

kleinen Mengen im Vakuum unzersetzt destilliert werden kann. Der Siedepunkt liegt unter 13 mm bei 124—125°, und das Destillat erstarrt beim Abkühlen restlos zu einer schneeweißen Krystallmasse, die bei 7—8° schmilzt.

0.1861 g Sbst.: 0.2910 g BaSO₄. — C₉H₁₀S. Ber. S 21.35. Gef. S 21.48.

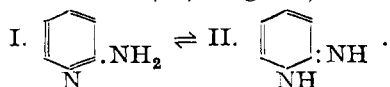
Läßt man das Mercaptan mehrere Tage stehen oder erwärmt es kurze Zeit auf dem Wasserbade oder endlich verwendet man größere Mengen zur Vakuum-Destillation, so läßt sich das Präparat nicht mehr zur Krystallisation bringen und wird dickflüssiger. Versucht man jetzt, es zu fraktionieren, so geht es nicht mehr restlos bei 125° im Vakuum über, sondern die Temperatur fängt bald an, zu steigen, erst auf 140°, dann auf 180°, schließlich über 200°, und es machen sich Zersetzungs-Erscheinungen bemerkbar, die auch bei Anwendung eines Vakuums von 0.1 mm nicht ausbleiben. Die Isolierung der einzelnen Polymerisationsprodukte war uns daher auch hier einstweilen nicht möglich. Man wird kaum fehlgehen mit der Annahme, daß die durch die β:γ-Stellung der Doppelbindung bedingte lockere Bindung der SH-Gruppe im Molekül an diesen Polymerisations-Erscheinungen, die wir an geeigneten Substitutionsprodukten des Allyl- und Cinnamylmercaptans näher aufzuklären hoffen, in erster Linie die Schuld trägt.

200. O. Magidson und G. Menschikoff: Über quaternäre Pyridin-Basen.

[Aus d. Synthet. Abteil. d. Staatl. chemo-pharmazeut. Forschungs-Instituts in Moskau.]
(Eingegangen am 17. April 1926.)

Bekanntlich werden die giftigen Eigenschaften des Curares durch zwei Basen bedingt: das tertiäre Curin und das quaternäre Curarin. Curin kann durch Methylierung leicht in das 226-mal giftigere Curarin übergeführt werden¹⁾. Diese Fähigkeit ist auch den Pyridin-Verbindungen eigen; bei der Überführung in quaternäre Ammoniumverbindungen gewinnen sie curare-ähnliche, lähmende Eigenschaften. Santessen²⁾ fand bei den Chlormethylaten von Pyridin, Chinolin, *i*-Chinolin und Methyl-thallin am Frosch Wirkungen, die sich wie 1 : 2.5 : 3.75 : 25 verhalten.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über vergleichende Studien der Alkylhaloide des Pyridins und des α-Amino-pyridins. Während die Anlagerung von Alkylhaloiden an Pyridin in normaler Weise verläuft, ist die Bildung der quaternären Basen des α-Amino- und des α,α'-Diaminopyridins normalerweise nicht zu erreichen, weil α-Amino-pyridin (I.) dabei in seiner tautomerer Iminoform (II.) reagiert³⁾:



Nur mit [Di-*i*-amyl-α-amino]-pyridin haben wir ohne Schwierigkeiten quaternäre Basen erhalten, die sich aber als sehr unbeständig erwiesen und sich in kurzer Zeit unter Abspaltung von Alkohol veränderten.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung lassen wir jedem der untersuchten Präparate kurz folgen.

¹⁾ Ar. 235, 660 [1897]. ²⁾ A. Pth. 35, 23 [1895].

³⁾ A. Tschitschibabin, R. Konowaloff, A. Konowalowa, Ж. 53, 133—212 [1921]; B. 57, 1168 [1924].

Beschreibung der Versuche.

Jodäthylat des Pyridins: Es wurden 5 g Pyridin und 15 g Äthyljodid gemischt. Die Reaktion beginnt erst beim Erwärmen, verläuft aber dann recht energisch unter Bildung von zwei Schichten; die untere, die das Reaktionsprodukt enthält, nimmt ständig zu, bis sie das ganze Flüssigkeitsvolumen bildet. Beim Erkalten erstarrt das Jodäthylat des Pyridins krystallinisch. Es ist außerordentlich hygroskopisch und zerfließt rasch an der Luft. Durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol erhält man schöne Nadeln.

Jodallylat des Pyridins: Die Reaktion des Pyridins mit Allyljodid verläuft relativ stürmisch, ähnlich der Reaktion mit Jodmethyl. Die Umsetzung von 3 g Pyridin mit 8 g Allyljodid ist in 4 Min. vollendet. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol nochmals in Alkohol gelöst und mit Äther ausgefällt: Weiße Nadeln, die bei 102.5 bis 104.5° schmelzen und sich am Lichte langsam gelb färben. Sie sind leicht in Alkohol, noch leichter in Wasser löslich, unlöslich dagegen in Äther und Benzol. Ausbeute 6.5 g.

0.2104 g Sbst.: 10.92 ccm N (16°, 748 mm). — $C_8H_{10}NJ$ (247.0). Ber. N 5.7. Gef. N 5.9.

Chlorbenzylat des Pyridins, $C_5H_5N(CH_2.C_6H_5).Cl$: 5 g Pyridin und 8 g Benzylchlorid wurden am Rücklaufkühler im Ölbad bis auf 120° erwärmt. Die Reaktion ist in 15 Min. beendet. Das Reaktionsprodukt, ein braunes Öl, erstarrt beim Trocknen im Vakuum krystallinisch. Die Versuche, die Substanz aus wasserfreiem Alkohol umzukrystallisieren, scheiterten. Beim Verdampfen des Alkohols im Vakuum blieb sie krystallinisch zurück.

Wird zu einer Lösung des Pyridin-Chlorbenzylats eine alkoholische, gesättigte Pikrinsäure-Lösung zugesetzt, so fällt das Pikrat krystallinisch aus und bildet nach dem Krystallisieren aus Alkohol strohgelbe Nadeln. Schmp. 118°.

0.0959 g Sbst.: 11.3 ccm N (10°, 766 mm).

$C_{18}H_{14}O_7N_4$ (398.1). Ber. N 14.07. Gef. N 14.16.

Jod-*n*-propylat des Pyridins, $C_5H_5N.C_3H_7J$: 5 g Pyridin und 12 g *n*-Propyljodid wurden in einem Kolben mit Rücklaufkühler vermischt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade erfolgt Schichtenbildung, die durch Wachsen der unteren Schicht zuletzt wieder verschwindet. In 1 Stde. ist die Reaktion vollendet. Das Produkt, ein schweres zähes Öl, konnte nur nach längerem Erwärmen auf dem Wasserbade zur Krystallisation gebracht werden. Die erhaltenen Krystalle sind äußerst hygroskopisch.

Das Jod-*i*-amylat des Pyridins wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbade von 10 g Pyridin und 25 g *i*-Amyljodid dargestellt. Das entstandene Öl erstarrte allmählich krystallinisch. Das sehr hygroskopische Pyridin-Jod-*i*-amylat ist leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther und Benzol.

Es schien nun von Wichtigkeit, im Zusammenhang mit den physiologischen Wirkungen auch die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Haloidalkylate des Pyridins zu studieren, insbesondere die elektrolitische Dissoziation. Da der Übergang in den Zustand einer quaternären Base einerseits mit der Fähigkeit, in wäßriger Flüssigkeit Ionen zu geben, verbunden ist, andererseits aber eine Erhöhung der physiologischen Wirkung hervorruft, ließ sich vermuten, daß zwischen den Konstanten der

Dissoziation und der physiologischen Wirkung ein direkter Zusammenhang sich nachweisen lassen werde⁴⁾.

Tabelle I.

Substanz	Konz. in g-Mol. pro Liter	Spez. elektr. Leitfähigkeit bei 20°	Mol. Leitfähigkeit	M _∞	K
Jodmethylat	0.601 0.00939	0.074 0.0018	172 278	282.4	5.7
Chlorbenzylat	0.619 0.00967	0.045 0.00147	74 152	157.5	2.58
Jod-n-propylat	0.674 0.00263	0.0614 0.0005	91 217	219.8	2.0
Jodallylat	0.630 0.00984	0.065 0.0021	103 221	246.1	1.9
Jod-i-amylat	1.329 0.0103	0.070 0.00192	84 261	275.2	1.8

Tabelle II.

Substanz	Dosis	Zeit	Wirkung
Jodmethylat	0.01	30 Min.	Lähmung
Chlorbenzylat	0.003	30 Min.	Parese
	0.003	1 Stde.	Lähmung
	0.005	30 Min.	„
Jod-n-propylat	0.01	30 Min.	Parese
	0.02	30 „	Lähmung
Jodallylat	0.02	30 Min.	Parese
	0.05	30 Min.	Lähmung
Jod-i-amylat	0.01	30 Min.	Lähmung
Jodäthylat	0.05	30 Min.	Lähmung

Zur Bestimmung der Dissoziations-Konstanten der Pyridinbasen haben wir die Messung der elektrischen Leitfähigkeit der wäßrigen Lösungen benutzt. Die für diese Berechnung notwendige Größe der Leitfähigkeit bei unendlich großer Verdünnung M_∞ kann nicht unmittelbar bestimmt werden, weil die restlose Dissoziation nur bei so großen Verdünnungen eintritt, daß eine direkte Messung der elektrischen Leitfähigkeit unmöglich ist. Deshalb wurde von S. W. Gorbatscheff, der diese Bestimmungen ausführte, folgende Methode angewandt: Man bezeichne die molekulare Leitfähigkeit des gegebenen Elektrolyts bei den Konzentrationen C₁ und C₂ mit M₁ und M₂. In dem Fall, daß der betreffende Elektrolyt dem Verdünnungs-Gesetz von Ostwald unterworfen ist, gilt folgende Formel:

$$K = \frac{M_1 C_1}{M_\infty^2 - M_\infty M_1} = \frac{M_2^2 C_2}{M_\infty^2 - M_\infty M_2},$$

woraus wir folgenden Ausdruck für die elektrische Leitfähigkeit bei unendlich großen Verdünnungen erhalten:

⁴⁾ Isaac Bencowitz und R. R. Randshan, Am. Soc. 47, 1904 [1925].

$$M_{\infty} = \frac{M_1 M_2 (M_1 C_1 - M_2 C_2)}{M_1^2 C_1 - M_2^2 C_2}.$$

Das gibt uns die Möglichkeit, den Wert der Dissoziations-Konstante des Elektrolyts zu berechnen, indem wir seine molekulare Leitfähigkeit bei zwei verschiedenen Konzentrationen bestimmen. Eingehendere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die Pyridinbasen dem Ostwaldschen Verdünnungs-Gesetz nicht ohne Abweichungen entsprechen, weshalb die berechneten Werte nur als angenäherte aufzufassen sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

Die biologische Prüfung der curare-ähnlichen Präparate wurde an Fröschen, *Rana temporaria*, von Dr. K. Ssargin in der Abteilung für exper. Pharmakologie und Pathologie des Instituts ausgeführt. Zu Versuchszwecken wurden Frösche von demselben Fang genommen, die sich unter gleichen Bedingungen befanden, mit einem mittleren Gewicht von 30 g; Männchen wurden vorgezogen. Die Frösche bilden das geeignetste Versuchstier für die Prüfung der curare-ähnlichen Wirkungen, weil die Lähmung der Atmungs-Muskulatur, dank der Haut-Atmung, nicht zum Tode führt (die Herz-Muskulatur wird durch curare-ähnliche Stoffe nicht angegriffen). Die Versuchstechnik war einfach: Eine bestimmte Dosis des betreffenden Präparates wurde dem Frosch in den Lymphsack eingespritzt, worauf er unter einer Glasglocke beobachtet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengestellt. In der ersten Rubrik steht der Name des Präparates, in der zweiten die Menge des subcutan in 1-proz. Lösung eingeführten Präparates, in der dritten die Zeit, in der die in der vierten Rubrik bezeichnete Wirkung eintritt. Die Dosen sind als minimale zu verstehen.

Es sind also, um eine Lähmung hervorzurufen, verhältnismäßig hohe Dosen notwendig, während die Lähmung erzeugende Dosis für Curare 0.0001 bis 0.0002 g ist. Am stärksten wirkt das Chlorbenzylat, aber auch dieses ist 25-mal schwächer als Curare. Relativ stark ist die Wirkung des Jodmethylates und Jod-*i*-amylates (100-mal schwächer als Curare). Am schwächsten wirken Jodäthylat und Jodallylat (500-mal schwächer). Die Mittelstellung nimmt das Jod-*n*-propylat (250-mal schwächer) ein. Ein direkter Zusammenhang mit der elektrolytischen Dissoziation tritt nicht klar genug zutage. Wenn wir aber die quaternären Basen nach den abnehmenden Dissoziations-Konstanten einreihen, so bilden auch hier die am stärksten wirkenden, Jodmethylat und Chlorbenzylat, die ersten Glieder der Kette.

Zur *i*-Amylierung des Amino- α -pyridins haben wir die Alkylierungs-Methode angewandt, die von Tschitschibabin und Seide⁵⁾ in die Chemie des Pyridins eingeführt wurde und auf der Umsetzung des Alkylhaloids mit der Natriumverbindung des Amino- α -pyridins beruht.

10 g Pyridin, 10 g Natriumamid und 40 g trocknes Toluol wurden in einem Kolben mit Rücklaufkühler im Ölbad bei allmählicher Steigerung der Temperatur von 125° auf 150° 6 Stdn. erhitzt. Dann wurde der Kolben aus dem Bad herausgenommen und das *i*-Amyljodid (insgesamt 58 g) nach und nach in kleinen Anteilen zugesetzt. Nach jedem Zusatz erfolgte eine energische Reaktion. Nachdem die letzte Portion zugesetzt und die sichtbare Reaktion beendet war, wurde noch 2 Stdn. bei 150° im Ölbad erhitzt. Dann wurde der Inhalt unter Kühlung durch Wasser zerlegt, mit Salzsäure stark angesäuert und das Toluol, sowie nicht in Reaktion getretenes *i*-Amyljodid mit Wasserdampf entfernt. Die zurückbleibende Lösung wurde von einem teer-artigen Produkt abgossen, mit Ätzkali stark alkalisch gemacht, die sich abscheidende Base mit Äther extrahiert und dieser mit Pottasche ge-

⁵⁾ ZK. 46, 123 [1914].

trocknet. Der Äther hinterläßt 4 g der Base. Der teer-artige Kolben-Rückstand wurde in Alkohol gelöst und mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das ausgefallene Pikrat konnte trotz 5-maliger Umkrystallisation aus Alkohol, unter Verwendung von Tierkohle, nicht rein erhalten werden. Deshalb wurde das Salz wieder zersetzt, das ausgeschiedene Basengemisch obigen 4 g hinzugefügt und alles im Vakuum destilliert, wobei die Gesamtmenge bei 16 mm zwischen 157° und 162° fast vollständig überging. Das Produkt (11 g) wurde von neuem in das Pikrat übergeführt, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol jedoch noch immer einen unscharfen Schmelzpunkt (zwischen 111—132°) aufwies. Durch fraktionierte Krystallisation ist es uns aber schließlich gelungen, das Gemisch zu trennen und reine Basen zu erhalten. Die Krystalle der einen Fraktion, feine, platte Nadeln, schmelzen bei 145.5 bis 146.5°, die der anderen Fraktion, kleine, drusenartig verwachsene Prismen, bei 131—132°.

Pikrat vom Schmp. 145.5—146.5°: 0.2534 g Stbst.: 40.92 ccm N (16°, 738 mm).
 $C_{10}H_{16}N_2$, $C_6H_2(NO_2)_3(OH)$ (393.2). Ber. N 17.81. Gef. N 18.18.

Pikrat vom Schmp. 131—132°: 0.1468 g Stbst.: 20.2 ccm N (20°, 742 mm).
 $C_{15}H_{26}N_2$, $C_6H_2(NO_2)_3(OH)$ (463.2). Ber. N 15.12. Gef. N 15.23.

Ersteres ist demnach das Pikrat des Mono-*i*-amyl- α -aminopyridins, letzteres (Schmp. 131—132°) das des Di-*i*-amyl- α -aminopyridins; von ersterem wurden nur 1 g, von letzterem dagegen 19 g erhalten. Bei einem anderen Versuch, bei welchem das *i*-Amyljodid zum abgekühlten Gemisch zugesetzt wurde, war das Verhältnis di : mono umgekehrt, und zwar 1 : 3.

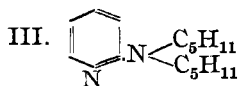
17 g des Di-*i*-amyl- α -aminopyridin-Pikrates wurden durch verd. Natronlauge zersetzt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und dieser mit Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther-Rückstand destillierte vollständig unter 20 mm Druck bei 168—169°. Ausbeute 7 g.

0.1923 g Stbst.: 21.0 ccm N (24°, 751 mm).

$C_{15}H_{26}N_2$ (234.2). Ber. N 11.97. Gef. N 12.0.

$d_{20}^{20} = 0.9141$; $n_D^{20} = 1.5058$; Mol.-Refr. M. R.²⁰ = 99.

Di-*i*-amyl- α -aminopyridin verändert sich nicht an der Luft und destilliert auch bei gewöhnlichem Druck ohne Zersetzung. Da durch Einwirkung starker Alkalien keine Veränderung nachzuweisen ist, dürfte der Verbindung die Formel III zukommen.



Zur Darstellung des Chloroplatinats wurde die konz. Lösung der Base in 10-proz. Salzsäure mit Platinchlorid-Lösung versetzt; es fallen kleine, nadelförmige, orangefarbige Krystalle aus. Nach dem Umkrystallisieren aus viel, mit Salzsäure angesäuertem, kochendem Wasser schmilzt das Chloroplatinat bei 185° unter starker Zersetzung.

0.2084 g Stbst.: 0.0460 g Pt.

$(C_{15}H_{26}N_2)_2$, H_2PtCl_6 (878.4). Ber. Pt 22.21. Gef. Pt 22.08.

Einwirkung von Methyljodid auf Di-*i*-amyl- α -aminopyridin.

2 g Base und 8 g Methyljodid wurden in einem zugeschmolzenen Glasrohr 3 Stdn. im Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten war der Inhalt des Röhrchens erstarrt. Der Überschuß des Methyljodids wurde im Vakuum entfernt, und der feste Rückstand in Alkohol aufgenommen, in welchem er sehr leicht löslich ist, während Wasser weniger und Äther kaum löst. Die alkohol. Lösung wurde mit Äther versetzt, wobei die Substanz in weißen Blättchen mit seiden-

artigem Glanz, Schmp. 157—158°, auskrystallisiert. Ausbeute 2.8 g = 87% der Theorie.

0.2106 g Sbst.: 5.5 ccm n_{10} -Silbernitrat. — 0.1814 g Sbst.: 12.8 ccm N (27°, 746 mm). $C_{15}H_{26}N_2$, CH_3J (376.1). Ber. J 33.8, N 7.45. Gef. J 33.2, N 7.6.

Die Anlagerung des Methyljodids an das Di-*i*-amyl- α -aminopyridin verläuft also vollkommen normal.

Einwirkung von *i*-Amyljodid auf Di-*i*-amyl- α -aminopyridin.

1.3 g des Amins wurden mit 4 g *i*-Amyljodid im Ölbad 5 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen war der Inhalt zu nadelförmigen Krystallen erstarrt, die abgesaugt und mit Äther sorgfältig gewaschen wurden. Dieses Verfahren liefert bereits ein annähernd reines Produkt, das bei 131—132.5° schmilzt und sich in Alkohol sehr leicht löst. In Wasser löst es sich trübe; das quaternäre Jodid zerfällt dabei anscheinend in seine Komponenten. Es wurden 2 g erhalten = 86% der Theorie.

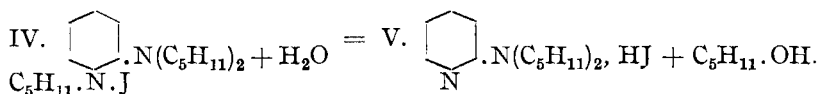
0.2031 g Sbst. verbrauchten 48.3 ccm n_{100} -Silbernitrat-Lösung. $C_{20}H_{37}N_2J$ (432.2). Ber. J 29.39. Gef. J 30.18.

Das Jod-*i*-amylat des Di-*i*-amyl- α -aminopyridins (IV.) ist insofern interessant, als es nicht nur in wäßrigen Lösungen wenigstens teilweise hydrolysiert, sondern auch beim Aufbewahren stark verändert wird. Die Krystalle lösen sich nach drei Monaten nur schwer in Wasser. Die Lösung wird beim Erwärmen nicht getrübt, sondern im Gegenteil klarer, und beim Kochen der Lösung ist der Geruch nach *i*-Amylalkohol wahrzunehmen.

Die Analyse eines 3 Monate alten Präparates ergab:

0.2182 g Sbst.: 0.1410 g AgJ. — 0.3065 g Sbst.: 21.78 ccm N (18°, 750 mm). $C_{15}H_{27}N_2J$ (362.1). Ber. N 7.74, J 35.08. Gef. N 8.07, J 34.92.

Danach ist es wahrscheinlich, daß eine Abspaltung von *i*-Amylalkohol eintritt und sich das Jodhydrat des Di-*i*-amyl- α -aminopyridins (V.) bildet.



Derselbe Prozeß erfolgt auch beim Jodmethylat, aber in weit geringerem Grade.

Die Analyse eines 3 Monate alten Präparates ergab:

0.2305 g Sbst.: 0.1470 g AgJ. — 0.2880 g Sbst.: 20.40 ccm N (16°, 738 mm). $C_{15}H_{27}N_2J$ (362.1). Ber. N 7.74, J 35.08. Gef. N 7.97, J 34.47. $C_{16}H_{29}N_2J$ (376.1). Ber. N 7.45, J 33.78.

Es ist also anzunehmen, daß während beim Jod-*i*-amylat der Übergang in das Jodhydrat zu 100% stattgefunden hat, beim Jodmethylat nur ungefähr 50% verändert worden sind.

Wir haben nur mit dem Jodmethylat des Di-*i*-amyl- α -aminopyridins eine biologische Prüfung ausgeführt, da das Jod-*i*-amylat infolge der Hydrolyse dazu untauglich erschien. Dr. Ssargin von unserem Institut fand als minimale Dosis des Jodmethylats, die bei subcutaner Applikation in 25 Min. Lähmung hervorruft, 0.02 g, was der Wirksamkeit der mittleren Jodalkylate des Pyridins entspricht.

α -Acetamino-pyridin.Einwirkung von Methyljodid auf α -Acetamino-pyridin.

5 g α -Acetamino-pyridin (VI.) und 10 g Methyljodid wurden, in einem Glasröhrchen eingeschmolzen, 2 Stdn. im Wasserbade erhitzt. Nach 3-maligem Umkrystallisieren des festen Reaktionsproduktes aus Alkohol wurden große, rosa-gelbliche Krystalle erhalten, die bei 170–171° schmolzen; Ausbeute 5.5 g. Sie lösen sich leicht in Alkohol, sehr leicht in Wasser, sind aber in Äther und Benzol unlöslich.

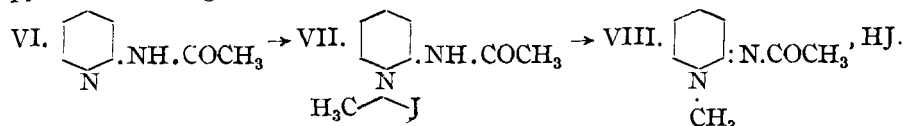
0.2528 g Sbst.: 23.05 ccm N (16°, 746 mm).

$C_8H_{11}N_2OJ$ (278.0). Ber. N 10.1. Gef. N 10.4.

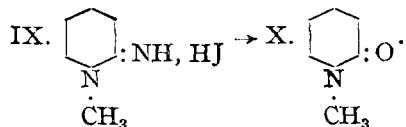
Die erhaltene Substanz ist aber keine quaternäre Verbindung, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

Abspaltung der Acetylgruppe: 1 g der eben beschriebenen Verbindung wurde 2 Stdn. mit 10 ccm 20-proz. Salzsäure gekocht. Die Salzsäure wurde auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand in Alkohol, der sehr leicht löst, aufgenommen und die alkohol. Lösung stark mit Äther verdünnt, worauf sehr kleine, weiße, hygroskopische Blättchen ausfielen. Schmp. 148°. Dieser Schmelzpunkt entspricht dem des N^1 -Methyl- α -pyridonimid-Hydrojodids (siehe unten).

Wir stellen uns daher die Wirkung des Methyljodids auf α -Acetamino-pyridin nach folgendem Schema vor:



Beim Kochen mit Salzsäure wird die Acetylgruppe abgespalten, und es bildet sich das Jodhydrat des N^1 -Methyl- α -pyridonimid (IX.), was durch den leichten Übergang desselben in N^1 -Methyl- α -pyridon (X.) bestätigt wurde:

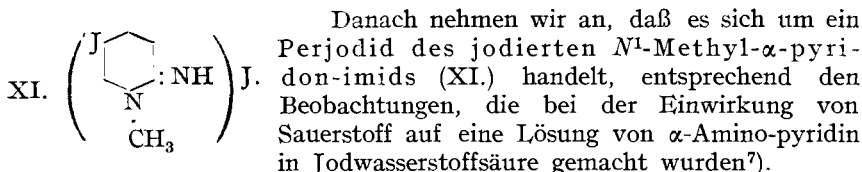


Bei 2-stdg. Kochen des Jodhydrates mit 30-proz. Kalilauge wurde Ammoniak abgespalten. Die alkalische Flüssigkeit wurde mehrfach mit heißem Benzol ausgeschüttelt; der Auszug hinterließ nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat ein Öl, das mit Sublimat-Lösung nadelförmige, weiße Krystalle bildete. Dieselben zeigten nach dem Umkrystallisieren aus Wasser den für die Quecksilberchlorid-Verbindung des N^1 -Methyl- α -pyridons richtigen Schmp. 127°⁶⁾.

Die Abspaltung der Acetylgruppe konnte auch durch 2 $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen mit der 6-fachen Menge 30-proz. Jodwasserstoffsäure erzielt werden. Aus der Reaktionsmischung fallen über Nacht braune, flache Nadeln aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden. Die Krystalle sind in keinem der gewöhnlichen Lösungsmittel in merklicher Menge löslich. Schmp. 144–146°.

0.2195 g Sbst.: 0.2947 g AgJ. — $C_8H_7N_2J_2$ (360.8). Ber. J 70.4. Gef. J 72.6.

⁶⁾ v. Pechmann und Baltzer, B. 24, 3149 [1891].



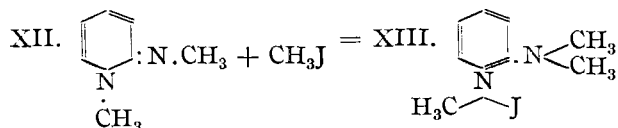
Die Mutterlauge vom Perjodid wurde im Vakuum eingetrocknet, der Rückstand in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Es entstanden kleine, sehr hygroskopische Prismen, die bei 148–149° schmelzen und leicht in Alkohol, noch leichter in Wasser löslich, in Äther und Benzol aber unlöslich sind.

0.2050 g Sbst.: 21.6 ccm N (16°, 754 mm).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{J}$ (236.0). Ber. N 11.9. Gef. N 12.1.

Nach allen ihren Eigenschaften ist die Verbindung das Jodhydrat des *N*¹-Methyl- α -pyridon-imids (IX.), das Tschitschibabin⁸⁾ bei der Einwirkung von Methyljodid auf α -Amino-pyridin erhalten hat. In der Tat gab ein Gemisch beider Substanzen keine Schmelzpunkts-Depression.

Wir versuchten nun, durch Einwirkung von Methyljodid auf das *N*¹-Methyl- α -pyridon-methylimid (XII.) zu dem biologisch interessanten Jodmethylat des α -Dimethylamino-pyridins (XIII.) zu gelangen:



4 g des nach Tschitschibabin hergestellten Methyl-pyridon-methylimids wurden am Rückflußkühler mit 6 g Methyljodid übergossen. Es erfolgt eine stürmische Reaktion, nach deren Abklingen der Inhalt des Kolbens erstarrt. Das Produkt ist äußerst hygroskopisch und läßt sich nicht umkrystallisieren. Das Pikrat bildet nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol flache, strohgelbe Nadeln. Schmp. 158°.

Dr. Ssargin fand bei der biologischen Prüfung der lähmenden Wirkung, daß dem Jodhydrat des *N*¹-Methyl- α -pyridon-acetylimids nur eine schwache Wirkung zukommt: 0.1 g riefen nach 45 Min. nur Parese und erst nach 2½ Stdn. Lähmung hervor. Bedeutend stärker ist die Wirkung des Jodhydrats des *N*¹-Methyl- α -pyridon-imids: 0.02 g erzeugten schon nach 30 Min. Lähmung, was die Regel bestätigt, nach der die Acetylgruppe die physiologische Wirkung abschwächt. Noch wirksamer ist das Jodmethylat des *N*¹-Methyl- α -pyridon-methylimids: 0.005 g erzeugen nach 30 Min. Parese, und nach 0.01 g tritt bereits in 30 Min. Lähmung ein. Die biologische Wirksamkeit der letzteren Verbindung spricht auch für ihren quaternären Charakter.

α, α' -Diamino-pyridin.

Die Acetylierung des α, α' -Diamino-pyridins wurde durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid nach der Methode von Tschitschibabin und Seide ausgeführt.

Methylierung des α, α' -Bis-[acetyl-amino]-pyridins (XIV.): Als 3.9 g Diacetylverbindung und 6.5 g Methyljodid in einem zugeschmolzenen

⁷⁾ B. 58, 113 [1925].

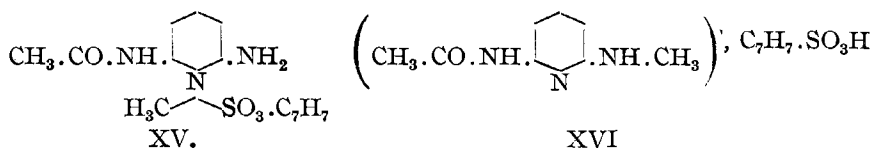
⁸⁾ Ж. 53, 203 [1921].

Glasröhrchen 6 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt wurden, trat — wohl unter dem Einfluß der zweiten Acetaminogruppe — keine Reaktion ein. Bei Anwendung des Toluol-*p*-sulfonsäure-methylesters ist es jedoch gelungen, eine Einwirkung auf das Bis-[acetyl-amino]-pyridin zu erreichen. 6 g des Bis-[acetyl-amino]-pyridins und 15 g Toluol-*p*-sulfonsäure-methylester wurden auf dem Wasserbade erwärmt. Zu Beginn erfolgte Lösung, nach 1 Stde. aber erstarrte der Kolbeninhalt. Aus der heiß bereiteten Lösung in Alkohol krystallisieren beim Erkalten kleine, weiße Nadeln, die bei 225—228° schmelzen. Die alkohol. Lösung roch kräftig nach Essigester. Die Verbindung löst sich leicht in Wasser, weniger gut in Alkohol.

0.2338 g Sbst.: 0.1646 g BaSO₄. — 0.1742 g Sbst.: 0.1200 g BaSO₄.

C₅H₃N(NH₂)(NH.CO.CH₃)(CH₃)(C₇H₇.SO₃) (337.2). Ber. S 9.52. Gef. S 9.64, 9.47.

Bei der Einwirkung des Toluol-*p*-sulfonsäure-methylesters ist also eine Acetylgruppe abgespalten worden. Für die erhaltene Verbindung sind die Formeln XV und XVI möglich. Letztere könnte die Tatsache erklären, daß ohne



Abspaltung der Acetylgruppe die Reaktion weder mit CH₃J, noch mit dem Sulfonsäure-ester vor sich geht. Die beiden Strukturen setzen ein Mitreagieren von Wasser oder einer hydroxyl-haltigen Verbindung voraus. Deshalb wurde ein Versuch unter Ausschluß jeglicher Feuchtigkeit angestellt.

1 g sorgfältig getrocknetes Bis-[acetyl-amino]-pyridin wurde in einem Reagensglas mit einem Überschuß von absolut trockenem Toluol-*p*-sulfonsäure-methylester 8 Stdn. im Wasserbade erhitzt, wobei ein Chlorcalcium-Rohr aufgesetzt war. Nach dem Erkalten wurde der Überschuß des Esters mit Äther entfernt; hierbei blieb ein weißer Niederschlag zurück. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser wurde gemäß dem Schmelzpunkt und allen anderen Eigenschaften unverändertes Bis-[acetyl-amino]-pyridin, in einer Menge von 0.8 g zurückerhalten. Irgendwelche Einwirkungsprodukte waren ferner weder in der ätherischen, noch in der wäßrigen Lösung festzustellen. Unter Ausschluß hydroxyl-haltiger Lösungsmittel bleibt also die Reaktion aus.

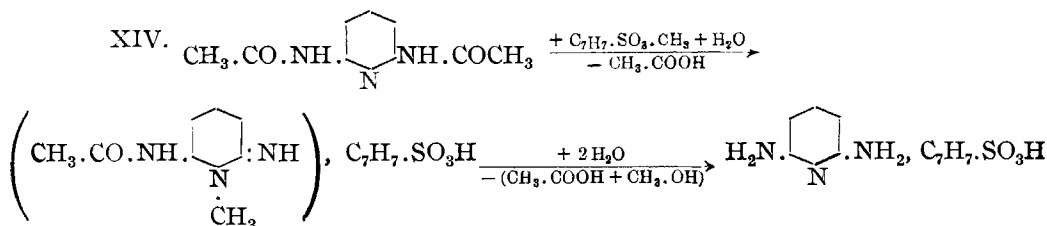
Anders aber wenn Alkohol als Verdünnungsmittel verwandt wird: Als 7 g Bis-[acetyl-amino]-pyridin und 8 g Toluol-*p*-sulfonsäure-methylester mit 4 ccm Alkohol 3 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht wurden, entstanden 8 g = 66% d. Th. der oben beschriebenen Verbindung C₁₅H₁₉O₄N₃S vom Schmp. 225—228°. Bereits während des Erhitzens schieden sich aus der anfangs klaren Lösung Nadeln aus, gleichzeitig machte sich Geruch nach Essigester bemerkbar. Aus dem alkohol. Filtrat krystallisierten nach Zufügen von Wasser im Verlauf einiger Tage große, farblose, rhombische Täfelchen (3 g) aus. Diese lösen sich bedeutend schlechter in kaltem Wasser, leicht aber auf Zusatz von Alkalien. Nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser schmelzen sie bei 183°. Ein Versuch zeigte, daß diese Substanz aus der Verbindung vom Schmp. 225—228° durch Abspaltung von Essigsäure gebildet wird.

0.1935 g Sbst.: 0.1607 g BaSO₄. — 0.1519 g Sbst.: 20.3 ccm N (15°, 743 mm).

C₁₃H₁₇O₃N₃S (295.2). Ber. N 14.2, S 10.8.

C₁₂H₁₆O₃N₃S (281.2). Ber. N 14.9, S 11.4. Gef. N 15.2, S 11.4.

Aus der Analyse ist ersichtlich, daß der Unterschied zwischen den Substanzen mit den Schmp. 183° und 225° nicht nur in der Abspaltung der Acetylgruppen, sondern auch im Fehlen einer Methylgruppe besteht. Wir vermuteten, daß gemäß der Strukturformel XV die Methylgruppe unter Übergang des Stickstoffs aus dem fünfwertigen in den dreiwertigen Zustand leicht abgespalten werden kann. Falls das richtig wäre, müßte die Verbindung vom Schmp. 183° das toluol-*p*-sulfonsaure Salz des α, α' -Diamino-pyridins sein. Beim genauen Neutralisieren einer warmen Lösung von 1 g des Diamins mit Toluol-*p*-sulfonsäure bilden sich in der Tat sogleich die charakteristischen Blättchen der Verbindung, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser ebenfalls bei 183° schmelzen und mit einem auf dem anderen Wege dargestellten Präparat keine Schmelzpunkts-Depression geben. Der gesamte Reaktionsverlauf ist aus folgenden Formeln zu ersehen:



In der Unfähigkeit des Bis-[acetyl-amino]-pyridins zur Bildung einer quaternären Verbindung haben wir wahrscheinlich dieselbe Wirkung der sterischen Behinderung, die z. B. die Esterifizierung der 2.6-Dibrom-benzoesäure nicht zuläßt⁹⁾. Vielleicht ist es aber richtiger, den Vorgang nicht vom geometrischen, sondern vom energetischen Standpunkt aus zu betrachten. Eine analoge Erscheinung haben wir bereits bei dem oben beschriebenen Jod-*i*-amylat des Di-*i*-amyl- α -aminopyridins gesehen.

Die von Dr. Ssargin ausgeführte biologische Prüfung des ersten Einwirkungsproduktes des Toluol-*p*-sulfonsäure-methylesters auf das Bis-[acetyl-amino]-pyridin vom Schmp. 225—228° hat ergeben, daß 0.1 g erforderlich waren, um nach 45 Min. eine Parese hervorzurufen, was vollkommen der Wirkung des Produktes der Einwirkung von Methyljodid auf α -Acetamino-pyridin entspricht, dem wir die Pyridon-imid-Struktur zugeschrieben haben. Die vorhandene Toluol-*p*-sulfonsäure vermag nach einem Versuch mit toluol-*p*-sulfonsaurem Natrium keine besondere Änderung zu bewirken: 0.1 g rief nach 1 Stde. Parese hervor. Wir ersehen jedenfalls, daß im Einklang mit chemischen Erwägungen gemäß der physiologischen Prüfung dem Additionsprodukt von Toluol-*p*-sulfonsäure-methylester an α -Acetamino-pyridin die charakteristischen Eigenschaften einer quaternären Base völlig fehlen.

Zum Schlusse ist es uns eine angenehme Pflicht, Hrn. Prof. Steppuhn für die Anregung zu dieser Arbeit und die Leitung der pharmakologischen Prüfungen auch an dieser Stelle unseren Dank auszusprechen.

Moskau, den 1. Februar 1924.

⁹⁾ Viktor Meyer, Ph. Ch. 21, 149 [1896].