

Die Besprechung dieser Analysen erfolgte bereits in der Einleitung. Ein Öl, das bei der Analyse nach der Arzneibuch-Vorschrift einen Jodverbrauch von 14.17 ccm $n/10$ und einen Laugeverbrauch von 19.23 ccm $n/10$ zeigte, verbrauchte bei der Bestimmung der Sekundärsalze 2.41 ccm $n/10$ Salzsäure. Die Differenz aus Lauge- und Jodverbrauch beträgt also 5.06 ccm an Stelle von 7.69, wie es der Reaktionsverlauf nach Gleichung 1 verlangen würde. Verdoppelt man den Säureverbrauch gegen Methylorange, so erhält man 4.82 ccm für die zweibasischen Säuren. An einbasischen Säuren waren also nur Mengen im Ausmaße von 0.24 ccm entstanden. Die Differenz zwischen 5.30 und 7.69 ccm entspricht dem Phosphorsäureester. Es sind daher 2.39 ccm Säure durch Esterbildung verschwunden. Da nach Gleichung 1 auf einen Laugeverbrauch von 19.23 ccm nur 11.54 ccm Jod kommen sollen, tatsächlich aber 14.17 ccm verbraucht wurden, erscheint der Mehrverbrauch an Jod im Betrage von 2.63 ccm durch die Bildung von Phosphorsäureester (2.39 ccm) auf der Säureseite fast vollständig kompensiert. Eine weitere kleine Menge von 0.24 ccm wirkt sich nur zur Hälfte aus (einbasische Säuren), so daß insgesamt 2.51 ccm Jod (von 2.63) keinen Fehler verursachen.

Auf die vielen Versuche, Phosphor unter Anwendung von Äther, Benzin, Benzol usw. als Verdünnungsmittel mit wässriger Jodlösung zu oxydieren, soll hier nur hingewiesen werden, denn sie bringen im wesentlichen nichts Neues.

561. K. Feist:

Über einige Derivate des 2-Amino-pyridins.

Unter Mitarbeit von W. Awe, J. Schultz und F. Klatt¹⁾.

(Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen.)

Eingegangen am 19. Januar 1934.

In neuerer Zeit sind mehrere Lokalanästhetika als Ersatzmittel des Kokains und Novokains in die Therapie eingeführt worden. Die schon 1902 von R. Camps²⁾ beobachtete kokainähnliche Wirkung des 2-Amino-pyridins und seines Azetylderivates ist bisher nicht besonders beachtet worden.

A. Pitini³⁾ zeigte durch Froschversuche, daß das 2-Amino-pyridin zwei Wirkungsphasen hat, Erregung und Paralyse, welche je nach Dosis tödlich endigt. Das Azetylderivat wirkt gleichartig, aber erst in höherer Dosis. 2%ige Lösungen wirken, in das Auge gebracht, anästhesierend auf die Hornhaut.

¹⁾ Die Umsetzungen des 2-Aminopyridins mit Aldehyden und die Darstellung der Harnstoffe und Thioharnstoffe sind in der Dissertation von Dr. J. Schultz, Göttingen 1933, die Umsetzungen des 2-Aminopyridins mit ω -Chlor-phenol-ketonen in der Dissertation von Dr. F. Klatt, Göttingen 1933, beschrieben worden.

²⁾ Arch. Pharmaz. 240, 348 (1902).

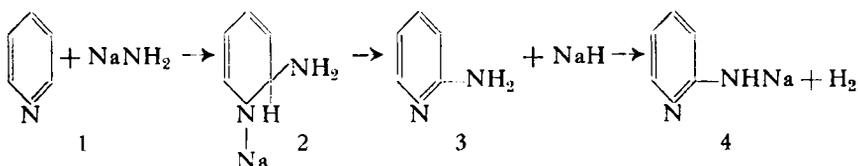
³⁾ Chem. Ztrbl. 1917, I, 893.

E. Dingemans und J. P. Wibaut⁴⁾ fanden, daß das 2-Amino-pyridin den Blutdruck spinaler Katzen steigert. Es wurde gezeigt, daß die Überführung in das Urethan oder in die Benzoylderivate eine Abschwächung der pharmakologischen Wirkung bedingt.

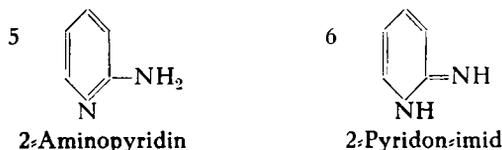
K. Rülke⁵⁾ beobachtete, daß durch den Eintritt der NH₂-Gruppe in den Kern des Pyridins oder Chinolins die insektizide Wirkung der Basen wesentlich verstärkt wird.

Da das 2-Aminopyridin nach der von A. E. Tschitschibabin und O. Seide⁶⁾ gefundenen Darstellungsweise leicht zugänglich ist, wurde eine Reihe von Derivaten hergestellt, von denen einige beschrieben werden sollen, während andere noch weiter untersucht werden.

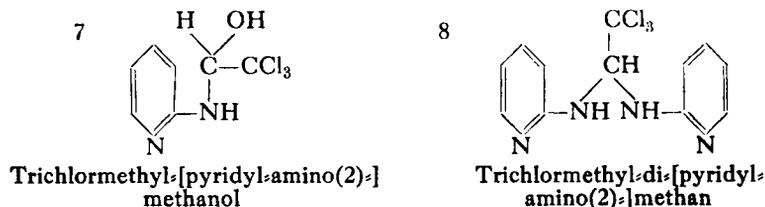
Das 2-Aminopyridin wird durch Einwirkung von Natriumamid auf Pyridin in Xylollösung dargestellt. Den chemischen Vorgang deuteten K. Ziegler und H. Zeiser⁷⁾ im Sinne der folgenden Formeln:



Das 2-Aminopyridin reagiert in zwei tautomeren Formen (Formeln 5 und 6), von beiden sind Derivate⁸⁾ bekannt:



L. Schmid und H. Becker⁹⁾ erhielten durch Einwirkung von Chloral auf 2-Aminopyridin bei Eiskühlung einen sekundären Alkohol der Formel 7, dessen Hydroxylgruppe sich azetylieren ließ.



⁴⁾ Chem. Ztrbl. 1928, II, 1353.

⁵⁾ Ebenda, 1927, II, 486.

⁶⁾ Ebenda 1915, I, 1064. Andere Darstellungsweisen des 2-Aminopyridins. Siehe: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 1318 (1894); Monatsh. Chem. 15, 173 (1894); Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1301 (1899).

⁷⁾ Ebenda 63, 1847 (1930).

⁸⁾ Über die Methylierungsprodukte, s. A. E. Tschitschibabin und R. Konowalowa, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 814 (1921).

⁹⁾ Monatsh. Chem. 46, 675 (1925).

Ed. Steinhäuser und E. Diepolder¹⁰⁾ gelangten beim Erhitzen der Komponenten auf dem Wasserbade und Umlösen des Reaktionsproduktes aus Ligroin zu einer Dipyridylverbindung (8).

Wir arbeiteten in Chloroformlösung und erhielten bei Zimmer-temperatur den Stoff der Formel 7, den wir als Trichlormethyl-[pyridyl-amino(2)-]methanol bezeichnen, beim Erhitzen der Chloroformlösung auf dem Wasserbade den Stoff der Formel 8, den wir Trichlormethyl-di-[pyridyl-amino(2)-]methan nennen. Aus dem Trichlormethyl-[pyridyl-amino(2)-]methanol (7) durch Wasserabspaltung eine Schiffsche Base zu gewinnen, gelang uns nicht, wohl aber bildete sich beim Erhitzen über die Schmelztemperatur hinaus unter Abspaltung von Wasser und Chloral Trichlormethyl-di-[pyridyl-amino(2)-]methan (8). Hierfür können wir also zwei Darstellungsarten angeben. Man darf allerdings nicht höher als etwa 20° über den bei 106° liegenden Schmelzpunkt erhitzen.

Aus Chloral und 2-Aminopyridin läßt sich somit ein analoges Produkt gewinnen wie bei der Einwirkung von anderen aliphatischen Aldehyden⁹⁾. Durch Formaldehyd¹¹⁾ können gleichzeitig die Aminogruppen methyliert werden.

Um die Trichlormethylgruppe in eine Karboxylgruppe überzuführen, ließen wir wässrige und alkoholische Kalilauge, wie auch eine wässrige Anschüttelung von Silberoxyd unter verschiedenen Bedingungen einwirken. Es gelang aber weder durch Schütteln in der Kälte noch durch Erhitzen im Bombenrohr, eine Karbonsäure zu gewinnen. Aus α -Pyridyl-trichlor-äthylalkohol wird durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge Pyridyl-akrylsäure¹²⁾ erhalten.

A. Kirpal und E. Reiter¹³⁾ erhielten aus 3-Amino-pyridin und Benzaldehyd Benzyliden-3-amino-pyridin, dagegen aus 2-Aminopyridin unter denselben Bedingungen 2,2'-Di-[pyridyl-amino-]phenyl-methan (Formel 9). Dieses ging beim Erhitzen über den Schmelzpunkt in Benzyliden-2-amino-pyridin über (Formel 10). Das Benzyliden-2-amino-pyridin zieht begierig Wasser an, unter Rückbildung von 2,2'-Di-[pyridyl-amino-]phenyl-methan. Das bei wird Benzaldehyd frei:



A. E. Tschitschibabin und I. L. Knunjanz¹⁴⁾ ließen aromatische Aldehyde, wie Benzaldehyd, Anisaldehyd und Piperonal, auf 2-Aminopyridin bei Gegenwart von 80%iger Ameisensäure einwirken, wobei die wohl intermediär entstandenen Schiffschen Basen sogleich zu Benzylverbindungen (Formel 11) hydriert wurden. Bei *o*-substituierten Derivaten des Benzaldehyds, wie Salizylaldehyd und *o*-Nitrobenzaldehyd, trat die Reaktion nicht ein.

¹⁰⁾ Journ. prakt. Chem. (2) 93, 387 (1916).

¹¹⁾ A. E. Tschitschibabin und J. Knunjanz, Ber. Dtsch Chem. Ges. 62, 3048 (1929).

¹²⁾ A. Einhorn, LIEBIGS Ann. 265, 222; K. Feist, Arch. Pharmaz. 240, 184 (1902).

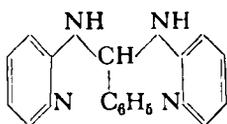
¹³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 664 (1927).

¹⁴⁾ Ebenda 64, 2839 (1931).

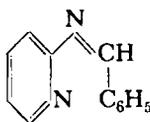
Das *o*-Oxy-benzyliden-2-aminopyridin ist von O. Fischer¹⁵⁾ und von Ed. Steinhäuser und E. Diepolder¹⁶⁾ dargestellt worden. Über die Darstellungsart und die dabei angewandten Mengenverhältnisse sind keine Angaben gemacht worden. O. Fischer bezeichnet den Stoff als unbeständig.

Nach mehreren vergeblichen Versuchen unter Anwendung von Kondensationsmitteln, wie Chlorzink, Essigsäureanhydrid usw., gelang uns die Darstellung des *o*-Oxy-benzyliden-2-aminopyridins auf einfache Weise durch Lösen von 2-Aminopyridin in Salizylaldehyd im Verhältnis 2 Mol:1 Mol, wobei die entstehende gelbe Flüssigkeit nach kurzer Zeit zu einem Kristallbrei erstarrte. Das überschüssige 2-Aminopyridin wirkt wohl als Kondensationsmittel.

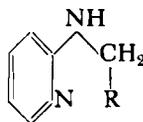
Das *o*-Oxy-benzyliden-2-aminopyridin ist stärker gefärbt als die einfache Benzylidenverbindung und im Gegensatz zu dieser recht beständig. Wenn sie dem Licht ausgesetzt wird, färbt sie sich allmählich dunkel und wird zersetzt. Sie addiert leicht 1 Mol. Brom. Die Schiffsche Base und ihr Dibromid werden durch Eisenchlorid tiefblau gefärbt.



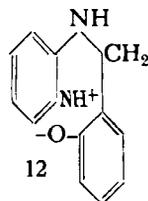
9



10



11



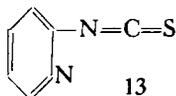
12

Die *o*-Oxybenzylidenverbindung konnten wir durch Hydrierung mit katalytisch erregtem Wasserstoff in das farblose *o*-Oxybenzyl-2-aminopyridin überführen. Merkwürdigerweise läßt sich hierin die Hydroxylgruppe mit Eisenchloridlösung nicht nachweisen.

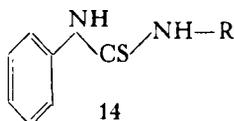
Bei der Ausführung der Diazoreaktion mit Sulfanilsäure entsteht eine tiefrote Färbung. Versuche, das phenolische Hydroxyl zu benzylieren oder zu azetylieren, führten zu keinem Ergebnis. Beim Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure wurde eine purpurrot gefärbte Substanz erhalten, die in allen Lösungsmitteln unlöslich war.

Man kann vielleicht annehmen, daß ein Phenolbetain von der Formel 12 vorliegt.

Weiterhin haben wir unser Interesse der Darstellung von Harnstoffen und Thioharnstoffen des 2-Aminopyridins zugewandt. Die schon von R. Camps¹⁷⁾ und anderen Autoren¹⁸⁾ versuchte Dar-



13



14

¹⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1297 (1899).

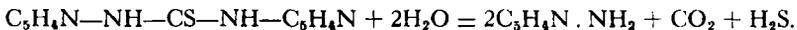
¹⁶⁾ Journ. prakt. Chem. (2) 93, 387 (1916).

¹⁷⁾ Arch. Pharmaz. 240, 348 (1902).

¹⁸⁾ L. Schmid und H. Becker sehen den Grund zu der abweichenden Reaktionsweise des 2-Aminopyridins in der Möglichkeit, daß dieses als 2-Pyridonimid (6) reagiert.

stellung des 2-Pyridylsenföles, dem die Formel 13 zukäme, ist auch uns bisher nicht gelungen.

Während aus dem Diphenylthioharnstoff beim Behandeln mit Säuren in glatter Reaktion: Phenylsenföle neben Triphenylguanidin entsteht, zerfällt der 2,2'-Dipyridylthioharnstoff (Formel 15) in 2 Moleküle Aminopyridin, Schwefelwasserstoff und Kohlendioxyd:

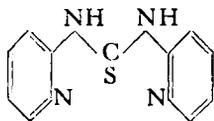


Auf der Suche nach einem geeigneten Wege zur Darstellung des 2-Pyridylsenföles haben wir die Senfölsplaltung an folgenden Thioharnstoffen versucht: Normal- und Iso-2,2'-dipyridylthioharnstoff, Methyl-2-pyridylthioharnstoff, Allyl-2-pyridylthioharnstoff, Isobutyl-2-pyridylthioharnstoff, Phenyl-2-pyridylthioharnstoff (Formel 14).

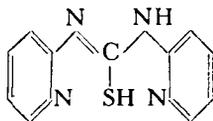
Der Ersatz des Schwefelatoms durch das Sauerstoffatom im Molekül der Thioharnstoffe gelang am besten mit alkalischer Bleilösung. Die angeführten Thioharnstoffe wurden so in Harnstoffderivate übergeführt.

R. C a m p s¹⁷⁾ hat bei der Darstellung des 2,2'-Dipyridylthioharnstoffes vom Schmp. 163° die Entstehung von zwei kristallisierten Nebenprodukten beobachtet. Sie sollen bei 147° und 85° schmelzen und sind nicht näher beschrieben. Wir konnten zeigen, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen der Stoff vom Schmp. 147°, dessen Analysendaten dieselben wie für 2,2'-Dipyridylthioharnstoff sind, das Hauptprodukt der Reaktion bildet¹⁸⁾. Es entsteht aus dem 2-Aminopyridin und einem Überschuß von Schwefelkohlenstoff in ätherischer Lösung in der Kälte.

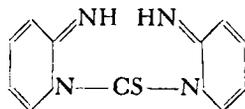
Beide Stoffe von den Schmp. 163° und 147° bleiben, über ihre Schmelzpunkte erhitzt, unverändert. Wird der Stoff vom Schmp. 147° kurze Zeit mit schwachen Säuren erhitzt, so wandelt er sich in den Stoff vom Schmp. 163° um. Tauscht man Schwefel gegen Sauerstoff aus, so erhält man aus beiden dieselbe Verbindung. Dieses Verhalten läßt darauf schließen, daß die Verankerung des Kohlenstoffatoms in beiden Fällen an den entsprechenden Stickstoffatomen zweier Aminopyridinreste erfolgt, und nur am Schwefelatome, vielleicht im Sinne der Pseudoharnstoffe, eine Umwandlung eingetreten ist. Die Formeln 15 und 16 würden das zum Ausdruck bringen. Formel 17 würde, da am Stickstoffatom des Ringes keine Wasserstoffatome zur Verfügung stehen, eine solche Umlagerung nicht gestatten. Die Richtigkeit der Formeln 15 und 16 wäre noch weiter zu erweisen.



15



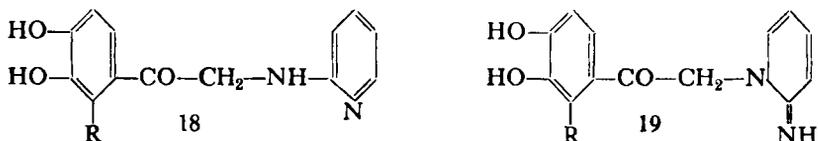
16



17

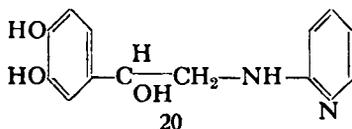
¹⁸⁾ O. Fischer (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 1301 [1899]), hat diesen Thioharnstoff vom Schmp. 147° durch längeres Kochen von 2-Aminopyridin und Schwefelkohlenstoff in alkoholischer Lösung erhalten, ihn aber nicht analysiert. Nähere Angaben über die Darstellung fehlen. Der isomere Thioharnstoff vom Schmp. 163° ist nicht erwähnt.

Es erschien uns wertvoll, das 2-Aminopyridin mit dem nach der Vorschrift von C. M a n n i c h und F. H a h n ²⁰⁾ leicht zu erhaltenden Chlorazeto-brenzkatechin reagieren zu lassen. Man erhält so eine dem Adrenalon analoge Verbindung, bei der die Methylgruppe des Adrenalons durch den Pyridylrest ersetzt ist (Formel 18, R = H).



Der Ersatz aliphatischer oder aromatischer Reste durch den Pyridylrest ist in den letzten Jahren mehrfach versucht worden, u. a. hat man den Homoveratrylrest im Molekül des Papaverins durch den Pyridylrest zu ersetzen versucht. Über die pharmakologische Prüfung unseres Stoffes, die in der Chemischen Fabrik von E. Merck entgegenkommenderweise ausgeführt wurde, wofür auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt sei, ist uns mitgeteilt worden: „Eine Veränderung der pharmakologischen Wirksamkeit durch Einführung einer Pyridylgruppe an Stelle der Methylgruppe im Adrenalin tritt insofern ein, als die sympathomimetische Wirkung vollständig verlorengeht.“ Wieweit die Veränderung der Wirkungsweise darauf zurückzuführen ist, daß dem Stoff auch die Formel 19 zukommen kann, müssen weitere Arbeiten ergeben. Beim Azetylieren konnten nur zwei Azetylgruppen in das Molekül eingeführt werden.

Die Darstellung geschah durch Umsetzen der Komponenten in alkoholischer Lösung. Die erhaltene Base ist leicht oxydabel und daher schwer zur Kristallisation zu bringen. Das salzsaure und das schwefelsaure Salz, das Pikrat und das Quecksilberdoppelsalz kristallisieren aber recht gut. Die Ketogruppe wurde von Herrn M. K u k l i n s k i katalytisch zur sekundären Alkoholgruppe reduziert. Dadurch entstand eine dem Adrenalin entsprechend gebaute Verbindung (Formel 20):



(3,4-Dioxyphenyl)- α -(pyridylamino[2'])-ethylalcohol.

Das Chlorazeto-gallophenon ließ sich mit 2-Aminopyridin zu ω -Pyridylamino(2')-2,3,4-trioxy-azetophenon umsetzen. Auch hier war die freie Base (Formeln 18 und 19: R = OH) bisher nicht kristallin zu erhalten, wohl aber einige Salze.

Unsere Versuche greifen in das Arbeitsgebiet von Herrn Professor T s c h i t s c h i b a b i n ein. Sie wurden im freundlichen Einverständnis mit ihm ausgeführt.

²⁰⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1542 (1911).

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des 2-Aminopyridins.

Die Darstellung des 2-Aminopyridins ist von A. E. Tschitschibabin²¹⁾ genau beschrieben und von J. P. Wibaut und E. Dingemans²²⁾ etwas abgeändert worden.

Um größere Mengen in einem Ansatz herzustellen, wurde die Vorschrift verbessert und dabei eine etwas größere Ausbeute, als bisher angegeben, erhalten.

Bei Gegenwart von etwas Xylol (mit Natriumdraht getrocknet) werden 160 g Natriumamid, 225 g über Ätzkali und Bariumoxyd getrocknetes, frisch destilliertes Pyridin und 450 ccm Xylol in einem Ölbad unter Rückflußkühlung bei Wasserausschluß sieben Stunden lang auf 140 bis 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Xylollösung abgegossen, der Kolben zerschlagen, die darin befindliche, steinharte Masse in einem Mörser fein zerrieben und mit 250 ccm einer gesättigten Natriumkarbonatlösung gemischt. Nach Beendigung der Reaktion wird abgenutscht und der Filtrückstand mit Benzol mehrmals gewaschen. Die wässrige Lösung trennt man im Scheidetrichter ab und schüttelt sie mit Benzol aus. Die Benzollösung wird mit Ätzkali kurz getrocknet, mit der vorher erhaltenen Xylollösung vereinigt, das Lösungsmittel auf dem Wasserbade im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in einen Schwertkolben übergeführt. Die mit dem Kolben verbundene Vorlage ist zu einer Kugel von etwa 300 ccm Inhalt ausgeblasen. Beim Destillieren geht zuerst etwas Lösungsmittel über, das aus der Kugel durch Erhitzen mit einer leuchtenden Flamme entfernt wird. Dann destilliert die Base bei 93° (11 mm) (ber 96° [13 mm]) und erstarrt in der Kugel des Ansatzrohres. Das Produkt ist lufttrocken und fast rein. Aus Äther-Petroläther kristallisiert es in schönen, weißen Blättchen vom Schmp. 57°. Die Ausbeute betrug 115 g.

Dibromid des 2-Aminopyridins.

2-Aminopyridin wird in Eisessig gelöst und die berechnete Menge Brom, in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, unter Kühlung langsam zutropft. Es scheidet sich ein Öl aus, das bei längerem Stehen im Eisschrank erstarrt. Die Kristalle werden abgesaugt und mit viel Äther und wenig Chloroform ausgewaschen. Es resultieren lange braune Nadeln, die bei 195 bis 197° schmelzen.

0.1650 g Sbst.: 13.0 ccm n_{10}^{20} $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8 = 0.1401$ g Br. — 4.332 mg Sbst.: 0.404 ccm N (22°, 753 mm).

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}_2$ (253.90). Ber.: Br 62.95, N 11.02.

Gef.: Br 63.03, N 10.70.

o-Oxybenzyliden-2-aminopyridin.

1.5 g Salizylaldehyd und 2.3 g 2-Aminopyridin werden in der Kälte gemischt. Nach einigen Minuten entsteht eine stark gelb gefärbte Lösung. Dabei tritt Abkühlung ein und nach kurzer Zeit erstarrt die Flüssigkeit zu einer kristallinen Masse. Erwärmt man nach dem Zugeben einiger Kubikzentimeter Alkohol auf etwa 50° und spritzt

²¹⁾ Chem. Ztrbl. 1915, I, 1065.

²²⁾ Ebenda 1923, III, 1364.

man mit Wasser während des Erkaltes an, so erhält man hellgelbe Kristalle, die, aus wässrigem Alkohol umgelöst, bei 65° schmelzen²³⁾. Sie sind leicht löslich in Alkohol, Azeton, Äther und Chloroform, unlöslich in Wasser. Die Ausbeute betrug 2.3 g.

3.303 mg Sbst.: 8.820 mg CO₂, 1.533 mg H₂O. — 3.620 mg Sbst.: 0.444 ccm N (19°, 755 mm).

C₁₂H₁₀ON₂ (198.10). Ber.: C 72.69, H 5.08, N 14.14.
Gef.: C 72.83, H 5.19, N 14.27.

Dibrom-o-oxy-benzyliden-2-aminopyridin.

1 g o-Oxy-benzyliden-2-aminopyridin wird in absolutem Äther gelöst und dazu eine berechnete Menge Brom, in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, aus dem Scheidetrichter unter Umschütteln langsam zuge tropft. Man läßt noch einige Stunden stehen. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels blieb ein öliger Rückstand, der, aus Alkohol umkristallisiert, orangefarbige Nadeln ergab, die bei 170° schmolzen. Ausbeute 0.8 g.

11.872 mg Sbst.: 12.505 mg AgBr.

C₁₂H₁₀ON₂Br₂ (357.83). Ber.: Br 44.69. Gef.: Br 44.82.

o-Oxy-benzyl-2-aminopyridin.

1 g o-Oxy-benzyliden-2-aminopyridin wird in Äther gelöst und in einer Schüttelente mit 0.3 g frisch vorbereitetem Palladiumschwarz, nach den Angaben von R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz²⁴⁾ hergestellt, hydriert. In 40 Minuten verschwand die gelbe Färbung. Der Wasserstoffverbrauch entsprach etwa der berechneten Menge. Der Äther wurde abdestilliert und der kristallinische Rückstand aus Alkohol-Wasser oder Äther umkristallisiert. Man erhielt lange weiße Nadeln, die bei 105° schmolzen. Ausbeute fast theoretisch.

4.833 mg Sbst.: 12.740 mg CO₂, 2.680 mg H₂O. — 3.227 mg Sbst.: 0.382 ccm N (17°, 746 mm).

C₁₂H₁₂ON₂ (200.11). Ber.: C 71.96, H 6.04, N 14.00.
Gef.: C 71.90, H 6.06, N 13.68.

Bestimmung des Molekulargewichtes nach Rast. 0.270 mg Sbst.: 2.840 mg Kampfer, $\Delta = 19.5$. — 0.374 mg Sbst.: 4.010 mg Kampfer, $\Delta = 18.8$.

Ber.: Mol.-Gew. 200.11. Gef.: Mol.-Gew. 195, 198.

Pikrat. Hellgelbe Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 185°.

2.760 mg Sbst.: 0.392 ccm N (20°, 748 mm).

C₁₂H₁₂ON₂ · C₆H₅O₇N₃ (429.19). Ber.: N 16.31. Gef.: N 16.29.

Quecksilberdoppelsalz. Weiße Tafeln aus Wasser. Schmp. 134°.

4.082 mg Sbst. verloren 0.510 mg H₂O²⁵⁾. — 0.1895 g Sbst.: 0.1234 g HgS = 0.1065 g Hg. — 4.265 mg Sbst.: 0.128 ccm N (18°, 755 mm).

C₁₂H₁₂ON₂ · 2HgCl₂ · 6H₂O (851.43). Ber.: H₂O 12.69, Hg 47.12, N 3.30.
Gef.: H₂O 12.50, Hg 46.93, N 3.50.

²³⁾ Ed. Steinhäuser und E. Diepolder geben den Schmelzpunkt zu 66 bis 67° an und O. Fischer zu 69°.

²⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 123 (1921).

²⁵⁾ Die Wassergehaltsbestimmung wurde durch zwölfstündiges Trocknen bei 110° im Vakuum über Phosphorpentoxyd ausgeführt.

Trichlormethyl-[pyridyl-amino-(2-)]methanol.

Chloralhydrat wird durch Schütteln mit konzentrierter Schwefelsäure im Scheidetrichter entwässert, die Chloralschicht abgetrennt und über Kalziumkarbonat abdestilliert. 15 g auf diese Weise frisch bereitetes Chloral werden in Chloroform gelöst und langsam aus einem Scheidetrichter zu einer Lösung von 10 g 2-Aminopyridin in Chloroform zugetropft. Das Gemisch läßt man in einer Porzellanschale über Nacht stehen. Es scheiden sich Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 106° schmelzen. Der erhaltene Stoff ist identisch mit dem von L. Schmid und B. Becker²⁶⁾ beschriebenen Produkt.

Trichlormethyl-di-[pyridyl-amino-(2-)]methan.

a) 15 g frisch bereitetes Chloral werden in Chloroform gelöst und schnell in einem Guß zu einer Lösung von 20 g 2-Aminopyridin in Chloroform hinzugegeben. Es tritt starke Erwärmung ein. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibende ölige Rückstand erstarrt nach einiger Zeit. Zweimaliges Umkristallisieren, zunächst aus Benzol, dann aus Alkohol, ergab lange Nadeln, die bei 172° schmolzen.

b) Trichlormethyl-[pyridyl-amino-(2-)]methanol wird vier Stunden lang auf 110° erhitzt und aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält ebenfalls Nadeln vom Schmp. 172°²⁷⁾.

3.400 mg Sbst.: 5.640 mg CO₂, 1.116 mg H₂O. — 3.480 mg Sbst.: 0.541 ccm N (23°, 739 mm). — 7.205 mg Sbst.: 9.650 mg AgCl.

C₁₂H₁₁N₄Cl₃ (317.62). Ber.: C 45.33, H 3.48, N 17.63, Cl 33.38.
Gef.: C 45.24, H 3.68, N 17.46, Cl 33.13.

Pikrat. Gelbe Nadeln aus Wasser vom Schmp. 185° unter Zersetzung.

2.970 mg Sbst.: 0.472 ccm N (21°, 729 mm).

C₁₂H₁₁N₄Cl₂ · C₆H₅O₇N₃ (546.67). Ber.: N 17.93. Gef.: N 17.70.

Allyl-2-pyridyl-thioharnstoff.

Äquimolekulare Mengen von 2-Aminopyridin und Allylsenöl werden auf freier Flamme in einem Rundkolben erhitzt, bis eine lebhaftere Reaktion eintritt. Die Lösung färbt sich dunkel und erstarrt beim Stehenlassen. Die Masse wird auf einen Tonteller gestrichen und über Nacht stehen gelassen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man weiße Tafeln, die bei 98° schmelzen und bei 18 mm zwischen 201 bis 205° destillieren. Ausbeute 92% der Theorie.

3.160 mg Sbst.: 6.505 mg CO₂, 1.670 mg H₂O. — 2.950 mg Sbst.: 0.564 ccm N (21°, 737 mm).

C₉H₁₁N₃S (193.18). Ber.: C 55.90, H 5.73, N 21.75.
Gef.: C 56.14, H 5.91, N 21.53.

²⁶⁾ Monatsh. Chem. 46, 675 (1925).

²⁷⁾ Ed. Steinhäuser und E. Diepolder fanden den Schmelzpunkt bei 160°.

Pikrat. Gelbe Nadeln aus Wasser vom Schmp. 144°.

2.770 mg Sbst.: 0.497 ccm N (22°, 730 mm).

$C_9H_{11}N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$ (422.22). Ber.: N 19.90. Gef.: N 19.94.

Allyl-2-pyridyl-harnstoff.

2 g Allyl-2-pyridylthioharnstoff werden in 20 ccm verdünnter Natronlauge und 30 ccm Alkohol gelöst und mit einer 10%igen alkalischen Bleiazetatlösung versetzt, wobei sofort ein weißer Niederschlag entsteht. Das Gemisch wird unter Rückflußkühlung eine Stunde lang gekocht. Der Niederschlag färbt sich beim Kochen allmählich schwarz. Es ist notwendig, die heiße Lösung schnell zu filtrieren. Beim Erkalten fallen Nadeln aus, die aus wässrigem Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 102°. Ausbeute 80% der Theorie.

3.335 mg Sbst.: 7.433 mg CO_2 , 1.880 mg H_2O . — 3.455 mg Sbst.: 0.726 ccm N (21°, 739 mm).

$C_9H_{11}N_3O$ (177.11). Ber.: C 60.98, H 6.26, N 23.72.

Gef.: C 60.85, H 6.28, N 23.73.

Bestimmung des Molekulargewichtes (nach Rast). 0.202 mg Sbst.: 2.450 mg Kampfer, $\Delta = 17.7$. — 0.374 mg Sbst.: 2.700 mg Kampfer, $\Delta = 18.9$.

Ber.: 177.11. Gef.: 186, 204.

Phenyl-2-pyridyl-harnstoff.

1 g Phenyl-2-pyridylthioharnstoff, nach der Vorschrift von R. Camps²⁸⁾ dargestellt, wird in 15 ccm verdünnter Natronlauge und 30 ccm Alkohol gelöst. Dann fügt man eine 10%ige alkalische Bleiazetatlösung hinzu. Es entsteht sofort ein schwarzbrauner Niederschlag. Man kocht 20 Minuten lang unter Rückflußkühlung und filtriert schnell vom Bleisulfid ab. Im Filtrat scheiden sich lange weiße Nadeln aus, die aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 187°. Camps gibt einen Schmelzpunkt von 180° an. Ausbeute 82% der Theorie.

3.248 mg Sbst.: 0.566 ccm N (21°, 741 mm).

$C_{13}H_{11}N_3O$ (213.11). Ber.: N 19.72. Gef.: N 19.72.

Methyl-2-pyridyl-thio-harnstoff.

5 g Methylsenföl und 6.4 g 2-Aminopyridin werden in einem Kolben auf freier Flamme erhitzt, bis Reaktion eingetreten ist. Die dunkel gefärbte Lösung erstarrt beim Erkalten. Aus Alkohol umkristallisiert, resultieren lange farblose Tafeln, die bei 146° schmelzen. Ausbeute fast theoretisch.

3.200 mg Sbst.: 5.884 mg CO_2 , 1.582 mg H_2O . — 3.718 mg Sbst.: 0.801 ccm N (18°, 754 mm).

$C_7H_9N_3S$ (167.16). Ber.: C 50.25, H 5.42, N 25.14.

Gef.: C 50.20, H 5.54, N 25.08.

Methyl-2-pyridyl-harnstoff.

2.5 g Methyl-2-pyridylthioharnstoff werden in 30 ccm Alkohol gelöst und mit einer 10%igen alkalischen Bleiazetatlösung versetzt,

²⁸⁾ Arch. Pharmaz. 240, 348 (1902).

wodurch Dunkelfärbung eintritt. Es wird eine Stunde lang unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt und vom gebildeten Bleisulfid abfiltriert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis der Alkohol völlig vertrieben ist. Beim Erkalten fallen Tafeln aus, die bei 148° schmelzen. Ausbeute 70% der Theorie.

3.244 mg Sbst.: 6.586 mg CO₂, 1.779 mg H₂O. — 4.142 mg Sbst.: 0.999 ccm N (17.5°, 744 mm).

C₇H₉N₃O (151.10). Ber.: C 55.59, H 6.00, N 27.81
Gef.: C 55.43, H 6.12, N 27.78

Isobutyl-2-pyridyl-thio-harnstoff.

5 g Isobutylsenfölsäure und 4 g 2-Aminopyridin werden erhitzt, bis eine lebhaftere Reaktion eingetreten ist. Die erhaltene kristallinische Masse wird auf einen Tonteller gestrichen und über Nacht stehen gelassen, dann aus Alkohol-Wasser umkristallisiert: lange Tafeln, die bei 97° schmelzen. Ausbeute 90% der Theorie.

3.258 mg Sbst.: 6.829 mg CO₂, 2.111 mg H₂O. — 3.594 mg Sbst.: 0.620 ccm N (18°, 744 mm).

C₁₀H₁₅N₃S (209.21). Ber.: C 57.34, H 7.22, N 20.09.
Gef.: C 57.22, H 7.26, N 19.84

Isobutyl-2-pyridyl-harnstoff.

1 g Isobutyl-2-pyridylthioharnstoff wurde in 15 ccm Alkohol gelöst und 20 ccm Bleiazetatlösung, mit Natronlauge versetzt, hinzugefügt, wobei ein weißer Niederschlag sofort ausfiel, der sich schnell dunkel färbte. Das Gemisch wurde unter Rückflußkühlung eine Stunde lang gekocht. Vom Niederschlag wird schnell abfiltriert. Aus der Lösung scheiden sich weiße Kristalle ab, die bei 102° schmelzen. Ausbeute 78% der Theorie.

3.110 mg Sbst.: 7.100 mg CO₂, 2.187 mg H₂O. — 2.922 mg Sbst.: 0.559 ccm N (21°, 740 mm).

C₁₀H₁₅N₃O (193.14). Ber.: C 62.13, H 7.82, N 21.76.
Gef.: C 62.33, H 7.87, N 21.62

n-2,2'-Dipyridyl-thio-harnstoff.

Diese Verbindung wurde nach der Vorschrift von R. Camps²⁹⁾ durch zweistündiges Erhitzen von gleichen Teilen 2-Aminopyridin, Alkohol und Schwefelkohlenstoff auf dem Wasserbad dargestellt. Nach dem Verdampfen des Alkohols blieb ein öliges Rückstand, der, in Wasser gegossen, sofort erstarrte. Aus Alkohol umkristallisiert, ergaben sich lange Nadeln, die bei 163° schmolzen.

Iso-2,2'-dipyridyl-thio-harnstoff.

9.4 g 2-Aminopyridin, in Äther gelöst, und 15.2 g Schwefelkohlenstoff wurden drei Tage lang in einem geschlossenen Gefäß stehen

²⁹⁾ Arch. Pharmaz. 240, 348 (1902).

gelassen. Die Lösung trübte sich und ein dunkel gefärbtes Öl schied sich aus. Das Gemisch wurde zum Verdunsten des Lösungsmittels in eine offene Schale gegeben. Das Öl löste man in viel heißem Wasser. Nach dem Erkalten schieden sich lange weiße Nadeln aus, die bei 147° schmolzen. Ausbeute 27% der Theorie.

3.205 mg Sbst.: 6.700 mg CO₂, 1.250 mg H₂O. — 3.850 mg Sbst.: 0.798 ccm N (17°, 747 mm). — 9.775 mg Sbst.: 9.680 mg BaSO₄.

C₁₁H₁₀N₄S (230.18). Ber.: C 57.34, H 4.37, N 24.34, S 13.91.
Gef.: C 57.01, H 4.36, N 24.01, S 13.60.

2,2'-Dipyridyl-harnstoff.

1 g Iso-2,2'-dipyridyl-thioharnstoff wird in wenig Alkohol gelöst und mit 15 ccm einer 10%igen alkalischen Bleiazetatlösung³⁰⁾ versetzt. Das Gemisch färbt sich sofort dunkelbraun, allmählich schwarz. Nach einstündigem Kochen unter Rückflußkühlung wurde sofort abfiltriert. Beim Erkalten fielen lange weiße Nadeln aus, die bei 175° schmolzen und mit dem schon von R. Camps erhaltenen 2,2'-Dipyridyl-harnstoff identisch waren.

Zum Vergleich wurde dieser aus 2,2'-Dipyridyl-thioharnstoff durch Entschwefeln entsprechend obiger Vorschrift gewonnen. Der Mischschmelzpunkt lag ebenfalls bei 175°.

ω-Chlor-3,4-dioxy-azetophenon.

Das Chlor-azeto-brenzkatechin wurde nach den Angaben von C. Mannich und F. Hahn³¹⁾ aus Brenzkatechin, Chloressigsäure und Phosphoroxchlorid durch Kondensation bei Wasserbadtemperatur gewonnen. Bläulichweiße Nadeln vom Fp. 173°.

ω-Pyridylamino(2-)3,4-dioxy-azetophenonhydrochlorid.

3.9 g (etwa 1 Mol) Chlor-azeto-brenzkatechin und 3.8 g (etwa 2 Mol) 2-Amino-pyridin löst man in 50 ccm Alkohol und kocht zwei Stunden lang am Rückfluß. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Die filtrierte Lösung versetzt man tropfenweise unter stetem Umrühren mit einer konzentrierten Natriumbikarbonatlösung. Die ausgeschiedene Base wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in salzsäurehaltigem Wasser heiß gelöst. Das beim Erkalten kristallisierende Hydrochlorid

³⁰⁾ Der Harnstoff wurde von L. Schmid und L. Becker, *Monatsh. Chem.* 46, 673 (1925), durch Einwirkung von Harnstoff auf 2-Aminopyridin und auch durch Entschwefelung des Thioharnstoffes mit Merkurioxyd in absolut-alkoholischer Lösung dargestellt. Schmp. 175°.

³¹⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 1542 (1911).

erhält man aus salzsäurehaltigem Wasser in weißen Nadeln, die sich bei 250° zu schwarzen beginnen und sich bei 300° zersetzen.

0.1114 g Sbst. verloren 0.0232 g H₂O.

[C₁₃H₁₂O₃N₂ · HCl + 4H₂O] (352.64). Ber.: H₂O 20.43. Gef.: H₂O 20.83.

Zu den weiteren Bestimmungen wurde die wasserfreie Substanz verwandt.

4.135 mg Sbst.: 0.365 ccm N (21°, 741 mm). — 3.358 mg Sbst.: 0.306 ccm N (22°, 742 mm). — 11.240 mg Sbst.: 5.800 mg AgCl.

C₁₃H₁₂O₃N₂ · HCl (280.57). Ber.: N 9.99, Cl 12.64.
Gef.: N 9.99, 10.3, Cl 12.76.

Pikrat: Gelbe Nadeln, die unter Zersetzung bei 231° erweichen.

3.930 mg Sbst.: 0.502 ccm N (20°, 742 mm).

C₁₃H₁₂O₃N₂ · C₆H₅O₇N₃ (473.164). Ber.: N 14.81. Gef.: N 14.53.

Quecksilberdoppelsalz: Weiße Kristalle, die über 190° zu sintern beginnen und bei 209° schmelzen.

4.310 mg Sbst. verloren 1.585 mg H₂O.

[C₁₃H₁₂O₃N₂ · HgCl₂ + 17H₂O] (821.89). Ber.: H₂O 37.26. Gef.: H₂O 36.8.

Wasserfreie Substanz: 2.644 mg Sbst.: 0.131 ccm N (23°, 725 mm). — 0.1424 g Sbst.: 0.0645 g HgS.

C₁₃H₁₂O₃N₂ · HgCl₂ (515.64). Ber.: N 5.43, Hg 38.9.
Gef.: N 5.45, Hg 39.12.

Schwefelsaures Salz: Weiße Kristalle, die über 160° zu sintern beginnen, ohne scharf zu schmelzen.

Wasserfreie Substanz: 0.0532 g Sbst.: 0.0199 g BaSO₄. — 2.353 mg Sbst.: 4.670 mg CO₂, 0.970 mg H₂O.

C₂₆H₂₄O₆N₄ · H₂SO₄ (586.316). Ber.: C 53.22, H 4.47, S 5.46.
Gef.: C 54.13, H 4.61, S 5.14.

ω-Pyridylamino(2')-3,4-diazoxy-*α*-azetophenon-
hydrochlorid.

0.3 g *ω*-Pyridylamino(2')-3,4-dioxy-*α*-azetophenon-*α*-hydrochlorid werden mit 10 ccm Essigsäureanhydrid zwei Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Das Essigsäureanhydrid wird im Vakuum abdestilliert und die zurückbleibenden Kristalle in wenig Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten fügt man zu der Lösung einen Tropfen konzentrierte Salzsäure hinzu. Beim Verdunsten scheiden sich Kristalle ab, die bei 199° unter vorhergehendem Sintern schmelzen.

4.186 mg Sbst. verloren 0.370 mg H₂O.

[C₁₇H₁₆O₆N₂ · HCl + 2H₂O] (400.64). Ber.: H₂O 8.97. Gef.: H₂O 8.84.

Wasserfreie Substanz: 3.547 mg Sbst.: 0.248 ccm N (18°, 736 mm).

C₁₇H₁₆O₆N₂ · HCl (364.59). Ber.: N 7.68. Gef.: N 7.94.

(3,4-Dioxyphenyl)-*α*-(pyridylamino[2'])-äthyl-
alkohol. [M. Kuklinski]

0.2 g des salzsauren *ω*-Pyridylamino(2')-3,4-dioxy-*α*-azetophenons wurden in 120 ccm Wasser gelöst und mit 0.5 g nach der Vorschrift

von R. Günther (Dissertation Münster 1926) hergestellter Palladiumkohle hydriert. Nach ungefähr vier Stunden war die erforderliche Menge Wasserstoff (etwa 180 ccm) aufgenommen.

Der Katalysator wurde abgesaugt und das klare Filtrat mit einigen Kubikzentimetern konz. HCl versetzt. Hierbei fiel das salzsaure Salz in feinen weißen Nadeln aus, die nach der Umkristallisation aus salzsäurehaltigem Wasser den Schmp. 300 bis 301° zeigten.

3.173 mg Sbst.: 6.450 mg CO₂, 1.610 mg H₂O. — 3.848 mg Sbst.: 0.324 ccm N (19°, 743 mm).

C₁₃H₁₄O₃N₂ · HCl (282.6). Ber.: C 55.22, H 5.35, 9.91.
Gef.: C 55.44, H 5.68, 9.62.

ω-(Pyridylamino [Z₂])2,3,4-trioxy-azetophenon-
hydrochlorid.

2 g (etwa 1 Mol) Chlor-azeto-gallophenon und 3 g (etwa 2 Mol) 2-Amino-pyridin löst man in Alkohol und kocht am Rückflußkühler zwei Stunden lang. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit 30 ccm salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Die filtrierte Lösung wird mit Ammoniak ganz schwach alkalisiert und die ausgeschiedene Base mit wenig Wasser nachgewaschen. Man löst dann in Dioxan, kocht diese Lösung mit Tierkohle, filtriert und versetzt sie mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure. Nach kurzer Zeit scheiden sich Kristalle ab, die aus Alkohol-Dioxan umkristallisiert werden. Rötlich-weiße Nadeln, die bei 265° nach vorhergehender Schwärzung zusammensintern.

4.820 mg Sbst. verloren 0.260 mg H₂O.

[C₁₃H₁₃O₃N₂ · HCl + H₂O] (314.58). Ber.: H₂O 5.73.
Gef.: H₂O 5.40.

Wasserfreie Substanz: 4.520 mg Sbst.: 0.383 ccm N (20°, 735 mm). — 0.0501 g Sbst.: 0.0255 g AgCl.

C₁₃H₁₂O₃N₂ · HCl (296.59). Ber.: N 9.45, Cl 11.92.
Gef.: N 9.55, Cl 12.59.

Pikrat: Gelbe Nadeln, die unter vorhergehender Schwärzung bei 190° zu erweichen beginnen.

3.410 mg Sbst.: 0.422 ccm N (21°, 741 mm).

C₁₃H₁₂O₄N₂ · C₆H₅O₇N₃ (489.15). Ber.: N 14.3.
Gef.: N 14.01.

Quecksilberdoppelsalz: Rötlich-weiße Kristalle vom Fp. 231°. 3.829 mg Sbst. verloren 0.822 mg H₂O.

Wasserfreie Substanz: 3.002 mg Sbst.: 0.142 ccm N (21°, 741 mm). — 0.0812 g Sbst.: 0.0359 g HgS.

[C₁₃H₁₂O₄N₂ · HgCl₂ + 8H₂O] (675.74). Ber.: H₂O 21.3.
Gef.: H₂O 21.47.

C₁₃H₁₂O₄N₂ · HgCl₂ (531.636). Ber.: N 5.27, Hg 37.73.
Gef.: N 5.36, Hg 38.07.