

## Zur Entwicklung der Pyridinchemie

Arthur Binz zum 70. Geburtstag

Daß die Chemie des Pyridins sich um vieles langsamer entwickelte als die Chemie des Benzols, hat mannigfache Gründe. Einmal ist nur wenig Pyridin aus dem reichen Strom des Steinkohlenteers zu gewinnen und davon ist wieder nur ein geringer Prozentsatz Reinpyridin, das andere sind homologe Verbindungen. Schließlich bereitet das Abtrennen des Grundkörpers sowie einzelner Individuen aus dem Gemisch viel größere Schwierigkeiten als in der Benzolreihe. Es ist daher kein Wunder, daß Pyridin selbst heute noch ein Vielfaches des Benzols kostet.

Auch die Anwendungen als Lösungsmittel, als Kristallisationsmittel bei der Anthracenreinigung, als Überträger des Sulfurierungsmittels bei der Darstellung von Indigosolen oder zur Vergällung des Alkohols, befriedigen den Chemiker nicht, der den von ihm betreuten Substanzen eine aktivere Rolle zuweisen möchte, als bloß Hilfsmittel in anderen Produktionen zu sein. Durch die Einführung von Textilhilfsmitteln, in denen quartäre Pyridiniumverbindungen von Fettalkoholsäureestern enthalten sind, ist in den letzten Jahren ein erster Schritt in dieser Richtung getan worden. Erwähnt man noch die katalytische Hydrierung des Pyridins zum Piperidin, so sind damit die großtechnischen Anwendungen der Pyridinbasen und wohl auch die Pyridinvorräte erschöpft.

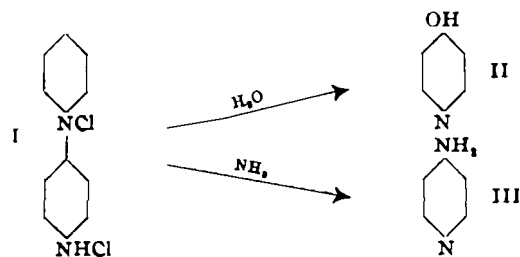
Man hat daher schon frühzeitig begonnen, nach Synthesen des Pyridins Umschau zu halten. Genannt seien die Umsetzung von Acetylen, Aldehyden und Ammoniak durch Überleiten über Katalysatoren nach *Tschitschibabin*<sup>1)</sup>, die aber nicht zu technisch ausreichenden Mengen Reinpyridin führt; die Oxydation der homologen Pyridine zu Pyridincarbonsäuren und ihre Überführung nach *Hofmann* oder *Curtius* in Pyridinamine; die Synthese von 2-Pyridon-5-carbonsäure aus Äpfelsäure von *Pechmann*<sup>2)</sup>; die Kondensation von Aceton-dioxalester zum Chelidonsäurediäthylester<sup>3)</sup> und dessen Umsetzung mit Ammoniak<sup>4)</sup> zur Chelidamsäure,

dem Ausgangsmaterial von Uroselectan B<sup>5)</sup>. Sobald man aber daran geht, die in der Benzolreihe üblichen Substitutionsreaktionen anzuwenden, zeigt sich das Pyridin erst recht sperrig. Erst als *Tschitschibabin* u. *Seide* 1913<sup>6)</sup> die von *F. Sachs*<sup>7)</sup> gefundene Aminierung des Naphthalins mit Natriumamid auf Pyridin übertrugen, setzte, wenn auch durch den großen Krieg verzögert, die Entwicklung der Pyridinchemie ein.

Bei der Nitrierung von 2-Amino-pyridin entstehen die 2,5-Derivate in vorzüglicher, die 2,3-Derivate in geringfügiger Ausbeute. Durch Halogenierung erhielten *Tschitschibabin* und Mitarb. die 2-Amino-5-monohalogen- und die 2-Amino-3,5-dihalogen-pyridine, durch Sulfurierung die 2-Amino-5-sulfonsäure. Durch Diazotierung erhält man aus 2-Amino-pyridin leicht das 2-Oxy-pyridin. 2,6-Diamino-pyridin, das die Eigenschaft hat, mit diazotierten Aminen zu kuppeln, führt zu Farbstoffen, die wegen ihrer baktericiden Wirkung Eingang in die perorale Therapie infektiöser Erkrankungen des Urogenitalsystems gefunden haben und als Pyridium und Neotropin<sup>8)</sup> in den Handel gebracht wurden.

Eine andere wichtige Reaktion war die von *E. Koenigs* u. *Greiner*<sup>9)</sup> 1931 gefundene Umsetzung von Pyridin mit

Thionylchlorid zum  $\gamma$ -Pyridyl-pyridiniumdichlorid (I), das beim Erhitzen durch Wasser in 4-Pyridon (II), durch Ammoniak in 4-Amino-pyridin (III) zerlegt wird.



<sup>5)</sup> Im übrigen sei auf die umfangreiche Literaturzusammenstellung bei *Maier-Bode* u. *Allpeter* verwiesen: Das Pyridin u. seine Derivate in Wissenschaft u. Technik. Halle 1934.

<sup>6)</sup> J. Russ. Phys.-Chem. Ges. **46**, 1216 [1914]; Chem. Ztrbl. 1915, I, 1064. Vgl. D. R. P. 374 291, 399 902, 400 638.

<sup>7)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 3006 [1906].

<sup>8)</sup> *Dohrn* u. *Dietrich*, Med. Mitt. Schering A.-G. **2**, Heft 7 [1930]; D. R. P. 543 288.

<sup>9)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1049 [1931]; D. R. P. 565 320.

<sup>1)</sup> J. Soc. Phys. Chim. Russe **47**, 703 [1914]; Bull. Soc. France [5] **8**, 766 [1936].

<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 936 [1884].

<sup>3)</sup> Ebenda **24**, 111 [1891], **37**, 3733 [1904].

<sup>4)</sup> Ebenda **16**, 1259 [1883]; Mh. Chem. **5**, 367 [1884].

Als Nebenprodukte entstehen Derivate des Glutaconaldehyds. Durch Nitrierung oder Halogenierung erhält man aus diesen Verbindungen 3-Monoderivate des 4-Oxy- bzw. 4-Amino-pyridins, durch weitere Substitution 3,5-Derivate dieser Substanzen. In letzter Zeit ist von Bremer<sup>10)</sup> eine Reihe von interessanten Derivaten aus diesen Produkten hergestellt worden, insbes. solche mit kondensierten Ringsystemen.

Somit ist also eine große Reihe Pyridinverbindungen mit Hilfe der geschilderten Reaktionen zugänglich geworden. Trotz ihrer Verwandtschaft zu den zahlreichen, den Pyridinring enthaltenden Alkaloiden war über ihre pharmakologische und chemo-therapeutische Wirksamkeit wenig bekannt.

Hier setzt die Arbeit des Mannes ein, aus dessen reichem Lebenswerk wir zum heutigen Tage nur diesen Ausschnitt betrachten.

Arthur Binz, Sohn des bekannten Bonner Pharmakologen, dortselbst geboren am 12. November 1868, studierte nach Gymnasial- und Collegejahren — die Mutter entstammte einer englischen Industriellenfamilie — in Bonn und Göttingen, wo er 1893 bei Wallach summa cum laude promoviert wurde. Von 1894—1897 war er als Industriechemiker in Kattundruckereien Deutschlands und Englands tätig. 1900 habilitierte er sich als Privatdozent für technische Chemie in Bonn, wurde 1906 zum ordentlichen Professor der Chemie an der Handelshochschule Berlin ernannt und ging 1918 als Leiter der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses nach Frankfurt a. M. 1921 folgte er einem Ruf auf den Lehrstuhl für Chemie der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin und als Direktor des dortigen Chemischen Instituts, das er bis zu seiner Emeritierung 1935 leitete. 1932—1937 bekleidete Binz das Amt des Generalsekretärs der Deutschen Chemischen Gesellschaft. Neben den vielen Arbeiten auf dem Gebiete der Pyridin-, der Arsinsäure-, der organischen Jodverbindungen und der Chemotherapie im allgemeinen, von denen im folgenden die Rede sein wird, entstammen zahlreiche Abhandlungen, Schriften und Bücher über chemisch-technologische Fragen, Geschichte der Industrie und Geschichte der Chemie seiner Feder, die er als ein Meister des Stils führt.

Seine Verdienste um den Ausbau der „Angewandten Chemie“ sind bekannt; er war es, der ihr in mehr als zehnjähriger Arbeit den Platz schuf, den sie innehat. Im Diplom der Ernennung zum Ehrendoktor (1929) der Technischen Hochschule Karlsruhe heißt es: „dem ausgezeichneten Forscher, dem trefflichen Kenner und geistvollen Schilderer chemischer Technik, in besonderer Würdigung der Verdienste, die er sich um die deutsche Chemie und um die wissenschaftliche Fortbildung unserer technischen Chemiker als Schriftleiter der ‚Zeitschrift für angewandte Chemie‘ erworben hat“.

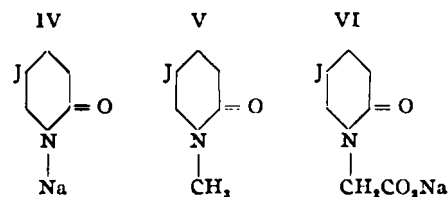
Binz stellte den Arbeitsplan auf, die als chemotherapeutisch wirksam bekannten Elemente Jod, Arsen und Antimon in den Pyridinkern einzuführen und die chemotherapeutische Wirksamkeit solcher Präparate durchzuführen.

Als er 1921 den Lehrstuhl für Chemie an der Landwirtschaftlichen Hochschule<sup>11)</sup> übernahm, war ihm damit die Möglichkeit geboten, in größerem Rahmen diesen Plan durchzuführen, und ihm hat er in den folgenden Jahren sein Hauptaugenmerk gewidmet. 23 Mitteilungen „Zur Kenntnis des Pyridins“ und zahlreiche chemotherapeutische Arbeiten, die Binz mit seinen Mitarbeitern, von denen C. Rähb be-

sonders genannt sei, veröffentlichte, geben nur einen Teil der geleisteten Arbeit wieder.

Zunächst seien die Jodverbindungen besprochen.

Während von der Ratte 0,75 g Pyridin je Kilo vertragen werden, beträgt die tödliche Dosis 1 g. 3-Jod-pyridin<sup>12)</sup> ist etwa doppelt so giftig. 5-Jod-2-amino-pyridin verursacht wie 2-Amino-pyridin Krämpfe und Cyanose. Anders verhält sich 5-Jod-2-oxy-pyridin (IV), das aus 5-Jod-2-amino-pyridin durch Diazotierung leicht gewonnen werden kann. Dieser Stoff, der als Natriumsalz zu 4% in Wasser löslich ist, ist nur halb so giftig wie 3-Jod-pyridin und zeigt sich gegen Kokkeninfektionen<sup>13)</sup> wirksam. Es wurde als Mittel gegen Streptokokkenmastitis der Kühe, der Druse bei Pferden und der Ferkelsepsie auf Grund von Arbeiten von C. Rähb<sup>13)</sup>, Dahmen<sup>14)</sup> und anderen unter dem Namen Selectan in die Praxis eingeführt. Später fand das Selectan auch Kritiker und hat sich nicht durchsetzen können. Ein erheblicher Fehler des Selectans war die geringe Wasserlöslichkeit und die alkalische Reaktion seiner Lösungen. Zur Behebung dieses Übelstandes wurden andere wasserlösliche Präparate hergestellt. Das N-Methyl-5-jod-2-pyridon (V Selectan neutral) ist neutral zu 10% in Wasser löslich und gegen Streptokokkeninfektion wirksam, das 5-jod-2-pyridon-N-essigsäure Natrium (VI)<sup>15)</sup> ist zu 35% in Wasser löslich, aber chemotherapeutisch unwirksam.



Bei Versuchen, Selectan neutral in der Humanmedizin bei Kokkeninfektionen zu verwenden, wurde von M. Swick in der Klinik von Lichtwitz festgestellt, daß die Ausscheidung dieses Präparates durch die Nieren erfolgt. Damit war ein neuer Gesichtspunkt für die weitere Arbeit gewonnen. Da bekannt war, daß jodhaltige Substanzen, wie auch ihre Lösungen, von Röntgenstrahlen nur schwer durchdrungen werden, lag die Verwendung von Abkömmlingen dieser Reihe als Röntgenkontrastmittel für die Nieren- und Harnwege nunmehr nahe. Von einem solchen Mittel mußte neben einer Ausscheidung der verabreichten Substanz in entsprechender Konzentration durch den Harn (Harnfähigkeit) Haftfestigkeit des Jods zur Verhinderung von Jodschädigungen (hohe Verträglichkeit) und Wasserlöslichkeit verlangt werden. Nach diesen Gesichtspunkten wurde die vorhandene Reihe von 74 Jod-Pyridin- und Jod-Pyridon-Derivaten<sup>16)</sup> nochmals durchgesehen und die geeignet erscheinenden in der Klinik von v. Lichtenberg u. Mitarbeitern<sup>17)</sup> auf ihre Eignung als Röntgenkontrastmittel durchgeprüft. Dabei wurde das 5-jod-2-pyridon-N-essigsäure Natrium als das geeignetste ausgewählt und unter dem Namen Uroselectan in den Handel gebracht<sup>18)</sup>. Die Verbindung wird nach 6—8 h rund 100%ig durch den Harn ausgeschieden und enthält das Jod in so fester Bindung<sup>12)</sup>, daß keine Jodschäden auftreten können.

<sup>10)</sup> Binz u. Maier-Bode, Biochem. Z. 257, 351 [1933].

<sup>11)</sup> Tierärztl. Rdsch. 1927, 48.

<sup>12)</sup> Ebenda 1927, 201.

<sup>13)</sup> D. R. P. 506425.

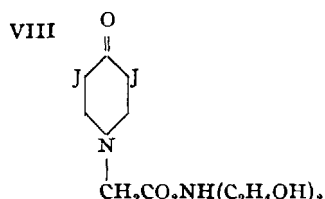
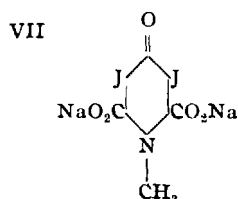
<sup>14)</sup> Diese Ztschr. 48, 454 [1930].

<sup>15)</sup> Klin. Wschr. 8, 2087, 2089 [1929].

<sup>16)</sup> Binz u. Rähb, ebenda 9, 2297 [1930]; vgl. weiterhin „Geschichte des Uroselectans“, Z. Urologie 31, 73 [1937].

Mit diesen Arbeiten ist ein brennendes Problem der Urologie gelöst worden und Binz ein bleibender Platz in der Geschichte dieser Wissenschaft gesichert. Dieser Verdienste halber ernannte ihn die American Urological Association zu ihrem Ehrenmitglied.

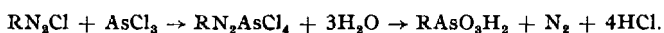
Der große Erfolg veranlaßte in den Laboratorien der Schering A.-G., wo insbes. *Dohrn* u. *Dietrich*<sup>18)</sup> diesen Fragenkomplex bearbeiteten, wie auch in denen der I. G. Farbenindustrie einen weiteren Ausbau dieses Gebietes. Dabei ergab sich, daß jodierte Derivate des 4-Pyridons eine bessere Harnfähigkeit zeigten als die des 2-Pyridons.



Das Uroselectan B (VII) und das Perabrodil (VIII)<sup>19)</sup>, die ihre Stellung als Röntgenkontrastmittel behaupten, werden zu 15 g Substanz in 20 cm<sup>3</sup> Wasser bzw. zu 7 g in 20 cm<sup>3</sup> Wasser verabreicht. Ihre Verträglichkeit entspricht der des Uroselectans und beträgt 6–8 g je kg Ratte, was etwa der Toxizität gleich konzentrierter Kochsalzlösungen entspricht. Damit hat das Gebiet der jodierten Pyridine einen gewissen Abschluß gefunden.

Anders bei dem zweiten Teil des Planes, Arsen und Antimon in den Pyridinkern einzuführen. Auch hier gingen die Untersuchungen vom Grundkörper, der Pyridin-3-arsinsäure (IX), aus. Dieser Körper war erst überaus schwer zugänglich, da die Arsenierung auf dem Diazoweg nach *Barth* aus 3-Amino-pyridin nur bestenfalls mit 6% Ausbeute gelingt<sup>20)</sup>. Erst die Ausarbeitung einer neuen Arsenierungsmethode führte hier viel später direkt zum Ziele.

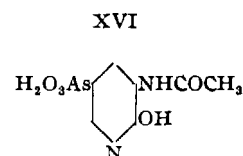
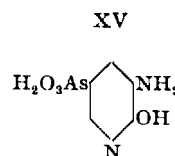
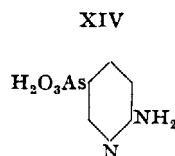
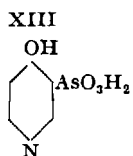
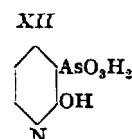
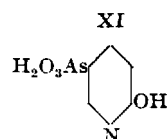
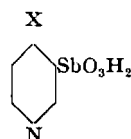
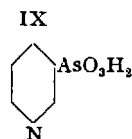
*Scheller*<sup>21)</sup> hat als erster die Diazotierung von Aminen in Gegenwart von Arsenetrichlorid in nichtwäßrigem Medium und in Anwesenheit von Kupfer als Katalysator ausgeführt und für den Ablauf der Reaktion folgende Gleichung aufgestellt:



Wie *Binz* und Verfasser<sup>22)</sup> fanden, läuft dieser Prozeß erheblich günstiger, wenn man an Stelle von z. B. Eisessig konz. Salzsäure verwendet, offenbar weil beiden Reaktionsgleichungen Rechnung getragen wird: Das Arsenetrichlorid kommt einerseits unzersetzt zur Anwendung, andererseits ist genug Wasser zugegen, um die Additionsverbindung zu spalten. Auf diese Weise ließ sich neben Pyridin-3-arsinsäure und einer Reihe auch auf anderem Wege dargestellter Pyridinarsinsäuren auch die Pyridin-3-stibinsäure (X) gewinnen<sup>23)</sup>.

Der nächste Schritt war die Darstellung von substituierten Pyridinarsinsäuren, die nach dem *Barthschen* Diazoverfahren oder nach *Bechamps* Arsensäureschmelze gut zugänglich waren, so der 2-Oxy-pyridin-5-arsinsäure (XI)<sup>24)</sup>, 2-Oxy-pyridin-3-arsinsäure (XII), 4-Oxy-pyridin-3-arsinsäure (XIII)<sup>25)</sup>, 2-Amino-

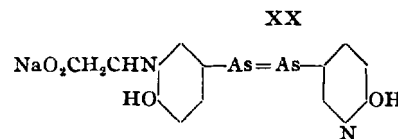
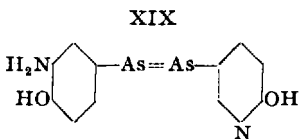
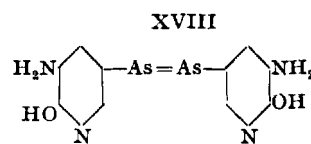
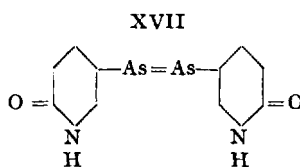
pyridin-5-arsinsäure (XIV)<sup>26)</sup>, 2-Oxy-3-amino-pyridin-5-arsinsäure (XV)<sup>27)</sup> und daraus durch Acetylieren mit Essigsäureanhydrid die 3-Acetylamino-2-pyridon-5-arsinsäure (XVI), das Analogon des Spirocids.



Außer diesen wesentlichen Vertretern der Pyridinarsinsäuren wurden noch zahlreiche andere dargestellt, deren Aufzählung zu weit führen würde. Ausgehend von diesen Arsinsäuren wurden andere Arsenoderivate dargestellt, von denen noch die wesentlichsten Arsenverbindungen, weil den Salvarsanen verwandt, aufgeführt seien.

5,3'-Arseno-2,6'-pyridon (XVII) wird durch Reduktion von 2-Pyridon-5-arsinsäure mit Natriumhydrosulfit oder unterphosphoriger Säure hergestellt<sup>28)</sup>. Ebenso aus 3-Amino-2-pyridon-5-arsinsäure 3,5'-Diamino-5,3'-arseno-2,6'-pyridon (XVIII), das Pyridinanalogen des Salvarsans<sup>29)</sup>, das durch Umsetzung mit Natriumformaldehydsulfoxylat ein dem Neosalvarsan verwandtes wasserlösliches Präparat<sup>30)</sup> ergibt.

Außer solchen „symmetrischen“ Arsenverbindungen wurden auch „asymmetrische“ oder „gemischte“ Arsenverbindungen<sup>31)</sup> hergestellt, wie 2,4'-Dioxy-3'-amino-5,1'-arsenobenzolpyridin (XIX), das durch Umsetzung mit chloressigsaurem Natrium in eine wasserlösliche Verbindung übergeht (XX). Diese Verbindungen werden durch Kondensation eines entsprechenden Arsins mit einem entsprechenden Arsinoxid oder durch gemeinsame Reduktion äquimolarer Mengen der zugehörigen Arsinsäure dargestellt.



Faßt man das theoretische Ergebnis dieser Untersuchungen kurz zusammen<sup>32)</sup>, so ergibt sich, daß bei der Vereinigung eines Pyridonringes mit einem Arsinsäurerest konstitutiv entgiftende Ursachen bestehen. Die Ergebnisse der Heilwertprüfung sind in *Fischl* u. *Schloßberger*<sup>33)</sup> dahin

<sup>18)</sup> D. R. P. 545 266; 545 916; Liebigs Ann. Chem. **404**, 284 [1932].

<sup>19)</sup> Therapeut. Ber. I. G. Farbenind. **1932**, Nr. 7/8, 224.

<sup>20)</sup> Binz, Rätz u. Gante, Liebigs Ann. Chem. **467**, 11 [1928]; Plazek, Chem. Ztrbl. 1931, I, 1453; McClelland u. Wilson, J. chem. Soc. London **1932**, 1497.

<sup>21)</sup> D. R. P. 522 892.

<sup>22)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1527 [1936].

<sup>23)</sup> Pfeiffer u. Schneider, ebenda **68**, 50 [1935].

<sup>24)</sup> Liebigs Ann. Chem. **453**, 238 [1927].

<sup>25)</sup> Diese Ztschr. **44**, 835 [1931].

<sup>26)</sup> Binz, Rätz, l. c., Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 766 [1927].

<sup>27)</sup> Liebigs Ann. Chem. **475**, 136 [1929].

<sup>28)</sup> D. R. P. 528 113.

<sup>29)</sup> D. R. P. 544 667.

<sup>30)</sup> D. R. P. 546 144.

<sup>31)</sup> D. R. P. 475 937; 488 574; 528 114.

<sup>32)</sup> Binz, diese Ztschr. **48**, 425 [1935].

<sup>33)</sup> Handb. Chemotherapie, 2. Teil, S. 519. Leipzig 1934.

zusammengefaßt, daß diese Verbindungen erhebliche therapeutische Wirksamkeit mit überraschender Ungiftigkeit verbinden. Das Gebiet scheint aber noch nicht abgeschlossen, zumal Untersuchungen von *Schloßberger* u. Mitarb.<sup>84)</sup> fortgeführt werden und insbes. bei Gehirnsyphilis möglicherweise neue Anwendungsgebiete für diese Präparate eröffnen.

Während *Benda*<sup>85)</sup> 6000 neue Arsenverbindungen seit Erscheinen des Salvarsans zählte, sind von *Binz* und seinen Mitarbeitern „nur“ 258 Pyridinarsinderivate dargestellt worden.

Wenn bisher auch noch kein durchschlagender Erfolg auf diesem Gebiet erreicht ist, so besteht doch die Aussicht, daß bei weiterer Arbeit noch wertvolle Ergebnisse gezeitigt werden.

Bei der Herstellung all dieser Verbindungen waren die bekannten Methoden der Pyridinchemie von großem Nutzen und ausreichend. Es fehlten aber alle Möglichkeiten zur Darstellung größerer Mengen 3- bzw. 3,5- bzw. 2,3-Pyridinderivate, da Methoden zu ihrer Darstellung gänzlich unbekannt oder in ihren Ausbeuten völlig unzureichend waren.

Durch Anwendung von Quecksilbersalzen als Katalysatoren gelang es in der I. G. Farbenindustrie zuerst *Wulff*<sup>86)</sup>, die Sulfurierung des Pyridins und seiner Homologen mit beträchtlichen Ausbeuten durchzuführen. Durch Verschmelzen mit Ätzkali erhält man daraus 3-Oxy-pyridin und durch Nitrierung<sup>87)</sup> aus diesem ein Mononitroprodukt; ein Übergang zu dem interessanten 3-Amino-pyridin wurde bisher nicht gefunden. 3-Oxy-pyridin läßt sich, wie *Binz* u. Verfasser<sup>88)</sup> zeigen konnten, leicht jodieren, wobei in der Kälte 2-Jod-3-oxy-pyridin entsteht. Das ergibt sich aus dem Vergleich des daraus mit Natriummethylat erhältlichen 2-Methoxy-3-oxy-pyridins mit dem durch Diazotieren und Verkothen aus 2-Methoxy-3-amino-pyridin erhältlichen Präparat. Durch Verseifen des 2-Methoxy-3-oxy-pyridins erhielten wir das 2,3-Dioxy-pyridin, das mit dem von *Kudernatsch*<sup>89)</sup> durch Alkalischmelze aus 3-Oxy-pyridin erhaltenen vermeintlichen 3,6-Dioxy-pyridin identisch ist. Da nunmehr das Dioxy-pyridin von *Kudernatsch* als 2,3-Dioxy-pyridin erkannt ist, müssen alle Angaben, die sich auf diese Arbeit stützen, entsprechend richtiggestellt werden.

Von *Blau*<sup>40)</sup> ist ein Verfahren zur Darstellung von 3-Brom- bzw. 3,5-Dibrom-pyridin durch Einwirkung von Bromdampf auf geschmolzenes Pyridinchlorhydrat angegeben worden. Arbeitet man nach *Maier-Bode*<sup>41)</sup>, der diese Arbeiten auf Veranlassung von *Binz* ausführte, in Gegenwart von Quecksilbersalzen, so erhält man erheblich verbesserte Ausbeuten. *Den Hertog* u. *Wibaut*<sup>42)</sup> haben durch Umsetzung von Pyridin und Brom in der Dampfphase mit Katalysatoren bei 300° Gemische von 3-Brom-pyridin und 3,5-Dibrom-pyridin erhalten, während Bromierung bei 500° 2-Brom- und 2,6-Dibrom-pyridin ergaben. Somit gibt es 2 Methoden, 3- bzw. 3,5-Dibrom-pyridin in guten Ausbeuten zu erhalten. Im Gegensatz zu bekannten Angaben des Schrifttums<sup>43)</sup> gelang es *Maier-Bode*<sup>41)</sup> glatt, mit Ammoniak in Gegenwart von Kupfersulfat als Katalysator unter Druck aus diesen Bromderivaten 3- bzw. 3,5-Diamino-pyridin herzustellen. Auch der Austausch von anderen 3ständigen Halogenen gelang sowohl mit Ammoniak als auch mit Aminen<sup>44)</sup>, sowohl in unsubstituierten als auch in substituierten Pyridinverbindungen.

Es mag sein, daß diese Methode technisch gute Ausichten hat, für das Laboratorium ist sie aber nicht einfach zu handhaben. Daher hat *Binz* gemeinsam mit dem Verfasser<sup>45)</sup> nach einer Methode gesucht, die im Laboratorium gestattet, auf einfache Weise die für ein näheres Studium des 3-Amino-pyridins notwendigen Materialmengen zu beschaffen. In der katalytischen Reduktion von 2-Chlor-5-nitro-pyridin<sup>46)</sup> zu 3-Amino-pyridin glauben wir diese Methode gefunden zu haben. Sie hat inzwischen zu unserer Freude schon manchem Forscher 3-Amino-pyridin geliefert<sup>47)</sup>. Unersetzlich ist die Methode *Maier-Bode* jedenfalls für die Darstellung von 3,5-Diamino-pyridin. Diese Verbindung ist in ihren Eigenschaften einstweilen wenig studiert. Interessant ist, daß sie mit diazotierten Aminen wohl in 2-Stellung kuppelt, obwohl die 3- und 5-Stellung, in denen das 2,6-Diamino-pyridin bei den Präparaten der Pyridium- und Neotropinreihe kuppelt, hier durch Aminogruppen besetzt sind. Diese Azofarbstoffe<sup>48)</sup> haben bei guter Verträglichkeit hohe desinfektorische Wirkung.

Im 3-Amino-pyridin treten bei Substitution die Substituenten in 2- und 2,6-Stellung. Diese Regelmäßigkeit hat sich schon aus Versuchen von *Plazek* u. Mitarb.<sup>49)</sup> ergeben, doch genügt die Ausbeuten an den zumeist interessierenden 2,3-Pyridinderivaten nicht für präparative Zwecke. Wie *Binz* u. Verfasser<sup>88)</sup> zeigen konnten, gelangt man zu solchen Derivaten mit Leichtigkeit, wenn man 3-Amino-pyridin mit naszierendem Chlor behandelt. Man erhält in vortrefflicher Ausbeute 2-Chlor-3-amino-pyridin. Darin ist einerseits das Chlor gegen Ammoniak, Amine, Alkoxyl usw. austauschbar, andererseits die Aminogruppe den für aromatische Amine zugänglichen Umsetzungen unterwerfbar (z. B. Überführung in die Oxygruppe oder Cyangruppe). So werden von diesem Produkt aus viele 2,3-substituierte Pyridine zugänglich.

Abschließend kann gesagt werden, daß sowohl beim 3-Amino- als auch beim 3-Oxy-pyridin der erste weitere Substituent in 2-Stellung eintritt.

Es ist also *Binz* gelungen, in den Jahren 1932–1936 jene Reihe von Pyridinderivaten zu erschließen, die bisher schwer zugänglich war. Als erste Auswirkung dieser Arbeiten kann man die Untersuchungen von *Rudy*<sup>60)</sup> ansehen, der, ausgehend vom 2,3-Diamino-pyridin und seinen teilweise erstmalig nach unserer Methode dargestellten 2-Alkylaminoverbindungen, die durch ihre Verwandtschaft mit den Flavinen interessierenden 8-Azaflavine<sup>61)</sup> dargestellt hat. Die neuen Verbindungen stehen den Flavinen in ihren Eigenschaften nahe. Ihre physiologische Prüfung scheint noch nicht abgeschlossen.

Arthur Binz führt seine wissenschaftlichen Arbeiten auch nach seiner Emeritierung mit unermüdlicher Schaffenskraft weiter. Erst vor kurzem ist er aus Amerika zurückgekehrt, wo er auf Einladung der „Biochemical Research Foundation“ ein Jahr in Philadelphia am Franklin Institute of the State Pennsylvania tätig war.

Voller Bewunderung, Dankbarkeit und Verehrung begrüßen wir ihn heute und wünschen ihm noch viele Jahre frohen Schaffens.

v. Schickh.

<sup>84)</sup> Diese Ztschr. 47, 768 [1934].

<sup>85)</sup> Ebenda 46, 85 [1933].

<sup>86)</sup> D. R. P. 541036.

<sup>87)</sup> Franz. Pat. 705113, Chem. Ztrbl. 1931, II, 1352.

<sup>88)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2593 [1936].

<sup>89)</sup> Mh. Chem. 18, 615 [1897].

<sup>40)</sup> Ebenda 10, 372 [1889].

<sup>41)</sup> D. R. P. 586879; Schwz. Pat. 167512; Schwz. Pat. 174873; Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1534 [1936].

<sup>42)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas 51, 382 [1932]; 55, 122 [1936].

<sup>43)</sup> Vgl. Literatur *Den Hertog* u. *Wibaut*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 55, 122 [1936].

<sup>44)</sup> Vgl. *Plazek*, *Marcinkow* u. *Stammer*, Chem. Ztrbl. 1936, I, 1219.

<sup>45)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 315 [1935].

<sup>46)</sup> Käuflich bei Schering A. G. Berlin.

<sup>47)</sup> z. B. *Baumgarten*, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1938 [1936]. *Späth*, ebenda 71, 1279 [1938].

<sup>48)</sup> Ebenda A 70, 135 [1937]; DRP. 617 187, 640 724.

<sup>49)</sup> Ebenda 60, 2045 [1927]; Chem. Ztrbl. 1935, I, 70; 1936, I, 1219; II, 1166.

<sup>50)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1234, 1243, 1323 [1938].

<sup>61)</sup> Solche Verbindungen sind neben anderen Ringschlüssen auch von *Binz* und *v. Schickh* vor längerer Zeit dargestellt worden, aber aus äußeren Gründen bisher nicht veröffentlicht.