

135. Über neue o-Dihydroderivate von Pyridinverbindungen

von P. Karrer und W. Manz.

(24. VI. 46.)

Die Reduktion quartärer Pyridiniumverbindungen zu o-Dihydroderivaten, die im Hinblick auf die analogen Vorgänge bei der Reduktion der Codehydrasen I und II Interesse beansprucht, hängt wesentlich von der Konstitution des quartären Salzes ab und gelingt nur bei bestimmter Struktur desselben¹⁾. Wir haben in der vorliegenden Untersuchung geprüft, ob sich Pyridin- β -sulfonsäure-amidjodmethylat (I) und das entsprechende Jodäthylat (III) in die o-Dihydroverbindungen (N-Methyl- bzw. N-Äthyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäure-amid (II) bzw. (IV)) überführen lassen, wobei Natriumdithionit als Reduktionsmittel diente. Die beiden o-Dihydroderivate liessen sich in kristallisierter Form isolieren. Sie zeigen das solchen Verbindungen eigene starke Reduktionsvermögen und werden wie andere o-Dihydro-pyridinverbindungen durch Säure irreversibel zerstört.

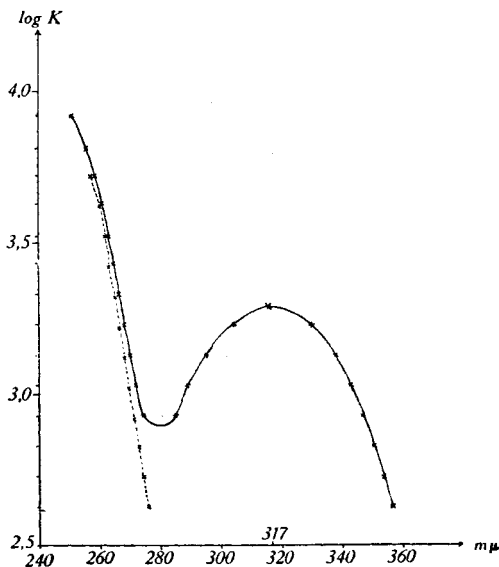
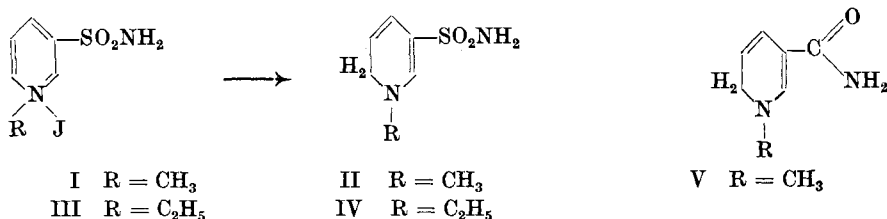


Fig. 1

N-Methyl-o-dihydro-pyridinsulfonsäure-amid in 10-proz. Alkohol.
 ——— in neutraler Lösung ······ in saurer Lösung p_H ca. 3

¹⁾ Vgl. hierzu die Abhandlungen von P. Karrer und Mitarb., Helv. **19**, 1028 (1936); **20**, 55, 72, 418, 632 (1937); **21**, 223 (1938).

Ein Unterschied besteht in der Lage der Absorptionsmaxima der Verbindungen II und IV einerseits und des N-Methyl-o-dihydro-nicotinsäure-amids V andererseits. Während letzteres ein Absorptionsmaximum bei 360 m μ besitzt¹⁾, liegt dieses beim N-Methyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäure-amid (II) bei 317 m μ . Dies erklärt sich daraus,



dass in Verbindung (V) eine Carbonylgruppe in Konjugation zu den beiden konjugierten Kohlenstoff-Doppelbindungen steht, während in Verbindung II deren Platz durch die als Chromophor unwirksame SO₂-Gruppe eingenommen wird. Die Differenz von ca. 40 m μ entspricht dem bekannten chromophoren Effekt eines Carbonyls.

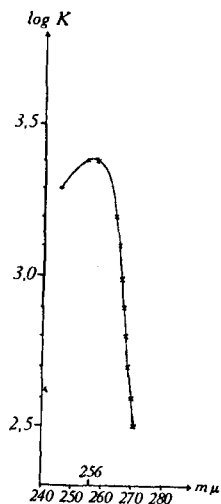


Fig. 2.

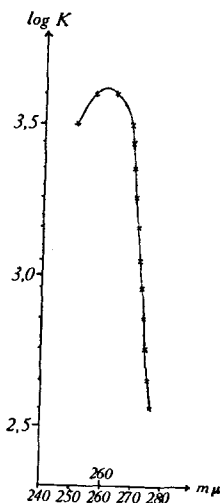


Fig. 3.

Absorption von	Pyridinsulfonsäure-amid	Pyridinsulfonsäure-amid-
in Wasser	jodmethylat	in Wasser

Die Absorptionskurven 2 und 3 beziehen sich auf Pyridinsulfonsäure-amid und dessen Jodmethylat. Ersteres besitzt in wässriger Lösung ein Absorptionsmaximum bei 255,5 m μ , letzteres bei 260 m μ .

¹⁾ Helv. 19, 819 (1936).

Pyridin- β -sulfonsäure-amid ist bekanntlich ein Antagonist des Nicotinsäure-amids¹⁾. Nach den Theorien von *Fildes*²⁾, *Stamp*³⁾, *Green*⁴⁾, *McIntosh*⁵⁾, *Woods*⁶⁾, *Sellie*⁷⁾ und *Kuhn*⁸⁾ sollen Antagonisten die Vitamine aus ihrem Wirkungsverband mechanisch verdrängen, eine Annahme, die allerdings wenig wahrscheinlich ist⁹⁾. Wir bezweifeln, dass die antagonistische Wirkung des Pyridinsulfonsäure-amids gegenüber Nicotinsäure-amid darauf beruht, dass es letzteres aus den Codehydrasen I und II verdrängt und darin seinen Platz einnimmt. Wäre dem aber so, so erschiene eine reversible Reduzierbarkeit einer solchen veränderten Codehydrase mit Pyridin- β -sulfonsäure-amid als Wirkungsgruppe nicht ausgeschlossen, da wir durch die vorerwähnten Modellversuche zeigen konnten, dass sich quartäre Salze des Pyridin- β -sulfonsäure-amids reversibel reduzieren lassen. Dies war der Grund, warum diese Versuche zur Ausführung kamen.

Experimenteller Teil.

Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodmethylat.

2 g fein pulverisiertes Pyridin- β -sulfonsäure-amid¹⁰⁾ wurden mit 6 g Methyljodid im Bombenrohr 7 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Methyljodids nahm man den Rückstand in 2 cm³ heissem Wasser auf, fügte 8 cm³ Alkohol und hierauf 40–60 cm³ Äther hinzu und krystallisierte das ausgefällte rohe Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodmethylat mehrmals aus Alkohol um. Ausbeute 1,2 g. Smp. 168–169°. Die Verbindung ist in kaltem Alkohol schwer, in heissem leicht löslich.

$C_6H_5O_2N_2SJ$ (300)	Ber. C 24,00	H 3,02	J 42,30%
	Gef. „ 24,26	„ 3,50	„ 42,29%

Reduktion des Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodmethylats mit $Na_2S_2O_4$ (manometrische Messung¹¹⁾): In einer Schüttelapparatur wurden 5 cm³ einer 5-proz., kurz vor dem Versuch mit CO_2 gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung mit 110 mg $Na_2S_2O_4 \cdot 2 H_2O$ versetzt und in Kohlendioxidatmosphäre bis zur Volumenkonstanz bewegt. Dann trug man mittels einer Auslösevorrichtung 14,97 mg Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodmethylat, gelöst in 0,5 cm³ Wasser, das 27,4 mg $NaHCO_3$ enthielt, ein. Temperatur 24,8° C. (297,8° absol.), Druck 724,5 mm.

Die innert 13 Minuten entwickelte Menge CO_2 betrug 2,50 cm³. Bei Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff berechnet sich die freigesetzte CO_2 -Menge (2 Mol) zu 2,57 cm³.

$$\frac{14,97 \times 44,8 \times 760 \times 297,8}{300 \times 724,5 \times 273} = 2,57.$$

1) *McIlwain*, Brit. J. Exp. Path. **21**, 136 (1940); *Erlenmeyer*, *Würgler*, Helv. **25**, 249 (1942).

2) Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 67 (1940); Lancet **238**, 955 (1940).

3) Lancet **237**, 10 (1939).

4) Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 38 (1940).

5) Lancet **236**, 431 (1939).

6) Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 74 (1940).

7) Brit. J. Exp. Pathol. **21**, 90 (1940).

8) Die Chemie **55**, 1 (1942); B. **74**, 1617 (1941).

9) Vgl. dazu *P. Karrer*, *H. Ruckstuhl*, Bl. Schweiz. Med. Wiss. **1**, 236 (1945).

10) *G. Machek*, M. **72**, 77 (1939).

11) Vgl. *Warburg* und *Christian*, Bioch. Z. **282**, 157 (1935); *P. Karrer* und Mitarb., Helv. **19**, 812, 1028 (1936); **20**, 55, 72, 418, 622 (1937); **21**, 223 (1938).

Die Reduktion zum N-Methyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäure-amid verlief somit praktisch quantitativ.

N-Methyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäureamid.

0,80 g Pyridinsulfonsäure-amid-jodmethylat und 2,56 g wasserfreies Natriumhydrogencarbonat wurden in 20 cm³ kaltem Wasser gelöst, wobei sich eine gelbe Lösung bildete. Unter Durchleiten von gereinigtem Stickstoff trug man in diese 2,40 g festes Natriumdithionit ein. Bald nachdem dieses in Lösung gegangen war, begann sich letztere zu trüben und nach kurzer Zeit setzte Krystallisation ein. Nach 2 Stunden haben wir die ausgeschiedenen Krystalle abgenutscht und aus Benzol umkrystallisiert. Ausbeute 26,4 mg. Die Verbindung ist das N-Methyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäure-amid; Smp. 115°. Sie reduziert Silbernitrat schon in der Kälte.

$C_6H_{10}O_2N_2S$ (174,1)	Ber. C 41,35	H 5,78%
	Gef. ,, 41,00	,, 5,55%

Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodäthylat.

Die Verbindung wurde durch 8-stündiges Erhitzen von 2,0 g Pyridin- β -sulfonsäure-amid mit 6,1 g Äthyljodid auf 100° dargestellt. Nach dem Abdestillieren des Überschusses von Äthyljodid nahm man den Rückstand in wenig Wasser auf und fällte das Jodäthylat durch Zugabe von Alkohol und viel Äther aus. Die alkoholisch-ätherische Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand zwecks Entfernung von Pyridin- β -sulfonsäure-amid mit Benzol dreimal ausgekocht und der ungelöste Anteil mit der Hauptmenge des Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodäthylats vereinigt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz dieses bei 165°. Ausbeute 1,24 g.

$C_7H_{11}O_2N_2SJ$ (314,1)	Ber. C 26,74	H 3,53	J 40,41%
	Gef. ,, 26,93	,, 3,62	,, 40,33%

N-Äthyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäure-amid.

Zur Reduktion versetzten wir die Lösung von 0,80 g Pyridin- β -sulfonsäure-amid-jodäthylat und 2,8 g Soda in 20 cm³ kaltem Wasser mit 2,40 g Natriumdithionit. Die Lösung wurde unter Stickstoff gehalten. Sie trübte sich bald und ein geringer Niederschlag fiel aus. Nach einer Stunde haben wir diesen abgenutscht und die Mutterlauge 10mal mit je 20 cm³ Äther ausgezogen. Die getrockneten Ätherextrakte hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels das N-Äthyl-o-dihydro-pyridin- β -sulfonsäure-amid, das nach zweimaliger Krystallisation aus Benzol bei 94—95° schmolz. Ausbeute 16 mg.

$C_7H_{12}O_2N_2S$ (188,1)	Ber. C 44,64	H 6,43%
	Gef. ,, 44,41	,, 6,47%

Pyridin-3-aldehyd-jodmethylat.

Pyridin-3-aldehyd¹⁾ reagiert bei gewöhnlicher Temperatur mit Methyljodid unter Erwärmung. Das gelbe Jodmethylat kann aus wenig n-Propylalkohol in Essigester umkrystallisiert werden. Smp. 174°. Die wässrige Lösung ist farblos.

C_7H_9ONJ	Ber. C 33,73	H 3,21	J 51,00%
	Gef. ,, 33,98	,, 3,13	,, 50,91%

Bei der manometrisch gemessenen Reduktion des Pyridin-3-aldehyd-jodmethylats mit Na₂S₂O₄ in Natriumhydrogencarbonatlösung wurde eine CO₂-Menge freigesetzt, die ca. 10% höher als der theoretische Wert (d. h. 2 Mol CO₂ pro Mol Jodmethylat) lag. Es bildete sich dabei also zweifellos die Dihydroverbindung (N-Methyl-o-dihydro-pyridin-3-aldehyd). Es ist uns aber bisher nicht gelungen, diese Verbindung krystallisiert zu erhalten.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ L. Panizzon, Helv. 24, 26 E (1941).