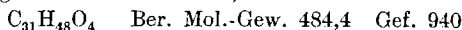


wurden 30,5 mg Säure enthalten, entsprechend 34 mg verseiftem Keto-acetyl-oleanol-säure-methylester.

e) Keto-oleanolsäure-methylester.

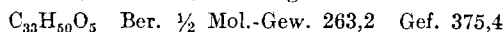
17,45 mg Subst. wurden mit 1,5 cm³ 1,0-n. alkohol. Kalilauge gekocht, wobei 0,186 cm³ 0,1-n. Lauge verbraucht wurden¹⁾.



Es wurden also ungefähr 50% der Substanz verseift. Aufarbeitung dieses Ansatzes nach der unter b beschriebenen Methode lieferte in genau je 50-proz. Ausbeute neutrales und saures Produkt.

f) Iso-keto-acetyl-oleanolsäure-methylester. Die oben beschriebene Substanz vom Smp. 206—207° wurde für diesen Versuch verwendet.

21,81 mg Subst. wurden 22 Stunden mit 3 cm³ 0,5-n. alkohol. Kalilauge gekocht; der Alkaliverbrauch war 0,581 cm³ 0,1-n. Lauge.



Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn.
Hochschule Zürich.

195. 2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure-amid und einige Abkömmlinge

von C. Naegeli, W. Kündig und H. Brandenburger.

(2. XI. 38.)

Die grosse Bedeutung, welche die Verbindungen des Typus I²⁾ in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen erlangt haben³⁾,



die Ergebnisse ferner der Untersuchungen von A. Binz und C. Rätz⁴⁾ über die aussergewöhnliche Verträglichkeit einiger Pyridin-arsensäuren, haben uns veranlasst, in jenen Verbindungen des Typus I den Benzolring durch den Pyridinring zu ersetzen, also Verbindungen des Typus II aufzubauen. Wir berichten an dieser Stelle über das Analogon des Sulfanilamids, das 2-Amino-pyridin-5-sulfonamid und

¹⁾ Vgl. Fussnote ²⁾, S. 1745.

²⁾ Hierzu gehören: a) 4-Amino-thiophenol und seine Oxydationsprodukte (Disulfid, Sulfinsäure, Sulfonsäure), darunter als wichtigstes das Sulfanilamid (Prontosil album) und seine Abkömmlinge; b) 4-Nitro- bzw. 4-Amino-thiophenol-äther und deren Oxydationsprodukte; c) 4,4'-Dinitro- bzw. 4,4'-Diamino-diphenylsulfid und deren Oxydationsprodukte, darunter als wichtigstes das 4,4'-Diacetyl-diamino-diphenylsulfon (Rodilon).

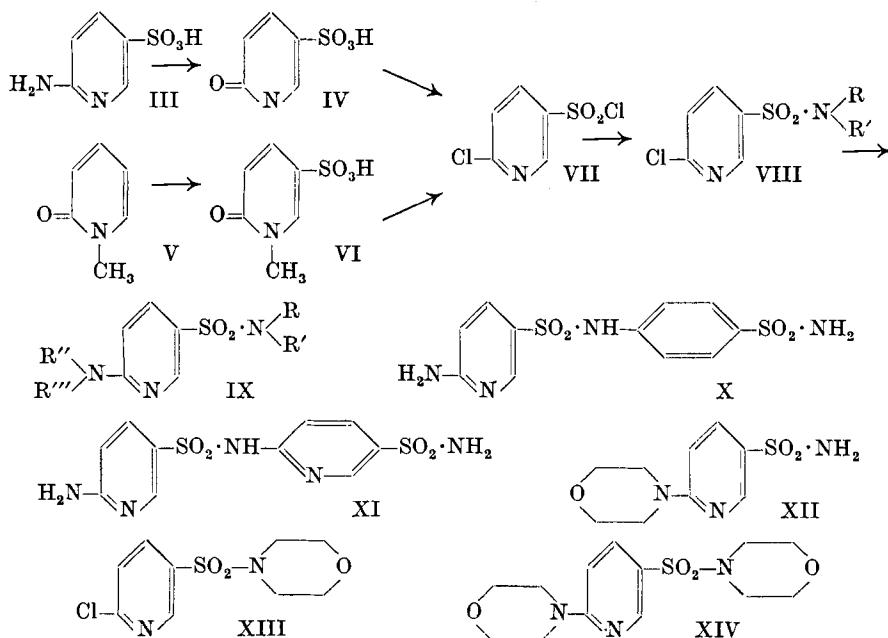
³⁾ Erste Veröffentlichung über das Prontosil: G. Domagk, Deut. med. Wochschr. **61**, 250 (1935); vgl. ferner die Zusammenfassungen durch F. Mietzsch, B. **71** [A], 15 (1938), durch J. und J. Tréfouël, F. Nitti und D. Bovet, Ann. Inst. Pasteur **58**, 30 (1937) und durch E. Fourneau und Mitarbeiter, Ann. Médico-Chirurgicales **3**, 59—117 (1933).

⁴⁾ Zusammenfassende Arbeit: Z. angew. Ch. **48**, 425 (1935).

über eine Reihe von Abkömmlingen, die an den Stickstoffatomen der Seitenketten Substituenten tragen.

Bisher sind u. W. nur zwei Vertreter des Typus I bekannt geworden, die den Pyridinring (als Substituenten am Stickstoff des Sulfanilamids) enthalten, das N¹-(Pyridin-2-carbonsäure-3-carbonyl-)sulfanilamid¹⁾ ²⁾ und das Sulfanilyl-2-amino-pyridin³⁾.

Ausgangssubstanz für uns war das 2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-chlorid (VII), das wir entweder aus 2-Amino-pyridin über die 2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure (III) und die 2-Pyridon-5-sulfonsäure (IV), durch Chlorieren der letzteren mit Phosphorpentachlorid gewannen, oder aus Pyridin über N-Methylpyridon-(2) (V) und N-Methyl-pyridon-(2)-sulfonsäure-(5) (VI), ebenfalls durch Chlorieren dieser letzteren mit Phosphorpentachlorid. Das 2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-chlorid enthält ein leichter und ein schwerer bewegliches Chloratom, was erlaubt, sie nacheinander durch verschiedenartige Reste zu ersetzen. Wir haben auf diese Weise eine ganze Reihe von Verbindungen der allgemeinen Formel IX dargestellt (wobei für R, R', R'' und R''' Wasserstoff, der Äthyl-, Butyl-, Allyl-, Benzyl- oder Phenylrest einzusetzen ist), ferner die Verbindungen X bis XIV.



¹⁾ Wir befolgen die Nomenklatur-Vorschläge von M. L. Crossley und Mitarbeitern, Am. Soc. **60**, 2217 (1938).

²⁾ J. Řeřábek und D. Hykešová, Publ. de l'école d. hautes études vét. Brno **15**, 1 (1936); O.-V. Hykes, D.-E. Hykes und J. Řeřábek, C. r. Soc. biol. **126**, 635 (1937).

³⁾ Bl. Soc. fr. dermat. syphil. **1938**, 960; Whitby, Lancet **1938**, I, 1210, durch Bioch. J. **32**, 1773 (1938). Wahrscheinlich findet auch das Sulfanilyl-2,6-diamino-pyridin Verwendung.

Die bisher von uns gewonnenen Verbindungen sind alle leicht verträglich; über ihre Wirkungen an der mit Streptokokken infizierten Maus wird von anderer Seite berichtet werden¹⁾. Die Arbeit wird fortgeführt.

Experimentelles.

2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure (III).

Das beste Ergebnis lieferte die folgende Vorschrift²⁾: Eine Lösung von 250 g 2-Amino-pyridin³⁾ in 750 g Schwefelsäure-monohydrat wird mit ca. 0,5 g Aluminiumpulver versetzt und 5 Stunden auf 200—210° erhitzt. Die erkaltete Lösung wird auf Eis gegossen, der entstandene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Die verdünnte Schwefelsäure wird ein zweites und gegebenenfalls ein drittes Mal durch Erhitzen konzentriert, 8—10 Stunden auf 200° gehalten und nach dem Erkalten auf Eis gegossen; die Fällungen werden zusammen mit der Hauptfraktion aufgearbeitet. Farblose, nur in heissem Wasser lösliche Krystalle vom Smp. 332—334°⁴⁾. Ausbeute: 278 g (60% der Theorie).

Versuche, die noch in Lösung enthaltene Sulfonsäure auszusalzen, führten nicht zum Erfolg.

2-Acetylamino-pyridin-5-sulfonsaures Natrium.

5,6 g 2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure und 2,75 g Natriumbicarbonat werden, innig vermengt, in einem Kolben mit wenig Wasser versetzt. Nach kurzem Erhitzen wird die Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht, das 2-Amino-pyridin-5-sulfonsaure Natrium bei 200° im Vakuum getrocknet, mit der doppelten Gewichtsmenge Essigsäure-anhydrid vermischt (Selbsterwärmung bis auf 35°)⁵⁾ und die Lösung am Rückflusskühler eine Stunde verkocht. Der Niederschlag wird auf der Nutsche gesammelt, mit Äther vom Essigsäure-anhydrid befreit und im Exsikkator über Natronkalk, dann über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Ausbeute: 7,0 g (91% der Theorie).

$C_7H_7O_4N_2SNa$ Mol.-Gew. 238,1 Ber. N 11,76 Gef. N 11,72%.

Aus der wässrigen Lösung des Natriumsalzes kann ein schwer lösliches Kupfersalz gefällt werden:

$C_{14}H_{14}O_8N_4S_2Cu$ Mol.-Gew. 493,8 Ber. N 11,34 Gef. N 11,62%

Konz. Salzsäure setzt aus dem Natriumsalz die 2-Acetylamino-pyridin-5-sulfonsäure in kristalliner Form frei. Sie kann aus Wasser umkristallisiert werden und

¹⁾ B. F. Tullar fand (Vortragsreferat; Abstracts of Papers, S. 8K, Dallas-Meeting der Am. Chem. Soc., April 1938), dass der Ersatz des Benzolringes in Verbindungen des Typus I „durch heterocyclische Ringe“ deren Aktivität stark herabsetzt.

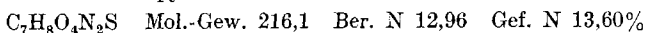
²⁾ Vgl. A. E. Tschitschibabin und L. S. Tjashelowa, C. 1923, III, 1021.

³⁾ Die Cilag, Chem.-techn. Laboratorium in Schaffhausen hat uns grössere Mengen von α -Aminopyridin zur Verfügung gestellt, was wir auch an dieser Stelle verdanken möchten. Vgl. übrigens die U.S.A.-Patentanmeldung der Cilag vom 22. März 1938 und die Schweizer Priorität vom 24. November 1937.

⁴⁾ Tschitschibabin, loc. cit., fand ihn bei 327—329°.

⁵⁾ Vgl. hierzu G. Schröter, B. 39, 1562 (1906) über die Darstellung von Acetylsulfanilsaurem Natrium.

schmilzt dann bei 300—302° unter Zersetzung. Unsere Säure enthielt etwas durch Verseifung entstandene Amino-pyridin-sulfonsäure:



Die freie Säure löst sich leicht in heissem Wasser, in verdünnten Säuren und Laugen; schwer in Alkohol, Äther, Aceton und Benzol.

2-Pyridon-5-sulfonsäure (IV)¹⁾.

85 g fein zerriebene 2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure werden in 600 cm³ 20-proz. Salzsäure aufgeschlämmt und bei 10⁰ ²⁾ unter Turbinieren tropfenweise mit einer Lösung von 50 g (1,5 Mol) Natriumnitrit in 125 cm³ Wasser versetzt. Die klare Lösung wird nach 3-stündigem Stehen im Vakuum zur Trockne gebracht, der hellbraune Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Pyridon-sulfonsäure aus der heissen Lösung mit Alkohol gefällt. Erhalten: 83 g (97% der Theorie) gelb gefärbte, in Wasser leicht, in organischen Lösungsmitteln nur schwer lösliche Substanz. Sie lässt sich dementsprechend nur schwer von den letzten Resten anorganischer Salze trennen.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäurechlorid (VII).

a) Aus 2-Pyridon-5-sulfonsäure.

Wir haben die Verbindung in Anlehnung an die Vorschrift von *C. Rätth*³⁾ dargestellt. Bei Verwendung grösserer Mengen (200 g Pyridon-sulfonsäure⁴⁾) muss man dafür besorgt sein, die nach dem Aufgiessen des Reaktionsgemisches auf Eis nach einiger Zeit (bei der Aufwärmung auf etwa 10⁰) eintretende Reaktion durch Zusatz von kleinstückigem Eis derart zu dämpfen, dass die Temperatur keinesfalls über 40⁰ steigt. Anderenfalls kann der Umsatz überaus stürmisch und demzufolge mit grossen Ausbeute-Verlusten verlaufen, da das Säurechlorid schon durch heisses Wasser verseift wird⁵⁾. Ferner muss das mit Wasser gewaschene Rohprodukt mit Natriumbicarbonat-Lösung verrieben werden, da es z. T. wenigstens als Chlorhydrat vorliegt und als solches in Petroläther unlöslich ist. Die Ausbeute an reinem Säurechlorid konnten wir derart auf 78% erhöhen. Der Rest ist wahrscheinlich als Chlor-pyridin-sulfonsäure in der wässrigen Lösung; weder aus ihr noch aus der mit Bicarbonat neutralisierten Lösung liess sich mit Äther oder Benzol weiteres Säurechlorid gewinnen.

¹⁾ Vgl. *A. E. Tschitschibabin* und *L. S. Tjashelowa*, *C.* **1923**, III, 1021.

²⁾ Bei 0—5° findet die Diazotierung zu langsam statt; ein Grossteil der Aminosulfonsäure wird unverändert zurückgewonnen.

³⁾ *A.* **487**, 116 (1931).

⁴⁾ Die wir stets als stark Natriumchlorid enthaltendes Rohprodukt zur Einwaage brachten.

⁵⁾ Unsere durch Verkochen mit Wasser erhaltene 2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure schmolz bei 264° unter Zersetzung (*Rätth*, loc. cit., fand den Smp. 265°).

Wird bei der Chlorierung die Temperatur von 150° überschritten, so zersetzt sich der Kolbeninhalt. Mehr als 5-stündiges Erhitzen bringt keinen Vorteil, ebensowenig eine grössere Menge von Phosphor-pentachlorid.

b) Aus N-Methyl-pyridon-(2)-sulfonsäure-(5) (VI).

Das Ausgangsmaterial gewannen wir aus Pyridin über N-Methyl-pyridon-(2) (V)¹⁾, durch Behandeln des letzteren mit Dimethyl-sulfat²⁾. 2 g N-Methyl-pyridon-(2)-sulfonsäure-(5) werden mit 4,5 g Phosphor-pentachlorid fein zerrieben und unter Zusatz von einigen Tropfen Phosphoroxychlorid 5 Stunden am Rückflusskühler erhitzt (Bad-Temperatur 130—135°). Die erkaltete Lösung wird vorsichtig auf Eis gegossen, wobei die Temperatur unter 40° gehalten wird. Die erstarrte Masse wird auf der Nutsche gesammelt, hierauf mit Natriumbicarbonat-Lösung verrieben, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das trockene Produkt wird 3 mal mit Petroläther in der Wärme ausgezogen und die Lösung eingeengt; die Krystalle werden über Calciumchlorid und Paraffinspänen im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1,7 g (82% der Theorie) Säurechlorid vom Smp. 51°.

Versuche, das 2-Acetylamino-pyridin-5-sulfonsäure Natrium in das Säurechlorid zu verwandeln³⁾ oder unmittelbar aus 2-Acetylamino-pyridin mit Chlorsulfonsäure zum selben Säurechlorid zu gelangen⁴⁾, haben uns keine analysenreinen Produkte geliefert⁵⁾. Ebenso haben Versuche, das 2,6-Diamino-pyridin zu sulfurieren oder aus 2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure unmittelbar zum Säurechlorid zu gelangen, bisher fehlgeschlagen.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-amid (VIII, R und R' = H).

Bequemer als durch Schmelzen mit Ammoniumcarbonat⁶⁾ erhielten wir das Amid durch Umsatz des Säurechlorids mit Ammoniak in der Kälte. Wir haben z. B. 50 g Säurechlorid in 50 cm³ Aceton gelöst und diese Lösung in dünnem Strahle und unter kräftigem Turbinieren und guter äusserer Kühlung in 20-proz. Ammoniak-lösung einfliessen lassen, nach halbstündigem Stehen Aceton und Wasser verdampft und den Rückstand aus 250 cm³ Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 40 g + 2,7 g (aus der Mutterlauge), entsprechend 94% der Theorie 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid vom Smp. 158—159°. Die weissen, perlmutterartig glänzenden Krystalle wurden, wie alle übrigen im folgenden beschriebenen Substanzen,

¹⁾ Dargestellt nach *Fargher* und *Furness*, Soc. **107**, 690 (1915).

²⁾ *Chem. Fabr. v. Heyden*, D.R.P. 597 452, Beispiel 2 (ausg. 1934).

³⁾ Entsprechend der Darstellung des Sulfanyl-chlorids durch *G. Schröter*, B. **39**, 1562 (1906).

⁴⁾ Entsprechend der Gewinnung von Acetyl-sulfanyl-chlorid, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. **1**, 8 (1932).

⁵⁾ Der Chlorgehalt entsprach zwar den berechneten Werten, die Stickstoff-Werte lagen aber zu tief.

⁶⁾ *C. Röh*, A. **487**, 116 (1931).

vor ihrer Analyse bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_5H_5O_2N_2ClS$ Mol.-Gew. 192,6 Ber. N 14,55 Gef. N 14,38%

Das 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid ist, entgegen den Angaben von R \ddot{u} th¹⁾, in kaltem Alkohol, Äther, Aceton und heissem Benzol leicht löslich, löst sich dagegen nur schwer in kaltem Benzol und kaltem Wasser (ca. 1%). Es löst sich leicht in heissem Wasser, in verdünnten Säuren und Laugen schon in der Kälte.

2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure-amid (IX, R, R', R'' und R''' = H).

5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid werden im Einschmelzrohr mit 30 cm³ 20-proz. Ammoniak²⁾ 4—5 Stunden auf 125—160° erhitzt. Die klare Lösung wird im Vakuum eingeengt, abgekühlt, der Krystallbrei auf der Nutsche gesammelt und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausbeute (4 Versuche) 3,1 g (76% der Theorie). Die aus Wasser unter Verwendung von Tierkohle umkrystallisierte Substanz bildet farblose, prismatische Krystalle und schmilzt bei 175—176,5°.

$C_5H_7O_2N_3S$ Mol.-Gew. 173,1 Ber. C 34,68 H 4,04 N 24,27%
Gef. „ 34,83 „ 4,34 „ 24,36%

In 100 cm³ Wasser (18°) lösen sich 1,05 g 2-Amino-pyridin-5-sulfonamid; es löst sich leicht in verdünnten Säuren und Laugen, in Aceton, in heissem Wasser und warmem Alkohol, schwer in Äther, Benzol und kaltem Alkohol.

Wird das Erhitzen mit Ammoniak (bei Abwesenheit von Kupfersulfat) auf 100° und 9 Stunden oder (bei Gegenwart von Kupfersulfat) auf 100° und 3 Stunden beschränkt, so bleibt das Chlorpyridin-sulfonamid zur Hauptsache unverändert (zurückgewonnen: 77% der eingewogenen Menge). Bei den mit grösseren Ansätzen (je 50 g Chlorpyridin-sulfonylchlorid) im Autoklaven ausgeführten Versuchen brachten wir die Ausbeuten nicht über 65%; als Nebenprodukte erhielten wir aus den eingeengten und angesäuerten Mutterlaugen zwei in Aceton schwer lösliche, farblose, krystalline Verbindungen vom Smp. 186—187° bzw. 208—211°.

Versuche, das 2-Amino-pyridin-5-sulfonamid aus der Chlorverbindung durch Erhitzen (220—225°) mit frisch bereitetem Zink-hexammin-chlorid darzustellen, lieferten nur Zink enthaltende Produkte, aus denen wir das Amino-pyridin-sulfonamid nicht freisetzen konnten.

Dibenzoyl-Verbindung: 2 g 2-Amino-pyridin-5-sulfonamid wurden in 7 g (13 Mol) wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Turbinieren mit 4,9 g (3 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Die rote Lösung wurde 1,5 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, das nach dem Erkalten ausgefallene Pyridinchlorhydrat entfernt und die Benzoylverbindung durch Zusatz von Wasser gefällt. Reinigung durch verdünnte Salzsäure und Wasser, Trocknen. Erhalten: 3,7 g (84% der Theorie). Die aus Alkohol (unter Zusatz von Tierkohle) zweimal umkrystallisierte Verbindung schmolz bei 221—223°.

$C_{19}H_{15}O_4N_3S$ Mol.-Gew. 381,2 Ber. N 11,02 Gef. N 10,97%

Die Dibenzoyl-Verbindung löst sich leicht in verdünnter Alkalilauge, in Aceton und warmem Alkohol, schwer dagegen in Wasser, verdünnten Säuren, in Äther und Benzol.

Die Benzoylierung gelang nicht in wasserhaltigem Pyridin in der Hitze oder in kaltem, wässrigem, 10- bzw. 33-proz. Alkali.

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Zusatz von Kupfersulfat hatte keinen Einfluss auf die Ausbeuten.

2-Äthylamino-pyridin-5-sulfonsäure-amid.

Aus 15 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid und 23 g (2,2 Mol) 33-proz. wässrigem Äthylamin. Das Einschlussrohr wurde 4,5 Stunden in kochendes Wasser getaucht. Erhalten: 10,5 g beim Abkühlen der Lösung, 1 g aus der Mutterlauge (zusammen 74% der Theorie). Die Verbindung wurde aus Wasser umkrystallisiert und schmolz dann bei 190—191°.

$C_7H_{11}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 201,2 Ber. N 20,89 Gef. N 20,69%

Das 2-Äthylamino-pyridin-5-sulfonamid löst sich leicht in verdünnten Säuren und Laugen, in warmem Alkohol und Aceton, schwer dagegen in Wasser, Benzol und Äther.

2-Äthylamino-pyridin-5-sulfonsäure-äthylamid.

5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid wurden in einem Überschuss (8 Mol) 33-proz. wässrigem Äthylamin gelöst, im Einschlussrohr 4 Stunden auf 135—150° erhitzt und die beim Abkühlen der Lösung ausfallenden Krystalle wiederholt aus viel Wasser umkrystallisiert. Farblose Substanz vom Smp. 139—141°.

$C_9H_{15}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 229,2 Ber. N 18,34 Gef. N 18,39%

Die Verbindung löst sich leicht in verdünnten Säuren, verdünnten warmen Alkalien, in Alkohol, Aceton und warmem Benzol; sie ist in Wasser und in Äther nur sehr schwer löslich.

2-Diäthylamino-pyridin-5-sulfonsäure-amid.

Aus 3,0 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid und 3,4 g (3 Mol) Diäthylamin im Einschlussrohr (100—115°, 6 Stunden). Ausbeute: 2 g + 0,6 g (aus der Mutterlauge), entsprechend 72% der Theorie. Die Verbindung wurde wiederholt aus siedend heissem Wasser umkrystallisiert und schmolz dann bei 116—117°.

$C_9H_{15}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 229,2 Ber. N 18,34 Gef. N 18,10%

Das 2-Diäthylamino-pyridin-5-sulfonamid löst sich leicht in verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol, Aceton, in heissem Wasser und warmem Benzol; es ist unlöslich in Äther.

2-Butylamino-pyridin-5-sulfonsäure-amid.

5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid und 3,8 g (2 Mol) n-Butylamin werden 4 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erhitzt. Das dickflüssige Produkt erstarrt, wenn es mit kaltem Wasser angerührt wird; es wird aus 250 cm³ heissem Wasser umkrystallisiert und liefert so 5,2 g (87% der Theorie) farblose Substanz vom Smp. 121—122°.

$C_9H_{15}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 229,2 Ber. N 18,34 Gef. N 18,05%

Die Verbindung ist leicht löslich in verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol und Aceton, schwer löslich in heissem Wasser, unlöslich in Benzol und Äther.

Der Butylamin-Rest lässt sich durch 2-stündiges Erhitzen des Sulfonamids mit Morpholin auf 120° im Einschlussrohr nicht durch jenen des Morpholins verdrängen.

2-Allylamino-pyridin-5-sulfonsäure-amid.

3 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid werden mit 2,7 g (3 Mol) Allylamin im Bombenrohr 6 Stunden auf 125—130° erhitzt. Die nach dem Erkalten entstandene hellgelbe, zähflüssige Lösung wird in dünnem Strahle auf kaltes Wasser gegossen, worauf sie sofort erstarrt. Die Masse wird mit Wasser zerrieben, abgenutscht und aus heissem Wasser umkrystallisiert. Man erhält 2,2 g (66% der Theorie) farblose Nadeln vom Smp. 195—201°.

$C_8H_{11}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 213,2 Ber. N 19,71 Gef. N 19,52%

Das 2-Allylamino-pyridin-5-sulfonamid löst sich leicht in verdünnten Säuren und Laugen, in heissem Wasser, warmem Alkohol und in Aceton; es ist schwer löslich in Benzol und Äther.

2-Benzylamino-pyridin-5-sulfonsäure-amid.

Aus 15 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid und 16,6 g (2 Mol) Benzylamin, durch 4-stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad. Der erstarrte Kolbeninhalt wurde mit Wasser verrieben, das Gemisch aufgeköcht, heiss filtriert und diese Operation zweimal wiederholt. Erhalten: 13 g + 2,7 g (aus den Mutterlaugen), entsprechend 76% der Theorie. Smp. 199—201°. Längeres Erhitzen oder grössere Mengen von Benzylamin begünstigen die Reaktion nicht.

$C_{12}H_{13}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 263,2 Ber. N 15,96 Gef. N 16,08%

Die Benzylamino-Verbindung ist leicht löslich in verdünnten Alkalien, warmen verdünnten Säuren und in Aceton, schwer löslich in heissem Wasser und Alkohol, unlöslich in Benzol und Äther.

2-Phenylamino-pyridin-5-sulfonsäure-amid.

3 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonsäure-amid, 4,35 g (3 Mol) Anilin und 15 cm³ Wasser werden 6 Stunden im Einschlussrohr auf 100 bis 115° erhitzt; das Produkt wird aus 30-proz. Alkohol umkrystallisiert. Erhalten: 2,0 g (51% der Theorie) nadelförmige Krystalle vom Schmelzpunkt 181—183°.

$C_{11}H_{11}O_2N_3S$ Mol.-Gew. 249,2 Ber. N 16,86 Gef. N 16,67%

Die Verbindung löst sich gut in verdünnten Säuren, warmen verdünnten Laugen, in Alkohol und Aceton; sie ist schwer löslich in Wasser, Benzol und Äther.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-anilid.

3 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid werden in 2,5 cm³ Benzol gelöst und mit 2,9 g (2,2 Mol) Anilin umgesetzt. Die stürmische Reaktion muss durch Kühlen gedämpft werden. Nach der Entfernung des Benzols wird der knetbare Rückstand mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, worauf er erstarrt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol (unter Zusatz von Tierkohle) erhält man 3 g (79% der Theorie) Anilid vom Smp. 149—151°.

$C_{11}H_9O_2N_2ClS$ Mol.-Gew. 268,6 Ber. N 10,43 Gef. N 10,01%

Das Anilid ist leicht löslich in verdünnter Lauge, Alkohol, Aceton, Äther und warmem Benzol, schwer löslich in Wasser, verdünnten Säuren und kaltem Benzol.

2-Amino-pyridin-5-sulfonsäure-anilid.

1,5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonanilid in 5 cm³ wässrigem Ammoniak werden 2 Stunden im Einschmelzrohr auf 100—130° erhitzt¹⁾. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in 5 cm³ warmem Wasser aufgeschlämmt, filtriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,4 g (100% der Theorie) farblose Verbindung vom Smp. 176—178°; sie wurde für die Analyse aus Wasser umkrystallisiert.

C₁₁H₁₁O₂N₃S Mol.-Gew. 249,2 Ber. N 16,86 Gef. N 16,69%

Löslichkeiten: Leicht löslich in verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol und Aceton, schwer löslich in Benzol, Äther und heissem Wasser.

N⁴-(2'-Chlorpyridin-5'-sulfonyl-)sulfanilamid²⁾.

10 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid, in 10 g wasserfreiem Pyridin gelöst, werden mit 8,2 g Sulfanilamid (1 Mol) in 15 g trockenem Pyridin gemischt, wobei die Temperatur durch äussere Kühlung unter 40° gehalten wird³⁾. Die tiefrote Lösung wird auf Wasser gegossen, der orange-rote Niederschlag gesammelt, fein zerrieben und aus wässrigem Alkohol oder Wasser umkrystallisiert. Man erhält 13 g (79% der Theorie) völlig farblose Plättchen vom Smp. 200—202°.

C₁₁H₁₀O₄N₃ClS₂ Mol.-Gew. 347,7 Ber. N 12,08 Gef. N 12,17%

Die Verbindung löst sich leicht in verdünnten Laugen, warmen verdünnten Säuren, in Alkohol und Aceton; sie ist schwer löslich in Wasser, Benzol und Äther.

N⁴-(2'-Aminopyridin-5'-sulfonyl-)sulfanilamid (X).

Aus 2 g der Chlorverbindung in 20 cm³ 25-proz. Ammoniak bei 130—150° (8 Stunden). Das Ammoniak wurde entfernt und der Rückstand aus 80 cm³ Wasser (in Gegenwart von Tierkohle) umkrystallisiert. Wir erhielten 1,8 g (95% der Theorie) farblose Prismen vom Smp. 200—202°.

C₁₁H₁₂O₄N₄S₂ Mol.-Gew. 328,2 Ber. N 17,07 Gef. N 17,00%

Löslichkeiten: Leicht löslich in verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol und Aceton, schwer in kaltem Wasser, in Benzol und Äther.

2-(2'-Chlorpyridin-5'-sulfonyl-)amino-pyridin-5-sulfonsäure-amid. (VIII, R = H, R' = Pyridyl-(2)-sulfonamid-(5))

4 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonylchlorid wurden in 4 g wasserfreiem Pyridin gelöst, mit 3,7 g 2-Aminopyridin-5-sulfonamid in 6 g wasserfreiem Pyridin vereinigt, wobei wir die Temperatur durch äussere Kühlung unter 35° hielten. Der dunkelrote Krystallbrei wurde auf Wasser gegossen, der Niederschlag auf der Nutsche ge-

¹⁾ Durch 12-stündiges Erhitzen des Rohrs im Dampfbade wurde das Chlorpyridin-sulfonamid nicht verändert.

²⁾ Nomenklatur nach *M. L. Crossley* und Mitarbeitern, *Am. Soc.* **60**, 2217 (1938).

³⁾ Erhitzen des Reaktionsgemisches verursacht starke Verluste zugunsten anderer, nicht weiter untersuchter Produkte vom Smp. 225 bzw. 258°.

sammelt, mit verdünnter Salzsäure vom Pyridin befreit, mit Wasser gewaschen und, wie bei allen übrigen Präparaten, bei 100° im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 6,5 g (99% der Theorie) orangefarbene Verbindung. Sie wurde für die Analyse aus kochendem Wasser umkrystallisiert, war dann nur noch leicht orange gefärbt und schmolz bei 253—255° (Zersetzung bei 265°).

$C_{10}H_9O_4N_4ClS_2$ Mol.-Gew. 348,7 Ber. N 16,06 Gef. N 15,48%.

Die Verbindung ist leicht löslich nur in verdünnten Alkalien, schwer löslich (1,2%) in siedendem Wasser, Alkohol und Aceton.

Versuche, die Verbindung in der Hitze (bei 100°) darzustellen, ergaben wiederum in Wasser und Aceton leicht lösliche Produkte vom Zersetzungspunkt 135° bzw. 261°.

2-(2'-Amino-pyridin-5'-sulfonyl-)amino-pyridin-5-sulfonsäure-amid (XI).

10 g der vorausgehend beschriebenen Chlorverbindung werden in 100 cm³ Ammoniak gelöst, die Lösung wird bei 0° mit Ammoniak gesättigt und 5 Stunden im Autoklaven (Aussen-Temp. 120—160°; 7 Atm.) erhitzt. Der Rohrinhalt wird im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand wiederholt in Gegenwart von Tierkohle mit Wasser ausgekocht. Aus den abgekühlten Filtraten erhielten wir 5,0 g (53% der Theorie) farblose Krystalle. Sie enthielten noch Chlor, wurden daher noch einmal mit Ammoniak im Einschlussrohr auf 160° erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Smp. 260°.

$C_{10}H_{11}O_4N_5S_2$ Mol.-Gew. 329,2 Ber. N 21,27 Gef. N 21,19%

Löslichkeiten: Leicht löslich nur in Alkalien; in kaltem Wasser zu 0,2%, in der Hitze zu 1% löslich.

Wird die Chlorverbindung mit Ammoniak über 180° erhitzt, so wird sie in zwei Molekel 2-Amino-pyridin-5-sulfonamid aufgespalten.

2-(N-Morpholyl-)pyridin-5-sulfonsäure-amid (XII).

Aus 5,5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid mit 5 g Morpholin (2 Mol), durch 4-stündiges¹⁾ Erhitzen im Einschlussrohr auf 120°. Die erstarrte Masse wurde mit Wasser gewaschen und wiederholt aus heissem Wasser in Gegenwart von Tierkohle umkrystallisiert. Ausbeute: 5,3 g (76% der Theorie) farblose Nadeln vom Smp. 182—183°.

$C_9H_{13}O_3N_3S$ Mol.-Gew. 243,1 Ber. N 17,28 Gef. N 17,42

Die Verbindung ist leicht löslich in heissem Wasser und warmem Alkohol, in Aceton, in verdünnten Säuren und Laugen, schwer löslich in Benzol und kaltem Wasser.

2-Chlorpyridin-5-sulfonsäure-morpholid (XIII).

1,5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid, gelöst in 5 cm³ Aceton, werden langsam zu einer gut gerührten Lösung von 1,23 g (2 Mol) Morpholin in 3 cm³ Wasser zutropfen gelassen. Nach Beendigung der Reaktion wird filtriert, gewaschen und aus viel Wasser um-

¹⁾ Nach 2-stündigem Erhitzen ist der Umsatz noch nicht zu Ende; das Produkt ist noch chlorhaltig.

krystallisiert. Ausbeute 1,7 g (95 % der Theorie) farblose Plättchen vom Smp. 143—144°. Die Verbindung lässt sich bei 140° im Vakuum sublimieren (Nadeln).

$C_9H_{11}O_3N_2ClS$ Mol.-Gew. 262,6 Ber. N 10,66 Gef. N 10,47; 10,64%

Löslichkeiten: Leicht löslich in Äther, Aceton, Benzol und warmem Alkohol, weniger in heissem Wasser, schwer in kaltem Wasser, verdünnten Säuren und Laugen.

2-(N-Morpholyl-)pyridin-5-sulfonsäure-morpholid (XIV).

1,0 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonsäure-morpholid werden mit 0,75 g (2 Mol) Morpholin in 10 cm³ Xylol 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Xylol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgeköcht, auf der Nutsche gesammelt und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute: 1,3 g (85 % der Theorie) farblose Substanz vom Smp. 189 bis 191°.

$C_{13}H_{19}O_4N_3S$ Mol.-Gew. 313,2 Ber. N 13,42 Gef. N 13,45%

Die Verbindung löst sich leicht in Aceton, in warmem Alkohol und Benzol, schwer in Wasser, verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol und Äther.

Die Analysen wurden mit gültiger Erlaubnis von Hrn. Prof. P. Karrer von Frl. Dr. G. Bussmann ausgeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

196. Die Stabilisierung von *d,l*- α -Tocopherol

von O. Isler.

(2. XI. 38.)

Bei der Ausarbeitung von Gebrauchsformen des synthetischen Vitamins E wurde die Beobachtung gemacht, dass die Empfindlichkeit der Tocopherole gegen Sauerstoff bedeutend grösser ist als die Angaben der Literatur erwarten liessen. Man weiss schon lange¹⁾, dass die Tocopherole gegen Oxydationsmittel unbeständig sind, und Karrer und Keller²⁾ haben die Oxydation von α -Tocopherol (I) zum Chinon (II) sogar zu einer quantitativen Bestimmungsmethode ausgebaut. Olcott und Mattill³⁾ erklären sich die grosse Haltbarkeit der Tocopherole in Naturprodukten durch die Anwesenheit von Schutzstoffen. Sie haben auch festgestellt, dass die biologische

¹⁾ H. A. Mattill, J. Am. Med. Ass. **89**, 1505 (1927); Evans, Emerson und Emerson, J. biol. Chem. **113**, 323 (1936).

²⁾ Karrer und Mitarbeiter, Helv. **21**, 939 (1938); Karrer und Keller, Helv. **21**, 1161 (1938).

³⁾ Olcott und Mattill, J. biol. Chem. **104**, 423 (1934); H. S. Olcott, J. biol. Chem. **110**, 695 (1935).