

Derivate der Pyridin-3-sulfosäure

Von

G. MACHEK

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 28. 5. 1938. Vorzulegen in der Sitzung am 13. 10. 1938)

Im folgenden sind einige Abkömmlinge der Pyridin-3-sulfosäure von säureamidartigem Charakter besprochen, Derivate, die mit dem Ziel biologisch wirksame und brauchbare Substanzen der Pyridinreihe zu erhalten, synthetisiert wurden. Wenn die erwarteten und erhofften biologischen Eigenschaften an den zu beschreibenden Körpern auch nicht festgestellt werden konnten, so ergab sich im Verlauf der Arbeit doch die eine oder andere, in vornehmlich pharmakologischer Hinsicht bemerkenswerte Tatsache, die eine Veröffentlichung zweckmäßig und gerechtfertigt erscheinen ließ.

Der synthetische Weg, der zur Zielerreichung beschritten wurde, war der allgemein gangbare, nämlich Sulfurierung von Pyridin unter geeigneten Bedingungen zur Pyridin-3-sulfosäure, Chlorierung dieser und endlich Umsatz des so erhaltenen Pyridin-3-sulfosäurechlorides mit der Aminkomponente zum gewollten Säureamid.

Die Sulfurierung des Pyridins wurde seinerzeit durch tagelanges Erhitzen im Bombenrohr¹ in mühseliger und zeitraubender Arbeit bei ziemlich schlechter Ausbeute durchgeführt. In der Folgezeit wurden der Reihe nach Aluminiumsulfat², Vanadylsulfat³, metallisches Quecksilber⁴ und dessen Salze, vor allem aber basisches Quecksilber-2-sulfat⁵ als Katalysatoren dem Sulfurierungsprozeß beigelegt, wodurch, entsprechend der beschleunigenden Wirkung der Zusatzstoffe nicht nur eine Verkürzung der Reaktionszeit, sondern Hand in Hand damit auch eine Herabsetzung der Reaktionstemperatur bei meist besseren Ausbeuten erreicht wurde. Die für diese Arbeiten benötigte

¹ O. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges., 15 (1882) 62; 16 (1883) 1183; 17 (1884) 763.

² H. WEIDEL und E. MURMANN, Mh. Chem., 16 (1895) 751.

³ H. MEYER und W. RITTER, Mh. Chem., 35 (1914) 765.

⁴ I. G. FARBEN, Chem. Zbl., 1930, II, 2576, F. P. 685.062.

⁵ I. G. FARBEN, O. WULFF, Chem. Zbl., 1932, I, 1928, D. R. P. 541.036, Kl. 12p; A. I. P. VAN GASTEL und I. P. WIBAUT, Chem. Zbl., 1934, II, 3955.

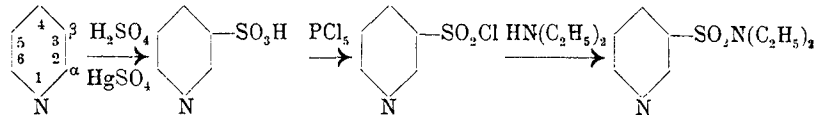
Pyridin-3-sulfosäure wurde nach anfänglich anderen Versuchen schließlich nur mehr mit dem Quecksilber-2-sulfat als Beschleuniger hergestellt, über das Bariumsalz gereinigt und als freie Säure den weiteren Arbeiten zugeführt, da, wie gleich erwähnt werden wird, das Natriumsalz für den folgenden Arbeitsgang unbrauchbar war. Bei der Sulfurierung konnten die Angaben von GASTEL-WIBAUT im allgemeinen bestätigt werden. Allerdings zeigte es sich, daß auch bei Temperaturen bis zu 240 und 250° fast nur die Pyridin-3-sulfosäure entsteht. Die Ausbeute war einigermaßen schwankend und bewegte sich im Durchschnitt zwischen 35 und 40 % an freier, analysenreiner Säure; in einem Fall erzielte ich auch 47 %, ohne diese bessere Ausbeute begründen und nochmals erreichen zu können.

Die Chlorierung der Pyridin-3-sulfosäure zum entsprechenden Sulfochlorid bereitete anfangs insoferne Schwierigkeiten, als es nicht möglich war, etwa in Analogie zur Pyridin-2-sulfosäure zum Ziele zu kommen. Das zur Chlorierung dieser isomeren Säure gut brauchbare Benzotrìchlorid⁶ erwies sich sowohl dem Natriumsalz der β -Säure, als auch der freien Sulfosäure selbst gegenüber völlig wirkungslos. Daß Thionylchlorid mit der Pyridin-3-sulfosäure nicht zur Reaktion zu bringen ist, betonen schon MEYER und SCHLEGL⁷, eine Erkenntnis, die, wie zu erwarten war, auch für das Natriumsalz bestätigt werden konnte. Also mußte ich wieder auf das Phosphorpentachlorid zurückgreifen, mit dem zwar nicht das Natriumsalz, wohl aber die absolut trockene, freie Pyridin-3-sulfosäure bei Temperaturen ab ca. 110° unter Verflüssigung zu reagieren beginnt. Der Sulfurierungsprozeß kann dann bei Temperatursteigerung bis auf 140° unter starker Salzsäureabspaltung und Phosphoroxychloridbildung zu Ende geführt werden. Versuche, das offenbar gebildete Pyridin-3-sulfochlorid zu isolieren, schlugen fehl. Vakuumdestillation führt zu plötzlicher Zersetzung des Kolbeninhaltes, ohne daß zuvor nennenswerte Destillation des sicher entstandenen Sulfochlorides erzwungen werden konnte. So mußte ich notwendigerweise auf die Isolierung und Reindarstellung des Pyridin-3-sulfochlorides und damit auch auf seine nähere Beschreibung verzichten und versuchen, das offenbar leicht zersetzbare Säurechlorid möglichst rasch nach seiner Bildung weiterzuverarbeiten, wie dies bei den

⁶ I. G. FARBEN, Chem. Zbl., 1933, I, 2173, F. P. 739.290; Chem. Zbl., 1933, II, 1430, D. R. P. 574.836, Kl. 12o.

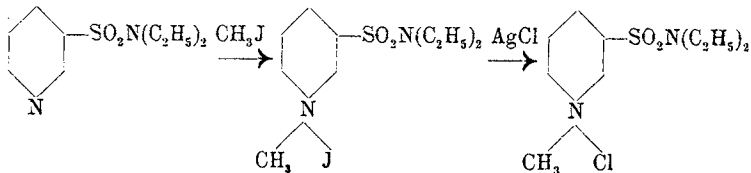
⁷ H. MEYER und K. SCHLEGL, Mh. Chem., 34 (1913) 577.

im allgemeinen ja sehr reaktionsfähigen Säurechloriden vielfach gepflogen wird. In der Tat gelang es so, das als Zwischenprodukt gebildete und nicht isolierte Pyridin-3-sulfochlorid beispielsweise mit Diäthylamin, α -Phenyl- β -aminopropan und auch Ammoniak in einem Reaktionsgang umzusetzen, entsprechend nachstehender, für das Diäthylamin gegebener Reaktionserfolge:



Die für diesen Umsatz gewählten Reaktionsbedingungen werden im Versuchsteile ausführlich beschrieben.

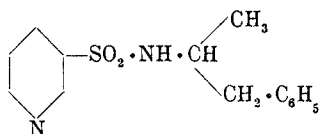
Das Diäthylamid der Pyridin-3-sulfosäure war schwer ganz analysenrein zu erhalten; es gelang dies erst über das in reinem Zustande gewinnbare, wenn auch hygroskopische und schon durch Wasser zersetzbare Hydrochlorid, wobei allerdings erhebliche Verluste an Substanz unvermeidlich sind. Da dieses Pyridindiäthylsulfamid praktisch wasserunlöslich ist, für therapeutische Zwecke aber wasserlösliche Substanzen erwünschter sind, wurde versucht, das Diäthylamid in sein Chlormethylat überzuführen. Dieses Ziel ist über das entsprechende Jodmethylat erreichbar. Letzteres kann in glatter Reaktion aus dem Pyridindiäthylsulfamid und überschüssigem Jodmethyl im Bombenrohr bei zirka 100° erhalten werden und läßt sich nach erfolgter Reinigung in ebenso glattem Umsatz mit frisch gefälltem Silberchlorid in das sehr hygroskopische, also leicht wasserlösliche Chlormethylat umwandeln. Die Überführung des freien Diäthylsulfamides in sein Chlormethylat ist somit in theoretischer Ausbeute durchführbar:



Allerdings wird damit seine pharmakologische Wirkung, über die anschließend in einer Zusammenfassung vor dem Versuchsteil berichtet ist, weitgehend herabgesetzt. Diese unerwartete Erkenntnis erforderte eine Bestätigung an einer ähnlich gebauten, therapeutisch wirksamen und wohl erprobten Substanz, am Coramin, dem Diäthylamid der Nikotinsäure. Sein Chlormethylat wird auch, wie das eben beschriebene des Pyridin-

diäthylsulfamides über das Jodmethylat in gleich guter Ausbeute erhalten und erbringt durch seine pharmakologische Unwirksamkeit in der Tat die gewünschte Bestätigung für die vordem erwähnte Erkenntnis.

Das aus dem Pyridin-3-sulfochlorid und dem α -Phenyl- β -aminopropan in etwa 50% iger Ausbeute erhaltliche Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamid



ist, ohne den Umweg über das Hydrochlorid beschreiten zu müssen, leicht analysenrein erhältlich und kann als Chlormethylat (wieder über das Jodmethylat) in wasserlösliche Form gebracht werden.

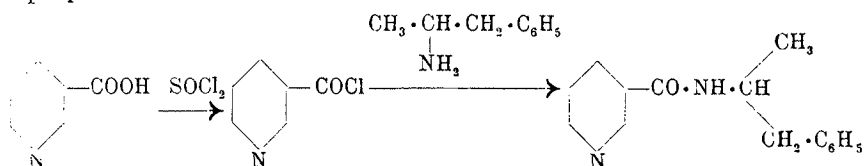
Etwas schlechter gelingt der Umsatz des Pyridin-3-sulfochlorides mit freiem Ammoniak, dies wohl deshalb, weil es nicht möglich ist, für diese Reaktion ein indifferentes, das heißt mit dem Säurechlorid nicht reagierendes Mittel zu finden, in dem Ammoniak löslich wäre. Da dieses Pyridin-3-sulfamid pharmakologisch uninteressant war, wurde von dieser Substanz eine Prüfung unterlassen, wiewohl sie wasserlöslich ist.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß auch ein Versuch unternommen wurde, der die Synthetisierung des Ureides der Pyridin-3-sulfosäure zum Ziele hatte, welches Ziel aber nicht erreicht wurde. Das Pyridin-3-sulfochlorid war vielmehr, soweit wenigstens dieser eine Versuch erkennen ließ, mit dem Harnstoff nicht zur Reaktion zu bringen. Ebenso negativ blieb ein einmaliger Versuch des Pyridin-3-sulfochlorid mit Anilin zu kuppeln.

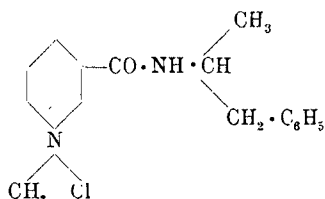
Die weitgehende Abschwächung der allenfalls vorhandenen, pharmakologischen Wirkung bei Übergang des dreiwertigen Pyridinstickstoffes in den fünfwertigen Pyridinringstickstoff beim analogen Chlormethylat wurde zur weiteren Stütze an noch einem Fall geprüft und bestätigt gefunden, nämlich am Nikotinsäurephenylpropanamid und seinem Chlormethylat. Dieses Amid wurde, ausgehend von der Nikotinsäure, über ihr durch Thionylchlorid gewinnbares Chlorid⁸ durch Umsatz dieses

⁸ H. MEYER, Mh. Chem., 22 (1901) 113; H. MEYER und R. GRAF, Ber. dtsh. chem. Ges., 61 (1928) 2202.

(richtiger des Chlorid-chlorhydrates⁹⁾ mit dem α -Phenyl- β -aminopropan erhalten:



Die in kaltem Wasser praktisch kaum lösliche Substanz wird in Form des über das Jodmethylat zugänglichen Chlor-methylates

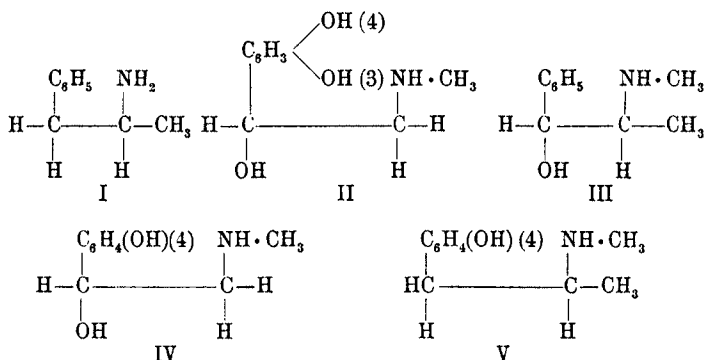


sehr gut wasserlöslich, hat in diesem Augenblick aber ihre pharmakologische Wirkung zur Gänze eingeübt.

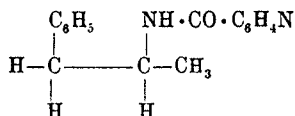
Anschließend folgt jetzt ein Bericht über das pharmakologische Verhalten der vordem beschriebenen Körper. Dabei betone ich, daß die diesbezügliche Prüfung der Substanzen im Laboratorium der Sanabo—Wien durch Herrn Dr. ERNST KERSCHBAUM vollzogen wurde, wie überhaupt die Anregung zu vorliegender Arbeit von der SANABO ausgegangen ist. Der folgende Bericht ist also im wesentlichen eine Wiedergabe des von dort gegebenen Befundes, für dessen freundliche Überlassung der genannten Firma auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Es ist bekannt, daß das β -Pyridincarbonsäurediäthylamid, das Coramin, ein ausgezeichnetes Kreislaufmittel ist. Dann war es gewiß interessant zu prüfen, ob dem Diäthylamid der β -Pyridinsulfosäure ähnliche Wirkung zukomme. Wenn wir die Formelbilder des α -Phenyl- β -aminopropans (I), des Adrenalins (II), des Ephedrins (III) und Sympathols (IV), endlich die des Veritols (V) betrachten, so ist der Gedanke naheliegend, daß ihre Gefäßwirkung durch die eigenartige, in all den genannten Körpern gleicherweise aufscheinende Atomgruppierung bedingt sein könnte:

⁹ E. SPÄTH und H. SPITZER, Ber. dtsch. chem. Ges., 59 (1926) 1477.



Es war nun sicher der Mühe wert, Körper zu synthetisieren, in denen die Atomgruppierung des Amides der β -Pyridinsulfosäure oder β -Pyridincarbonsäure mit der der fünf vorhin erwähnten Stoffe kombiniert ist, wie dies beispielsweise im Formelbild des Nikotinsäurephenylpropanamides zum Ausdruck kommt



und diese so erhaltenen Substanzen in ihrer pharmakologischen Wirkung zu prüfen. Dabei war es natürlich nicht vorauszusehen, ob diese Anhäufung von physiologisch wirksamen Gruppen die gewollte Verstärkung der Wirkung, oder aber ihre Abschwächung bzw. völlige Aufhebung verursachen würde, trotzdem damit Körper aufgebaut sind, die im selben Molekül zwei wirksame und voraussichtlich verschiedenartig angreifende Gruppen tragen.

Der pharmakologischen Prüfung dienten zirka 100 g schwere, weiße Ratten, die mit den betreffenden Substanzen in meist 10% iger wäßriger oder öligiger Lösung subkutan injiziert wurden. Vorversuche ergaben, daß sämtliche, bisher klinisch verwendeten Präparate dieser Art, wie Coramin, Cardiazol, Neospiran bei den Tieren in obiger Versuchsanordnung gleichsinnige Reaktionen verursachen, bestehend in typischen, zentralen Erregungszuständen, die schließlich in starke Krämpfe übergingen und bei hoher Dosierung zum Tode führten. Diese drei erwähnten Stoffe sind also trotz ihrer chemischen Verschiedenheit imstande, qualitativ gleichartige Reaktionen auszulösen, womit die Gewähr gegeben schien, daß auf diese Weise auch andere, bisher noch untersuchte Verbindungen hinsichtlich ihrer therapeutischen Verwendbarkeit geprüft werden können.

Das, wie erwähnt wasserunlösliche Diäthylamid der β -Pyridin-sulfosäure wurde zunächst verfüttert und zeigte dabei eine dem peroral zugeführten Coramin ähnliche Wirkung. Später erwies sich Ölsäureäthylester als geeignetes Lösungsmittel für beide Stoffe, so daß die Möglichkeit geboten war diese Substanzen vergleichsweise auch per Injektionem zu untersuchen. Dabei zeigte sich nun viel augenfälliger als bei der peroralen Zufuhr, daß die pharmakologische Wirkung des Diäthylamides der β -Pyridinsulfosäure sich von der des Coramins wohl unterscheidet, indem die zentralerregende Komponente des Symptomenkomplexes des Coramins gänzlich fehlt. Die Versuchstiere gehen ohne ein Erregungs- und Krampfstadium zu durchschreiten allmählich mit einer Art hypnotischer Vergiftung zugrunde. Der Ersatz der Carboxylgruppe im Coramin durch die Sulfogruppe verändert mithin die biologische Wirksamkeit, die nun nur mehr narkotischer Natur ist. Das Chlormethylat dieses Pyridindiäthylsulfamides ist zwar gut wasserlöslich, ja sogar zerfließlich, zeigt aber selbst bei vierfacher Dosierung im Vergleich zur Muttersubstanz fast gar keine biologische Wirkung mehr, auch nicht mehr die oben erwähnte hypnotische. Dieser Verlust der pharmakologischen Wirkung bei Überführung des Pyridinstickstoffes in die fünfwertige Form wurde auch beim Coramin-chlormethylat beobachtet. Auch da ergab sich, daß selbst das vierfache jener Dosis, die beim Coramin bereits tödlich war, keinerlei sichtbare Erscheinungen am Versuchstier verursacht. Die biologische Wirkung des Coramins ist in seinem Chlormethylat nahezu ausgelöscht. Ist schon das Diäthylamid der Pyridin-3-sulfosäure schwer wasserlöslich, umsomehr dann das Phenylpropanamid. Das lösliche Chlormethylat dieser letzteren Substanz zeigte im Tierexperiment keinerlei kennzeichnende Wirkungen, ein Befund, der eigentlich vorauszusehen war, da ja eine allenfalls vorhandene Wirksamkeit der Muttersubstanz durch den fünfwertigen Pyridinstickstoff weitgehend herabgesetzt worden sein dürfte.

Diese weitgehende Abschwächung biologischer Eigenschaften bei Übergang des dreiwertigen in den fünfwertigen Pyridinstickstoff wurde endlich in noch einem Fall bestätigt, nämlich am Nikotinsäurephenylpropanamid und dem Chlormethylat dieses Amides. Die Grundsubstanz ist in kaltem Wasser kaum löslich, wohl aber in Ölsäureäthylester. Ein Kubikzentimeter einer 5%igen, derartigen Lösung wurde den Ratten subkutan verabreicht. Nach 30 Minuten traten Lähmungserscheinungen der hinteren Extremi-

täten, sowie leichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung, aber keine Erregungszustände auf. Nach 60 Minuten hält die Lähmung noch an, das Tier ist sehr apathisch. Nach $2\frac{1}{4}$ Stunden ist weitgehende Erholung festzustellen, die Lähmungserscheinungen sind abgeklungen und nach 4 Stunden ist der Normalzustand vollkommen wiederhergestellt. Das Nikotinsäurephenylpropanamid-Chlormethylat wurde in analoger Konzentration und Dosierung verabfolgt und verursacht anfangs höchstens schwache Unregelmäßigkeit der Atmung aber keinerlei Lähmungserscheinungen; nach 1 Stunde hat sich das Tier gänzlich erholt. Also wieder dasselbe Bild, wie in den zuvor geschilderten Fällen. Das Nikotinsäurephenylpropanamid hat noch schwach narkotische Wirkung, während seinem Chlormethylat selbst diese mangelt. Überdies ist augenfällig, daß dieses Amid der Nikotinsäure weder die dem Coramin (das ja auch ein Amid der Nikotinsäure ist) eigene, zentralerregende Wirkung besitzt, noch die in der Hauptsache gleichfalls zentralstimulierende Wirkung des α -Phenyl- β -aminopropans, das als zweite Komponente im Präparat vorliegt. Die Anhäufung physiologisch aktiver Gruppen hat in diesem Fall also nicht die erdachte Verstärkung pharmakologischer Wirksamkeit, sondern vielmehr ihre fast völlige Auslöschung mit sich gebracht. Daß für die Coraminwirkung die Atomgruppe $-\text{CON} \begin{cases} \text{C}_3\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$ allein maßgebend sei, ist wohl nicht anzunehmen, weil dann ja auch etwa Diäthylacetamid $\text{CH}_3 \cdot \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ physiologisch wirksam sein müßte. Eine diesbezügliche Prüfung hat aber das Gegenteil erwiesen, so daß wohl anzunehmen ist, daß diese Säureamidgruppe biologisch nur in ganz bestimmter Molekulanordnung wirkt.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Pyridin-3-sulfosäure (β -Pyridin-sulfosäure).

In 130 g rauch. Schwefelsäure (20% SO_3), versetzt mit 0,7 g bas. Quecksilber-2-sulfat werden vorsichtig 20 g Pyridin (frisch destilliert) eingetragen und diese Mischung 12 bis 14 Stunden auf zirka 230° erhitzt; nach dem Erkalten in überschüssiges Wasser eingießen, mit festem Bariumcarbonat neutralisieren, filtrieren und die eingeeengte Lösung des Bariumsalzes der Sulfosäure mit Tierkohle entfärben. Anschließend wird bis zur

Trockene eingedampft. Der gewogene Rückstand wird mit der Formel $C_5H_4N \cdot SO_3ba \cdot 2H_2O$ ($ba = \frac{1}{2} Ba$) entsprechenden Menge Schwefelsäure zersetzt, vom Bariumsulfat abfiltriert, das Filtrat wiederum mit Tierkohle entfärbt und die nun wasserklare Lösung der freien Pyridin-3-sulfosäure bis zur Kristallisation eingeeengt. Ausbeute 35—40 %.

4'385 mg Sbst.: 6'064 mg CO_2 , 1'284 mg H_2O . — 6'161 mg Sbst.: 0'502 $cm^3 N$ (710 mm, 15°).

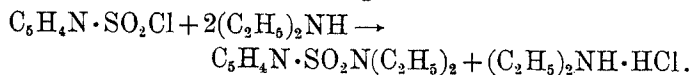
$C_5H_4O_3NS$. Ber. C 37'71, H 3'17, N 8'80.

Gef. „ 37'72, „ 3'28, „ 9'02.

GASTEL-WIBAUT geben als Schmp. 357° an. Die analysenreine Säure schmilzt jedoch unscharf bei 365—370°; ein scharfer Schmelzpunkt ist infolge Dunkelfärbung nicht zu beobachten, er ist aber jedenfalls höher als 357°.

Darstellung des Diäthylamides der Pyridin-3-sulfosäure über das Pyridin-3-sulfochlorid.

10 g bei 120° im Vakuum getrocknete Pyridin-3-sulfosäure werden mit 13'2 g Phosphorpentachlorid (theor. Menge) in einer Reibschale innig verrieben und nun in einem mit Steigrohr versehenem Schliffkölbchen langsam im Ölbad erhitzt. (Steigrohr mit Chlorcalciumrohr verschließen.) Bei etwa 110° verflüssigt sich das Gemisch unter gleichzeitiger Entwicklung von Salzsäuregas, wobei auch rückdestillierendes Phosphoroxychlorid zu beobachten ist. Die Temperatur wird innerhalb einer Stunde auf etwa 130—140° gesteigert und auf dieser Höhe noch eine weitere Stunde belassen, jedenfalls aber so lange, bis nahezu keine Salzsäureabspaltung mehr zu erkennen ist. Es verbleibt dabei ein kleiner, fester Anteil, von dem abgesaugt und der mit etwas Phosphoroxychlorid nachgewaschen wird. Nun muß das Phosphoroxychlorid im Vakuum bei gleichzeitigem Erwärmen gänzlich abdestilliert werden. Die verbleibende Flüssigkeit wird mit absolutem Benzol versetzt. Dazu kommt tropfenweise bei anfangs gleichzeitiger Kühlung (Reaktionswärme) mit Leitungswasser eine Lösung von 8 g Diäthylamin in absolutem Benzol. Die Reaktion entspricht der Gleichung:



Ihr zufolge kämen auf 10 g Pyridinsulfosäure 9'2 g Diäthylamin. Da die Chlorierung aber nicht quantitativ gelingt, genügen 8 g; jedenfalls wurde die Ausbeute bei Anwendung von mehr

Diäthylamin nicht verbessert, im Gegenteil eher verschlechtert. Das Reaktionsgemisch wird nun noch eine Stunde am Wasserbad erhitzt. Es hat sich eine reichliche Menge Diäthylaminchlorhydrat abgeschieden, aus dem die freie Base rückgewonnen werden kann. Das tief braun gefärbte, benzolische Filtrat wird zweckmäßig mit Tierkohle aufgehellt. Das Benzol wird weggedampft und das verbleibende, dunkelbraune Öl im Vakuum destilliert (Achtung auf Schäumen). Bei einem Druck von 11 mm geht es bei 183—186° fast zur Gänze als hellgelbes Öl über. Im Kühlraum erstarrt es nach einigen Stunden zu einer schwach gelblich gefärbten Substanz. (Für spätere Versuche kann das Destillat durch Impfen sofort zum Erstarren gebracht werden). Der feste Körper wird nun am Rückflußkühler in der nötigen Menge Petroläther (Sdp. 45—55°) gelöst, mit Tierkohle gekocht und heiß filtriert. Beim Erkalten Ausfall in weißen Nadeln und Spießen. (Aus der Mutterlauge eine zweite Kristallisation erzielbar.) Durchschnittliche Ausbeute 40—45% bezogen auf die Pyridinsulfosäure. Trotz mehrmaligem Umkristallisieren, ja auch wiederholtem vorhergehendem, fraktioniertem Destillieren zeigt die prachttvoll aussehende Substanz trotz scharfen und konstant bleibenden Schmelzpunktes stets etwas zu hohe C- und zu tiefe N-Werte bei der Analyse.

Reindarstellung über das Chlorhydrat: Das aus Petroläther umkristallisierte, freie Amid wird in der berechneten Menge $n/5\text{-HCl}$ bei Zimmertemperatur gelöst und dann auf nur schwach warmen Wasserbad im Luftstrom zur Trockene gebracht, schließlich im Vakuumexsiccator über festem Ätzkali getrocknet; anschließend etwa zweimal aus Chloroform umkristallisiert: Rein weiße, fächerartig angeordnete Kristallbüschel, schwach hygroskopisch. Schmp. 133—134° corr.

4'411 mg Sbst.: 7'003 mg CO_2 , 2'349 mg H_2O . — 5'054 mg Sbst.: 0'519 cm^3 N (718 mm, 21°). — 6'752 mg Sbst.: 6'238 mg BaSO_4 . — 4'116 mg Sbst.: 2'379 mg AgCl .

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{SCl}$. Ber. C 43'09, H 6'03, N 11'18, S 12'79, Cl 14'15.

Gef. „ 43'30, „ 5'96, „ 11'26, „ 12'69, „ 14'30.

Die Umwandlung dieses Chlorhydrates in das Pyridindiäthylsulfamid wird durch alkalisieren der wäßrigen Lösung mit Kalilauge erzielt. Die alkalische Lösung wird mit Äther gründlich extrahiert, die ätherische Lösung mit Tierkohle gekocht, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein farbloses Öl, das nach dem Impfen sofort erstarrt. Nun wird noch aus Petroläther

(Sdp. 35—45°) umkristallisiert und derart analysenreines Pyridin-diäthylsulfamid vom corr. Schmp. 49—50° erhalten. Es ist unter anderm sehr leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Essigester, Aceton und Schwefelkohlenstoff, löslich in heißem Petro'äther, wenig in warmen Wasser.

4'345 mg Sbst.: 8'077 mg CO₂, 2'515 mg H₂O. — 5'428 mg Sbst.: 0'639 cm³ N (717 mm, 22°). — 5'101 mg Sbst.: 5'460 mg BaSO₄.

C₉H₁₄O₂N₂S. Ber. C 50'42, H 6'59, N 13'08, S 14'97.

Gef. „ 50'70, „ 6'48, „ 12'85, „ 14'70.

Darstellung des Pyridin-3-diäthylsulfamid-Chlor-methylates über das Jodmethylat.

Das Pyridin-3-diäthylsulfamid (auch nicht ganz reines ist gut geeignet) wird in einer Bombenröhre in möglichst wenig absolutem Methylalkohol gelöst und mit Jodmethyl in 20 % igem Überschuß versetzt. (Beim Füllen mit Kohlensäureschnee kühlen). Die zugeschmolzene Bombenröhre wird in einer geeigneten Vorrichtung 6 Stunden in kochendem Wasser erhitzt; nach dem Erkalten zeigen sich prachtvolle, große, hellgelbe Kristalle des gebildeten Jodmethylates; sie werden zerkleinert, durch Absaugen von der Mutterlauge befreit, mit Methylalkohol gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute ist quantitativ. Aus wenig heißem Wasser kristallisiert das Jodmethylat in würfeligen, gelben Kristallen, die nach vorhergehendem Erweichen bei 186—188° schmelzen.

11'351 mg Sbst.: 0'844 cm³ N (714 mm, 24°). — 5'632 mg Sbst.: 3'769 mg BaSO₄. — 9'858 mg Sbst.: 6'569 mg AgJ.

C₁₀H₁₇O₂N₂SJ. Ber. N 7'87, S 9'00, J 35'64.

Gef. „ 8'03, „ 9'19, „ 36'02.

Das reine Jodmethylat wird in heißem Wasser gelöst und nun mit einem hinreichenden Überschuß von frisch gefälltem und gewaschenem Chlorsilber etwa 20 Minuten am Rückflußkühler gekocht; nach dem Erkalten wird das Jodsilber abfiltriert. Die allenfalls gelblich gefärbte Lösung wird durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und dann zur Trockene gebracht. Die verbleibende, farblose, ölige Substanz gelangt im Exsiccator zur Kristallisation; sie ist schon reines Chlormethylat, das sich aus dem Jodmethylat in wiederum quantitativer Ausbeute gebildet hat. Das Chlormethylat besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern zersetzt sich unter Schmelzen bei 160—174°. Es ist sehr hygroskopisch.

8'640 mg Sbst.: 0'821 cm³ N (714 mm, 22°). — 6'421 mg Sbst.: 5'340 mg BaSO₄. —
9'974 mg Sbst.: 5'470 mg AgCl.

C₁₅H₁₇O₂N₂SOCl. Ber. N 10'59, S 12'11, Cl 13'41.

Gef. „ 10'33, „ 11'85, „ 13'57.

Darstellung des Coramin-Chlormethylates.

Auch diese erfolgt über das Jodmethylat. Letzteres wird, wie im vorhergehenden Versuch beschrieben aus dem Coramin und überschüssigem Jodmethyl durch sechsstündiges Erhitzen in absolut-methylalkoholischer Lösung im Bombenrohr auf zirka 100° erhalten. Die so erhaltene, gelbbraun gefärbte Lösung wird am schwach erhitztem Wasserbad zur Trockene gebracht. Das verbleibende Reaktionsprodukt erstarrt im Exsiccator zum gelben, schon analysenreinen Coraminjodmethylat, das z. U. vom Jodmethylat des β-Pyridindiäthylsulfamides in Wasser sehr leicht löslich ist. Ausbeute quantitativ.

6'134 mg Sbst.: 0'480 cm³ N (711 mm, 22°). — 7'547 mg Sbst.: 5'535 mg AgJ.

C₁₁H₁₇ON₂J. Ber. N 8'75, J 39'66.

Gef. „ 8'47, „ 39'65.

Wird das Jodmethylat in wäßriger Lösung mit Chlorsilber am Rückflußkühler 10—15 Minuten gekocht, nach dem Erkalten filtriert, allenfalls nochmals mit Tierkohle gekocht und schließlich eingedampft, so wird das in weißen Kristallen ausfallende, sehr hygroskopische Coraminchlormethylat in theoretischer Ausbeute erhalten; es schmilzt bei 175—176° corr.

9'832 mg Sbst.: 1'090 cm³ N (715 mm, 23°). — 4'858 mg Sbst.: 3'097 mg AgCl.

C₁₁H₁₇ON₂Cl. Ber. N 12'26, Cl 15'31.

Gef. „ 12'02, „ 15'77.

Darstellung des Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamides.

10 g Pyridin-3-sulfosäure werden durch 13'2 g Phosphor-pentachlorid in genau gleicher Weise chloriert, wie dies bei der Darstellung des Diäthylamides dieser Säure beschrieben ist. Nach dem Zusetzen von absolutem Benzol zur Reaktionsmasse wird mit 15'4 g α-Phenyl-β-aminopropan (β-Phenyl-isopropylamin) in absolutem Benzol tropfenweise amidiert. Es kommt auch nach einstündigem Kochen am Rückflußkühler zu keiner Abscheidung. (Kochen mit Tierkohle ist hier zwecklos). Nun wird das Benzol abgedampft und der ölige, dunkle Rückstand bei 10—12 mm destilliert. Nach einem Vorlauf (Phenylaminopropan!) beginnt

die eigentliche Destillation bei zirka 220°; es wird so lange als möglich destilliert (bis zirka 280°) und dabei alles gemeinsam aufgefangen. Das Destillat wird, ohne die Erstarrung erst abzuwarten gleich in wenig Benzol gelöst, mit Tierkohle gekocht, filtriert und aus dem Filtrat der gesuchte Körper neben dem Phenylaminopropan-hydrochlorid durch Zusatz von genügend Petroläther (Sdp. 55—70°) gefällt. Zuerst erfolgt ölig schmieriger Ausfall, der nach einigem Digerieren zum weißen Mischprodukt erstarrt. (Der Versuch, diese Fällung sofort, also mit Umgehung der Vakuumdestillation vorzunehmen, führt zu einem dunklen, schmierigen Produkt, das nicht zum Erstarren zu bringen ist). Nach dem Absaugen, Waschen mit Petroläther und Trocknen, kann die Trennung des Phenylaminopropanhydrochlorides vom Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamid entweder durcherschöpfende Extraktion mit Äther, der ersteren Körper nicht aufnimmt, oder aber rascher und einfacher durch Digerieren mit der etwa dreifachen Gewichtsmenge kalten Wassers, mit folgendem Absaugen und Nachwaschen mit Wasser vorgenommen werden. Im kalten Wasser ist letzteres Produkt, der gesuchte Körper, kaum löslich. Da die Ausbeute in beiden Fällen nahezu gleich ist, ist die einfachere und rascher durchzuführende Trennung durch Wasser natürlich vorzuziehen, wobei das überschüssige Phenylaminopropan aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates leicht rückgewonnen werden kann. Nach dem gründlichen Trocknen des am Filter befindlichen Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamides bei 50° im Vakuum wird aus wenig Essigester umkristallisiert. (Auch Benzol oder Amylalkohol sind hierzu geeignet.) Schmp. 117—117·5°. Ausbeute 49—50% bezogen auf die Pyridinsulfosäure. Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform, Amylalkohol, Benzol, schwerer in Essigester und Äther, kaum löslich in Petroläther und Wasser.

4·361 mg Sbst.: 9·771 mg CO₂, 2·229 mg H₂O. — 7·110 mg Sbst.: 0·682 cm³ N (710 mm, 24°). — 5·017 mg Sbst.: 4·179 mg BaSO₄.

C₁₄H₁₆O₂N₂S. Ber. C 60·83, H 5·84, N 10·14, S 11·61.

Gef. „ 61·11, „ 5·72 „ 10·30, „ 11·44.

Darstellung des Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamid-Jod- und Chlormethylates.

Das Jodmethyl wird angelagert wie in den vorhergehenden Fällen beschrieben ist. Das in theoretischer Ausbeute erhältliche Jodmethylat (manchmal erstarrt es erst nach mehrstündigem

Stehen im Exsiccator) kann aus heißem Wasser umkristallisiert und dabei in hellgelben Stäbchen erhalten werden. Kochen mit Tierkohle ist nötig, um ölig schmierige Verunreinigungen zu entfernen.

9'776 mg Sbst.: 0'606 cm^3 N (718 mm, 23°). — 6'034 mg Sbst.: 3'484 mg BaSO₄. —
9'374 mg Sbst.: 5'319 mg AgCl.

C₁₅H₁₉O₂N₂SJ. Ber. N 6'70, S 7'67, J 30'35.

Gef. „ 6'75, „ 7'93, „ 30'67.

Zur Umwandlung in das Chlormethylat wird das rohe (nicht umkristallisierte) Jodmethylat des Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamides in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht, heiß abgesaugt und nun erst mit der nötigen Menge Chlorsilber 15—20 Minuten am Rückflußkühler gekocht und dann kalt filtriert. Wenn die Lösung nicht wasserklar ist, wird nochmals mit Tierkohle entfärbt und nun erst bis zur Trockene gebracht. So wird das Chlormethylat bereits analysenrein erhalten. Zum Umkristallisieren dieses, z. U. von den beiden zuvor beschriebenen Chlormethylaten, nicht hygroskopischen Chlormethylates wäre warmer Amylalkohol geeignet.

9'883 mg Sbst.: 0'774 cm^3 N (710 mm, 21°). — 6'390 mg Sbst.: 4'557 mg BaSO₄. —
7'103 mg Sbst.: 3'060 mg AgCl.

C₁₅H₁₉O₂N₂SCl. Ber. N 8'58, S 9'81, Cl 10'85.

Gef. „ 8'50, „ 9'80, „ 10'66.

Darstellung des Pyridin-3-sulfamides.

Die Pyridin-3-sulfosäure wird mit Phosphorpentachlorid, wie schon mehrfach beschrieben, chloriert. Nach dem völligen Abdestillieren des Phosphor-oxy-chlorides wird in das mit absolutem Benzol versetzte Reaktionsprodukt zuerst in der Kälte, dann in der Hitze trockenes Ammoniakgas eingeleitet und schließlich noch etwa eine Stunde am Wasserbad gekocht. Es entsteht eine schmutziggrüne Fällung, die abgesaugt wird. (Die benzolische Lösung enthält fast nichts vom gesuchten Amid). Der Rückstand wird zunächst mit heißem, absolutem Alkohol ausgezogen, die alkoholische Lösung mit Tierkohle gekocht, dann am Wasserbad eingedampft und schließlich getrocknet. Nun wird das trockene Produkt mit absolutem Äther gründlich extrahiert, wobei sich gelbe Nadeldrusen abscheiden, deren Menge nach dem Abdunsten des Äthers beträchtlich zunimmt. Zur Reinigung wird dieses rohe Pyridin-3-sulfamid in kochendem Benzol (1 g benötigt zirka 500 cm^3 Benzol) gelöst und die schwach

gelb gefärbte Lösung durch Tierkohle entfärbt. Beim Erkalten scheidet sich der analysenreine Körper in weißen, seidig glänzenden Nadeln ab. Sie schmelzen bei 110—111° corr., sind leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Essigester, schwer in Äther, Chloroform und Benzol, kaum löslich in Petroläther.

4'400 mg Sbst.: 6'165 mg CO₂, 1'514 mg H₂O. — 5'160 mg Sbst.: 0'846 cm³ N (715 mm, 20°). — 4'730 mg Sbst.: 7'067 mg BaSO₄.

C₅H₆O₂N₂S. Ber. C 37'95, H 3'82, N 17'72, S 20'28.

Gef. „ 38'21, „ 3'85, „ 17'97, „ 20'52.

Darstellung des Nikotinsäurephenylpropanamides.

Die absolut trockene Nikotinsäure wird mit frisch destilliertem Thionylchlorid nach der von H. MEYER gegebenen Vorschrift in das Nikotinsäurechlorid-Chlorhydrat umgesetzt, das nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorides zu einer weißen, kristallinen Masse erstarrt. Diese wird mit absolutem Benzol übergossen und dann mit der im Bezug auf die angewendete Nikotinsäure doppelt so großen Gewichtsmenge α -Phenyl- β -aminopropan gelöst in absolutem Benzol, in Portionen amidiert. Die Reaktionsmasse färbt sich unter Erwärmen gelb bis hellbraun. Da nach dem völligen Eintragen des Amins noch immer etwas Chlorid-Chlorhydrat in Krusten vorhanden ist, wird am Rückflußkühler gekocht, wobei unter Salzsäureabspaltung auch die letzten Reste des Nikotinsäure-chloridchlorhydrates in Lösung gehen. Nach etwa einstündigem Kochen hört die Gasentwicklung auf. Von der braun gefärbten Lösung wird (nach dem Kochen mit Tierkohle) das Benzol abgedunstet. Der Rest wird vakuumdestilliert, wobei wegen des hier besonders starken Schäumens anfangs sehr vorsichtig gearbeitet werden muß. Bei 10—11 mm Druck wird ein honigfarbiges, bei zirka 220—230° abdestillierendes, dickes Öl erhalten, das zu einer spröden und hygroskopischen Masse erstarrt. Es wird nach dem Erkalten sofort mit Wasser übergossen und so mehrere Stunden stehen gelassen. (Anfangs ölig, bald fest werdend.) Nach gutem Verühren wird abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen. Nach dem Trocknen kann aus wenig Benzol umkristallisiert werden. Die Kristalle werden mit Petroläther gewaschen und so rein weiß erhalten. Ausbeute 64% bezogen auf Nikotinsäure. Aus viel kochendem Wasser (zirka 2 l pro 5 g) wird das Nikotinsäurephenylpropanamid in schönen, glänzenden Nadeln erhalten. Schmp. 100—101° corr. Das Amid ist leicht löslich in Alkoholen,

Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Essigester, löslich in warmen Äther, kaum in Petroläther und kaltem Wasser.

4'322 mg Sbst.: 11'911 mg CO₂, 2'592 mg H₂O. — 6'539 mg Sbst.: 0'711 cm³ N (709 mm, 18°).

C₁₅H₁₆ON₂. Ber. C 74'96, H 6'72, N 11'67.

Gef. „ 75'16, „ 6'71, „ 11'90.

Nikotinsäurephenylpropanamid-Jod- und Chlormethylat.

Das Jodmethylat wird aus dem Nikotinsäurephenylpropanamid bei Einhaltung der in dieser Abhandlung schon des öfteren beschriebenen Versuchsanordnung durch Anlagerung von Methyljodid erhalten. Es wird nach dem Kochen mit Tierkohle in wäßriger Lösung aus dieser in gelben, bei 162—164° unscharf schmelzenden Kristallen erhalten.

6'348 mg Sbst.: 0'430 cm³ N (723 mm, 22°). — 8'438 mg Sbst.: 5'237 mg AgCl.

C₁₆H₁₉ON₂J. Ber. N 7'33, J 33'23.

Gef. „ 7'46, „ 33'55.

Durch einiges Kochen der wäßrigen Lösung dieses Jodmethylates mit Chlorsilber wird das Chlormethylat gebildet. Nach dem Abdampfen hinterbleibt eine dickliche Flüssigkeit, die im Exsiccator nach vielstündigem Stehen zum Nikotinsäurephenylpropanamid-Chlormethylat erstarrt (eventuell mit einem Kriställchen des freien Amides impfen). Es ist eine sehr hygroskopische, weiße Substanz, die ganz unscharf bei 60—70° schmilzt.

8'441 mg Sbst.: 0'764 cm³ N (714 mm, 21°). — 11'661 mg Sbst.: 5'678 mg AgCl.

C₁₆H₁₉ON₂Cl. Ber. N 9'64, Cl 12'20.

Gef. „ 9'87, „ 12'05.

Diese Umwandlung des freien Amides in sein Chlormethylat über das Jodmethylat kann ebenfalls quantitativ vollzogen werden.