

## 2-Methyl-5-nitrobenzoesäure-n-butylester.

10 g des oben erhaltenen Säurechlorids vom Smp. 58–59° und 4 g n-Butylalkohol wurden 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt und nach Zugabe von pulverisiertem Calciumcarbonat weitere 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Die vom Niederschlag befreite und in Äther aufgenommene Reaktionsmischung wurde wie üblich gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Der Ester wurde im Vakuum destilliert und ging bei 179–180°/11 mm Hg als farbloses Öl über. Ausbeute: 7 g (59% der Theorie). Zur Analyse wurde nochmals eine Probe im Vakuum destilliert.

3,507 mg Subst. gaben 7,774 mg CO<sub>2</sub> und 2,015 mg H<sub>2</sub>O

4,216 mg Subst. gaben 0,214 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 748 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 60,74 H 6,37 N 5,90%

Gef. „ 60,49 „ 6,43 „ 5,74%

## 2-Methyl-5-aminobenzoesäure-n-butylester.

5,5 g Nitro-ester wurden in 100 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst und mit Raney-Nickel und Wasserstoff bei Zimmertemperatur hydriert. Die filtrierte und im Vakuum eingedampfte Lösung lieferte nach der Destillation im Vakuum ein farbloses Öl vom Sdp. 189–190°/14 mm. Ausbeute 4 g (84% der Theorie). Zur Analyse wurde die Vakuumdestillation mit einer Probe wiederholt.

4,098 mg Subst. gaben 10,48 mg CO<sub>2</sub> und 2,98 mg H<sub>2</sub>O

4,500 mg Subst. gaben 0,281 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 735 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 69,54 H 8,27 N 6,76%

Gef. „ 69,77 „ 8,14 „ 6,88%

Die Analysen verdanken wir den analytischen Laboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. Gysel) und z. T. dem Mikrolaboratorium der Anstalt für organische Chemie.

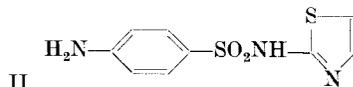
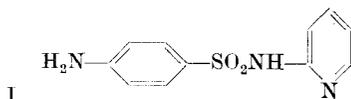
Basel, Anstalt für anorganische Chemie  
und Hygienisches Institut der Universität.

256. Zur Kenntnis des p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-nitroanilids).  
Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit zwischen Pyridin  
und Nitrobenzol II<sup>1)</sup>

von H. Erlenmeyer, M. Aeberli und E. Sorkin.

(24. X. 47.)

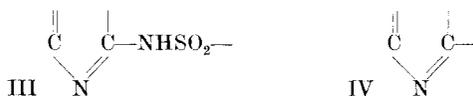
Von den N<sub>1</sub>-Derivaten des Sulfanilamids besitzen insbesondere solche, die sich von heterocyclischen Aminen ableiten, wie z. B. das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyridin (I) und das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-thiazol (II) eine besonders starke bakterio-statische Wirksamkeit gegenüber Streptokokken und einigen anderen Mikroorganismen.



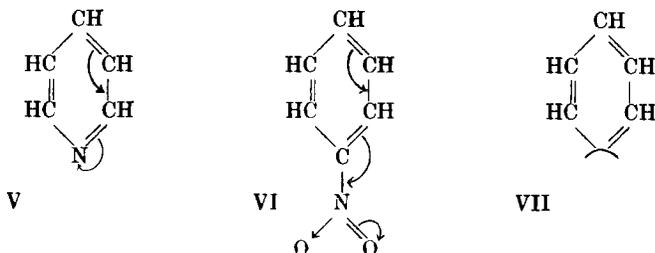
<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, J. P. Jung und E. Sorkin, Helv. **29**, 1960 (1946).

Bei der strukturchemischen Begründung dieser Wirkungssteigerung gegenüber dem Grundkörper, dem Sulfanilamid, stand zur Diskussion sowohl die Basizität der eingeführten Heteroringe als auch andere vom Heteroring ausgehende strukturchemische Wirkungen auf die Sulfanilamid-Gruppe. Am deutlichsten sind diese Einflüsse erfasst worden in den Untersuchungen von *P. H. Bell* und *R. O. Roblin jr.*<sup>1)</sup> durch die Ermittlung der Dissoziationskonstanten der  $-SO_2NH$ -Gruppe verschiedener Sulfonamide. Zwischen den Werten dieser Konstanten und der bakteriostatischen Wirksamkeit liess sich ein direkter Zusammenhang aufweisen.

Demnach wäre die Wirkung der angegebenen Heteroringe in der Struktur der Gruppe (III) zu suchen, d. h. in der Auswirkung der Gruppe (IV) auf die Acidität der  $-NHSO_2$ -Gruppe.



Die strukturchemische Eigenart dieser Gruppe (IV) ist nun insbesondere durch die Eigenschaften des 2-Aminopyridins, bzw. 2-Aminothiazols, des 2-Methyl-pyridins bzw. des 2-Methyl-thiazols und der Pyridin-2-carbonsäure bzw. der Thiazol-2-carbonsäure charakterisiert<sup>2)</sup>. Die Wirkung der  $-N=$ Gruppe z. B. im Pyridinring auf 2-ständige Substituenten wird durch die Elektronenformel des Pyridins (V) verdeutlicht.



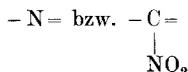
Eine entsprechende Wirkung besitzt nun auch die Nitrogruppe im Nitrobenzol, was sich durch die Elektronenformel (VI) ausdrücken lässt. Diese „Verwandtschaft“ ist in einem ähnlichen reaktiven Verhalten des Restes (VII) zu erkennen. Das Wesen und die theoretische Grundlage für diese Ähnlichkeit ist insbesondere von *A. Mangini*<sup>3)</sup> in einer interessanten Studie erörtert worden. Wir haben in einer

<sup>1)</sup> *P. H. Bell, R. O. Roblin jr.*, Am. Soc. **64**, 2905 (1942).

<sup>2)</sup> s. N. V. *Sidgwick*, The organic Chemistry of Nitrogen, 1945, S. 554, 529, 533, sowie *A. A. Morton*, The Chemistry of heterocyclic compounds, 1946, S. 411, 413 und *H. Erlenmeyer, R. Marbet* und *H. Schenkel*, Helv. **28**, 924 (1945).

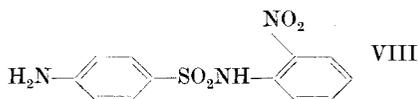
<sup>3)</sup> *A. Mangini*, Su alcune analogie fra gruppo nitrico aromatico e azoto piridinico e piridino-simile, Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, 1944.

früheren Mitteilung diese Ähnlichkeit durch Herstellung des m- und des p-Nitrobenzoesäure-diäthylamids<sup>1)</sup> und durch Ermittlung der Eigenschaften — wobei 3-Pyridincarbonsäure-diäthylamid (Coramin) als Vergleich diente — zum Gegenstand einer experimentellen Untersuchung gemacht und hierbei eine ähnliche Wirkung der beiden Gruppen



auf biologisch aktive Substituenten im Rest (VII) ermittelt.

Es war daher im Zusammenhang mit den angeführten Untersuchungen über die besonders starke Wirkung der sich vom 2-Aminopyridin und vom 2-Aminothiazol ableitenden p-Aminobenzolsulfonamid-Derivate von Interesse, ein entsprechendes Sulfonamid des o-Nitroanilins zu prüfen. Diese Verbindung ist in einem Patent<sup>2)</sup> als Zwischenprodukt bei der Darstellung von p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-aminoanilid) beschrieben worden. Über die biologischen Eigenschaften konnten wir keine Angaben finden. Wir haben daher auf einem neuen Wege, d. h. durch Kondensation von N-Carbäthoxyamino-benzolsulfochlorid und o-Nitroanilin und anschließende Verseifung das



p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-nitroanilid) dargestellt. Die Verbindung bildet gelbe Krystalle vom Smp. 173—174° und ist in den üblichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Die biologische Prüfung<sup>3)</sup> ergab in vitro eine bakteriostatische Wirkung auf das Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Bei der mit hämolytischen Streptococcen infizierten weissen Maus ergab eine Verabreichung von 1 g/1 kg in 6 Tagen nach einander vollen Schutz und entsprach damit der Wirkung einer ebenfalls sechsmaligen peroralen Gabe von 0,5 g/kg Cibazol. Sulfanilamid ergibt in der gleichen Versuchsanordnung bei 6 × 1 g/kg etwa 85—90% Heilung.

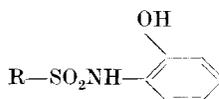
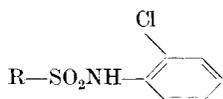
Zur Verdeutlichung dieser Versuchsergebnisse sei erwähnt, dass nach den Angaben von *E. H. Northey*<sup>4)</sup> die entsprechenden Sulfonamid-Verbindungen, die an Stelle der NO<sub>2</sub>-Gruppe — d. i. einem Substituenten zweiter Ordnung — —Cl, bzw. —OH— das sind Substituenten erster Ordnung — enthalten, keine bakteriostatische

<sup>1)</sup> m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid zeigt im Gegensatz zum p-Isomeren im biologischen Versuch eine dem Coramin ähnliche Wirkung.

<sup>2)</sup> *Hoffmann-La Roche*, U.S. Patent 2191490 (1940); British Patent 480486 (1940).

<sup>3)</sup> Wir möchten auch an dieser Stelle der *Ciba-Aktiengesellschaft* für die Durchführung der biologischen Prüfung verbindlichst danken.

<sup>4)</sup> *E. H. Northey*, Chem. Rev. 27, 85, 96 (1940).



Wirkung zeigen. Aus diesen Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass die im p-Aminobenzolsulfonsäure-[2-nitroanilid] gefundene Wirkung der  $\text{NO}_2$ -Gruppe — soweit durch die angegebenen Versuche ein Wirkungsgrad als charakterisierend gelten kann — auf Grund der *Bell-Roblin*'schen Auffassung über die Bedeutung der Acidität der  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ Gruppe, sich mit der Wirkung des  $-\text{N}=\text{}$  der Heteroringe in Beziehung bringen lässt.

Basel, Anorganische Anstalt der Universität.

### 257. Die Fällung und die röntgenographische Untersuchung des Mischkrystallsystems $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2-\text{Pb}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

von **Marcel Müller.**

(24. X. 47.)

Im Zusammenhang mit dem Problem der Ablagerung und des Einbaus des Bleis im Falle von Bleivergiftungen in die anorganische Knochensubstanz interessierten wir uns für die Möglichkeit der Bildung von Mischkrystallen aus wässriger Lösung im System  $(\text{Ca},\text{Pb})_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  mit den reinen Komponenten als Grenzglieder. Damit zwei Stoffe Mischkrystalle bilden können, müssen sie dem gleichen chemischen Bautypus und dem gleichen Gittertypus angehören und ähnliche Atom- bzw. Ionenabstände aufweisen. Calcium- und Blei-hydroxylapatit erfüllen diese Bedingungen.

	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\text{Pb}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Raumgruppe . . .	$\text{C}_{6h}^2$	
Gitterkonstanten. .	$a = 9,40 \text{ \AA}$ $c = 6,93 \text{ \AA}$	$a = 9,90 \text{ \AA}$ $c = 7,29 \text{ \AA}$

Diese nahe Verwandtschaft in der Atomanordnung lässt es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass bei einer Versuchsanordnung, bei welcher gleichzeitig der Ca- und der Pb-hydroxylapatit in wässriger Lösung entstehen, es möglich ist, eine lückenlose Reihe von Mischkrystallen zu realisieren, in der Art, dass sich alle Zwischenglieder im Sinne der Formel  $(\text{Ca},\text{Pb})_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ergeben.

Die Kenntnisse über die in wässriger Lösung beständigen Phosphate der Erdalkali- und Schwermetalle sind trotz der grossen Be-