—CO—N-groepeering, voorkomend als onderdeel van een ring, in het biotine-molecule kon aantoonen. Men kan, bij de huidige stand van het chemisch onderzoek van biotine, nog niet met zekerheid uitmaken of deze ring uit vijf, dan wel uit zes atomen bestaat. Gezien echter het zeer verbreide voorkomen van zesringen welke een N—CO—N-groepeering bevatten, in de levende natuur (men denke slechts aan uracil, thymine, cytosine enz.), is men geneigd ook de in biotine voorkomende stikstofhoudende ring als een zesring op te vatten. Aangezien het biotine naar alle waarschijnlijkheid geen dubbele bindingen bevat, moet men zich deze zesring verzadigd denken. Zoo komt men er toe, een 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-ring (IX) aan te nemen.



pyrimidine.



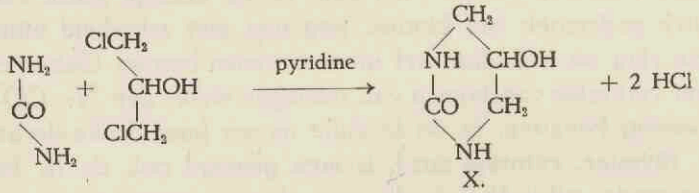
IX.

2-oxo-hexahydro-pyrimidine.

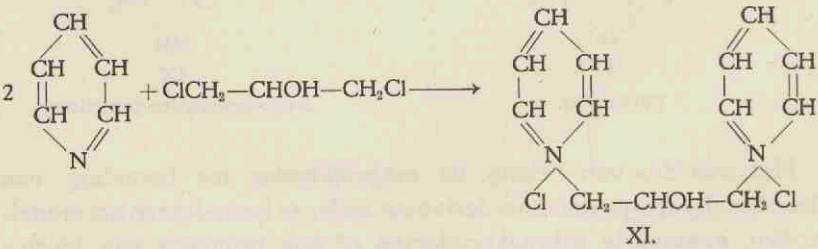
Het was dus van belang, de mogelijkheden tot bereiding van deze hexahydro-pyrimidine-derivaten nader te bestudeeren om model-stoffen, eventueele afbraakproducten of ook isomeren van biotine te kunnen synthetiseeren.

In 1933 beschreven Turski en Kazmierczak[18]) de bereiding van 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine, dat ons van groot belang scheen, daar hier wellicht de mogelijkheid bestond, op de 5-plaats andere substituenten in te voeren.

De Poolsche auteurs beschreven in hun publicatie, hoe zich uit ureum en α,α'-dichloorhydrine onder zoutzuurafsplitsing het 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine (X) vormde. De condensatie vond plaats in kokende pyridine, welke het vrijkomende zoutzuur bond. Voor de zuivering werd het product in een complexe zinkchloride-verbinding omgezet. De na ontleding hiervan verkregen stof was zeer hygroscopisch, zoodat geen smeltpunt kon worden opgegeven. Een elementairanalyse gaf goede overeenstemming met de voor 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine berekende waarden. Verder werden nog een aantal eigenschappen van het reactieproduct beschreven.



Ofschoon wij het voorschrift van Turski en Kazmierczak nauwkeurig nawerkten, verkregen wij een product dat, hoewel het alle door de Poolsche auteurs beschreven eigenschappen bezat, toch niet de gewenschte verbinding kon zijn. Als pikraat geanalyseerd, bleken de gevonden waarden voor koolstof, waterstof en stikstof overeen te komen met die, welke berekend werden voor de formule $C_{13}H_{16}ON_2 \,.\, 2C_6H_2O_7N_3$. Waarschijnlijk had dus additie van twee moleculen pyridine aan één molecule α,α'-dichloorhydrine plaats gevonden (XI).

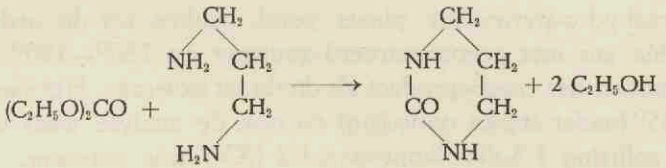


[18]) J. S. Turski en P. Kazmierczak, Roczniki Chem. 13, 375 (1933).

Inderdaad bleek de gevormde verbinding twee atomen ionogeen gebonden chloor te bevatten.

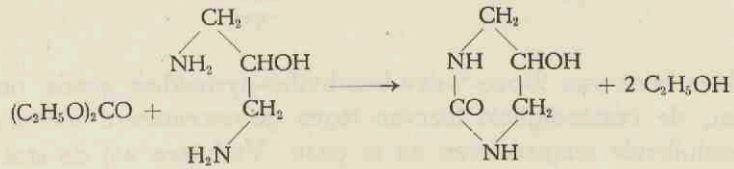
Leek het ons dus reeds zeer onwaarschijnlijk, dat bij de door Turski en Kazmierczak beschreven reactie 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine ontstond, dit vermoeden werd tot zekerheid toen wij er in slaagden, langs een andere weg het gewenschte product te bereiden. Dit 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine bleek geheel andere eigenschappen te bezitten dan het door de reactie van ureum en α, α'-dichloorhydrine in pyridine-oplossing gevormde product.

Uitgangspunt van onze synthese was de publicatie van Fischer en Koch [19]), die uit 1,3-diaminopropaan door verhitten met diaethylcarbonaat 2-oxo-hexahydro-pyrimidine (XII) (trimethyleen-ureum) verkregen.



XII.

Een dergelijke reactie trachtten wij te verwezenlijken, uitgaande van 1,3-diaminopropanol-2 (XIII), waarbij dan 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine (XIV) zou moeten ontstaan:



XIII. XIV.

Een goede methode voor de bereiding van 1,3-diamino-propanol-2 vonden wij in een Fransch patent [20]), waarin de vorming van dit diamine door inwerking van ammonia en natronloog op

---

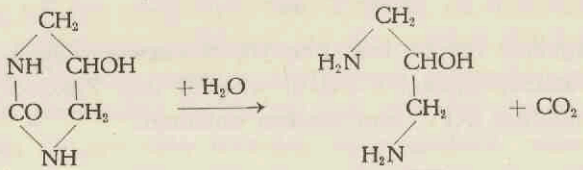
[19]) E. Fischer en H. Koch, Ann. **232**, 224 (1885).

[20]) Girdler Corp. F.P. 746206 (Chem. Zentr. **1933**, II, 2034).

α, α'-dichloorhydrine werd beschreven. Wij konden zoo op eenvoudige en snelle wijze het 1,3-diaminopropanol-2 in elke gewenschte hoeveelheid verkrijgen. Met pikrinezuur gaf de stof, in water opgelost, een dipikraat dat bij 230°—238° *) onder sterke ontleding smolt [21]). Een analyse leverde de gewenschte resultaten.

Het 1,3-diaminopropanol-2 werd gedurende ongeveer zes uur met diaethylcarbonaat op 180°—190° verhit, zooals dit door Fischer en Koch voor 1,3-diaminopropaan was beschreven. De ontstane verbinding smolt bij 208,5°—210°; de analyse bevestigde de vorming van 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine. Met het door Turski en Kazmierczak beschreven product vertoonde bovenstaande verbinding geen overeenkomst. De stof was niet hygroscopisch en gaf met pikrinezuur, tegen de verwachtingen, geen pikraat.

Teneinde na te gaan of de, door Pons met biotine uitgevoerde, „zuursplitsing" onder dezelfde omstandigheden ook met 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine plaats vond, hebben wij dit gedurende bijna één uur met geconcentreerd zoutzuur op 180°—190° verhit. Wij konden het reactieproduct als dipikraat isoleeren. Het smeltpunt was 235° (onder sterke ontleding) en ook de analyse wees uit, dat bij de splitsing 1,3-diaminopropanol-2 (XV) was ontstaan.



XV.

Het bezit van 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine stelde ons in staat, de bestendigheid hiervan tegen geconcentreerd zoutzuur bij verschillende temperaturen na te gaan. Verhitten wij de stof met dit zuur een uur lang op 150°, dan werd slechts een klein gedeelte gesplitst, terwijl bij 100° in dezelfde tijd in het geheel geen splitsing optrad.

Met het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek hebben wij dus

---

*) De in dit proefschrift aangegeven smeltpunten zijn niet gecorrigeerd.

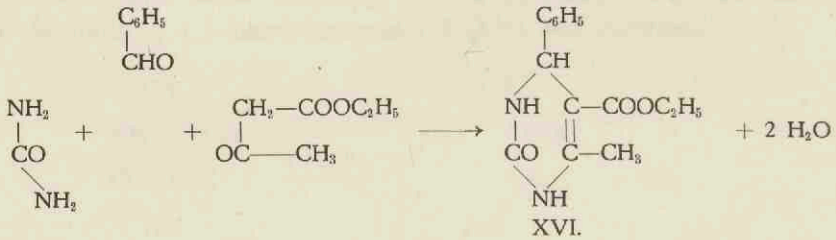
[21]) Gabriël geeft op 230° onder ontleding (Ber. **22**, 222 (1889)).

aangetoond, dat de door Turski en Kazmierczak bereide verbinding niet het 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine is, maar zeer waarschijnlijk een additieproduct van één molecule α,α'-dichloorhydrine aan twee moleculen pyridine. Met de synthese van 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine is een nieuwe toepassing van de, door Fischer en Koch uitgevoerde, ringsluiting van een diamine met diaethylcarbonaat gegeven.

HOOFDSTUK IV.

SYNTHESE VAN 2-OXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-PYRIMIDINE-DERIVATEN. POGINGEN TOT HYDREERING VAN DEZE VERBINDINGEN.

In 1891 verkreeg Biginelli [22]) door koken van aequimoleculaire hoeveelheden ureum, acetylazijnester en benzaldehyde in watervrije aethanol 2-oxo-4-phenyl-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine (XVI). Men kan zich voorstellen, dat deze stof als volgt ontstaat:



In plaats van met benzaldehyde, voltrok deze reactie zich ook met vele andere alifatische zoowel als aromatische aldehyden. Verder bleek het mogelijk, acetylazijnester te vervangen door een andere β-keto-ester, hetgeen Biginelli aantoonde door de condensatie uit te voeren met oxaalazijnester, waarbij hij uiteindelijk ook een tetrahydro-pyrimidine-derivaat kon isoleeren.

Bijna veertig jaar later namen Hinkel en Hey [23]) de studie van de condensatie volgens Biginelli nogmaals ter hand. Zij

---

[22]) P. Biginelli, Ber. **24**, 1317 (1891); Gaz. chim. ital. **23**, (I), 360 (1893).

[23]) L. E. Hinkel en D. H. Hey, Rec. trav. chim. **48**, 1280 (1929).

wijzigden de verhouding van de uitgangsproducten en verkregen, naast het boven beschreven tetrahydro-pyrimidine, een geringe hoeveelheid van een lutidine-derivaat. Voor ons doel was deze publicatie echter minder belangrijk.

De Amerikanen Folkers, Harwood en Johnson [24]) hebben de condensatie volgens Biginelli zeer systematisch onderzocht en hun publicatie vormde in hoofdzaak het uitgangspunt van ons werk op dit gebied.

Behalve dat de vorming van het door Hinkel en Hey beschreven lutidine-derivaat werd voorkomen, bleek de opbrengst aan 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine door de aanwezigheid van zuur (in het bijzonder zoutzuur) aanmerkelijk te worden vergroot. In plaats van aethanol kon ook ijsazijn als oplosmiddel gebruikt worden; een enkele maal viel de keuze op dioxaan. Ook bepaalden zij de meest gunstige verhouding van de uitgangsproducten alsmede de tijd, gedurende welke moest worden verhit om een zoo groot mogelijke opbrengst te verkrijgen. Vele nieuwe 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine-derivaten, bereid door verschillende aldehyden met ureum en acetylazijnester om te zetten, werden beschreven.

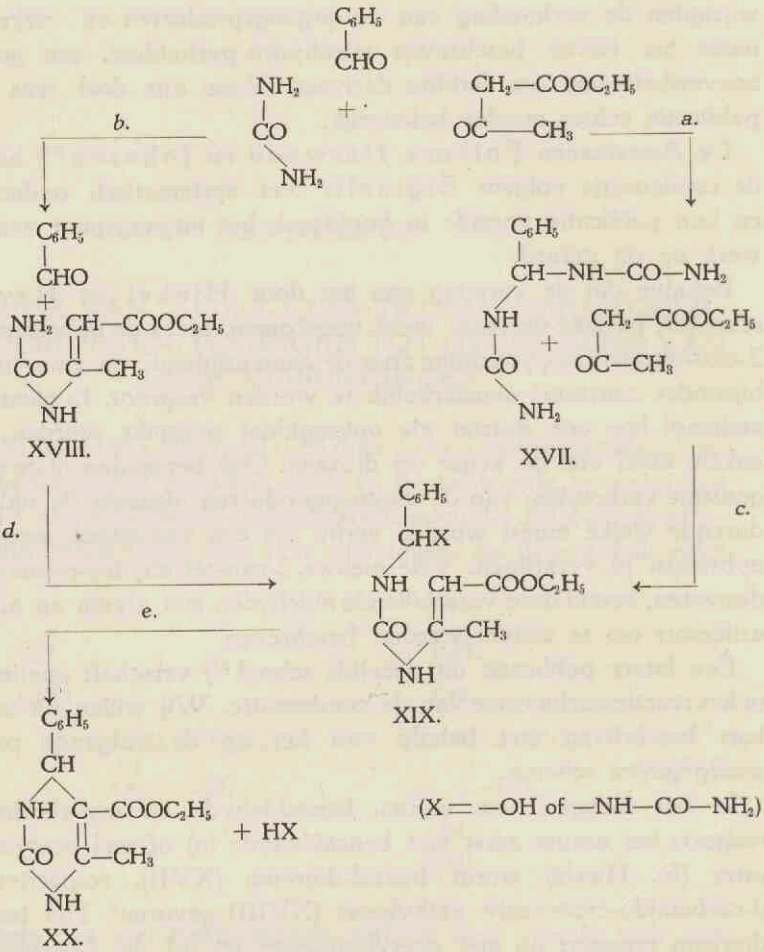
Een latere publicatie uit dezelfde school [25]) verschaft ons inzicht in het reactiemechanisme van de condensatie. Wij willen dit in het kort beschrijven met behulp van het op de volgende pagina weergegeven schema.

In het mengsel van ureum, benzaldehyde en acetylazijnester reageert het ureum eerst met benzaldehyde (*a*) of met acetylazijnester (*b*). Hierbij wordt benzal-diureum (XVII), respectievelijk β-carbamido-crotonzure aethylester (XVIII) gevormd. Het benzal-diureum reageert nu met acetylazijnester (*c*), of de β-carbamido-crotonzure ester zet zich om met benzaldehyde (*d*), waarbij in beide gevallen het product XIX ontstaat. Ook is het zeer goed mogelijk dat de reacties *a-c* en *b-d* gelijktijdig optreden. Het product XIX gaat na ringsluiting (*e*) over in 2-oxo-4-phenyl-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine (XX).

---

[24]) K. Folkers, H. J. Harwood en T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **54**, 3751 (1932).

[25]) K. Folkers en T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **55**, 3784 (1933).



De condensatie volgens Biginelli biedt de mogelijkheid, een groote verscheidenheid van 2-oxo-tetrahydro-pyrimidinen te synthetiseeren. Immers zoowel het aldehyde als de β-keto-ester is bij deze condensatie te vervangen, waardoor wij in staat zijn op de 4- en 6-plaats willekeurige substituenten in te voeren.

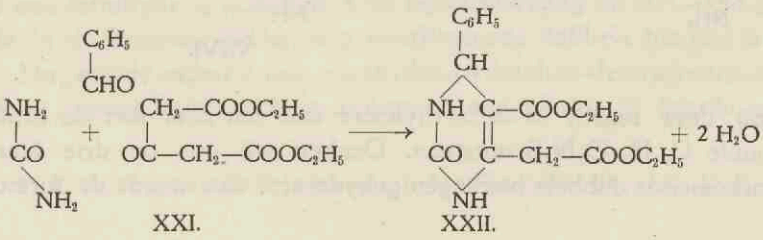
Kunnen wij nu de — in de tetrahydro-pyrimidine-ring op de 5,6-plaats voorkomende — dubbele binding nog hydreeren, dan zullen de overeenkomstige 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaten ontstaan. Hiermede ware de toegankelijkheid van deze klasse van verbindingen in zeer belangrijke mate vergroot.

Ons baseerend op het werk van Folkers, Harwood en Johnson, stelden wij ons in de eerste plaats tot taak, te trachten mogelijkheden voor de condensatie volgens Biginelli nog meer uit te breiden. Inderdaad slaagden wij erin, aan te toonen, dat deze bereidingswijze van 2-oxo-tetrahydro-pyrimidinen nog algemeener bruikbaar is, dan de geciteerde literatuur aangeeft.

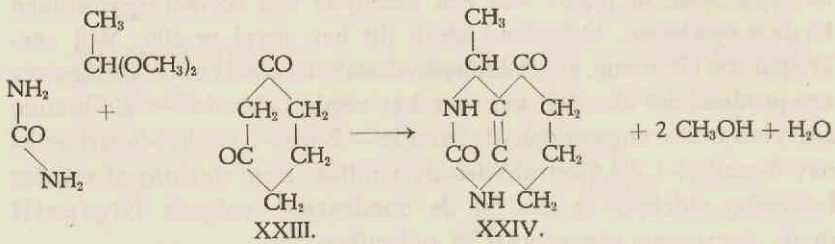
Na eenige oriënteerende proeven hebben wij nagegaan of het mogelijk was, in plaats van een aldehyde een acetaal te gebruiken bij deze synthesen. Inderdaad bleek dit het geval te zijn. Wij verkregen zoo uit ureum, aceetaldehyde-diaethylacetaal en acetylazijnester een product, dat identiek was met het reeds bekende — uit ureum, acetylazijnester en paraldehyde bereide — 2-oxo-4-methyl-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine. Een vluchtig of minder bestendig aldehyde is dus bij de condensatie volgens Biginelli in de vorm van zijn acetaal te gebruiken.

Ureum met acetylazijnester en formaldehyde-dimethylacetaal, opgelost in aethanol en gedurende lange tijd gekookt, leverde uiteindelijk 2-oxo-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine. Hoewel de opbrengst tamelijk gering was, bleek het product gemakkelijker te zuiveren dan het uit methyleenureum en acetylazijnester verkregene. Verder is het zeer goed mogelijk dat men met een ander oplosmiddel, bijvoorbeeld ijsazijn, betere resultaten bereikt. Daar wij onder atmosferische druk kookten konden wij, door het lage kookpunt van formaldehyde-dimethylacetaal, de temperatuur van het reactiemengsel wellicht niet hoog genoeg opvoeren om een goede opbrengst te verkrijgen. Verhitting in een Cariusbuis of gebruik van het diaethylacetaal van formaldehyde zal waarschijnlijk de opbrengst gunstig beïnvloeden.

Als β-keto-ester hebben wij ook aceton-dicarbonzure diaethylester (XXI) gebruikt. Ureum, benzaldehyde en aceton-dicarbonzure diaethylester leverde een product (XXII), dat bij 178°—182° smolt en, blijkens de elementairanalyse, op de volgende wijze ontstaan is:

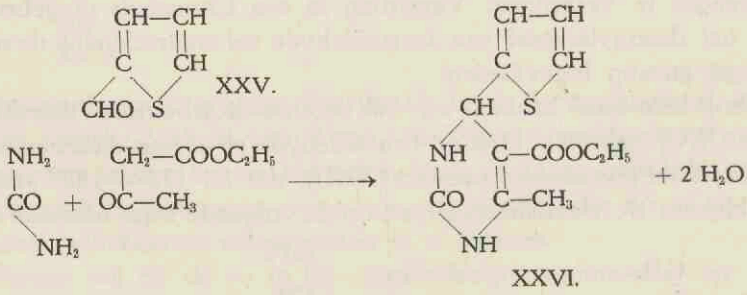


De tot nu toe steeds gebruikte β-keto-ester kan ook door een β-diketon worden vervangen. Wij bereidden zoo op de gebruikelijke manier uit ureum, aceetaldehyde-dimethylacetaal en dihydroresorcine (XXIII) (cyclohexaan-1,3-dion) een bij 287°—289° smeltend tetrahydro-pyrimidine-derivaat (XXIV). Een elementairanalyse wees uit, dat de in de volgende reactievergelijking geformuleerde stof ontstaan was:



Met behulp van bovenstaande reactie zijn wij dus in staat, uit twee gecondenseerde ringen bestaande 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine-derivaten te bereiden, hetgeen een belangrijke uitbreiding van de condensatie volgens Biginelli beteekent.

Interessant, ofschoon allerminst principieel nieuw, was ook de condensatie van ureum, acetylazijnester en α-thiopheenaldehyde (XXV), welke vlot op de te verwachten wijze verliep. Het reactieproduct (XXVI) smolt bij 208°—209° en de analyse bevestigde de in onderstaande reactievergelijking opgestelde formule.

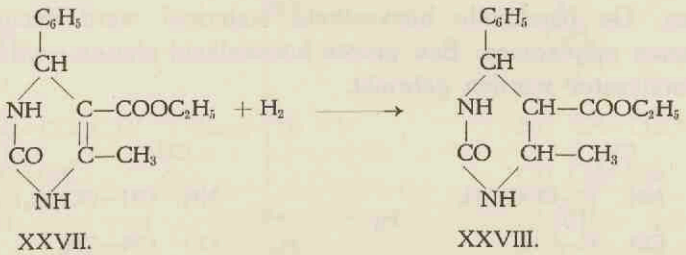


Bij deze reactie is de aethylester van een zuur met de brutoformule $C_{10}H_{10}O_3N_2S$ ontstaan. Denken wij ons de drie hierin voorkomende dubbele bindingen gehydreerd, dan wordt de formule

$C_{10}H_{16}O_3N_2S$ en zouden wij dus een structuur-isomeer van biotine kunnen verwachten. De in dit product voorkomende zwavel is echter helaas oorzaak van het mislukken van de hydreering.

Bood de synthese van een groote verscheidenheid van 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine-derivaten zeer gunstige vooruitzichten, minder gunstig waren zij voor de hydreering van deze producten tot 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaten.

Reeds Biginelli [22]) trachtte het door condensatie van ureum, benzaldehyde en acetylazijnester verkregen product (XXVII) te reduceeren, met behulp van natriumamalgaam in ijsazijn. Een deel van het reactieproduct smolt bij 229°—230° en had volgens de analyse één molecule waterstof opgenomen. Een veel lager smeltende stof, die hij ook isoleerde, was waarschijnlijk een mengsel. Het bij 229°—230° smeltende product was een 2-oxo-hexahydro-pyrimidine (XXVIII).

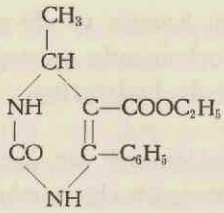


Folkers en Johnson [26]) konden deze reactie niet reproduceeren. Reductie met 2,5 % natriumamalgaam in ijsazijn had geen resultaat. Verder was de stof noch met joodwaterstof, noch katalytisch met behulp van platina in aethanol te reduceeren. In ijsazijn werden onder invloed van platina bij kamertemperatuur langzaam drie moleculen waterstof opgenomen en ontstond het cyclohexyl-derivaat van een 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine. Ook bij verwarming tot 60°—75° bleef de in de heterocyclische ring voorkomende dubbele binding intact.

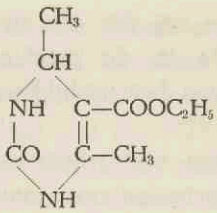
Nog enkele andere 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine-derivaten trachtten deze auteurs katalytisch te hydreeren met platina in ijsazijn.

---

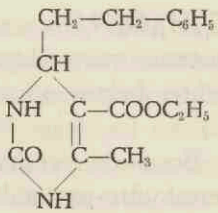
[26]) K. Folkers en T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **55**, 1140 (1933).



XXIX.



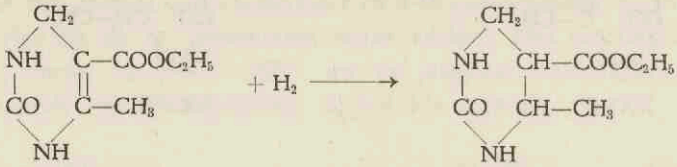
XXX.



XXXI.

Hierbij bleek, dat alleen product XXIX (bereid uit ureum, benzoylazijnester en paraldehyde) te hydreeren was tot een 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaat. De dubbele binding tusschen de koolstofatomen 5 en 6 van de verbindingen XXX en XXXI bleek niet te hydreeren. De drie moleculen waterstof welke door XXXI werden opgenomen, zetten deze stof om in het cyclohexyl-derivaat.

Zelf hebben wij het 2-oxo-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine (XXXII) in ijsazijn gehydreerd en hierbij het overeenkomstige 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaat (XXXIII) verkregen. De berekende hoeveelheid waterstof werd slechts zeer langzaam opgenomen. Een groote hoeveelheid platina-oxyde moest als katalysator worden gebruikt.



XXXII. XXXIII.

Van het optreden van diastereomeren bij deze hydreering was niets te bespeuren; wij konden slechts één product isoleeren.

Bij kamertemperatuur en onder één atmosfeer waterstofdruk is dus, naar uit het voorgaande blijkt, de dubbele binding tusschen de koolstofatomen 5 en 6 moeilijk te hydreeren.

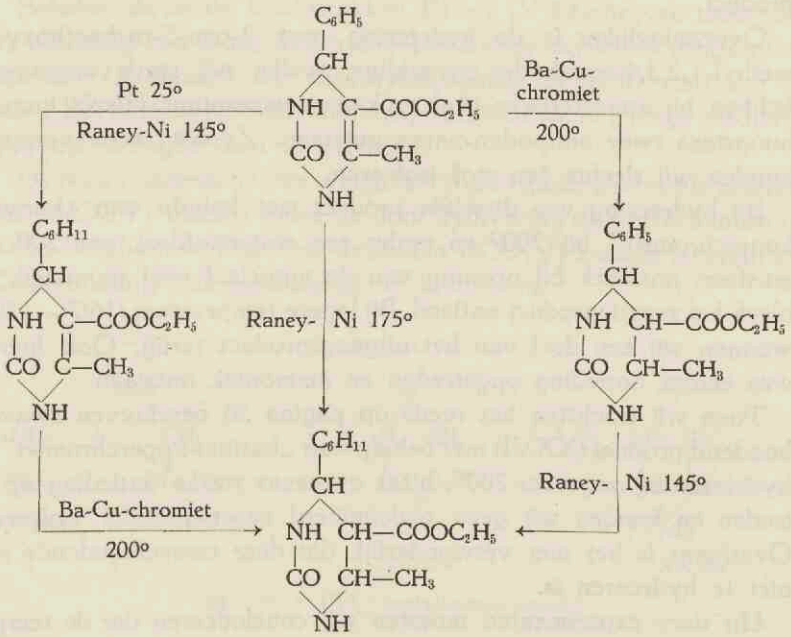
Hydreering bij hoogere temperatuur en druk scheen betere resultaten op te leveren. Folkers en Johnson [27]) hydreerden 2-oxo-4-phenyl-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidi-

[27]) K. Folkers en T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **56**, 1180 (1934).

ne onder 200 atmosfeer waterstofdruk. Als katalysatoren werden Raney-nikkel en „barium-koperchromiet" [28]) gebruikt. In het laatste geval vond de hydreering plaats bij 200°; Raney-nikkel vereischte een minder hooge temperatuur [29]).

De tetrahydro-pyrimidine-ring wordt in tegenwoordigheid van „barium-koperchromiet" bij 200° en met Raney-nikkel bij 175° gehydreerd. Bij gebruik van „barium-koperchromiet" echter wordt de aromatische ring niet aangetast, terwijl deze bij 145° reeds volledig wordt gehydreerd onder invloed van Raney-nikkel.

Onderstaand schema geeft een overzichtelijk beeld van de uitgevoerde hydreeringen:



Indien bij de hydreering van 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine-derivaten met drie verschillende substituenten op de 4-, 5- en 6-plaats de beide waterstofatomen door de dubbele binding zoowel in cis- als

[28]) Bereid volgens voorschrift van R. Connor, K. Folkers en H. Adkins, J. Am. Chem. Soc. **54**, 1138 (1932).

[29]) De apparatuur voor hydreering onder druk vindt men uitvoerig beschreven door H. Adkins in J. Ind. Eng. Chem. (Anal. Ed.) **4**, 342 (1932).

in trans-positie worden geaddeerd, moeten er vier antipodenparen ontstaan. De resultaten van Folkers en Johnson doen vermoeden, dat slechts twee van de vier theoretisch mogelijke racematen bij de hydreering worden gevormd. De smeltpunten hiervan zijn 231,5°—233,5° en 175°—177,5°. Het hoogst smeltende product is waarschijnlijk identiek met de reeds door Biginelli na reductie met natriumamalgaam verkregen verbinding.

Een merkwaardigheid is verder, dat de bij 231,5°—233,5° smeltende ester na verzeeping, behandeling met thionylchloride en verestering, omgezet werd in een bij 178°—179° smeltende stof die blijkens het mengsmeltpunt identiek was met het laag smeltende hydreeringsproduct.

Overzichtelijker is de hydreering van 2-oxo-5-carbaethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine, welke wij reeds uitgevoerd hebben bij atmosferische druk en kamertemperatuur. Hierbij kunnen hoogstens twee antipoden-paren ontstaan. Zooals reeds vermeld, konden wij slechts één stof isoleeren.

Bij hydreering van ditzelfde product met behulp van „barium-koperchromiet" bij 200° en onder een waterstofdruk van 200 atmosfeer, ontweek bij opening van de autoclaaf veel ammoniak en bleek het reactieproduct ontleed. Bij lagere temperatuur (160°—180°) wonnen wij een deel van het uitgangsproduct terug. Ook hierbij was echter ontleding opgetreden en ammoniak ontstaan.

Toen wij trachtten het reeds op pagina 36 beschreven zwavelhoudend product (XXVI) met behulp van „barium-koperchromiet" te hydreeren bij ongeveer 200°, bleek eveneens sterke ontleding op te treden en konden wij geen gedefiniëerd reactieproduct isoleeren. Overigens is het niet verwonderlijk dat deze zwavelhoudende stof niet te hydreeren is.

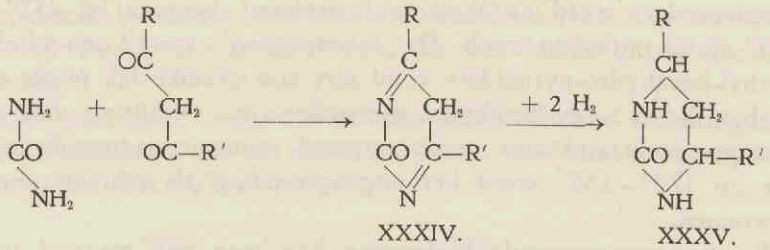
Uit deze experimenten moesten wij concludeeren dat de temperatuur, welke voor de hydreering van 2-oxo-tetrahydro-pyrimidinen met „barium-koperchromiet" vereischt wordt, blijkbaar te hoog ligt.

HOOFDSTUK V.

SYNTHESE VAN CIS- EN TRANS-2-OXO-4,6-DIMETHYL-HEXAHYDRO-PYRIMIDINE.

Behalve de in de hoofdstukken III en IV beschreven methoden ter bereiding van 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaten (ringsluiting van een 1,3-diamine met diaethylcarbonaat en hydreering van 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinen) trachtten wij nog langs een derde weg het beoogde doel te bereiken.

De door condensatie van ureum met β-diketonen gevormde producten (XXXIV) zouden namelijk door hydreering de overeenkomstige 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaten (XXXV) kunnen leveren. De C=N-binding lijkt gemakkelijk te hydreeren.



(R = R′ = CH_3: acetylaceton-ureum.)

De vorming van acetylaceton-ureum (2-oxo-4,6-dimethyl-2,5-dihydro-pyrimidine) door condensatie van ureum met acetylaceton onder invloed van zoutzuur of zwavelzuur, is een voorbeeld van het eerste deel van bovenstaand schema. Men vindt deze condensatie uitvoerig beschreven in publicaties van Evans [30]), De Haan [31]),

[30]) P. N. Evans, J. prakt. Chem. (2) **48**, 489 (1893).

[31]) T. de Haan, Rec. trav. chim. **27**, 162 (1908).

Stark[32]), Hale[33]) en Hale en Vibrans[34]). Benzoylaceton-ureum werd door Evans in matige opbrengst uit ureum en benzoyl-aceton verkregen. De Haan vermeldt het methyl-acetylaceton-ureum dat hij, over een tusschenproduct, uit ureum en methyl-acetyl-aceton bereidde.

Daar acetylaceton-ureum het best toegankelijk is, kozen wij deze stof uit voor ons onderzoek. Het product kan twee moleculen kristalwater bevatten en kan in deze toestand zoowel in een gele als in een kleurlooze vorm verkregen worden. Onder invloed van licht en warmte gaat de kleurlooze vorm over in de gele. Beide vormen hebben hetzelfde smeltpunt en verliezen hun kristalwater boven calciumchloride.

Bij hydreering van acetylaceton-ureum, in ijsazijn opgelost, in tegenwoordigheid van platina-oxyde werden snel twee moleculen waterstof opgenomen en ging het product over in 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine, zooals uit de analyse bleek. Het smeltpunt was 241°—243° en het pikraat smolt bij 131°—132°.

Om de constitutie van het 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine te bewijzen, hebben wij dit product gesplitst door het met geconcentreerd zoutzuur een uur op 200°—205° te verhitten. Het reactieproduct werd als dipikraat geïsoleerd, hetgeen bij 257°—260° onder ontleding smolt. De „zuursplitsing" van 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine vond niet zoo gemakkelijk plaats als bij het 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine; na verhitting van de eerstgenoemde stof met geconcentreerd zoutzuur gedurende een uur op 175°—185° werd het uitgangsproduct als pikraat teruggewonnen.

Bij de bovengenoemde hydreering kan men een mengsel van stereoisomeren verwachten. Wij willen hier als voorbeeld slechts dat van de beide stereoisomere vormen van ortho-carboxy-cyclohexaanazijnzuur vermelden. In tegenwoordigheid van platinazwart ontstaat bij hydreering van ortho-carboxy-phenylazijnzuur een mengsel van de cis- en trans-vorm van het verzadigde dicarbonzuur [35]).

---

[32]) O. Stark, Ber. **42**, 699, 708 (1909); **43**, 1126 (1910); Ann. **381**, 143 (1911).

[33]) W. J. Hale, J. Am. Chem. Soc. **36**, 104 (1914).

[34]) W. J. Hale en T. C. Vibrans, J. Am. Chem. Soc. **40**, 1046 (1918).

[35]) A. Windaus, W. Hückel en G. Reverey, Ber. **56**, 91 (1923).

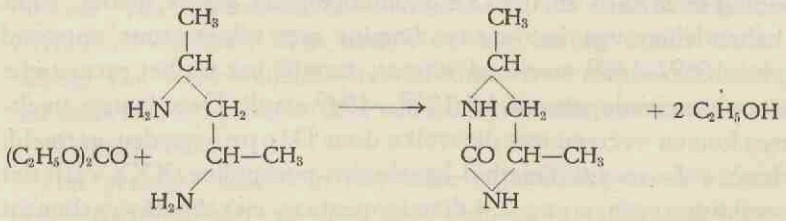
Wij slaagden er evenwel niet in een ander 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine dan de reeds genoemde vorm uit het hydreeringsproduct te isoleeren. Het was mogelijk dat dit wel zou gelukken wanneer wij de hydreering uitvoerden met behulp van een andere katalysator of in een ander oplosmiddel. Zoo leverde bijvoorbeeld de hydreering van naphtaline met platina een mengsel dat 90% cis- en 10% trans-decaline bevatte, terwijl bij gebruik van een nikkel-katalysator in hoofdzaak trans-decaline gevormd werd [36]).

Wij hebben acetylaceton-ureum, opgelost in aethanol, met behulp van Raney-nikkel onder druk gehydreerd. Het 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine dat wij zoo verkregen was echter, blijkens smeltpunt en mengsmeltpunt, identiek met het eerst bereide hydreeringsproduct. (Het bleek moeilijk de na het omkristalliseeren uit de moederloog afgescheiden fracties te zuiveren. De smeltpunten hiervan lagen ongeveer 5°—10° lager, zoodat het niet uitgesloten is dat zich hierin nog wat van het andere diastereomeer bevond).

Ook bij hydreering van acetylaceton-ureum in aethanol met platina-oxyde ontstond hetzelfde product (smeltpunt 241°—243°).

Nu restte ons nog de taak, vast te stellen of aan het hydreeringsproduct de cis- dan wel de trans-configuratie moest worden toegekend. Wederom was het de in hoofdstuk III beschreven ringsluiting van Fischer en Koch, die ons hierbij goede diensten bewees.

De opzet was, 2,4-diaminopentaan (XXXVI) door verhitting met diaethylcarbonaat om te zetten in 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXVII):



XXXVI. XXXVII.

[36]) R. Willstätter, en F. Seitz, Ber. **57**, 683 (1924); W. Hückel, Ann. **441**, 1 (1925); **451**, 109 (1927); Ber. **58**, 1449 (1925).

Uitgaande van meso-2,4-diaminopentaan, zouden wij bij ringsluiting met diaethylcarbonaat cis-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydropyrimidine kunnen verwachten; d,l-2,4-diaminopentaan zou trans-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine moeten opleveren. Een analogon vonden wij in de reeds terloops in hoofdstuk II genoemde synthese van tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur. Fredga verkreeg uit meso-α,α'-dibroomadipinezuur met natriumsulfide cis-tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur. Het trans-zuur werd op dezelfde wijze uit d,l-α,α'-dibroomadipinezuur bereid.

Het gevaar, dat aan de asymmetriecentra van 2,4-diaminopentaan bij de ringsluiting met diaethylcarbonaat configuratiewisseling plaats vindt, is zeker niet grooter dan bij de omzetting van α,α'-dibroomadipinezuur met natriumsulfide. Immers in het laatste geval hebben wij te doen met een substitutie aan het asymmetriecentrum. Bij de omzetting van 2,4-diaminopentaan in het 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaat vindt de substitutie aan de aminogroepen plaats.

Wij bereidden 2,4-diaminopentaan door reductie van het dioxim van acetylaceton met natrium en aethanol, zooals dat werd beschreven door Harries en Haga[37]) en verbeterd door Dippel[38]). De scheiding in meso- en d,l-2,4-diaminopentaan werd uitgevoerd door het mengsel met azijnzuuranhydride te acetyleeren. Het meso-diacetylderivaat was kristallijn en kon uit een oplossing in aethanol met aether worden neergeslagen; het d,l-derivaat vormde een visceuse stroop. Na regeneratie van de aminen hebben wij van de beide diastereomeren de dipikraten bereid, welke echter hetzelfde smeltpunt bleken te bezitten (257°—260° onder ontleding *)). Ook een mengsmeltpunt vertoonde geen waarneembare depressie. Toch had scheiding in meso- en d,l-2,4-diaminopentaan plaats gehad, want bij behandeling van het meso-diamine met salpeterzuur ontstond een bij 166°—168° smeltend nitraat, terwijl het uit het racemische product gevormde nitraat bij 192°—194° smolt. Deze laatste smeltpunten komen overeen met die welke door Dippel werden vermeld.

Het cis-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXVIII) dat bij verhitting van meso-2,4-diaminopentaan met diaethylcarbonaat

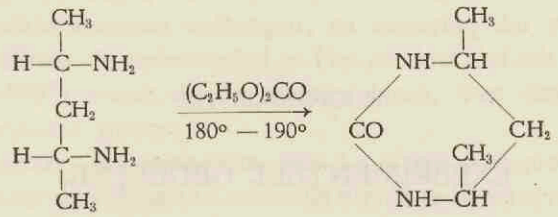
---

[37]) C. Harries en T. Haga, Ber. **32**, 1191 (1899).

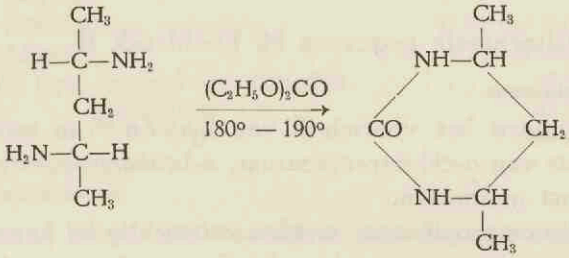
[38]) C. J. Dippel, Rec. trav. chim. **50**, 525 (1931).

*) Ook Dippel bereidde deze pikraten, zonder evenwel de smeltpunten te vermelden.

op 180°—190° ontstond, had een smeltpunt van 249°—251°. Het pikraat van dit product smolt bij 142°—144°.



XXXVIII.



XXXIX.

Het op dezelfde manier uit d,l-2,4-diaminopentaan bereide trans-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXIX) bleek bij 241°—243° te smelten. Een mengsmeltpunt hiervan met de door hydreering van acetylaceton-ureum verkregen stof vertoonde geen depressie.

Hiermede is dus vastgesteld dat bij katalytische hydreering van acetylaceton-ureum, opgelost in aethanol of ijsazijn, in tegenwoordigheid van platina-oxyde trans-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine ontstaat. Wat betreft de hydreering onder druk met behulp van Raney-nikkel, hiervan kunnen wij met zekerheid zeggen dat verreweg het grootste deel van het hydreeringsproduct de trans-configuratie bezit.

Het geringe verschil in physische eigenschappen van de beide diastereomeren zou het overigens zeer lastig maken, een mengsel hiervan te splitsen in zijn componenten.

HOOFDSTUK VI.

EXPERIMENTEEL GEDEELTE.

Op deze plaats wil ik gaarne allen, die mij op eenigerlei wijze bij het tot stand komen van het experimenteele gedeelte behulpzaam zijn geweest, hartelijk dank zeggen.

1. Experimenteele gegevens bij hoofdstuk II.

α-thio-dipropionzuur.

Wij wijzigden het voorschrift van Lovén [12]) in zooverre, dat wij, in plaats van α-chloorpropionzuur, α-broompropionzuur als uitgangsproduct gebruikten.

40 g α-broompropionzuur werden voorzichtig bij kamertemperatuur met een geconcentreerde oplossing van kaliumcarbonaat geneutraliseerd. Hierbij voegden wij een geconcentreerde oplossing van de berekende hoeveelheid kaliumsulfide, verkregen door kaliumhydroxyde met zwavelwaterstof te verzadigen en daarna dezelfde hoeveelheid kaliumhydroxyde toe te voegen. Er trad aanzienlijke warmteontwikkeling op. Na het reactiemengsel nog enkele uren op een waterbad verwarmd te hebben, voegden wij een oplossing van bariumchloride toe zoolang er nog neerslag ontstond. Dit neerslag werd na affiltreeren ontleed, door het met 15 %-ig zwavelzuur te verwarmen. Het gevormde bariumsulfaat werd afgefiltreerd en het filtraat op het waterbad ingedampt tot klein volume. Bij afkoelen zette zich een groote hoeveelheid kristallen af, welke wij met aether extraheerden. Het na afdestilleeren van de aether verkregen residu smolt bij 83°—98°. Opbrengst 6 g.

Dit product, hetwelk nog uit een mengsel van d, l- en meso-α-thio-dipropionzuur bestond, werd als volgt gescheiden: Na drie maal uittrekken met kokende petroleumaether (kookpunt 60°—80°), kristalliseerden wij het hierin onoplosbare materiaal om uit benzol. Na vele malen omkristalliseeren was het smeltpunt tenslotte 124°—125°, overeenkomend met het smeltpunt dat Lovén opgaf

voor de moeilijk oplosbare meso-vorm van α-thio-dipropionzuur. Opbrengst 1,4 g.

Uit de moederlogen werd het met de meso-vorm verontreinigde d, l-α-thio-dipropionzuur verkregen; na zuivering der verschillende fracties bedroeg de opbrengst 4 g. Het product had een smelttraject van 70°—100°; zooals uit de titraties bleek, was het echter in chemisch opzicht zuiver.

Van verdere zuivering van het d, l-α-thio-dipropionzuur werd afgezien, daar met de meso-vorm de hierna te beschrijven afbraakreacties goed kunnen worden uitgevoerd.

Titratie

I 0,0433 g zuur verbruikt	. . . . . 11,94 cm³	0,0408 n KOH.
II 0.0392 g „ „	. . . . . 10,74 cm³	0,0408 n KOH.
Aeq. Gew. berekend voor $C_6H_{10}O_4S$	. . . . .	88,9.
„ „ gevonden I	. . . . .	88,9.
II	. . . . .	89,4.

β-thio-dipropionzuur.

Ook hierbij werd het voorschrift van Lovén eenigszins gewijzigd. Wij gingen uit van β-broompropionzure aethylester.

5 g natrium werden opgelost in 150 cm³ watervrije aethanol. De helft van deze oplossing verzadigden wij met droog zwavelwaterstofgas en voegden daarna de andere helft toe. Hierna werden onder goed omschudden 18 g β-broompropionzure aethylester toegevoegd, waarbij warmteontwikkeling optrad en natriumbromide werd afgescheiden. Na eenige uren koken, destilleerden wij de aethanol zooveel mogelijk af, losten met wat water het natriumbromide op, zuurden aan met zoutzuur en extraheerden met aether. De na afdestilleeren van de aether achtergebleven ester werd verzeept door koken met een flinke overmaat 20 %-ige natronloog totdat de vloeistof homogeen was. Bij aanzuren van het afgekoelde reactiemengsel met zoutzuur scheidde zich een vrijwel wit neerslag af. Na omkristalliseeren uit heet water verkregen wij ruim 4,5 g witte glanzende blaadjes, welke bij 127°—128° smolten.

Meso-α-thio-dipropionzuur met methyljodide (14 uur op 150°).

100 mg. meso-α-thio-dipropionzuur werden met 0,6 cm³ methyljodide in een Cariusbuis gedurende 14 uur op 150° verhit. Na opening van de buis extraheerden wij de bruine vloeistof herhaal-

delijk met aether en namen het hierin niet oplosbare deel op in water.

De oplossing in aether werd van jodium bevrijd door uitschudden met SO_2-water, daarna met een weinig water gewasschen en op natriumsulfaat gedroogd. Na afdestilleeren van de aether bleef een roodbruine vloeistof achter, welke niet tot kristallisatie kon worden gebracht.

De oplossing in water dampten wij in tot klein volume en schudden gedurende ongeveer 5 minuten met zilverchloride, waarbij lichttoetreding vermeden werd. Na affiltreeren druppelden wij bij het filtraat een 20 %-ige goudchloride-oplossing totdat geen neerslag meer gevormd werd. Het chloorauraat van trimethylsulfoniumchloride werd afgefiltreerd en gedroogd. Opbrengst 144,7 mg of 62% van de berekende hoeveelheid *).

Analyse

9,371 mg stof . . . . . : 4,445 mg Au.
Berekend voor $(CH_3)_3SAuCl_4$ (416) . . . . : Au 47,4.
Gevonden . . . . . : Au 47,4.

Meso-α-thio-dipropionzuur met methyljodide (14 uur op 110°—115°).

100 mg meso-α-thio-dipropionzuur werden 14 uur op 110°—115° verhit met 0,8 cm^3 methyljodide en op dezelfde manier als boven opgewerkt.

Het aetherextract scheidden wij evenwel met behulp van natriumbicarbonaat in een zuur- en een neutraal deel. De neutrale fractie woog 49,4 mg, het gewicht van de zure fractie bedroeg 32 mg, terwijl de theoretische opbrengst aan α-joodpropionzuur 224 mg zou zijn. Geen van beide fracties was tot kristallisatie te brengen. Er werden 168,7 mg trimethylsulfonium-chloorauraat geïsoleerd d.i. 72% van de theorie.

Analyse

8,617 mg stof . . . . . : 4,098 mg Au.
Berekend voor $(CH_3)_3SAuCl_4$ (416) . . . . : Au 47,4.
Gevonden . . . . . : Au 47,6.

500 mg meso-α-thio-dipropionzuur, met een overeenkomstige

*) De chloorauraten werden voor de analyse in vacuo boven calciumchloride gedroogd.

hoeveelheid methyljodide onder dezelfde omstandigheden ontleed, leverde 290 mg zuurfractie.

In een zeer kleine retort, voorzien van een afloopend bolkoelertje, werd deze fractie in vacuo bij 0,3 mm gedestilleerd. Bij een badtemperatuur van 105°—112° ging het grootste deel over. De meest vluchtige fracties werden bij afkoelen het snelst vast. De bolletjes, waarin zich de vaste stof bevond, sneden wij af en kristalliseerden de inhoud om uit petroleumaether (kookpunt 60°—80°). Het smeltpunt bedroeg 43°—44,5°, overeenkomend met dat van α-joodpropionzuur. Opbrengst ongeveer 40 mg.

Meso-α-thio-dipropionzuur met methyljodide (6 uur op 110°—115°).

100 mg meso-α-thio-dipropionzuur werden met 0,8 cm^3 methyljodide gedurende 6 uur op 110°—115° verhit en op de gewone manier opgewerkt.

Opbrengst neutrale fractie 3,3 mg, zure fractie 104,7 mg. In deze laatste fractie verschenen na eenige tijd kristallen, welke op een poreuse plaat zooveel mogelijk van de aanhechtende olie werden bevrijd. Het product bleek identiek te zijn met het uitgangsmateriaal.

Opbrengst trimethylsulfonium-chloorauraat 21,1 mg = 9 %.

Analyse

4,407 mg stof . . . . . : 2,079 mg Au.
Berekend voor $(CH_3)_3SAuCl_4$ (416) . . . . : Au 47,4.
Gevonden . . . . . : Au 47,2.

Meso-α-thio-dipropionzuur met methyljodide (14 uur op 95°).

100 mg meso-α-thio-dipropionzuur werden met 0,8 cm^3 methyljodide 14 uur op 95° verwarmd en op de gewone manier opgewerkt. De zuur reageerende fractie (90,4 mg) werd na eenige tijd kristallijn en bleek uit niet omgezet uitgangsmateriaal te bestaan.

Het in water opgeloste deel leverde 15,1 mg trimethylsulfonium-chloorauraat, d.i. 6,4 % van de theoretische opbrengst.

Analyse

5,373 mg stof . . . . . : 2,558 mg Au.
Berekend voor $(CH_3)_3SAuCl_4$ (416) . . . . : Au 47,4.
Gevonden . . . . . : Au 47,6.

Meso-α-thio-dipropionzuur met methylbromide (24 uur op 150°).

Wij verhitten 100 mg meso-α-thio-dipropionzuur gedurende 24 uur met 1 cm^3 methylbromide op 150°. Het reactieproduct bestond uit een bruine en een wat lichter gekleurde vloeistof. Bij de gebruikelijke opwerking kon de scheiding van het in aether opgeloste deel in een zure en een neutrale fractie niet worden uitgevoerd, daar het te verwachten α-broompropionzuur in water oplosbaar is. Na afdestilleeren van de aether verkregen wij 129,3 mg residu. Dit zetten wij door verwarmen met thionylchloride op 40°—50° om in het zuurchloride. Na dit product in droge benzol te hebben opgelost, leidden wij eenige tijd droge ammoniak door. Het ontstane neerslag werd twee maal met kokende benzol geëxtraheerd. Bij afkoelen scheidden zich hieruit 19 mg lichtgeel gekleurde kristallen af, welke bij 122° smolten (α-broompropionamide smelt bij 123°).

Uit de oplossing in water isoleerden wij 58 % van de theoretische hoeveelheid trimethylsulfonium-chloorauraat.

Analyse

3,516 mg stof . . . . . : 1,672 mg Au.
Berekend voor $(CH_3)_3SAuCl_4$ (416) . . . . . : Au 47,4.
Gevonden . . . . . : Au 47,6.

β-thio-dipropionzuur met methylbromide (24 uur op 150°).

100 mg β-thio-dipropionzuur verhitten wij gedurende 24 uur op 150° met 1 cm^3 methylbromide. Wij isoleerden 95 mg bruine olie met scherpe geur en 154 mg trimethylsulfonium-chloorauraat of 66 % van de theoretische opbrengst.

Analyse

8,372 mg stof . . . . . : 3,974 mg Au.
Berekend voor $(CH_3)_3SAuCl_4$ (416) . . . . : Au 47,4.
Gevonden . . . . . : Au 47,5.

Thionyl-diglycolzuur.

Wij bereidden dit sulfoxyde evenals Gazdar en Smiles *) door oxydatie van thio-diglycolzuur met de berekende hoeveelheid verdund waterstofperoxyde. Daartoe losten wij 705 mg thio-diglycolzuur op in 18 cm^3 0,545 n waterstofperoxyde (berekend 17,2 cm^3).

*) Zie noot op pagina 22.

Nadat wij het reactiemengsel 14 uur in het donker hadden bewaard, bleek nog steeds waterstofperoxyde aanwezig te zijn (aangetoond door „tüpfeln" met een joodkaliumstijfsel-oplossing). Daarna verwarmden wij het mengsel 15 minuten op een waterbad; het waterstofperoxyde was toen vrijwel verdwenen.

Na droogdampen in een vacuumexsiccator, opnemen in aethanol, filtreeren en weer droogdampen, losten wij het residu op in 20—25 cm^3 aethylacetaat waaraan wat aethanol was toegevoegd. Deze oplossing werd ingedampt tot ongeveer het halve volume waarop na eenige tijd een geringe hoeveelheid stof uitkristalliseerde. Deze kristallen smolten bij 131°—132°, waarbij gasontwikkeling werd waargenomen. Opbrengst ongeveer 100 mg.

Analyse *)

4,181 mg stof (bij kamertemp. i.v.gedr.): 4,45 mg CO_2; 1,38 mg H_2O.
Berekend voor $C_4H_6O_5S$ (166) . . . . : C 28,92; H 3,62.
Gevonden . . . . . : C 29,03; H 3,69.

Waarschijnlijk is de stof voor de meeste doeleinden zuiver genoeg, wanneer het residu dat na verdampen van de aethanol achterblijft wordt uitgetrokken met kokend aethylacetaat. De niet in oplossing gegane stof smelt dan bij 127°—131°.

β-thionyl-dipropionzuur.

Op 5 g β-thio-dipropionzuur, opgelost in ongeveer 140 cm^3 water, lieten wij 6 cm^3 10,05 n waterstofperoxyde inwerken onder buitensluiting van licht. Na 48 uur dampten wij het mengsel op een waterbad in tot een vierde van het volume, filtreerden en verwijderden de rest van het water in vacuo. Het residu werd viermaal opgekookt met aethylacetaat en heet gefiltreerd. Uit het filtraat zette zich bij afkoeling het sulfoxyde in fraaie naaldvormige kristallen af. Opbrengst 3,5 g, smeltpunt 110°—111°.

Analyse

4,251 mg stof (bij kamertemp.i.v.gedr.): 5,79 mg CO_2; 1,97 mg H_2O.
Berekend voor $C_6H_{10}O_5S$ (194) . . . : C 37,12; H 5,16.
Gevonden . . . . . : C 37,15; H 5,19.

*) De micro-C,H,N en S-analyses werden uitgevoerd door den heer P. J. Hubers te Amsterdam.

Pogingen tot splitsing van β-thionyl-dipropionzuur.

a. Koken van de met zoutzuur verzadigde oplossing in methanol. 0,5 g β-thionyl-dipropionzuur werd in 5 cm^3 methanol opgelost en bij 0° verzadigd met zoutzuur. Wij kookten dit mengsel gedurende een uur, voegden 15 cm^3 water toe en herhaalden het koken. Van de vorming van een mercaptaan was niets te bespeuren.

b. Koken met verdund zoutzuur.
Na 8 uur koken van 0,8 g β-thionyl-dipropionzuur in 5 cm^3 10 %-ig zoutzuur was nog geen mercaptaan gevormd.

c. Koken met azijnzuuranhydride.
125 mg β-thionyl-dipropionzuur werden $2^1/_2$ uur met 4,5 cm^3 azijnzuuranhydride gekookt. Daarna voegden wij 10 cm^3 water toe en kookten even op om het azijnzuuranhydride te ontleden. Een mercaptaan kon in het reactiemengsel niet worden aangetoond. Nadat wij vervolgens de oplossing met geconcentreerde natronloog gedurende een uur op 100° verhit hadden, zuurden wij voorzichtig aan met verdund zwavelzuur en vingen het zich ontwikkelende zwavelwaterstofgas op in een met azijnzuur aangezuurde oplossing van loodacetaat. Om alle zwavelwaterstof als loodsulfide te bepalen leidden wij onder verwarming gedurende $1^1/_2$ uur een stikstofstroom door het met zwavelzuur aangezuurde reactiemengsel.
Het afgefiltreerde, met 20 %-ig azijnzuur gewasschen en daarna gedroogde loodsulfide had een gewicht van 60 mg. Omzetting van alle in het sulfoxyde aanwezige zwavel in loodsulfide zou 156 mg loodsulfide moeten leveren.

Poging tot splitsing van het sulfoxyde van cis-tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur.

Een oplossing van 0,6 g cis-tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur in 13,9 cm^3 0,533 n waterstofperoxyde bewaarden wij gedurende drie dagen in het donker, waarna nog steeds waterstofperoxyde in het mengsel was aan te toonen. Dit verdween echter na 5 tot 10 minuten verwarmen op een waterbad. Daarna dampten wij de oplossing droog in een vacuumexsiccator, waarbij een taaie bruine olie achterbleef. Om de laatste resten water te verwijderen

werd deze in aethanol opgenomen en na filtratie drooggedampt. Het residu verdeelden wij in twee ongeveer gelijke deelen.

Een deel namen wij op in 5 cm^3 watervrije methanol, verzadigden deze oplossing met zoutzuur en kookten het mengsel gedurende een uur; er was echter geen mercaptaan waar te nemen, ook niet na een uur koken met 15 cm^3 water.

De andere helft van de oplossing werd $2^1/_2$ uur gekookt met 2,5 cm^3 azijnzuuranhydride, uitgegoten in water en na ontleding van de overmaat azijnzuuranhydride in vacuo drooggedampt. Het residu verwarmden wij ongeveer een uur met 3 tot 4 cm^3 geconcentreerde natronloog op een waterbad. Na aanzuren met azijnzuur gaf een proefje van de oplossing met zeer weinig ferrichloride een donkerviolette, snel in bruin overgaande kleuring. Met loodacetaat ontstond een geelwit neerslag, waarin onder het microscoop geen kristallen te zien waren en dat bij verwarming donker gekleurd werd. Het loodmercaptide van α-mercapto-glutaarzuur ($C_7H_{10}O_6SPb$) bevat 48,3 % lood. Volgens het gevonden loodgehalte (47,7 %) zou het neerslag een gemengd loodzout kunnen zijn van azijnzuur en van α-mercapto-glutaarzuur.

Raney-nikkel.

Het Raney-nikkel werd verkregen door met 19 %-ige natronloog het aluminium op te lossen uit een legeering, welke 50 % nikkel en 50 % aluminium bevatte. Het voorschrift van Covert en Adkins werd hierbij nauwkeuring gevolgd. De katalysator werd onder aethanol bewaard.

„Ontzwaveling" van cis-tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur met behulp van Raney-nikkel.

96 mg tetrahydrothiopheen-α,α'-dicarbonzuur werden in 5 cm^3 gedestilleerd water opgelost en naar schatting 0,75 g, met water uitgewasschen, Raney-nikkel toegevoegd. Na dit mengsel ongeveer 9 uur te hebben geschud bij kamertemperatuur voegden wij een nieuwe hoeveelheid Raney-nikkel toe en schudden nog 11 uur.

Daarna kookten wij het mengsel even op, filtreerden het nikkel heet af en trokken dit nogmaals uit met heet water. Bij overgieting van het op het filter achtergebleven nikkel met zoutzuur werd sterke zwavelwaterstofontwikkeling waargenomen.

De vereenigde filtraten werden drooggedampt nadat 2 cm^3 geconcentreerd zoutzuur was toegevoegd. Het residu extraheerden wij twee maal met kokend aethylacetaat. De na verdamping hiervan achterblijvende stof werd met een weinig gedestilleerd water aangeroerd, waarna wij het water met een fijn uitgetrokken pipetje wegzogen. Het achterblijvende product smolt na drogen bij 149°—151°. Mengsmeltpunt met adipinezuur: 149°—151°. Opbrengst 24 mg.

---

2. Experimenteele gegevens bij hoofdstuk III.

Condensatie van α,α'-dichloorhydrine met ureum in pyridine.

Een mengsel van 100 g pyridine, 32,25 g α,α'-dichloorhydrine en 15 g ureum werd gedurende een uur gekookt in een oliebad dat tot 135° werd verhit. Weldra ontstond een troebeling en verzamelde zich op de bodem van het reactievat een zware olie, welke langzamerhand donkerbruin gekleurd werd. Twaalf uur na de beëindiging van het koken schonken wij de pyridine van de nu zeer visceus geworden olie af en na tweemaal uitspoelen met wat aether om de pyridine zooveel mogelijk te verwijderen, losten wij de olie onder zachte verwarming in 12,5 cm^3 water op. Bij deze oplossing werd 33 g zinkchloride, opgelost in 12,5 cm^3 water, gevoegd. Na even opkoken lieten wij dit mengsel afkoelen; er kristalliseerde echter geen zinkchloride-verbinding uit.

Na toevoeging van een rijkelijke hoeveelheid aethanol ontstond een grijsgroen neerslag dat slechts 11 g woog, terwijl Turski en Kazmierczak [18]) ongeveer 45 g verkregen. Het neerslag losten wij op in warm water, dat met een weinig zoutzuur aangezuurd was en voegden daarna een natriumcarbonaat-oplossing toe tot de vloeistof juist alkalisch reageerde. Het gevormde zinkcarbonaat werd afgefiltreerd, het filtraat op een waterbad drooggedampt en het residu eenige malen geëxtraheerd met aethanol, waarbij het grootste deel van het anorganische materiaal achterbleef.

Nadat de oplossing in aethanol met wat kool ontkleurd was voegden wij een groote hoeveelheid aether toe, waarbij een gele olie werd afgescheiden. Om de laatste resten anorganisch materiaal te verwijderen, namen wij de olie na afschenken van de bovenstaande vloeistof op in watervrije aethanol, filtreerden deze oplossing en brachten in het filtraat de olie met behulp van aether weer tot afscheiding. Deze behandeling werd nog driemaal herhaald.

Tenslotte werd de olie in vacuo boven phosphorpentoxyde ge-

droogd, waarbij het product na eenige tijd kristalliseerde. De kleurlooze kristallen waren uiterst hygroscopisch.

In water opgelost, gaf de stof met een 1 %-ige pikrinezuur-oplossing een pikraat. Na omkristalliseeren uit water smolt dit bij 177°—178°.

Analyse

4,349 mg stof (bij 60° i.v. gedr.) . . . . . : 7,14 mg CO_2 ; 1,19 mg H_2O.
3,957 „ „ („ 60° „ „) . . . . . : 0,558 cm³ N_2(23°, 772 mm).
Berekend voor $C_{13}H_{16}ON_2.2C_6H_2O_7N_3$ (672) : C 44,64 ; H 2,98 ; N 16,66.
Gevonden . . . . . : C 44,78 ; H 3,06 ; N 16,52.

1,3-diaminopropanol-2.

Volgens het patent van de Girdler Corp. [20]) werden 750 cm³ 25 %-ige ammonia tot 5° afgekoeld, 64,5 g α,α'-dichloorhydrine en daarna 40 g natriumhydroxyde, opgelost in 200 cm³ water, toegevoegd. De temperatuur van dit mengsel werd gedurende ruim 20 minuten door koeling in smeltend ijs beneden 10° gehouden.

Vervolgens destilleerden wij het water af, totdat zich veel keukenzout had afgezet. Bij dit indampen ontweek tevens de overmaat ammoniak. Het keukenzout werd snel afgefiltreerd en daarna het filtraat verder ingedampt. Tenslotte bleef een bruine visceuse stroop achter, waarin zich nog veel keukenzout bevond. Wij voegden 400 cm³ aethanol toe en filtreerden het zout af. Na afdestilleeren van de aethanol werd het residu in vacuo gerectificeerd. Bij 93° en een druk van 1 mm destilleerden 11 g van een kleurlooze olie, welke na toevoeging van eenige entkristallen onder warmteontwikkeling kristalliseerde. De vacuum destillatie werd onder zorgvuldige buitensluiting van koolzuur uitgevoerd.

Het aldus verkregen product was zeer hygroscopisch en vervloeide binnen korte tijd aan de lucht. Met pikrinezuur werd langzaam een pikraat gevormd, dat na omkristalliseeren uit heet water bij 225°—230° onder sterke ontleding smolt (snellere verwarming verhoogt het smeltpunt). Bij de analyse werd het stikstofgehalte 0,9 % te laag gevonden, terwijl de waarden voor C en H bevredigend met de theoretische overeenkwamen.

Analyse

4,226 mg stof (bij 50° i.v. gedr.) . . . . : 5,12 mg CO_2 ; 1,14 mg H_2O.
4,065 „ „ („ 50° „ „) . . . . : 0,684 cm³ N_2 (24°, 768 mm).
Berekend voor $C_3H_{10}ON_2.2C_6H_3O_7N_3$ (548) : C 32,85 ; H 2,92 ; N 20,44.
Gevonden . . . . . : C 33,04 ; H 3,02 ; N 19,54.

2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine.

Wij verhitten 10,6 g 1,3-diaminopropanol-2 met ruim 14 g (d.i. 0,25 g overmaat) diaethylcarbonaat gedurende 5 uur in een Cariusbuis op 180°—190°. Na afkoeling was de inhoud van de buis grootendeels gekristalliseerd. Met een weinig koude aethanol spoelden wij de kristalmassa op een filter, zogen scherp af en waschten de stof twee maal met een kleine hoeveelheid aethanol. Daarna werd het product omgekristalliseerd uit veel aethanol, waaruit het zich langzaam in de vorm van prismatische kristallen afzette.

De stof is niet hygroscopisch, goed in water oplosbaar en geeft met pikrinezuur geen pikraat. Smeltpunt 208,5°—210°, opbrengst 5,7 g.

Analyse

3,963 mg stof (bij 60° i.v.gedr.): 6,00 mg CO_2; 2,43 mg H_2O.
4,123 „ „ („ 60° „): 0,850 cm^3 N_2 (22°, 761 mm).
Berekend voor $C_4H_8O_2N_2$ (116): C 41,38; H 6,90; N 24,14.
Gevonden . . . . . : C 41,29; H 6,86; N 23,89.

Verhitting van 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine met zoutzuur.

a. 17 mg 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine werden met 4 cm^3 geconcentreerd zoutzuur (s.g. 1,19) gedurende een uur op 100° verhit. Het reactiemengsel werd drooggedampt, bevochtigd met water en nogmaals drooggedampt. Opgenomen in wat water, gaf het residu geen pikraat en bleek het uit niet omgezet uitgangsmateriaal te bestaan.

b. 36,9 mg 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine verhitten wij gedurende een uur met 4 cm^3 geconcentreerd zoutzuur op 150°. Na verwijdering van de overmaat zoutzuur zooals onder *a.*, voegden wij pikrinezuur toe, waarbij slechts 4 mg pikraat werd verkregen. Smeltpunt bij snel verwarmen ongeveer 235° onder sterke ontleding.

c. 50 mg 2-oxo-5-oxy-hexahydro-pyrimidine werden met 5 cm^3 geconcentreerd zoutzuur gedurende 45 minuten op 180°—190° verhit. Na verwijdering van het zoutzuur op de gewone methode namen wij het residu op in water en voegden pikrinezuur toe waarbij tamelijk veel neerslag ontstond. Dit werd eenmaal uit water omgekristalliseerd en smolt toen bij snel verwarmen onder sterke ontleding bij 235°. Opbrengst

27 mg. Een mengsmeltpunt met het pikraat van 1,3-diaminopropanol-2 vertoonde geen depressie.

Analyse

4,234 mg stof (bij 60° i.v.gedr.) . . . . . : 5,15 mg CO_2; 1,19 mg H_2O.
4,989 „ „ („ 60° „) . . . . . : 0,874 cm^3 N_2 (27°, 762 mm).
Berekend voor $C_3H_{10}ON_2.2C_6H_3O_7N_3$ (548) : C 32,85; H 2,92; N 20,44.
Gevonden . . . . . : C 33,17; H 3,15; N 19,98.

---

3. Experimenteele gegevens bij hoofdstuk IV.

2-oxo-4-methyl-5-carbaethoxy-6-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidine (XXX).

Een mengsel van 6 g ureum, 17,7 g aceetaldehyde-diaethylacetaal, 19,5 g acetylazijnester (mol. verhouding 1 : 1,5 : 1,5) en 20 cm^3 watervrije aethanol werd met 10 druppels geconcentreerd zoutzuur (s.g. 1,19) gedurende $5^1/_2$ uur gekookt.

Bij afkoelen in ijs ontstond een dikke kristalbrij, die wij affiltreerden, waschten met koude aethanol en omkristalliseerden uit een groote hoeveelheid aethanol waaraan wat water was toegevoegd. Het aldus verkregen fijn kristallijne product smolt bij 189°—191°. Een mengsmeltpunt met de volgens Folkers, Harwood en Johnson uit paraldehyde bereide stof vertoonde geen depressie. Opbrengst ruim 5,6 g.

Het filtraat dat wij na affiltreeren van het ruwe product overhielden, kookten wij nog gedurende 3 uur. De na afkoeling uitkristalliseerende hoeveelheid was echter zóó gering, dat verdere opwerking niet loonend was.

2-oxo-5-carbaethoxy-6-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidine (XXXII).

Wij kookten een mengsel van 9 g ureum, 17,1 g formaldehyde-dimethylacetaal, 34,65 g acetylazijnester (mol. verhouding 1 : 1,5 : 1,5) en 30 cm^3 watervrije aethanol met 20 druppels geconcentreerd zoutzuur gedurende 6 uur. Bij afkoelen kristalliseerde nog ureum uit.

Daarna werd nog 1 cm^3 geconcentreerd zoutzuur toegevoegd en gedurende 24 uur gekookt, waarbij wij de temperatuur van het oliebad geleidelijk opvoerden tot 135°. Langzamerhand werd het reactiemengsel geel gekleurd.

Na afkoeling werd de uitgekristalliseerde stof afgefiltreerd, eerst uitgewasschen met water, daarna met aethanol en tenslotte uit

een ruime hoeveelheid aethanol omgekristalliseerd. De hiervan afkomstige moederloog dampten wij in tot een derde van het volume, waarna bij afkoelen nog een kleine hoeveelheid condensatieproduct uitkristalliseerde.

Zoo verkregen wij in totaal 3,2 g van een glazend wit product dat bij 256°—257° smolt. Het mengsmeltpunt met de uit methyleenureum en acetylazijnester volgens de bekende methode van Folkers, Harwood en Johnson verkregen stof vertoonde geen depressie.

2-oxo-4-phenyl-5-carbaethoxy-6-carbaethoxymethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine (XXII).

2 g ureum, 3,6 g benzaldehyde en 10,1 g aceton-dicarbonzure diaethylester (mol. verhouding 1 : 1,5 : 1) werden in 15 cm^3 watervrije aethanol na toevoeging van 8 druppels geconcentreerd zoutzuur gedurende 3 uur gekookt.

Bij afkoelen van het reactiemengsel kristalliseerde er niets uit. Enkele druppels, in water uitgegoten, leverden een olie op welke echter na eenige uren kristalliseerde. Na enten van de rest van het reactiemengsel met enkele van deze kristallen, scheidde zich hierin een groote hoeveelheid kristallijn product af. Na affiltreeren, uitwasschen met koude aethanol en omkristalliseeren uit een aethanol-water-mengsel was het smeltpunt 178°—182°. Opbrengst 5 g.

Analyse

4,101 mg stof (bij kamertemp. i.v.gedr.): 9,24 mg CO_2 ; 2,26 mg H_2O.
3,993 „ „ („ „ „): 0,305 cm^3 N_2 (24°, 766 mm).
Berekend voor $C_{17}H_{20}O_5N_2$ (332) . . . : C 61,45 ; H 6,02 ; N 8,43.
Gevonden . . . . . : C 61,45 ; H 6,17 ; N 8,85.

2,5-dioxo-4-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro-chinazoline (XXIV).

Een mengsel van 0,5 g ureum, 1 g aceetaldehyde-dimethylacetaal, 1,35 g cyclohexaan-1,3-dion (mol. verhouding 1 : 1 : 1,5) en 10 cm^3 watervrije aethanol werd met 3 druppels geconcentreerd zoutzuur 5 uur lang gekookt.

Langzamerhand kleurde het reactiemengsel zich bruin en werden er kristallen afgescheiden. Na afkoelen filtreerden wij het uitgekristalliseerde product af, waschten dit met wat koude aethanol en kristalliseerden de nu lichtgeel gekleurde stof uit hetzelfde oplos-

middel om. Het smeltpunt was 287°—289° (onder ontleding) en bleef constant nadat nogmaals uit aethanol was omgekristalliseerd. Opbrengst ongeveer 0,15 g.

Analyse

4,370 mg stof (bij 60° i.v.gedr.) : 9,61 mg CO_2 ; 2,55 mg H_2O.
4,078 „ „ („ 60° „) : 0,557 cm^3 N_2 (22°, 766 mm).
Berekend voor $C_9H_{12}O_2N_2$ (180) : C 60,00 ; H 6,67 ; N 15,56.
Gevonden . . . . . : C 59,97 ; H 6,53 ; N 15,93.

2-Oxo-4-thiënyl-5-carbaethoxy-6-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidine (XXVI).

8 g ureum, 15 g α-thiopheenaldehyde en 26,1 g acetylazijnester (mol. verhouding 1 : 1 : 1,5) werden in 60 cm^3 watervrije aethanol met 14 druppels geconcentreerd zoutzuur gedurende 2 uur zacht gekookt. Aangezien de vloeistof zich snel donkerbruin kleurde en wij ontleding vreesden, werd er van afgezien het koken langer voort te zetten.

Bij afkoelen vormde zich een dikke oranjekleurige kristalbrij. Na affiltreeren van het uitgekristalliseerde product en tweemaal wasschen met aethanol, was dit vrijwel kleurloos geworden. Het werd tweemaal uit een groote hoeveelheid aethanol omgekristalliseerd. Wij verkregen zoo bijna 14 g witte glanzende kristallen, welke bij 208°—209° smolten.

Analyse

4,397 mg stof (bij 60° i.v.gedr.) . : 8,71 mg CO_2 ; 2,08 mg H_2O.
4,332 „ „ („ 60° „) . : 0,394 cm^3 N_2 (25°, 762 mm).
4,832 „ „ („ 60° „) . : 4,24 mg $BaSO_4$.
Berekend voor $C_{12}H_{14}O_3N_2S$ (266) : C 54,14 ; H 5,26 ; N 10,52 ; S 12,03.
Gevonden . . . . . : C 54,03 ; H 5,29 ; N 10,45 ; S 12,05.

Katalytische hydreering van 2-oxo-5-carbaethoxy-6-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidine (XXXII).

156,4 mg van bovengenoemd tetrahydro-pyrimidine-derivaat losten wij op in 10 cm^3 ijsazijn en hydreerden in tegenwoordigheid van 51 mg platina-oxyde. Na verloop van 12 uur was de vereischte hoeveelheid waterstof opgenomen.

Het platina werd afgefiltreerd, de ijsazijn in vacuo verwijderd en het residu in water opgenomen. Een deel van het hydreeringsproduct loste hierin niet op en bleek uitgangsproduct te zijn. Het

filtraat was nog eenigszins troebel en werd daarom drooggedampt en het residu tweemaal met 5 cm^3 water uitgetrokken. Er bleef nog een kleine hoeveelheid uitgangsproduct achter. De oplossing was nu vrijwel helder en werd weer drooggedampt.

Het residu kristalliseerden wij om uit een mengsel van ongeveer 8 deelen benzol en 1 deel aethanol, waaruit het zich langzaam afzette. Wij verkregen 85 mg met een smeltpunt van 136°—138° (Smeltpunt uitgangsproduct 256°—257°).

Het product is goed in water, aethanol, aceton en chloroform oplosbaar; in benzol en petroleumaether is het vrijwel onoplosbaar.

Analyse

3,718 mg stof (bij kamertemp. i.v. gedr.): 6,96 mg CO_2; 2,55 mg H_2O.
3,954 „ „ („ „ „ „): 0,523 cm^3 N_2 (23°, 754 mm).
Berekend voor $C_8H_{14}O_3N_2$ (186) . . . : C 51,61; H 7,53; N 15,05.
Gevonden . . . . . : C 51,05; H 7,67; N 15,13.

Pogingen tot hydreering van 2-oxo-5-carbaethoxy-6-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidine (XXXII) met „barium-koperchromiet" [28, 29]).

Een mengsel van 1 g van bovengenoemd product en 15 cm^3 watervrije aethanol werd met 0,2 g „barium-koperchromiet" gedurende $2^1/_2$ uur onder ongeveer 200 atmosfeer waterstofdruk bij 210°—220° gehydreerd.

Bij het aflaten van de druk ontweek veel ammoniak. Het „barium-koperchromiet" werd afgefiltreerd en het bruin gekleurde filtraat ingedampt. Hierbij bleef een harsachtig product achter, waarmede verder niets te beginnen was.

Bij een volgende proef werd 1 g van het 2-oxo-tetrahydro-pyrimidine-derivaat in 20 cm^3 watervrije aethanol gedurende 5 uur met 0,2 g „barium-koperchromiet" bij 160°—180° onder dezelfde druk gehydreerd. Ook nu ontweek bij opening van de autoclaaf weer wat ammoniak. De katalysator filtreerden wij heet af. In het lichtbruine filtraat kristalliseerde een groot deel van het onveranderde uitgangsproduct uit. De rest was kennelijk weer ontleed.

Poging tot hydreering van 2-oxo-4-thiënyl-5-carbaethoxy-6-methyl- 1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyrimidine (XXVI) met „barium-koperchromiet".

1 g van het zwavelhoudende product in 15 cm^3 watervrije aethanol werd met 0.1 g „barium-koperchromiet" gedurende ongeveer

5 uur bij 200°—210° en onder 230—240 atmosfeer waterstofdruk gehydreerd.

Bij het aflaten van de druk verspreidde zich een walgelijke lucht (o.a. zwavelwaterstof). Het reactiemengsel werd met wat aethanol uit de autoclaaf gespoeld. Een kleverige katalysator-massa bleef er in achter. Na affiltreeren dampten wij het donkerbruine filtraat op een waterbad in, namen het residu nogmaals in wat aethanol op, filtreerden en verdampten op het waterbad de aethanol uit het filtraat. De achterblijvende harsachtige massa werd eenige tijd bij 0° bewaard; er trad echter geen kristallisatie op.

---

4. Experimenteele gegevens bij hoofdstuk V.

Bereiding van 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXVII).

101,6 mg acetylaceton-ureum (2 mol. kristalwater bevattend) werden opgelost in 20 cm^3 ijsazijn en met behulp van 25 mg platina-oxyde gehydreerd. In ruim 2 uur werd ongeveer de berekende hoeveelheid waterstof opgenomen.

Vervolgens werd de katalysator afgefiltreerd en de ijsazijn in vacuo afgedestilleerd. De laatste resten ijsazijn werden uit het residu verwijderd door het op te nemen in wat aethanol, in vacuo droog te dampen en dit nogmaals te herhalen. Het aldus verkregen residu woog 81,8 mg en was goed oplosbaar in aethanol en water, moeilijk oplosbaar in benzol en koude aceton. Het smeltpunt was na eenmaal omkristalliseeren uit aceton 241°—243°. Ook de moederloog leverde na indampen tot een klein volume weer kristallen met hetzelfde smeltpunt. In totaal werden ruim 60 mg zuiver product in de vorm van fraaie lange naalden verkregen.

De stof sublimeert vrij gemakkelijk.

Bij toevoeging van een overmaat 1 %-ige pikrinezuuroplossing aan een vrij geconcentreerde oplossing van het gehydreerde product werd langzaam het pikraat afgescheiden dat, na omkristalliseeren uit water, onder het microscoop bij 131°—132° smolt.

Analyse

4,024 mg stof (bij kamertemp. i.v.gedr.): 8,29 mg CO_2; 3,31 mg H_2O.
4,010 „ „ („ „ „): 0,730 cm^3 N_2 (22°, 768 mm).
Berekend voor $C_6H_{12}ON_2$ (128) . . . : C 56,25; H 9,38; N 21,88.
Gevonden . . . . . : C 56,18; H 9,20; N 21,29.

Afbraak van 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXVII) met geconcentreerd zoutzuur.

a. 9,1 mg 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine werden met 3 cm^3 geconcentreerd zoutzuur (s.g. 1,19) gedurende een uur

op 175°—185° verhit. Het reactiemengsel werd op een waterbad drooggedampt, het residu in water opgenomen, gefiltreerd en weer drooggedampt. Het residu namen wij daarna op in wat water en voegden een groote hoeveelheid pikrinezuuroplossing toe. Langzaam ontstonden er naaldjes van een pikraat. Opbrengst 6,8 mg. Het smeltpunt lag bij 131°—132° (onder het microscoop) en veranderde niet nadat de stof uit water was omgekristalliseerd. Bij 175°—185° heeft dus geen splitsing plaats gevonden. Deze trad wel op bij de volgende proef.

b. 9 mg 2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine verhitten wij met 3 cm^3 geconcentreerd zoutzuur een uur op 200°—205°. De opwerking geschiedde als onder *a*. Het pikraat, dat wij van het reactieproduct verkregen, smolt onder het microscoop bij 257°—260° onder ontleding. Na eenmaal omkristalliseeren uit water was het smeltpunt hetzelfde gebleven. Opbrengst 14,6 mg.

Hydreering van acetylaceton-ureum met behulp van Raney-nikkel.

1 g acetylaceton-ureum (met 2 mol. kristalwater) werd in 20 cm^3 zuivere watervrije aethanol opgelost en naar schatting 0,25 g Raney-nikkel toegevoegd. Dit mengsel werd onder ruim 100 atmosfeer waterstofdruk 4 uur lang geschud. In het begin verwarmden wij tot ongeveer 70°, waarna de electrische verwarmingsinrichting werd uitgeschakeld.

Na affiltreeren van de katalysator werd het lichtgroene filtraat drooggedampt. Het residu kristalliseerden wij uit veel aceton om. Zoo konden wij ongevecr 400 mg van een, bij 241°—243° smeltend, kleurloos product isoleeren. Een mengsmeltpunt met het in tegenwoordigheid van platina verkregen hydreeringsproduct van acetylaceton-ureum vertoonde geen depressie.

Verdere indamping van de moederloog leverde nog bijna 150 mg van een lichtgroen gekleurd product, dat blijkbaar een spoor nikkel bevatte en 5°—10° lager smolt. Deze fractie was echter slechts met zeer groote verliezen kleurloos te krijgen.

Hydreering van acetylaceton-ureum met behulp van platina-oxyde in aethanol.

99 mg acetylaceton-ureum (kristalwatervrij) werden in 20 cm^3

aethanol met behulp van 19 mg platina-oxyde gehydreerd. Evenals dit het geval was in ijsazijn-oplossing werd ook in aethanol het vereischte volume waterstof in 2 uur opgenomen.

De opwerking van het hydreeringsproduct geschiedde op dezelfde wijze als bij de voorgaande hydreeringen. Ook nu werd de stof weer uit aceton omgekristalliseerd. Wij verkregen 81,4 mg van een bij 241°—243° smeltend product. Een mengsmeltpunt met het in ijsazijn verkregen hydreeringsproduct vertoonde geen depressie.

Het pikraat van de verbinding smolt bij 131°—132°.

Analyse

4,421 mg stof (bij kamertemp. i.v.gedr.) . : 6,53 mg CO_2 ; 1,55 mg H_2O.
4,181 „ „ („ „ „) . : 0,691 cm^3 N_2 (21°, 773 mm).
Berekend voor $C_6H_{12}ON_2.C_6H_3O_7N_3$ (357): C 40,34; H 4.20; N 19,61.
Gevonden . . . . . : C 40,28; H 3,92; N 19,52.

Meso- en d,l-2,4-diaminopentaan.

Bij de bereiding van deze producten volgden wij nauwkeurig het voorschrift van Dippel [38]). Uitgaande van 15 g acetylacetondioxim verkregen wij 2 g meso- en 2,5 g d,l-2,4-diaminopentaan.

Voor verdere verwerking dienen deze stoffen volkomen watervrij te zijn, wat door drogen op natrium bereikt werd.

De pikraten van de beide diastereomeren werden reeds door Dippel bereid; echter geeft deze auteur geen smeltpunten op. De door ons verkregen pikraten smolten beiden onder het microscoop bij 257°—260°. Een mengsmeltpunt vertoonde geen merkbare depressie; hieraan is echter, in verband met de bij het smeltpunt optredende ontleding, weinig waarde toe te kennen.

Met behulp van de smeltpunten van de nitraten konden wij met zekerheid vaststellen dat wij de beide stereomeren in handen hadden. Naast andere derivaten, werden ook de nitraten door Dippel beschreven. Het nitraat van meso-2,4-diaminopentaan smolt bij 166°—168°, dat van de d,l-vorm had een smeltpunt van 192°—194°.

Cis-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXVIII).

873 mg meso-2,4-diaminopentaan werden in een Cariusbuis met 1,026 g diaethylcarbonaat (berekend 1,010 g) 8 uur lang op

180°—190° verhit. Na afkoelen was het reactiemengsel grootendeels gekristalliseerd.

Niet omgezette uitgangsproducten verwijderden wij door de kristalmassa met wat aether uit te wasschen. Daarna losten wij het residu op in kokende aceton. Bij afkoelen kristalliseerden 163,9 mg witte zijdeachtig glanzende naalden uit, welke bij 249°—251° smolten. Na nogmaals omkristalliseeren bleef dit smeltpunt constant. Het mengsmeltpunt met het door katalytische hydreering ontstane 2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaat lag bij 219°—225°.

Uit de moederloog konden wij nog ongeveer 100 mg van hetzelfde product isoleeren, zoodat de totale opbrengst ongeveer 250 mg cis-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine bedroeg.

Analyse

3,930 mg stof (bij kamertemp. i.v.gedr.): 8,14 mg CO_2; 3,28 mg H_2O.
4,011 „ „ („ „ „): 0,731 cm^3 N_2 (21°, 773 mm).
Berekend voor $C_6H_{12}ON_2$ (128) . . . : C 56,26; H 9,38; N 21,88.
Gevonden . . . . . : C 56,49; H 9,34; N 21,52.

Uit een geconcentreerde oplossing van dit product in water verkregen wij na toevoeging van een 1 %-ige pikrinezuuroplossing een pikraat, dat in korte naaldjes kristalliseerde. Na eenmaal omkristalliseeren uit water, smolt het onder het microscoop bij 142°—144°. Het mengsmeltpunt met het pikraat van het hydreeringsproduct lag bij 124°—134°.

Analyse

3,810 mg stof (bij kamertemp. i.v.gedr.) . : 5,64 mg CO_2; 1,35 mg H_2O.
4,143 „ „ („ „ „) . : 0,687 cm^3 N_2 (20°, 773 mm).
Berekend voor $C_6H_{12}ON_2.C_6H_3O_7N_3$ (357) : C 40,34; H 4,20; N 19,61.
Gevonden . . . . . : C 40,37; H 3,96; N 19,65.

Trans-2-oxo-4,6-dimethyl-hexahydro-pyrimidine (XXXIX).

Wij verhitten 0,838 g d,1-2,4-diaminopentaan met 1,043 g diaethylcarbonaat (berekend 0,969 g) gedurende ruim 9 uur in een Cariusbuis op 180°—190°. Ook hier was na afkoeling de inhoud van de buis grootendeels gekristalliseerd. Er was eenige ontleding opgetreden.

De opwerking van het reactieproduct geschiedde geheel op

dezelfde wijze als bij het zoo juist beschreven cis-2-oxo-hexahydro-pyrimidine-derivaat. Wij verkregen in totaal ongeveer 250 mg van een product dat bij 241°—243° smolt. Een mengsmeltpunt met de door hydreering van acetylaceton-ureum verkregen stof vertoonde geen depressie.

Bij hydreering van acetylaceton-ureum was dus trans-2-oxo-4, 6-dimetyl-hexahydro-pyrimidine ontstaan.

STELLINGEN.

I.

Bij de door Turski en Kazmierczak beschreven reactie ontstaat niet het te verwachten hexahydro-pyrimidine-derivaat, maar wordt een additieproduct van α, α'-dichloorhydrine aan pyridine gevormd.

J. S. Turski en P. Kazmierczak, Roczniki Chem. **13**, 375 (1933).

II.

De critiek welke men nog kon uitoefenen op de opvattingen van Fischer en medewerkers, met betrekking tot de volgorde der substituenten in haemine, wordt door de laatste synthesen van Fischer en Endermann volkomen ontzenuwd.

H. Fischer en F. Endermann, Ann. **545**, 148 (1940).
A. H. Corwin en J. S. Andrews, J. Am. Chem. Soc. **59**, 1973 (1937).

III.

Uit het ultraviolette absorptiespectrum is niet met zekerheid af te leiden of een tautomeer evenwicht aan de enol- dan wel aan de keto-kant ligt.

F. Arndt en B. Eistert, Ber. **71**, 2040 (1938).
H. Fromherz en A. Hartmann, Ber **69**, 2420 (1936).
H. Biltz, Ber. **69**, 2750 (1936).

IV.

Om de invloed van electrolyten op de viscositeit van kwartssuspensies te kunnen verklaren, is het niet noodzakelijk aan te nemen dat, naast het electrovisceus effect, ook de lyospheren om de kwartsdeeltjes een rol spelen.

A. v. Buzágh en E. Érényi, Kolloid-Z. **91**, 279 (1940).

V.

Niet geactiveerd papaïne is als een apoferment op te vatten.

J. S. Fruton en M. Bergmann, J. Biol. Chem. **133**, 153 (1940).

VI.

De resonantieformule waarmede Eistert de intensieve kleur van indigo verklaart, is aan bedenkingen onderhevig.

J. v. Alphen, Rec. trav. chim. **60**, 138 (1941).

VII.

De argumenten welke Wieland en Tartter aanvoeren ten gunste van de door hen voorgestelde structuurformule van pterobiline zijn weinig overtuigend.

H. Wieland en A. Tartter, Ann. **545**, 197 (1940).
