Wissenschaftlicher Teil.

642. K. Feist und J. Schultz:

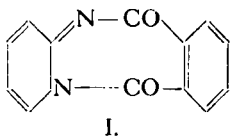
Versuche in der 2-Aminopyridinreihe II.

(Einwirkung von Phthalsäureanhydrid und Salizylsäurechlorid auf 2-Aminopyridin.)

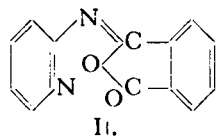
(Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Göttingen. Direktor: Prof. Dr. K. Feist.)

Eingegangen am 9. August 1934.

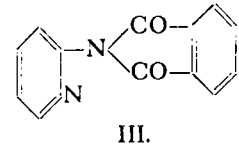
Im Anschluß an frühere Versuche[1]) haben wir die Tautomerie-Erscheinungen des 2-Aminopyridins an weiteren Beispielen studiert. Bei der Einwirkung von Phthalsäure-anhydrid auf 2-Aminopyridin wurde ein gut kristallisierendes Phthalylderivat isoliert, das eine der drei folgenden Formeln besitzen kann.



I.



II.

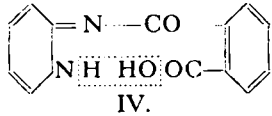


III.

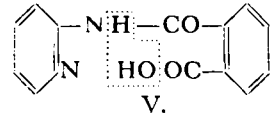
Formel (I) würde einen partiell hydrierten Pyridinring enthalten, an dessen Doppelbindungen sich bei katalytischer Hydrierung leicht Wasserstoff anlagern lassen müßte. Auch sollte der entstandene Siebenring eine Doppelbindung enthalten, deren Nachweis durch die Anlagerung von Halogen und katalytische Hydrierung zu erbringen versucht wurde. Die Versuche wurden unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt, verliefen jedoch stets negativ. Die Anwesenheit einer leicht hydrierbaren Doppelbindung ist deshalb unwahrscheinlich.

Ebenfalls spricht gegen diese Formulierung (I) folgendes Tatsachenmaterial:

Bei anhaltendem Schütteln mit verdünnter wässeriger Alkalilauge in der Kälte wurde eine Aufspaltung zur 2-Pyridylphthalimidsäure (IV) oder (V) erreicht:



IV.



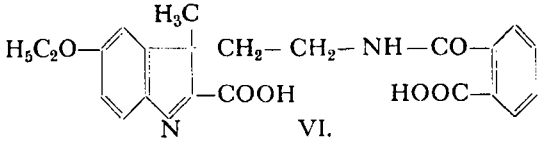
V.

Alle Versuche, die Säure zu verestern, schlugen fehl. So wurde z. B. bei der Methylierung mit Diazomethan in ätherischer Lösung

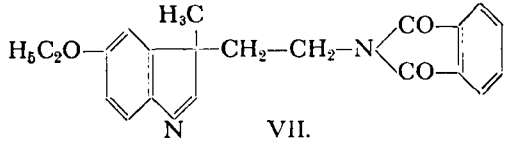
[1]) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 272, 100 (1934).

keine Spur Ester erhalten, sondern lediglich das Anhydrid neben unveränderter Säure. In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben über analoge Fälle, die zeigen, daß sich Säuren vom Typus der Phthalamidsäure sehr schwer oder überhaupt nicht verestern lassen. Beim Kochen in 95%igem Alkohol und auch beim Erhitzen über den Schmelzpunkt wurde ebenfalls das Anhydrid wieder erhalten. Die Wasserabspaltung erfolgt dabei entsprechend der in den Formeln (IV) oder (V) angedeuteten Anhydridbildung.

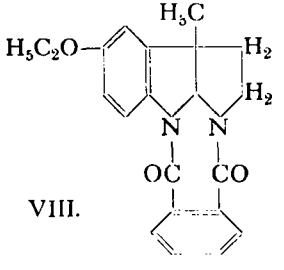
Ein analoger Fall findet sich in der Arbeit von R. Robinson und H. Suginome[2]): Versuche zur Synthese des Physostigmins (Eserins). Die 5-Äthoxy-3-methyl-3-(β-o-karboxy-benzamido-äthyl-)indolenin-2-karbonsäure (VI) ging beim Kochen in Xylollösung in zwei Produkte über, in das 5-Äthoxy-3-methyl-3-(β-phthalimido-äthyl-)indolenin (VII) und das N,N'-Phthaloyl-di-nor-eserethol (VIII). Die letztere, einen Siebenring enthaltende Verbindung ist gegen Alkali beständig, während das Phthalimid der Formel VII zur entsprechenden Monokarbonsäure, [(5-Äthoxy-3-methyl-indolenyl-3-)äthyl-]phthalamidsäure, wird.



VI.



VII.



VIII.

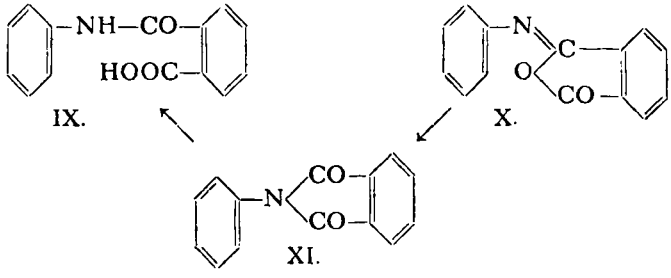
Wenn man also bei der Formulierung (I) in Analogie zu Substanz (VIII) einen Siebenring annimmt, so müßte er wohl die gleiche Beständigkeit gegen Alkali besitzen. Da die Versuche aber im Gegenteil die leichte Aufspaltbarkeit bewiesen, so ist damit Formel (I) unwahrscheinlich.

Um zwischen den beiden isomeren Formen (II) und (III) zu entscheiden, mußten andere Wege eingeschlagen werden.

---

[2]) Journ. chem. Soc. London **1932**, 1433.

R. Pummerer und G. Dorfmüller[3]) haben beobachtet, daß aus



Phthalanilsäure (IX) beim Erwärmen mit Azetylchlorid, Isophthalanil (X) entsteht, das sich seinerseits beim Erhitzen auf 250° allmählich in das stabilere symmetrische Phthalanil (XI) verwandelt. Beim Behandeln des letzteren mit verdünnter Alkalilauge erhält man leicht die Phthalanilsäure zurück.

Es liegt nun nahe, auch bei der 2-Pyridyl-phthalverbindung einen ähnlichen Reaktionsmechanismus anzunehmen. Deshalb wurden die gleichen Versuche auch an dieser Substanz durchgeführt.

Beim Erhitzen der durch Aufspaltung mit Alkali gewonnenen Säure mit Azetylchlorid gelang es nicht, ein instabiles Produkt analog (X) zu fassen. Es wurde vielmehr quantitativ die ursprüngliche Phthalverbindung zurückerhalten.

Man konnte auch vermuten, daß eine Substanz der Formel (II) durch das System der konjugierten Doppelbindungen gefärbt erscheinen sollte. So wurde bei einer Kondensation von Salicylaldehyd und 2-Aminopyridin eine stark gefärbte Schiffsche Base erhalten. Jedoch war die Phthalverbindung farblos. Wohl traten im Verlauf der Reaktion Färbungen auf, manchmal rötlich, manchmal blau; ein Farbstoff ließ sich aber nicht isolieren.

Um zwischen der Konstitution (II) und (III) zu entscheiden, wurden schließlich zur Darstellung der Phthalverbindung Phthalimid und auch Thiophthalsäureanhydrid als Ausgangsmaterial gewählt. Es entstand unter Abspaltung von Ammoniak bzw. Schwefelwasserstoff dieselbe Substanz wie bei der Einwirkung von Phthalsäureanhydrid. Daraus geht wohl hervor, daß die Reaktion an Brückensauerstoffatom des Anhydrids angegriffen hat und nicht an einer Karbonylgruppe; es muß also ein Stoff der Formel (III) entstanden sein. Daß sich dieser nachträglich in eine Verbindung der Formel (II) umgelagert haben könnte, ist unwahrscheinlich, da nach den Arbeiten von R. Pummerer und G. Dorfmüller die unbeständigere unsymmetrische Verbindung sich in die beständigere symmetrische Form umlagert.

Trotzdem wurde es nicht unversucht gelassen, einen Stoff vom Typus (II) zu erhalten. So wurde die Kondensation mit und ohne Chlorzink bei verschiedenen Temperaturen und verschieden langer Reaktionsdauer durchgeführt. Immer wurde jedoch der gleiche Stoff isoliert.

[3]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 292 (1912).

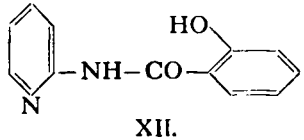
Aus allen diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die Formel (III) den tatsächlichen Verhältnissen am besten gerecht wird. Die Verbindung aus 2-Aminopyridin und Phthalsäureanhydrid wäre also als das symmetrische 2-Pyridyl-phthalimid (III) zu bezeichnen.

Analog dem Pyridyl-phthalimid stellte M. Kuklinski[4]) aus α,α'-Aminopikolin und Phthalsäureanhydrid das (2-Methyl-pyridyl-6-) phthalimid dar.

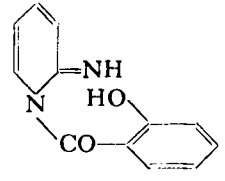
Vom 2-Aminopyridin und 2-Pyridyl-phthalimid wurden einige Perhalogenide hergestellt. Aus 2-Aminopyridin wurde ein schön kristallisiertes Perbromid erhalten. Beim Lösen in Wasser spaltet sich quantitativ Brom ab, das nach Zugabe von Jodkalium jodometrisch bestimmbar war. Die Analyse und Titration stimmte auf ein Produkt, das zwei Atome Brom addiert hatte. Ein Perjodid vom 2-Aminopyridin wurde nicht kristallisiert erhalten. Aus 2-Pyridyl-phthalimid entstand ein kristallisiertes Perbromid mit zwei Atomen Brom und ein Perjodid mit drei Atomen Jod. Das Bromprodukt verhielt sich gegen Wasser genau so wie das des 2-Aminopyridins. Das Brom konnte nach derselben Methode titriert werden. Beim Perjodid war die Abspaltung von Jod nicht quantitativ. Auf titrimetrischem Wege wurden zu niedrige Werte erhalten.

Vielleicht könnte man diese Perbromide zu Bromierungen verwenden, denn die Abspaltung von Brom erfolgt sehr glatt. Die Produkte sind in Wasser leicht löslich. Vor allem ließe sich die berechnete Menge Brom bequem abwägen. Über Versuche in dieser Richtung wird gelegentlich berichtet werden.

Weiterhin haben wir die Einwirkung von Azetylsalizylsäurechlorid auf 2-Aminopyridin untersucht. Dabei wurden zwei Produkte erhalten, ein Stoff der Formel (XII) oder (XIII), der mit Eisenchlorid eine Blaufärbung zeigte, und sein Azetylester.



XII.



XIII.

Um zwischen den möglichen Formeln (XII) und (XIII) zu entscheiden, wurden verschiedene Versuche unternommen.

Pyridin ist z. B. mit Palladium in der Kälte nicht hydrierbar, wohl aber ein partiell hydriertes System, wie es in Formel (XIII) vorliegen mußte. Da die Hydrierungsversuche jedoch zu keinem Erfolge führten, ist die Konstitution (XII) die wahrscheinlichere.

Es wäre interessant, durch Reduktion der CO-Gruppe zu demselben Stoffe zu gelangen, der auch bei der früher[5]) beschriebenen katalytischen Hydrierung des Salizyliden-aminopyridins entstanden war. Die Reduktion der CO-Gruppe ist aber vorläufig nicht gelungen.

---

[4]) Dissertation Göttingen 1934.
[5]) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 272, 100 (1934).

Beschreibung der Versuche[6]).

2-Pyridylphthalimid.

9.3 g 2-Aminopyridin und 14.8 g Phthalsäureanhydrid werden in einem Rundkolben unter Rückfluß in einem Ölbad langsam auf 180° erhitzt und 40 Minuten lang bei dieser Temperatur gehalten. Beim Erkaltenlassen entsteht eine schwach rot gefärbte, kristallinische Masse. Sie wird in einem Mörser fein zerrieben und mit Wasser ausgekocht. Man wäscht auf dem Filter so lange aus, bis die Masse ganz weiß ist. Der Rückstand, aus Alkohol umkristallisiert, gab weiße Nadeln, die bei 225° schmolzen. Sie sind löslich in Alkohol, Benzol, Azeton, schwerlöslich in Äther, Chloroform, unlöslich in Wasser. Ausbeute 17 g.

3.245 mg Sbst.: 8.220 mg CO_2, 1.050 mg H_2O. — 3.720 mg Sbst.: 0.408 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{13}H_8N_2O_2$ (224.1). Ber.: C 69.17, H 3.59, N 12.50.
Gef.: C 69.09, H 3.62, N 12.78.

Saures phthalsaures 2-Aminopyridin.

Aus dem Waschwasser des vorigen Versuches scheidet sich nach dem Eindampfen das saure Phthalsäuresalz des 2-Aminopyridins in Form farbloser Kristalle aus. Aus Wasser umkristallisiert, zeigte es den Fp. 120°. Ausbeute 3 g.

3.105 mg Sbst.: 6.796 mg CO_2, 1.290 mg H_2O. — 3.586 mg Sbst.: 0.332 ccm N (18°, 743 mm).

$C_5H_6N_2 . C_8H_6O_4$ (260.11). Ber.: C 59.78, H 4.65, N 10.70.
Gef.: C 59.76, H 4.65, N 10.62.

Perbromid des 2-Pyridyphthalimids.

2-Pyridylphthalimid wird in Eisessig gelöst und eine berechnete Menge Brom, in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, zugegeben. Es scheiden sich orange Nadeln aus. Nach dem Absaugen und Auswaschen mit viel Äther schmolz das Perbromid bei 162°.

0.2324 g Sbst.: 12.0 ccm $^n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ = 0.0941 g Br. — 3.620 mg Sbst.: 0.243 ccm N (22°, 753 mm).

$C_{13}H_3N_2O_2Br_2$ (383.91). Ber.: Br 41.63, N 7.30.
Gef.: Br 41.39, N 7.70.

Perjodid des 2-Pyridyl-phthalimids.

2-Pyridyl-phthalimid wird in Eisessig gelöst und eine Jodlösung in Tetrachlorkohlenstoff hinzugefügt. Der Tetrachlorkohlenstoff wird abdestilliert. Nach dem Erkalten scheiden sich tiefgrüne Nadeln aus, die abgesaugt und mit Äther ausgewaschen werden. Fp. 128°.

3.553 mg Sbst.: 0.139 ccm N (17°, 755 mm).

$C_{13}H_8N_2O_2J_3$ (604.88). Ber.: N 4.62. Gef.: N 4.58.

[6]) Entnommen aus der im Februar 1933 in Göttingen im Druck erschienenen Dissertation von Joseph Schultz. Das 2-Pyridyl-phthalimid stellten kürzlich auch Giunio Bruto Crippa und Manfredo Long her. Sie fanden den Fp. 224° (Chem. Ztrbl. 1934, II, 250).

Andere Darstellungsarten des 2-Pyridyl-phthalimids.

a) Mit Thiophthalsäureanhydrid.

Äquimolekulare Mengen von 2-Aminopyridin und Thiophthalsäureanhydrid werden in einem Kolben auf der freien Flamme zusammengeschmolzen, wobei eine starke Entwicklung von Schwefelwasserstoff eintritt. Nach dem Erkalten wird die Masse aus Benzol umkristallisiert.

b) Mit Phthalylchlorid.

2-Aminopyridin wird in Äther gelöst und aus dem Scheidetrichter unter Umschütteln eine Lösung von Phthalylchlorid in Äther langsam zugetropft. Es scheidet sich ein gelb gefärbtes Öl aus, das aus Alkohol umkristalliert wird.

c) Mit Phthalimid.

Äquimolekulare Mengen von 2-Aminopyridin und Phthalimid werden in einem Rundkolben zusammengeschmolzen und so lange erhitzt, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Nach dem Erkalten wird die Masse aus Benzol umkristallisiert.

Natriumsalz der 2-Pyridyl-phthalamidsäure.

3 g 2-Pyridylphthalimid werden mit 40 ccm verdünnter Natronlauge 10 Stunden lang geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wird mit Kohlensäure gesättigt, bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol mehrmals extrahiert. Aus der Lösung scheiden sich weiße Nadeln ab, die über 300° schmelzen.

0.0539 g Sbst.: 0.0137 g Na_2SO_4.

$C_{13}H_9N_2O_3Na$ (264.09). Ber.: Na 8.33. Gef.: Na 8.21.

2-Pyridyl-phthalamidsäure.

3 g 2-Pyridylphthalimid werden mit 40 ccm verdünnter Natronlauge 10 Stunden lang geschüttelt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert. Dabei entsteht ein weißer Niederschlag, der aus 70%igem Alkohol umkristallisiert wird. Weiße Nadeln, die bei 169° schmelzen. Sie sind löslich in Alkohol und Azeton, schwerer löslich in Äther und Chloroform.

3.428 mg Sbst.: 8.115 mg CO_2, 1.290 mg H_2O. — 4.165 mg Sbst.: 0.428 ccm N (17.5°, 745 mm).

$C_{13}H_{10}N_2O_3$ (242.10). Ber.: C 64.43, H 4.13, N 11.57.
Gef.: C 64.55, H 4.21, N 11.84.

2-Methyl-pyridyl-(6)-phthalimid (M. Kuklinski).

3 g 2-Methyl-6-amino-pyridin werden mit 6 g Phthalsäureanhydrid und 1 g Chlorzink unter Ausschluß von Feuchtigkeit zur Schmelze erhitzt. Der nach dem Erkalten und längerem Stehenlassen erhaltene gelbliche Kristallkuchen wird wiederholt mit Wasser ausgekocht, abgenutscht und mit heißem Wasser ausgewaschen. Zurück bleibt eine weiße kristallinische Masse, die beim Umlösen aus Alkohol weiße rhombenförmige Würfel vom Schmp. 192.5° ergibt.

4.877 mg Sbst.: 12.600 mg CO_2, 1.850 mg H_2O. — 5.234 mg Sbst.: 0.551 ccm N (24°, 752 mm).

$C_{14}H_{10}O_2N_2$ (238.10). Ber.: C 70.56, H 4.23, N 11.77.
Gef.: C 70.47, H 4.24, N 11.98.

Saures phthalsaures 2-Methyl-6-amino-pyridin (M. Kuklinski).

Aus dem Waschwasser des vorigen Versuches scheidet sich nach dem Eindampfen das saure phthalsaure Salz des 2-Methyl-6-amino-pyridins in farblosen Kristallen aus. Umgelöst aus Wasser besitzen sie den Schmp. 168°.

4.255 mg Sbst.: 9.560 mg CO_2, 1.970 mg H_2O. — 4.740 mg Sbst.: 0.436 ccm N (23°, 740 mm).

$C_{14}H_{14}O_4N_2$ (274.13). Ber.: C 61.28, H 5.14, N 10.22.
Gef.: C 61.28, H 5.18, N 10.33.

Azetyl-salizylsäure-chlorid

Das Azetyl-salizylsäure-chlorid wurde nach den Angaben von R. Anschütz und R. Claus[7]) aus Azetyl-salizylsäure und Phosphorpentachlorid in Petrolätherlösung dargestellt.

Salicoyl-2-aminopyridin.

Zu einer eisgekühlten ätherischen Lösung von 10 g 2-Amino-pyridin wird langsam unter dauerndem Umschütteln aus dem Scheidetrichter eine Lösung von 20 g Azetyl-salizylsäure-chlorid in Äther zugetropft. Es scheidet sich ein gelb gefärbtes Öl aus. Die ätherische Lösung wird sofort abgegossen und das Öl in verdünnter Salzsäure gelöst. Nach der Filtration wird die Lösung mit Ammoniak neutralisiert, wobei sich ein weißer Niederschlag ausscheidet, der aus Alkohol umkristallisiert wird. Es resultieren weiße Nadeln, die bei 203° schmelzen und leicht löslich sind in Alkohol, Azeton, Eisessig, schwerer in Äther und Chloroform.

3.260 mg Sbst.: 7.991 mg CO_2, 1.358 mg H_2O. — 3.635 mg Sbst.: 0.416 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{12}H_{10}O_2N_2$ (214.10). Ber.: C 67.25, H 4.70, N 13.08.
Gef.: C 66.98, H 4.67, N 13.34.

Pikrat. Gelbe Nadeln aus Alkohol vom Fp. 179°.

3.516 mg Sbst.: 0.489 ccm N (18°, 730 mm).

$C_{12}H_{10}O_2N_2 . C_6H_3O_7N_3$ (443.14). Ber.: N 15.80. Gef.: N 15.67.

Azetyl-salicoyl-2-aminopyridin.

Aus der ätherischen Lösung des vorhergehenden Versuches scheidet sich nach 24stündigem Stehen eine weiße kristallisierte Substanz ab. Beim Lösen in Pyridin und Anspritzen mit Wasser erhält man farblose Nadeln, die bei 140° schmelzen.

3.055 mg Sbst.: 7.361 mg CO_2, 1.240 mg H_2O. — 4.830 mg Sbst.: 0.463 ccm N (18°, 746 mm).

$C_{14}H_{12}O_3N_2$ (256.11). Ber.: C 65.59, H 4.72, N 10.94.
Gef.: C 65.71, H 4.54, N 11.04.

---

[7]) Liebigs Ann. 367, 172 (1909).