

Weiteres Überleiten von Borfluorid unter Erhitzen bedingte keine vermehrte Gewichtszunahme.

Das in angegebener Weise gewonnene Kaliumsulfat-Borfluorid stellt eine weiße, teilweise glasklare, krystallinisch erstarrte Schmelze dar. Die gepulverte Substanz ist außer in Wasser, worin aber Zersetzung eintritt, unlöslich. Sie wurde daher ohne weiteres zur Analyse verwandt.

Die Kalium-Bestimmung zeigte, in üblicher Weise ausgeführt, wegen im Kaliumsulfat verbleibenden Bors stets zu hohe Werte. Die Analysesubstanz wurde deswegen zuerst mit Schwefelsäure und Flußsäure und noch ein- bis zweimal mit Flußsäure allein abgeraucht, aber stets so, daß noch etwas Schwefelsäure zurückblieb. Nachdem die Dämpfe sich durch Prüfung mit der Flamme als borfrei erwiesen hatten, wurde wie üblich zur Gewichtskonstanz gebracht. Der Bor-Gehalt wurde volumetrisch nach einer von von Wherry und Chapin⁶⁾ gegebenen Vorschrift bestimmt, wobei die endgültige Titration mit Barytlaugé unter Verwendung von Mannit vorgenommen wurde. Zur Fluor-Bestimmung titrierte man mit salzsaurer Zirkonoxychlorid-Lösung und Purpurin als Indicator⁷⁾.

0.1029 g Sbst.: 0.0736 g K_2SO_4 . — 0.2265 g Sbst.: 0.2197 g $BaSO_4$. — 0.3005 g Sbst.: 12.45 ccm Barytlaugé (1 ccm äquivalent 1.058 mg B). — 28.85 mg Sbst.: 19.2 ccm $ZrOCl_2$ -Lsg. (1 ccm/0.824 mg Zr).

K_2SO_4 , BF_3 (242.08). Ber. K 32.30, SO_4 39.68, B 4.47, F 23.54.
Gef. „ 32.10, „ 39.91, „ 4.38, „ 22.65.

Die Zersetzung des Kaliumsulfat-Borfluorids beim Erhitzen ist bereits erwähnt worden. Hinzuzufügen ist, daß dabei ein farbloses Destillat auftritt, das bor- und fluorhaltig ist. Die Untersuchung dieses Zersetzungsproduktes steht noch aus. Sie soll wie auch das Studium der Einwirkung von Borfluorid auf Salze anderer Mineralsäuren weiter verfolgt werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sprechen wir für die Unterstützung dieser Arbeit unseren verbindlichsten Dank aus.

477. Ernst Koenigs, Hans Bueren und Gerhard Jung: Über 3.4-Pyrido-pyrazin und ein Pyridyl-benzotriazol.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]
(Eingegangen am 21. Oktober 1936.)

In drei in letzter Zeit erschienenen Arbeiten¹⁾ hat O. Bremer u. a. Triazol-Derivate beschrieben, die sich vom 3.4-Diamino-pyridin ableiten. Teilweise hat er dabei als Ausgangsmaterial das von K. Freter und dem einen von uns²⁾ dargestellte 3-Nitro-4-chlor-pyridin benutzt. Leider hat er übersehen, daß inzwischen über die Gewinnung eines sehr viel reineren Präparates berichtet worden ist³⁾. Hier ist auch erwähnt und durch Analyse belegt, daß das von uns erhaltene Chlorierungsprodukt des Oxy-nitro-pyridins als salzsaures Salz vorliegt, was O. Bremer besonders hervorhebt. Dies reinere Präparat ist viel reaktionsfähiger als das nach der alten Vorschrift dargestellte. Während

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **30**, 1691 [1908].

⁷⁾ I. M. Kolthoff u. M. E. Stansby, Ind. Engin. Chem. Analyt. Edit. **6**, 118 [1934].

¹⁾ A. **514**, 279 [1934]; **518**, 274 [1935]; **521**, 286 [1936].

²⁾ E. Koenigs u. K. Freter, B. **57**, 1189 [1924].

³⁾ E. Koenigs u. A. Fulde, B. **60**, 2107 [1927].

O. Bremer dieses zur Umsetzung mit Anilin auf 130° im Einschmelzrohr erhitzen mußte, genügt zur Umsetzung des reinen Präparates mit Aminin gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade in alkohol. Lösung. Auch das 3-Nitro-4-phenylamino-pyridin haben wir in guter Ausbeute so gewonnen. In seiner letzten Arbeit hat Hr. Bremer diese größere Reaktionsfähigkeit auch erwähnt. In der ersten hatte O. Bremer weitere Versuche über das 3,4-Diamino-pyridin und das daraus entstandene Triazol angekündigt; wir hatten deshalb die alten Versuche hierüber wiederholt, um die früheren Angaben richtigzustellen. Darin ist uns Hr. Bremer in der Hauptsache zuvorgekommen, doch bleibt noch einiges zu ergänzen.

Schon vor längerer Zeit hatte uns der inzwischen verstorbene Hr. Joachim Reitmann, Elberfeld, mitgeteilt⁴⁾, daß sich das 3-Nitro-4-amino-pyridin sehr glatt mittels Natriumsulfids zu dem 3,4-Diamin reduzieren lasse, eine Methode, die erheblich bequemer ist als die Bremersche. Das so gewonnene Produkt zeigt wesentlich andere Eigenschaften als das früher von dem einen von uns und Willy Weiß⁵⁾ beschriebene, allerdings nicht rein erhaltene Präparat. Wir hatten geglaubt, es bei der Reduktion des 4-Nitramino-pyridins gewonnen zu haben. Nun lag der Schmp. des Dibenzoyl-Derivates der früher erhaltenen Substanz so nahe bei dem des schwierig rein zu gewinnenden Dibenzoyl-diamino-pyridins, daß wir annahmen, der eine von uns und Willy Weiß hätten früher ein stark verunreinigtes Diamin in Händen gehabt.

Wir hatten natürlich das 3,4-Diamino-pyridin nach der Reitmannschen Vorschrift dargestellt und haben es auch in das Triazol übergeführt⁶⁾ im Anschluß an das früher beschriebene Pyridyl-pyrido-triazol⁷⁾, welches völlig analog den Bremerschen Triazolen gebaut ist. Wir hatten dies in anderem Zusammenhang veröffentlichen wollen.

Jetzt, bei der Nachprüfung der Versuche von Weiß, konnten wir seine Ergebnisse nicht reproduzieren; wir wissen nicht, ob wir etwa die Versuchsbedingungen nicht getroffen haben, doch haben wir keinen Anhalt für das Entstehen des 3,4-Diamino-pyridins durch Reduktion des 4-Nitramino-pyridins in salzsaurer Lösung. Hierbei entsteht ein je nach den Versuchsbedingungen verschieden zusammengesetztes kompliziertes Basengemisch, in welchem 4-Chlor-pyridin, 4-Amino-pyridin und 4-Pyridyl-hydrazin nachgewiesen werden konnten. Die früheren Angaben über das 3,4-Diamino-pyridin sind also zu streichen.

Während die übrigen Angaben über das 3,4-Diamino-pyridin leicht richtigzustellen waren, bereitete uns die Darstellung des Pyrido-pyrazins durch Kondensation des Diamins mit Glyoxal zunächst Schwierigkeiten; das 3,4-Diamino-pyridin reagiert unter den alten Bedingungen überhaupt nicht mit Glyoxal-bisulfid, während auch das bei der Reduktion des 4-Nitramino-pyridins entstehende Basengemisch keinen Stoff von den früher angegebenen Eigenschaften ergab.

Schon früher⁶⁾ war beobachtet worden, daß das 3,4-Diamino-pyridin mit Phenanthrenchinon bei längerem Erhitzen in Eisessig ein Kondensations-

⁴⁾ Dem Verstorbenen bin ich für diese Mitteilung und mehr noch für vielfache Anregung bei dem Austausch von Erfahrungen auf dem gemeinsamen Arbeitsgebiet zu großem Dank verpflichtet. E. Koenigs.

⁵⁾ E. Koenigs, G. Kinne u. W. Weiß, B. 57, 1178 [1924].

⁶⁾ G. Jung, Dissertat. Breslau 1932.

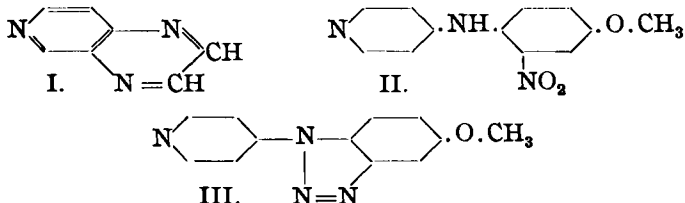
⁷⁾ E. Koenigs u. G. Jung, Journ. prakt. Chem. [2] 245, 152 [1933].

produkt lieferte. Darauf haben wir Diamino-pyridin mit Glyoxal-natrium-bisulfit in Eisessig auf dem Wasserbade erhitzt und da sich letzteres in Eisessig schwer umzusetzen schien, nach Zugabe des gleichen Volumens Wassers das Erhitzen fortgesetzt. Es ergab sich eine Substanz, welche in Wasser schwer, in Säuren und Alkalien leicht löslich war; diese Lösungen waren ziemlich zersetzlich. Wurde dieser Stoff trocken erhitzt, so entwickelte sich reichlich Schwefeldioxyd, und es destillierte ein alsbald erstarrendes Öl von der Zusammensetzung des gesuchten Pyrido-pyrazins I.

Es ist wohl anzunehmen, daß das primäre Produkt durch halbseitige Kondensation von Diamino-pyridin mit Glyoxal-bisulfit entstanden ist, obgleich es keine stimmende Analyse lieferte; doch dürfte das empfindliche Zwischenprodukt sich bei dem Umkrystallisieren aus Wasser teilweise zersetzen.

Das Pyrido-pyrazin reagiert neutral und ist merkwürdig wenig beständig. Durch Abdampfen mit Salzsäure wird es bereits unter Schwarzfärbung zersetzt. Eine andere Formulierung dürfte trotzdem nicht in Betracht kommen.

Wir haben die gleiche Umsetzung auch mit 3,4-Diamino-6-chlorpyridin⁸⁾ vorgenommen und das Pyrazin-Derivat erhalten; bei dessen Gewinnung haben wir die Bildung eines Zwischenproduktes nicht beobachtet.



Anschließend sei noch die Gewinnung eines Pyridyl-benzotriazols erwähnt. Da die Phenyl-pyridotriazole eine erhebliche analeptische Wirkung besitzen⁹⁾, schien es uns von Interesse, ein solches Isomeres darzustellen, zumal dies nach unseren Erfahrungen bei andern Untersuchungen nicht schwierig sein konnte.

Durch Umsetzung von 4-Chlor-pyridin mit Anisidin wurde das 4-[*p*-Methoxy-phenyl-amino]-pyridin erhalten, das sich im Benzolkern in *o*-Stellung zur Iminogruppe glatt nitrieren ließ (II). Durch Reduzieren zum Amin und Diazotieren gelangten wir zu dem gesuchten Benzo-triazol (III).

Eine bemerkenswerte pharmakologische Wirkung zeigte dies Pyridyl-benzo-triazol nicht; für seine Untersuchung sind wir dem Werk Elberfeld der I.-G. Farbenindustrie A.-G. zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

3,4-Diamino-pyridin.

5.5 g 3-Nitro-4-amino-pyridin wurden in eine auf 80° erwärmte Lösung von 18 g Natriumsulfid in 80 ccm Wasser eingetragen. Dieses Gemisch wurde im offenen Gefäß innerhalb einer Stde. bis auf etwa 30 ccm eingekocht;

⁸⁾ E. Koenigs, M. Miels u. H. Gurlt, B. **57**, 1185 [1924]; O. Bremer, A. **518**, 280 [1935].

⁹⁾ Joachim Reitmann †, Medizin u. Chemie, Abhandlungen der Medizin.-chem. Forschungsstätten der I.-G. Farbenindustrie A.-G., B. III, 1936, S. 399.

hierbei ging der Nitrokörper bald in Lösung. Nach dem Erkalten krystallisierte das Diamino-pyridin in gelblichen Blättchen aus, die abgenutscht und mit wenig heißem Wasser gewaschen wurden. Ausbeute 3.6 g an ziemlich reinem Produkt. Eine Probe, aus heißem Wasser umkrystallisiert, gab farblose, glitzernde Nadeln oder längliche Blättchen vom Schmp. 218—219°.

Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol in ziegelroten, häufig büschelförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 235—237°.

Das platinchlorwasserstoffsäure Salz bildet ockerfarbene Spieße, die sich oberhalb von 200° allmählich dunkel färben und sich bei weiterem Erhitzen ohne zu schmelzen zersetzen.

Durch Diazotieren in schwefelsaurer Lösung und genaues Neutralisieren hatten wir¹⁰⁾, wie O. Bremer¹¹⁾, das Diamin in das Triazol übergeführt; farblose Nadeln, Schmp. 251°.

Dibenzoyl-3.4-diamino-pyridin: 1.1 g 3.4-Diamino-pyridin wurden in 20 ccm Wasser gegeben und allmählich in kleinen Anteilen abwechselnd 2.8 g Benzoylchlorid und 10 ccm Natronlauge unter stetem Schütteln zugefügt. Dabei ging das Diamino-pyridin völlig in Lösung, doch trübte sich gegen Ende der Umsetzung die Flüssigkeit durch ausgeschiedene Benzoesäure; diese wurde durch Zugabe von 2 ccm Natronlauge in Lösung gebracht und nun das Gemisch 5 Stdn. geschüttelt. Das Benzoylchlorid war verschwunden, und es hatten sich kuglige Aggregate abgeschieden. Diese wurden mit 50 ccm Wasser ausgekocht, um Benzoesäure und unangegriffenes Diamin zu entfernen, und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 222—223°. Ausbeute 0.6 g.

30.415 mg Sbst.: 80.36 mg CO₂, 12.6 mg H₂O.

C₁₉H₁₆O₂N₃. Ber. C 71.88, H 4.77. Gef. C 72.08, H 4.64.

Das Pikrat krystallisierte aus Alkohol in feinen, hellgelben, verfilzten Nadeln, Schmp. 251°.

3.4-Pyrido-pyrazin.

1.2 g 3.4-Diamino-pyridin wurden mit 4 g Glyoxal-natriumbisulfid in 25 ccm Eisessig 3 Stdn. und nach Zugabe von 25 ccm Wasser weitere 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt; hierbei ging die Bisulfid-Verbindung scheinbar nicht in Lösung, sondern verwandelte sich in ein farbloses, lockeres Pulver. Ausbeute 2.4 g. Der Stoff ist leicht löslich in Salzsäure und Natronlauge; diese Lösungen färben sich beim Erwärmen oder längerem Stehenlassen dunkel; in Essigsäure ist die Substanz unlöslich. Aus sehr viel heißem Wasser läßt sie sich umkrystallisieren und in schönen, farblosen Nadeln gewinnen. Hierbei scheint sie sich aber schon teilweise zu verändern; denn nach der Analyse (C 37.8, H 3.8, S 15.3) liegt weder ein Produkt vor, das durch halbseitige Kondensation, noch eines, das aus diesem durch Wasseraustritt entstanden wäre. Beim Erhitzen zersetzt sich der Körper unter reichlicher Entwicklung von Schwefeldioxyd ohne zu schmelzen, und es destilliert ein bald erstarrendes Öl. Zu seiner Gewinnung wurde das rohe Kondensationsprodukt bei 15 mm auf 200° (Badtemperatur) und dann allmählich auf 240° erhitzt. Es destillierte ein gelbliches Öl, dann farblose Nadeln (Hauptprodukt). Diese wurden mit Äther aufgenommen, wobei die ölige Fraktion zurückblieb. Durch Verdampfen des Äthers wurden 0.4 g fast reines Rohprodukt gewonnen. Aus Ligroin krystallisiert die Base in farblosen Nadeln oder gestreckten Blättchen

¹⁰⁾ G. Jung, Dissertat., Breslau 1932.

¹¹⁾ A. 518, 274 [1935].

vom Schmp. 100—101°. Das Pyrido-pyrazin ist spielend löslich in Wasser, Alkohol und Äther; es reagiert neutral und besitzt einen charakteristischen, an Acetamid erinnernden Geruch.

5.265 mg Sbst.: 12.370 mg CO₂, 1.720 mg H₂O. — 2.949 mg Sbst.: 0.822 ccm N (25°, 757 mm).

C₇H₅N₃. Ber. C 64.07, H 3.84, N 32.06.

Gef. „ 64.08, „ 3.66, „ 31.80.

Wurde die Base mit verd. Salzsäure eingedampft, so zersetzte sie sich unter Dunkelfärbung.

Beim Versetzen ihrer alkohol. Lösung mit Pikrinsäure schied sich zunächst ein amorpher Niederschlag ab, der sich sofort wieder auflöste; nach einiger Zeit krystallisierte das Pikrat in gelben, häufig büschelförmig angeordneten Blättchen aus, die sich beim Erhitzen oberhalb von 130° schwarz färben und bei 185° unter Aufschäumen zersetzen.

Phenanthro-3.4-pyrido-pyrazin.

0.5 g 3.4-Diamino-pyridin wurden mit 0.75 g Phenanthrenchinon in 25 ccm Eisessig 4 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten schied sich das Kondensationsprodukt in feinen, gelben Nadeln ab, die durch Umkrystallisieren aus Eisessig gereinigt wurden. Schmp. 234° nach vorherigem Sintern, Ausbeute 1 g. Der Stoff ist ziemlich leicht löslich in heißem Eisessig, weniger in heißem Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser.

4.451 mg Sbst.: 13.195 mg CO₂, 1.580 mg H₂O. — 4.511 mg Sbst.: 0.599 ccm N (19°, 739 mm).

C₁₉H₁₁N₃. Ber. C 81.11, H 3.95, N 14.95.

Gef. „ 80.81, „ 3.97, „ 15.10.

Das Phenanthro-pyrido-pyrazin löst sich mit blutroter Farbe in konz. Schwefelsäure, mit rostbrauner in viel konz. Salzsäure; beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich die Base wieder ab.

Pikrat: feine, gelbe Nadeln, die sich nach Sintern und Verfärben bei 262—263° zersetzen.

6-Chlor-3.4-pyrido-pyrazin.

0.6 g 3.4-Diamino-6-chlor-pyridin¹²⁾ vom Schmp. 162° wurden mit 2 g Glyoxal-natriumbisulfit in 20 ccm Eisessig 3 Stdn. und nach Zugabe von 20 ccm Wasser nochmals 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die dunkelbraune Lösung, in der nur wenig Niederschlag suspendiert war, wurde abfiltriert, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand war ein gelbliches, allmählich erstarrendes Öl; daraus wurden durch Umkrystallisieren aus Ligroin fast farblose Nadeln vom Schmp. 138—139° erhalten. Aus konz. Lösungen oder aus Alkohol schied sich der Stoff in gelben Warzen vom gleichen Schmp. ab. Ausbeute 0.4 g.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, etwas weniger in Äther, mäßig löslich in Wasser und Ligroin.

4.739 mg Sbst.: 8.855 mg CO₂, 1.080 mg H₂O.

C₇H₄N₃Cl. Ber. C 50.76, H 2.44. Gef. C 50.96, H 2.55.

Wird die salzsaure Lösung der Base eingedampft, so zersetzt sie sich unter Dunkelfärbung. Durch Lösen des Stoffes in Alkohol, Einleiten von Salzsäure und Fällen mit Äther ließen sich farblose Prismen eines salzsauren Salzes gewinnen, das sich oberhalb von 120° rot färbt und oberhalb von 250° verkohlt.

¹²⁾ B. 57, 1185 [1924]; A. 518, 280 [1935].

4-[*p*-Methoxy-phenyl-amino]-pyridin.

12.5 g 4-Chlor-pyridin und 18 g Anisidin wurden im Einschmelzrohr 6 Stdn. auf 180° erhitzt. Aus dem teilweise krystallinisch erstarrten Reaktionsgemisch wurde nach Zugabe von 75 ccm 2-n. Natronlauge das überschüssige Anisidin durch Übertreiben mit Wasserdampf entfernt. Es hinterblieb ein Krystallkuchen: Ausbeute 15 g. Der Stoff wurde in heißer, verd. Salzsäure gelöst, mit Tierkohle gekocht und heiß mit Ammoniak gefällt; farblose, lange, verfilzte Nadeln vom Schmp. 172°; leicht löslich in Mineralsäuren, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Äther.

5.24 mg Sbst.: 0.642 ccm N (19°, 754 mm).

$C_{12}H_{11}ON_2$. Ber. N 14.00. Gef. N 14.21.

Das Pikrat bildete gelbe Nadeln vom Schmp. 179°.

4-[*p*-Methoxy-*o*-nitro-phenyl-amino]-pyridin (II).

10 g 4-[*p*-Methoxy-phenyl-amino]-pyridin wurden in einer Lösung von 36 ccm Salpetersäure (d 1.4) in 50 ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt und zur Einleitung der Nitrierung einige Körnchen Natriumnitrit zugegeben. Die braune Flüssigkeit färbte sich allmählich dunkelgrün, wobei unter schwacher Gasentwicklung die Temperatur etwas anstieg und das gelbgrüne Nitrat des Nitrokörpers sich abzuscheiden begann. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Ausbeute 9 g.

Um die Base in Freiheit zu setzen, wurde das Salz in viel heißem Wasser gelöst und heiß mit verd. Ammoniak gefällt; hellgelbe Nadeln vom Schmp. 186°.

0.1035 g Sbst.: 15.8 ccm N (19°, 753.5 mm).

$C_{12}H_{12}O_3N_3$. Ber. N 17.15. Gef. N 17.31.

4-[*p*-Methoxy-*o*-amino-phenyl-amino]-pyridin.

In eine auf 70° erwärmte Lösung von 10 g Natriumsulfid in 40 ccm Wasser wurden 5 g Nitrokörper eingetragen, die sich unter Dunkelfärbung auflösten. Bei längerem Erhitzen auf dem Wasserbade hellte sich die Lösung wieder auf, die nun auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft wurde. Nach dem Erkalten krystallisierte das Amin aus; mit Tierkohle aus Wasser umkrystallisiert, bildete es farblose Blättchen vom Schmp. 138°. Ausbeute 3 g.

0.1220 g Sbst.: 20.5 ccm N (18°, 754 mm).

$C_{12}H_{13}ON_3$. Ber. N 19.50. Gef. N 19.17.

1- γ -Pyridyl-5-methoxy-benzotriazol (III).

3 g des oben beschriebenenamins wurden in 25 ccm 2-n. Schwefelsäure mit einer wäßr. Lösung von 1 g Natriumnitrit diazotiert. Das Reaktionsgemisch zeigte keine Diazo-Reaktion; es wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade und dann 5 Min. bis zum gelinden Sieden erhitzt. Aus der erkalteten Lösung fiel das Benzotriazol auf Zusatz von Alkali in feinen, farblosen Nadeln aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser schmolzen sie bei 165°. Ausbeute 1.2 g. Der Stoff ist leicht löslich in Alkohol und Ligroin, mäßig löslich in Wasser, unlöslich in Äther, Aceton und Essigester.

5.24 mg Sbst.: 1.084 ccm N (17°, 760 mm).

$C_{12}H_{10}ON_4$. Ber. N 24.79. Gef. N 24.35.