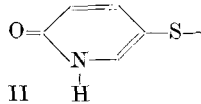


108. Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-amid und einige Abkömmlinge

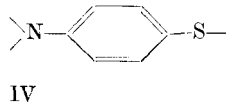
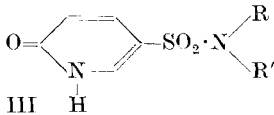
von C. Naegeli, W. Kündig und H. Brandenburger.

(27. V. 39.)

Im Anschluss an den Aufbau von Verbindungen der allgemeinen Formel I, von denen wir kürzlich<sup>1)</sup> einige Vertreter, Verwandte des Sulfanilamids, beschrieben haben, lockte es uns, auch Verbindungen der allgemeinen Formel II kennen zu lernen, und zwar zunächst



wiederum Verbindungen der Grundform III, die sich von den Abkömmlingen des Sulfanilamids dadurch unterscheiden, dass sie an Stelle des 4-Aminophenyl-Radikals den Pyridon-(2)-yl-(5)-Rest enthalten. Veranlassung zu diesem Abweichen von der üblicherweise



befolgt, durch eine grosse Zahl von Untersuchungen begründeten Regel, nach der im Verbindungsmuster IV weder Schwefel noch Stickstoff durch andere Atome ersetzt werden dürfen (*E. Mietzsch*), ebensowenig aber der Benzolring durch Alkyl- oder Aralkylradikale, durch hetero- oder polycyclische Reste sich ersetzen lässt — wenn anders die Wirkung gegen Streptokokken nicht verloren gehen soll<sup>2)</sup> — gab der überraschende Befund *McLeod's*<sup>3)</sup>, dass auch das 3-Nitro-4-oxy-benzol-sulfonamid die Infektion mit hämolytischen Streptokokken im Tierversuch erfolgreich zu bekämpfen vermag, wobei es überdies, bei etwas schwächerer Wirkung, eine geringere Toxizität besitzt als das Sulfanilamid.

Ausschlaggebend für die Übertragung dieses Befundes auf die Pyridinreihe, für die Wahl des Pyridon-(2)-yl-(5)-Restes (an Stelle des 4-Oxy-3-nitro-phenyl-Radikals) war einmal die Tatsache, dass das Natriumsalz der Pyridon-(2)-arsonsäure-(5) noch um ein Vielfaches verträglicher ist als jenes der 2-Amino-pyridin-5-arsonsäure<sup>4)</sup>, dann

<sup>1)</sup> *Helv.* **21**, 1746 (1938).

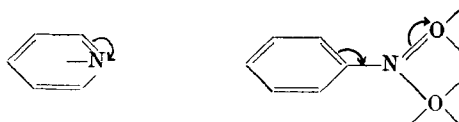
<sup>2)</sup> Vgl. z. B. *B. F. Tullar*, Dallas-Meeting der Am. Chem. Soc., April 1938, Abstracts of Papers, S. 8K.

<sup>3)</sup> *Biochem. J.* **32**, 1770 (1938).

<sup>4)</sup> Vgl. *A. Binz* und *C. Rühl*, *Bioch. Z.* **223**, 249 (1930) oder deren zusammenfassende Arbeit, *Z. angew. Ch.* **48**, 425 (1935).

aber die Überlegung, dass sich die Wirkungen der o-Nitro-oxy- und der Pyridon-(2)-Gruppierungen auf den Molekelrest nahekomen<sup>1)</sup>, wie das schon in den Substitutionsreaktionen der beiden Ringe zum Ausdruck gelangt.

Verantwortlich hierfür ist der stark elektrophile Charakter des Ring-Stickstoffs im Pyridin; er ist in der Wirkung auf den Eintritt und die Reaktionsfähigkeit von Substituenten, was übrigens schon lange bekannt ist<sup>2)</sup>, dem Stickstoff der Nitrogruppe vergleichbar:



und steht damit bekanntlich<sup>3)</sup> im Gegensatz zum Stickstoff des Pyrrols.

Die Elektronenformeln<sup>4)</sup> V bzw. VI und VII zeigen, dass im Pyrrol das System der Kohlenstoffatome vom Stickstoff her mit Elektronen überladen wird; die nucleophilen (basischen, anionoiden) Stellen des Ringes werden aktiviert, seine Substituierbarkeit durch elektrophile (saure, kationoide) Atomgruppen wird erleichtert, und zwar an den  $\alpha$ -Stellen mehr als an den  $\beta$ -Stellen. Im Pyridin dagegen lässt der Stickstoff

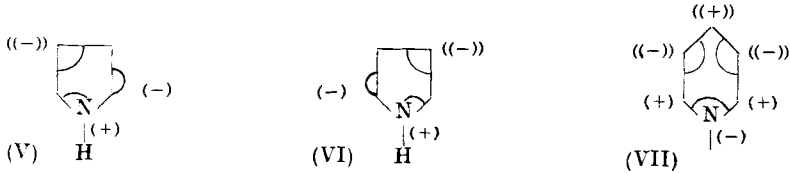
<sup>1)</sup> und nicht jene der Pyridone (Oxypyridine) und des Phenols, trotz der „äusseren strukturellen Ähnlichkeit“ (A. Binz und H. Maier-Bode, *Bioch. Z.* **257**, 351 (1933)).

<sup>2)</sup> W. Marckwald, *B.* **26**, 2187 (1893); **27**, 1317 (1894).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. V. Meyer und P. Jacobson, *Lehrbuch d. org. Chemie*, II, **3**, 149, 150 und 789/790 (1920).

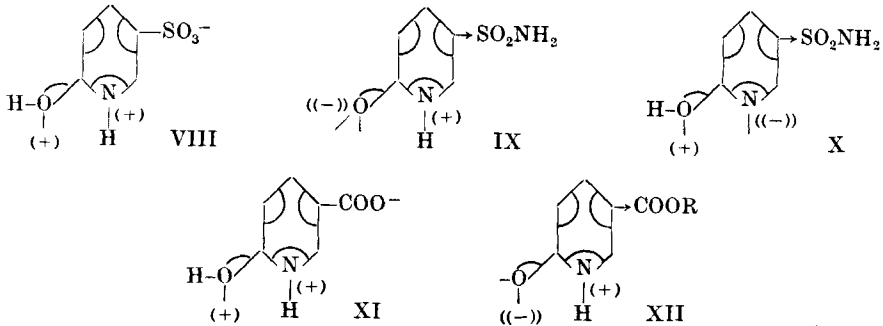
<sup>4)</sup> Zur Schreibweise im Sinne *Ingold's* (*Chem. Reviews* **15**, 253ff. (1934)) siehe *Helv.* **21**, 1112, Fussnote 4, 1130ff. (1938) oder C. Naegeli, *Grundriss d. org. Chemie*, Leipzig 1938. Die Striche stehen für Elektronenpaare, die gekrümmten Striche für die in Resonanz (in Mesomerie, im Zwischenzustand) befindlichen Duplette („distributed duplets“), wobei die Enden dieser gekrümmten Striche die Lage der mesomeren Elektronenpaare in den Grenzzuständen anzeigen. Diese Wiedergabe der Mesomerie durch eine einzige Formel hat ausser dem Vorteil der Platzersparnis den Vorzug, den Zwischenzustand, z. B. die Synionie bei Tautomeren wirklich als solche darzustellen. Auch die Zwischenlage der Atomkerne in der mesomeren Molekel (vgl. F. Arndt und B. Eistert, *B.* **72**, 202 (1939)) wird viel sinnfälliger aufgezeigt als durch die Vorschrift, in den Grenzzuständen nicht nur solche der Elektronenanordnung, sondern auch solche der Lage der Atomkerne zu sehen. Grenzzustände sollten eigentlich nur dann formuliert werden, wenn man mit deren Formeln entweder die durch äussere (induktomere, elektromere) Einflüsse entstandene oder die in statu nascendi befindliche reaktionsfähige Molekel wiedergeben bzw. karikieren will, dann also, wenn man Vorgänge beschreibt. Die *Ingold'sche* Schreibweise erlaubt es nun besser als die ältere von *Robinson* (*Outline of an Electrochemical (Electronic) Theory of the Course of Organic Reactions*, London 1932) und besser als die jüngere von E. Hückel (*Z. El. Ch.* **43**, 752, 827 (1937)), den mesomeren Zustand durch eine Formel derart zu symbolisieren, dass man, was schliesslich für den Organiker die Hauptsache bleibt, unmittelbar — auch ohne die zwar zweckmässigen, aber an sich überflüssigen Zeichen für die Aufladung der Atome — die reaktionsfähigen Stellen der Molekel erkennt. Die neuerdings von B. Eistert (*B.* **71**, 237 (1938)) und P. Baumgarten (*B.* **70**, 2500 (1937)) vorgeschlagene Symbolik verzichtet, ohne im übrigen irgendwelche Vorteile zu bieten, auf die Darstellung der Mesomerie in einer Formel. Eine Notwendigkeit oder auch nur Zweckmässigkeit, von der im angelsächsischen Schrifttum seit mehreren Jahren eingebürgerten Schreibweise der Elektronenformeln abzuweichen und damit dem nicht nur das deutsche Schrifttum verfolgenden Leser die Lektüre zu erschweren, können wir nicht erkennen (vgl. auch G. Schwarzenbach, *Helv.* **21**, 1637, Fussnote (1938)).

den Ring an Elektronen verarmen; die basischen Stellen sind nur schwach ausgeprägt, die sauren entsprechend mehr, so dass der Ring der Substitution durch nucleophile Reste (Carbeniat-, Amid- oder Hydroxylionen) leichter zugänglich wird als durch elektrophile<sup>1</sup>).



Daher auch die grosse Austauschfähigkeit der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -ständigen Substituenten gegen nucleophile Reste, die verstärkte Acidität entsprechend gelagerter Hydroxylgruppen, die leichte Verseifbarkeit ihrer Essigsäure-ester usw.

Der Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5) müssen wir die Formel VIII erteilen<sup>2</sup>), dem Amid und seinen in dieser Arbeit besprochenen Abkömmlingen eher Formel IX als X, mit durch die Sulfogruppe stark verminderter Basizität des Carbonyl-Sauerstoff- bzw. Pyridin-Stickstoffatoms.



Hiermit stimmt überein, dass *H. Meyer*<sup>3</sup>) bei der Methylierung der entsprechend gebauten Pyridon-(2)-carbonsäure-(5) mit Diazomethan ausschliesslich den O-Methyläther erhalten hat, was durch die Formel XI verständlich gemacht wird, während der Äthyl-ester, in Übereinstimmung mit Formel XII, die N-Methylverbindung lieferte.

Wir gewannen die Pyridon-sulfonamide aus der schon in der ersten Mitteilung dieser Reihe beschriebenen Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5) (XIII)<sup>4</sup>), über das Sulfochlorid (XIV) und die 2-Chlorpyridin-5-sulfonamide (XV), durch Erhitzen der letzteren mit 10 bis 15-proz. Alkali. Der Ersatz des Chlors benötigte 5—8-stündiges Verkokochen, bei den in Alkali schwer löslichen dialkylierten Amiden überdies kräftiges Turbinieren oder Zusatz von Alkohol.

<sup>1</sup>) Ähnliches gilt ja bekanntlich für aromatische Ringe, die durch stark elektrophile Substituenten besetzt sind: Grundriss, S. 78ff; 100/101. Zur Deutung des Gegensatzes zwischen Pyrrol und Pyridin durch Elektronenformeln siehe ferner *R. Robinson*, loc. cit. S. 43, 47.

<sup>2</sup>) Über die Formulierung der Pyridon-(2)-arbonsäure-(5) siehe *A. Binz* und Mitarbeiter, A. 478, 24 (1930); 487, 121/122 (1931). <sup>3</sup>) M. 26, 1311 (1905).

<sup>4</sup>) Wir verdanken auch dieses Mal der *Cilag* (Chem. Industr. Laboratorium A.G. in Schaffhausen) grössere Mengen von  $\alpha$ -Aminopyridin.

Genau so, wie wir in der ersten Arbeit dieser Reihe die 2-Aminopyridin-5-sulfonamide durch Erhitzen der 2-Chlorpyridin-5-sulfonamide mit starkem Ammoniak bei 120—160° gewinnen konnten<sup>1)</sup>, ist uns also auch die alkalische Verseifung der Chlorverbindungen zu den Pyridon-sulfonamiden gelungen, ohne dass die Sulfonamidgruppe dadurch Schaden genommen hätte. Das mag eigenartig erscheinen, nachdem doch nach *M. Duguet*<sup>2)</sup> das Propansulfonsäure-amid durch Alkali schon in der Kälte verseift wird, nachdem im besonderen *P. Gelmo*<sup>3)</sup> darauf hingewiesen hat, dass das Sulfanilamid „durch ganz schwache Alkalien... teilweise schon in der Kälte, jedoch leicht in der Wärme unter Ammoniakabspaltung und Bildung von sulfanilsaurem Alkali“ zerlegt werde, und nachdem seither bei fast all den zahlreichen Synthesen von Abkömmlingen dieses Sulfanilamids die Acetylgruppe (die in Form des Acetyl-sulfanilylchlorids eingeführt wird) nach *Gelmo*'s Rat mit ca. 15-proz. Salzsäure verseift worden ist. In Wirklichkeit sind die Angaben *Duguet*'s und *Gelmo*'s falsch. Denn von 0,2 g Äthansulfonsäure-amid<sup>4)</sup> konnten wir nach dreistündigem Verkochen mit 10-proz. Natronlauge (Bad-Temp. 120°) ohne grosse Mühe 0,17 g (85%) unverändert zurückerhalten (Smp. 58—59°), und selbst sechsständiges Verkochen des Sulfanilamids (2,0 g) mit 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Lauge und nachträgliches 12-stündiges Stehenlassen der alkalischen Lösung liess uns nach dem Ansäuern, ohne dass wir die Mutterlauge aufgearbeitet hätten, 1,7 g (85%) unverändertes Sulfanilamid (Smp. 164°) zurückgewinnen.

Diese Ergebnisse waren eigentlich zu erwarten, denn es ist ja schon *Hinsberg*<sup>5)</sup>, der uns die Methode gelehrt hat, mit Hilfe der Sulfonamide primäre, sekundäre und tertiäre Amine nebeneinander nachzuweisen und voneinander zu trennen, aufgefallen, dass die Tendenz zur Bildung dieser Amide so gross ist, „dass dieselben sogar bei Gegenwart von siedender Kalilauge entstehen“. Er gewann daher auch die Amine derart zurück, dass er die Sulfonamide mit starker Salzsäure oder Schwefelsäure auf 150—160° erhitzte. Und später<sup>6)</sup> zeigte er, dass man die Dibenzolsulfonamide dadurch in die Monosulfonamide überführen kann, dass man sie mit 12-proz. Kalilauge oder mit alkoholischer Lauge 15 Minuten lang auf dem Wasserbad erwärmt. Ferner haben vor kurzem *R. L. Shriner* und Mitarbeiter<sup>7)</sup> die Hydrolyse substituierter Benzolsulfonsäure-anilide untersucht und dabei festgestellt, dass z. B. das unsubstituierte Benzolsulfon-anilid selbst durch 80-proz. Natronlauge bei 250° nicht angegriffen wird. Und jene im Sulfonsäurekern durch o- und p-ständige Nitrogruppen substituierten Anilide, die durch dieses Alkali angegriffen werden, erleiden nicht etwa Hydrolyse unter Rückbildung der Sulfonsäuren, sondern die aus der Alkalischmelze bekannte Sprengung an der C-S-Bindung, liefern also Phenole. Die saure Verseifung der Acetyl-sulfanilamide, wie sie allgemein geübt wird, ist also im Gegenteil gefährlicher als die alkalische, denn nach *Shriner* wird Benzolsulfon-anilid schon durch 25-proz. Salzsäure, bei 36-stündigem Verkochen, quantitativ hydrolytisch gespalten, und die Amide sekundärer Amine benötigen zur Spaltung sogar nur etwa  $\frac{1}{3}$  der Zeit.

Die Pyridon-sulfonamide liessen sich in allen Fällen durch Neutralisieren der alkalischen Lösung niederschlagen. Wir erhielten so eine Reihe von Verbindungen der allgemeinen Formel XVI, durch Umsatz des 2-Chlorpyridin-5-sulfonamids mit den zugehörigen

<sup>1)</sup> Vgl. übrigens auch *A. Tschitschibabin* und *M. Vialatout*, Bl. [5] **6**, 736 (1939).

<sup>2)</sup> R. **21**, 79 (1902).

<sup>3)</sup> J. pr. [2], **77**, 372 (1908).

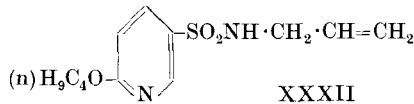
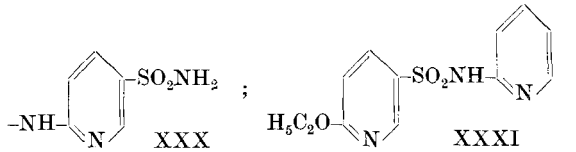
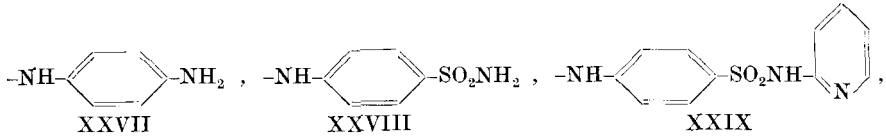
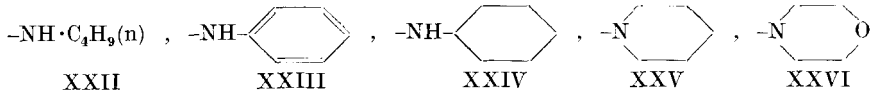
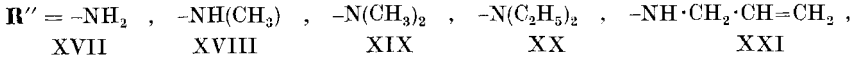
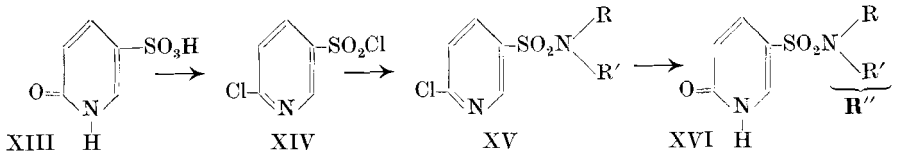
<sup>4)</sup> Das Verfahren von *James* (J. pr. [2] **26**, 384 (1882)) gab uns nur schlechte Ausbeuten, wohl infolge Zersetzung des äthansulfonsauren Natriums durch Phosphopentachlorid (starker Geruch nach Phosphinen; vgl. auch *J. Böeseken* und *H. W. van Ockenburg*, R. **33**, 322 (1914)).

<sup>5)</sup> B. **23**, 2962 (1890).

<sup>6)</sup> B. **38**, 907 (1905).

<sup>7)</sup> Am. Soc. **56**, 114, 696, 1618 (1934).

Natriumalkoholaten anderseits die Äthoxy- und Butoxyverbindungen XXXI und XXXII:



Die Pyridon- und Alkoxypyridin-sulfonamide sind schön krystallisierende, farblose Verbindungen. In heissem Wasser lösen sich nur die niedermolekularen Pyridone gut, in Alkalien aber erwartungsgemäss alle.

Über die Verträglichkeit der neuen Verbindungen und die Heilungserfolge an der mit pathogenen Kokken infizierten Maus wird von anderer Seite berichtet werden. Die Arbeit wird fortgesetzt.

### Experimentelles.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-amid (XVII). 2 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonamid<sup>1)</sup> werden mit 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge 10 Stunden am Rückflusskühler auf 110° erhitzt. Die klare Lösung wird neutralisiert, die ausgefallenen Krystalle werden auf der Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,6 g (88% d. Th.). Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhält man lange, verfilzte, farblose Nadeln, die bei 269—271° schmelzen.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 1750 (1938).

Zur Analyse haben wir die Substanz, wie übrigens fast alle andern in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen, bei ca. 100° i. vac. über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_5H_6O_3N_2S$  Mol.-Gew. 174,1 Ber. C 34,46 H 3,46 N 16,09%  
 Gef. „ 34,81 „ 3,59 „ 15,92%

Das Pyridonamid löst sich leicht in heissem Wasser, in Lauge und warmem Alkohol, nur wenig in verdünnter Salzsäure und in Aceton; es ist unlöslich in Benzol und Äther. In 100 cm<sup>3</sup> Wasser von 18° lösen sich 0,25 g.

Durch Zusatz von Kupferpulver oder Kupfersulfat zur alkalischen Lösung wurde die Ausbeute an Pyridon-sulfonamid nicht verbessert, und mit 10-proz. Soda- oder Natriumbicarbonat-Lösung wird die Chlorverbindung selbst nach 20-stündigem Erhitzen im Bombenrohr nicht verseift.

2-Chlor-pyridin-sulfonsäure-(5)-methylamid. 4 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid werden in 25 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit 3,84 g (2,2 Mol) 33-proz. Methylaminlösung vermischt. Dabei tritt Erwärmung ein und es bilden sich zwei Schichten. Das Gemisch wird nach kurzem Stehen bei vermindertem Druck vom Aceton befreit, mit Wasser versetzt und der Krystallbrei abgenutscht. Das mit Wasser gut gewaschene Produkt schmilzt bei 105—107°. Ausbeute 3,2 g (82% d. Th.). Die dreimal aus Wasser umkrystallisierte Verbindung bildet farblose Plättchen mit perlmutterartigem Glanz. Smp. 111—112°.

$C_6H_7O_2N_2S$  Mol.-Gew. 206,6 Ber. N 13,55 Gef. N 13,41%

Die Substanz ist schwer löslich in kaltem Wasser, in Salzsäure, Benzol und Äther; sie löst sich gut in heissem Wasser und sehr leicht in kalter Lauge, in Alkohol, Aceton und in heissem Benzol.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-methylamid (XVIII). 2 g 2-Chlorpyridin-5-sulfo-methylamid wurden in 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge gelöst und zusammen mit wenig Kupferpulver 5 Stunden unter Turbinieren am Rückflusskühler gekocht. Aus der erkalteten und schwach angesäuerten Lösung fielen 0,8 g des Pyridons als krystalliner Niederschlag; weitere 0,7 g erhielten wir durch Eindampfen der Mutterlauge zur Trockne und Extraktion des Rückstandes mit absolutem Alkohol. Zusammen also 1,5 g, entsprechend 82% d. Th. Die Substanz krystallisiert aus Alkohol in Form farbloser, sechseckiger Plättchen: Smp. 188—190°.

$C_6H_8O_3N_2S$  Mol.-Gew. 188,1 Ber. N 14,89 Gef. N 14,95%

Die Verbindung löst sich leicht in heissem Wasser, in kalter verdünnter Lauge und in warmem Alkohol, nur schwer dagegen in kaltem Wasser, Salzsäure, heissem Benzol und warmem Äther.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-dimethylamid. Aus 4 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid (in Aceton), durch Vereinigung mit 5,5 g (2,1 Mol) einer 33-proz. Lösung von Dimethylamin. Kurzes Erwärmen auf 50°. Entfernen des Acetons und des überschüssigen Amins i. vac.; anreiben mit Eiswasser und filtrieren. Das in berechneter Menge erhaltene Rohprodukt wird für die Analyse dreimal aus

wässrigem Alkohol (evtl. unter Zusatz von Tierkohle) umkrystallisiert. Ausbeute: 3,36 g (81 % d. Th.). Kleine Stäbchen (aus Wasser) oder centimeterlange Nadeln (aus wässrigem Alkohol) vom Smp. 115 bis 117<sup>o</sup>.

$C_7H_9O_2N_2S$  Mol.-Gew. 220,6 Ber. N 12,69 Gef. N 12,71%

Schwer löslich in kaltem Wasser, in Säuren und Laugen, leichter in Äther und heissem Wasser, sehr leicht in siedendem Alkohol, Aceton, Benzol und warmem Äther.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-dimethylamid (XIX). 2 g der eben besprochenen Chlorverbindung werden mit 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge und wenig Kupferpulver am Rückflusskühler unter Turbinieren 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wird schwach angesäuert und der entstandene Niederschlag abgenutscht. Erhalten: 1,7 g (93 % d. Th.). Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser farblose Plättchen vom Smp. 212—214<sup>o</sup>.

$C_7H_{10}O_3N_2S$  Mol.-Gew. 202,2 Ber. N 13,85 Gef. N 13,82%

Die Verbindung ist schwer löslich in kaltem Wasser, in Salzsäure, Alkohol und Aceton, fast unlöslich in warmem Benzol und Äther. Sie löst sich dagegen leicht in heissem Wasser, in Laugen, in warmem Alkohol und warmem Aceton.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-diäthylamid. Dargestellt durch langsames Einfließenlassen der Aceton-Lösung von 3 g Sulfochlorid in die acetonische Lösung von 2,26 g (2,2 Mol) Diäthylamin. Da die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung verläuft, muss gekühlt werden. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, das Aceton (mit überschüssigem Amin) i. vac. entfernt, der Kristallbrei auf der Nutsche gesammelt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 3,4 g (96 % d. Th.). Die Verbindung wurde dreimal aus wässrigem Aceton umkrystallisiert. Farblose Plättchen vom Smp. 86—87<sup>o</sup>.

$C_9H_{13}O_2N_2S$  Mol.-Gew. 248,6 Ber. N 11,26 Gef. N 11,18%

Schwer löslich in heissem Wasser, in Säuren und Alkalien, leicht in Aceton, Essigester, Äther, Benzol und warmem Alkohol.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-diäthylamid (XX). 2 g der Chlorverbindung werden mit 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge 8—10 Stunden unter lebhaftem Turbinieren verkocht. Die gekühlte Lösung wird von der gegebenenfalls noch unveränderten Chlorverbindung<sup>1)</sup> getrennt und angesäuert. Man erhält so, je nach der Dauer der Verseifung, etwa 90 % der berechneten Menge Pyridonsulfonsäure-diäthylamid, der mit Äther nur noch Spuren der Chlorverbindung entzogen werden können. Die aus Wasser umkrystallisierte Substanz schmolz bei 163,5—165<sup>o</sup>.

$C_9H_{14}O_3N_2S$  Mol.-Gew. 230,1 Ber. N 12,17 Gef. 11,93%

Leicht löslich in verdünnter Lauge und in heissem Wasser, weniger in Alkohol, Aceton und warmem Essigester, schwer löslich in siedendem Äther und warmem Benzol.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-allylamid. Darstellung entsprechend jener des oben beschriebenen Diäthylamids. Ausbeute

<sup>1)</sup> Nach 6-stündigem Erhitzen blieben 10% der Chlorverbindung ungelöst.

97 % d. Th. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus heissem Wasserwässerigem Alkohol oder aus Äther-Petroläther schmelzen die glänzenden, farblosen Plättchen bei 78°.

$C_8H_9O_2N_2S$  Mol.-Gew. 232,6 Ber. Cl 15,25 Gef. Cl 14,99%

Leicht löslich in verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol, Aceton, Essigester, Äther, Benzol, schwerer in heissem Wasser, schwer löslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-allylamid (XXI). Beim Verseifen der Chlorverbindung mit 10-proz. Lauge war nach 5 Stunden alles in Lösung gegangen. Der nach dem Ansäuern erhaltene Niederschlag enthielt aber, wie sich nach der Extraktion mit Äther erwies, noch 15 % unverändertes Chlorpyridin-sulfonsäure-diäthylamid. Die Dauer der Verseifung muss demnach um einige Stunden verlängert, die Temperatur erhöht oder die Stärke der Lauge vergrößert werden. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz die Verbindung bei 159—161°. Ausbeute 67 % d. Th.

$C_8H_{10}O_3N_2S$  Mol.-Gew. 214,1 Ber. N 13,08 Gef. N 13,17%

Schwer löslich in kaltem Wasser, in Säuren, siedendem Äther und warmem Benzol, mässig in heissem Wasser, sehr leicht löslich in verdünnter Lauge, siedendem Alkohol, Aceton und Essigester.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-butylamid. Darstellung entsprechend jener des weiter oben beschriebenen Diäthylamids. Erhalten 94 % d. ber. Menge. Umkrystallisiert aus Äther-Petroläther; Smp. 90—92°.

$C_9H_{13}O_2N_2S$  Mol.-Gew. 248,6 Ber. N 11,26 Gef. N 11,46%

Die Verbindung löst sich leicht in verdünnten Laugen, in Alkohol, Aceton, Essigester, Äther, Benzol, schwer in siedendem Wasser, in Säuren und aliphatischen Kohlenwasserstoffen.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-n-butylamid (XXII). Nach 5-stündigem Verseifen des Chlorpyridin-sulfonsäure-butylamids mit 10-proz. Natronlauge erhielten wir aus dem mit Säure ausgefallenen Produkt, durch Extraktion mit Äther, 10 % der Ausgangssubstanz zurück. Ausbeute an Pyridon-Verbindung 86 % d. Th. Die farblosen Plättchen wurden aus heissem Wasser umkrystallisiert. Smp. 178° bis 180°.

$C_9H_{14}O_3N_2S$  Mol.-Gew. 230,1 Ber. N 12,17 Gef. N 12,12%

Leicht löslich in Aceton und verdünnter Lauge, mässig in heissem Wasser, warmem Essigester und kaltem Alkohol, schwer löslich in siedendem Äther und Benzol.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-anilid (XXIII). Aus 2-Chlorpyridin-5-sulfonsäure-anilid<sup>1)</sup>, durch 7-stündiges Verkochen mit 10-proz. Natronlauge. Ausbeute: 84 % d. Th. Die aus viel heissem Wasser umkrystallisierte Verbindung bildet lange, farblose Nadeln und schmilzt bei 214—215°.

$C_{11}H_{10}O_3N_2S$  Mol.-Gew. 250,1 Ber. N 11,20 Gef. N 11,21%

Schwer löslich in Essigester, Chloroform, Benzol, Petroläther, besser in heissem Wasser, siedendem Aceton und Alkohol, leicht löslich in Alkalien.

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1753 (1938).



2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-cyclohexylamid. Durch Vereinigung von 2,12 g des Sulfochlorids in 4 cm<sup>3</sup> Aceton mit 1,0 g Cyclohexylamin in 5 cm<sup>3</sup> Wasser, das gleichzeitig 0,4 g Natriumhydroxyd enthielt. Ausbeute 2,46 g (90% d. Th.). Die aus Wasser umkrystallisierte Substanz schmolz bei 116—118°.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>SCI Mol.-Gew. 274,5 Ber. N 10,19 Gef. N 10,39%

Die Verbindung löst sich sehr leicht in Aceton und Chloroform, leicht in Alkohol, Äther, Essigester und siedendem Wasser, mässig in Benzol, schwer in aliphatischen Kohlenwasserstoffen.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-cyclohexylamid (XXIV). 2 g der Chlorverbindung wurden unter kräftigem Turbinieren 7 Stunden mit 15 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge, die etwas Kupferpulver und Kupferhydroxyd enthielt, auf 95° erhitzt. Wir haben das Reaktionsgemisch heiss filtriert, das Filtrat neutralisiert und erhielten so 1,57 g (84% d. Th.) des Sulfonamids. Die aus Alkohol-Wasser umkrystallisierte Verbindung bildet farblose Nadeln und schmilzt bei 169—172°.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Mol.-Gew. 256,2 Ber. N 10,94 Gef. 11,00%

Leicht löslich in verdünnten Alkalien, in heissem Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform, etwas weniger in heissem Wasser, schwer löslich in Kohlenwasserstoffen.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-piperidid. Aus dem Sulfochlorid XIV (2,12 g), durch Einfließenlassen seiner Acetonlösung (4 cm<sup>3</sup>) in die wässrige Lösung (10 cm<sup>3</sup>) des Piperidins (1,68 g). Ausbeute 95% d. Th. Das zweite Mol Piperidin kann mit demselben Erfolg durch Natronlauge ersetzt werden. Die aus Wasser umkrystallisierte Verbindung bildet farblose Plättchen vom Smp. 131—132°.

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>SCI Mol.-Gew. 260,5 Ber. N 10,74 Gef. N 10,61%

Das Piperidid löst sich leicht in Aceton, warmem Alkohol und Benzol, mässig in heissem Wasser, schwer in Säuren, Alkalien und Ligroin.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-piperidid (XXV). 2 g der Chlorverbindung wurden mit 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. wässrig-alkoholischer (1:1) Lauge in Gegenwart von etwas Kupferpulver am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Ansäuern erhielten wir 1,68 g (90% d. Th.) der in farblosen Plättchen krystallisierenden Verbindung; sie schmolz, aus Wasser umkrystallisiert, bei 236—238°.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Mol.-Gew. 242,2 Ber. N 11,57 Gef. N 11,33%

Leicht löslich in verdünnten Alkalien, in heissem Wasser, warmem Alkohol und Aceton, schwer in Säuren, Essigester und Kohlenwasserstoffen.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-morpholid (XXVI). Durch 7-stündiges Erhitzen des 2-Chlorpyridin-5-sulfonyl-morpholins<sup>1)</sup> mit 10-proz. Lauge, in Gegenwart von etwas Kupferpulver und Kupfersulfat, auf 95°. Die neutralisierte Lösung lieferte uns 76% d. ber. Menge Pyridon-sulfo-morpholid; die farblosen Plättchen schmolzen, aus Wasser umkrystallisiert, bei 262—264°.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 1755 (1938). Bei der Herstellung grösserer Mengen haben wir das zweite Mol Morpholin durch ein Mol Natriumhydroxyd ersetzt.

$C_9H_{12}O_4N_2S$  Mol.-Gew. 244,2 Ber. N 11,48 Gef. N 11,19%

Leicht löslich in verdünnten Alkalien und heissem Wasser, mässig in heissem Alkohol, wenig in warmem Aceton, schwer löslich in Essigester, Chloroform und in Kohlenwasserstoffen.

2-Chlor-pyridin-5-sulfonsäure-(4'-nitro-anilid). 5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid werden in Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 3,25 g p-Nitranilin in Aceton versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich, unter schwacher Wärmeentwicklung, tiefrot. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde wird es auf 200 cm<sup>3</sup> Petroläther gegossen, das ausgefallene Öl bis zur Zähflüssigkeit gerührt und der Petroläther durch Dekantation entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und das vollständig erstarrte Produkt auf der Nutsche gesammelt und getrocknet. Ausbeute 6,0 g (81 % d. Th.). Zur Reinigung wird die Verbindung in Aceton gelöst, die Lösung mit Tierkohle gekocht und mit Wasser bis zur Krystallisation versetzt; für die Analyse kann sie überdies aus heissem wässrigem Alkohol umkrystallisiert werden. Hellgelbe Nadeln; Smp. 197°.

$C_{11}H_8O_4N_3S$  Mol.-Gew. 313,6 Ber. Cl 11,31 Gef. Cl 11,32%

Die Substanz löst sich sehr gut in Laugen und in Aceton, etwas weniger in siedendem Alkohol, schlecht in heissem Wasser, in Salzsäure, Äther und Kohlenwasserstoffen.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-(4'-nitro-anilid). 4 g der Chlorverbindung werden mit 40 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge 6 Stunden am Rückflusskühler verkocht. Das erkaltete, orangefarbene Filtrat wird angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,6 g (95 % d. Th.). Die Verbindung wird in wenig Lauge gelöst, die Lösung stark mit Wasser verdünnt, zum Sieden erhitzt, filtriert und tropfenweise mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die in hellgelben Nadeln ausfallende Substanz wird zur Analyse noch einmal aus heissem wässrigem Alkohol umkrystallisiert. Smp. 282°.

$C_{11}H_9O_5N_3S$  Mol.-Gew. 295,1 Ber. N 14,24 Gef. N 13,97%

Leicht löslich in Laugen und in siedendem Aceton, gut in heissem Alkohol, wenig löslich in siedendem Wasser, in Salzsäure, Äther, Essigester und Benzol.

Pyridon-(2)-sulfonsäure-(5)-(4'-amino-anilid) (XXVII). 1 g der Nitroverbindung wird in 20 cm<sup>3</sup> warmer 2-n. Natriumcarbonatlösung aufgenommen und mit 6 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumdithionit-(Natriumhyposulfit-)lösung auf dem Wasserbad reduziert (Entfärbung). Aus dem Filtrat krystallisiert nach dem Neutralisieren und Abkühlen das nahezu farblose Anilid. Es wird aus heissem Wasser, unter Zusatz von Kohle, umkrystallisiert. Ausbeute 0,6 g (67 % d. Th.). Prismen (aus konz.) oder Nadeln (aus verdünnten wässrigen Lösungen). Smp. 246°.

$C_{11}H_{11}O_5N_3S$  Mol.-Gew. 265,1 Ber. C 49,78 N 15,85%

Gef. „ 49,72 „ 15,73%

Die Verbindung löst sich sehr gut in verdünnten Säuren und Laugen, gut in heissem Alkohol, wenig in kochendem Wasser und sehr schlecht in siedendem Aceton, Essigester, Äther und Benzol.

N<sup>4</sup>-[Pyridon-(2′)-sulfonyl-(5′)-]sulfanilamid (XXVIII)<sup>1)</sup> 2 g der entsprechenden 2′-Chlorpyridin-Verbindung<sup>2)</sup> wurden mit 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge, etwas Kupferpulver und einigen Tropfen Kupfersulfatlösung versetzt und 8 Stunden auf dem Wasserbad unter Turbinieren am Rückflusskühler erhitzt. Aus der filtrierten und mit Salzsäure neutralisierten Lösung erhielten wir 1,6 g (84% d. Th.) Pyridonverbindung. Die farblosen Plättchen schmolzen nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 250—252°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> Mol.-Gew. 329,2 Ber. N 12,76 Gef. N 13,05%

Leicht löslich in Laugen und warmem Wasser, schwer in verdünnten Säuren, in Alkohol und Aceton, fast unlöslich in Benzol und Äther.

N<sup>1</sup>-[Pyridyl-(2′′)-]N<sup>4</sup>-[2′-chlor-pyridin-5′-sulfonyl-]sulfanilamid<sup>3)</sup>. 3 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid in Aceton werden mit einer Lösung von 3,9 g (1,1 Mol) Sulfanilyl-2-aminopyridin in Aceton, das gleichzeitig 10 cm<sup>3</sup> Pyridin enthält, vereinigt. Die rotgefärbte Lösung wird i. vac. vom Aceton befreit, der Rückstand mit Wasser versetzt, der Niederschlag gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen. Ausbeute 4,8 g (80% d. Th.). Die Verbindung wurde für die Analyse noch dreimal aus heisser, stark verdünnter Natronlauge mit verdünnter Salzsäure umgefällt. Gelbliche Plättchen. Smp. 266°.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl Mol.-Gew. 424,7 Ber. N 13,19 Gef. N 13,21%

Sehr leicht löslich in Laugen; sehr schwer in siedendem Wasser, in heisser Säure, in warmem Alkohol, Äther, Aceton, Essigester, Benzol.

N<sup>1</sup>-[Pyridyl-(2′′)-]N<sup>4</sup>-[pyridon-(2′)-sulfonyl-(5′)-]sulfanilamid (XXIX). 2,5 g der eben beschriebenen Chlorverbindung lieferten nach 6-stündigem Verkochen mit 10-proz. Lauge und Ansäuern des Reaktionsgemisches 2,25 g oder 94% der berechneten Menge hellbraunes Rohprodukt. Es wurde in warmer, stark verdünnter Natronlauge mit Tierkohle behandelt und heiss durch Säure gefällt. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Umfällung schmolz die fast farblose Verbindung, die sich nur in verdünnter Lauge löst, bei 301—302°.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Mol.-Gew. 406,2 Ber. C 47,26 H 3,47 N 13,79%  
Gef. „ 47,09 „ 3,55 „ 13,66%

2-[Pyridon-(2′)-sulfonyl-(5′)-amino-)pyridin-5-sulfonsäure-amid (XXX). 2 g 2-(2′-Chlorpyridin-5′-sulfonyl-amino-)pyridin-5-sulfonamid<sup>4)</sup> wurden mit wenig Kupferpulver und 10 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natronlauge 7 Stunden unter Turbinieren auf 100—110°

<sup>1)</sup> Nomenklatur nach dem Vorschlage von *M. L. Crossley* und Mitarbeitern, Am. Soc. **60**, 2217 (1938).

<sup>2)</sup> Helv. **21**, 1754 (1938).

<sup>3)</sup> Nomenklatur nach dem Vorschlage von *M. L. Crossley* und Mitarbeitern, Am. Soc. **60**, 2217 (1938).

<sup>4)</sup> Helv. **21**, 1754 (1938).

erhitzt. Die rote, klare Lösung gab beim Ansäuern einen hellgelben, gallertigen Niederschlag, der abgenutscht, gewaschen und getrocknet wurde. Erhalten: 1,7 g (90% d. Th.). Die Hauptmenge der Substanz wurde zur Reinigung aus einer stark verdünnten Ammoniaklösung durch Ansäuern umgefällt und die zu analysierende Probe zweimal aus viel heissem Wasser umkrystallisiert. Mikroskopische, rosettenförmig angeordnete Nadeln; Smp. 295°, unter beginnender Zersetzung.

$C_{10}H_{10}O_5N_4S_2$  Mol.-Gew. 330,2 Ber. N 16,97 Gef. N 16,92%

Die Verbindung löst sich sehr gut in kalten Alkalien, sehr schwer in heissem Wasser und in Säuren; sie ist fast unlöslich in Alkohol, Aceton, Äther, Essigester und Benzol.

### 2-(2'-Chlor-pyridin-5'-sulfonyl-amino-)pyridin.

Die Reindarstellung bereitete uns einige Schwierigkeiten. Vereinigt man nämlich, wie üblich, die Aceton-Lösungen von 2,0 g 2-Chlorpyridin-5-sulfochlorid und 1,94 g (2,1 Mol) 2-Aminopyridin, erwärmt, verdampft das Aceton und versetzt den Rückstand mit Wasser, so erhält man stark gelb gefärbte Krystalle<sup>1)</sup> (2,2 g oder 87% der Theorie), die trotz wiederholten Umkrystallisierens der mit Wasser gründlich gewaschenen Substanz aus Alkohol und trotz des einheitlichen Aussehens der nunmehr farblosen, zu Büscheln vereinigten Nadeln, nur unscharf und unter Verfärbung bei etwa 200° schmelzen, und deren Analyse etwa 1½% zu viel Chlor und 2% zu wenig Stickstoff anzeigte.

Besser wurde das Ergebnis, als wir das gelbe Rohprodukt wiederholt mit warmem Aceton auszogen und den Aceton-Rückstand noch einmal mit Aceton behandelten. Aus 2,3 g Rohprodukt erhielten wir so 2,1 g (75% d. Th.) der rein weissen, in Aceton unlöslichen gesuchten Verbindung vom Smp. 235—236° und 0,20 g gelbgefärbte, in Aceton lösliche Substanz vom Smp. 185—191° (Verfärbung).

Die mit Aceton und Alkohol ausgekochte und aus heissem Wasser umkrystallisierte Substanz war analysenrein; sie erscheint aus Wasser in Form farbloser, glänzender Rhomben vom Smp. 235—236°.

$C_{10}H_8O_2N_3S_2Cl$  Mol.-Gew. 269,6 Ber. N 15,59 Cl 13,16%  
Gef. „ 15,30 „ 13,14%

Das 2-Chlorpyridin-5-sulfonamido-pyridin löst sich in siedend heissem Wasser nur zu etwa 0,05%<sup>2)</sup>. Es löst sich leicht in verdünnten Laugen und in konz. Salzsäure, nur wenig in siedendem Methanol, Äthanol, Äther, Aceton, Essigester und Benzol.

Das in Aceton lösliche Produkt wurde aus wässrigem Aceton oder aus Alkohol umkrystallisiert. Es bildet (aus wässrigem Aceton) farnzweigartige Krystalle, aus Alkohol Drusen und ist rein weiss. Smp. (nach vorherigem Sintern) 197—199°. Die Analysenwerte und die Löslichkeiten der Substanz deuten auf das 2-[N,N-Bis-(2'-Chlorpyridin-5'-sulfonyl-)amino-]pyridin.

$C_{15}H_{10}O_4N_4S_2Cl_2$  Mol.-Gew. 445,15 Ber. N 12,59 Cl 15,96%  
Gef. „ 12,12 „ 16,14%

<sup>1)</sup> So auch *A. Tschitschibabin* und *M. Vialatout* (Bl. [5] 6, 737 (1939)) beim Umsatz der lösungsmittelfreien Bestandteile. Der Schmelzpunkt der mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschenen und aus Wasser umkrystallisierten Substanz wird leider nicht angegeben.

<sup>2)</sup> Nach *A. Tschitschibabin* und *M. Vialatout* (loc. cit) zu 3,3%.

Die Verbindung löst sich in warmem Aceton und heissem Alkohol, nur wenig in kaltem Alkohol, warmem Äther, heissem Wasser und in Alkalien.

2 - (2'-Äthoxy - pyridin - 5' - sulfonyl - amino -) pyridin (XXXI). 2 g 2-(2'-Chlorpyridin-5'-sulfonyl-amino-)pyridin werden mit der aus 1 g Natrium gewonnenen Menge Natriumäthylat in 30 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Alkohol vereinigt. Das Gemisch wird während 1½ Stunden am Rückflusskühler gekocht, der dickflüssige Kolbeninhalt mit Wasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert und (auf der Schüttelmaschine) gründlich mit Wasser gewaschen. Die aus wässrigem Alkohol umkrystallisierte, farblose Substanz wog 1,4 g (68 % d. Th.) und schmolz bei 180°.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S Mol.-Gew. 279,2 Ber. N 15,05 Gef. N 15,27%

Die Substanz löst sich gut in verdünnten Laugen, in warmen verdünnten Säuren, mässig in siedendem Alkohol und schlecht in siedendem Wasser, Aceton, Essigester, Äther und Benzol.

2 - Butoxy - pyridin - 5 - sulfonsäure - allylamid (XXXII). 1,5 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonsäure-allylamid und die aus 1 g Natrium gewonnene Menge Natriumbutylat werden in Butanol 2 Stunden unter Feuchtigkeitsabschluss am Rückflusskühler verkocht. Nach dem Erkalten wird das Gemisch mit verdünnter Säure und mit Wasser gewaschen, filtriert und i. vac. zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende Öl erstarrt beim Verreiben mit kaltem Wasser. Die farblose Verbindung wird wiederholt aus wässrigem Alkohol oder aus Ligroin umkrystallisiert und schmilzt dann bei 67—68°. Ausbeute 1,3 g (74 % d. Th.). Die Krystalle erinnern an jene der höheren Fettsäuren.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S Mol.-Gew. 270,2 Ber. N 10,36 Gef. N 10,14%

Leicht löslich in verdünnten Laugen, in Alkohol, Aceton, Essigester, Äther, Benzol und heissem Ligroin, mässig in siedendem Petroläther, sehr schlecht in siedendem Wasser und in verdünnter Salzsäure.

Ein Teil der Analysen wurde, mit gütiger Erlaubnis von Hrn. Prof. P. Karrer, von Frl. Dr. G. Bussmann ausgeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.