

Zwei Amide der Pyridin-3,5-disulfosäure

Von

G. MACHEK

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 14. 5. 1940. Vorgelegt in der Sitzung am 21. 11. 1940)

Gelegentlich der Arbeit über biologisch verwertbare Abkömmlinge der Pyridin-3-sulfosäure¹ wurden auch einige analoge Versuche mit der Pyridin-3,5-disulfosäure durchgeführt, die im Vorliegenden in Form einer kurzen Notiz noch mitgeteilt werden. Dabei sei aber gleich vorausgeschickt, daß sich die zwei beschriebenen Amide der vorerwähnten Pyridindisulfosäure biologisch unbrauchbar erwiesen, ganz abgesehen von ihrer mehr oder weniger schweren Zugänglichkeit, die ihre bis nun bekannte Darstellung in größerer Menge kaum durchführen ließe. Bedingt ist dies vor allem in der schwierigen Reindarstellung des Ausgangsmaterials, der Pyridin-3,5-disulfosäure. In der zugänglichen Literatur ist für diese Disulfosäure nur der Weg von HOFFMANN-KÖNIGS², bzw. KÖNIGS-GEIGY³ verzeichnet. Darnach wird Piperidin mit der zehnfachen Menge konzentrierter Schwefelsäure versetzt und die Schwefelsäure von dieser Mischung langsam abdestilliert. Bei dieser robusten Reaktion findet Dehydrierung des Piperidins und Sulfurierung des gebildeten Pyridins in β, β' -Stellung statt. Die Trennung von der Schwefelsäure und die folgende Reindarstellung der Sulfosäure geschieht in üblicher Weise über das Bariumsalz. Angeblich ist die Ausbeute an Bariumsalz reichlich, über die Ausbeute an freier Sulfosäure ist nichts gesagt. Nach meinen Beobachtungen wird zwar Bariumsalz in befriedigender Menge erhalten, es ist dies aber nicht nur das Bariumsalz der Disulfosäure, sondern auch das der Monosulfosäure. Selbst wenn das Salz mehrmals aus Wasser umkristallisiert und so in prachtvollen, weißen Nadeln erhalten wird, ist es noch immer ein Gemisch der Bariumsalze beider Sulfosäuren, wie Kristallwasser- und Bariumbestimmungen zeigten. Beim Zersetzen der Barium-

¹ G. MACHEK, Mh. Chem. 72 (1938) 77, bzw. S.-B. Akad. Wiss. Wien (Ib) 147 (1938) 214.

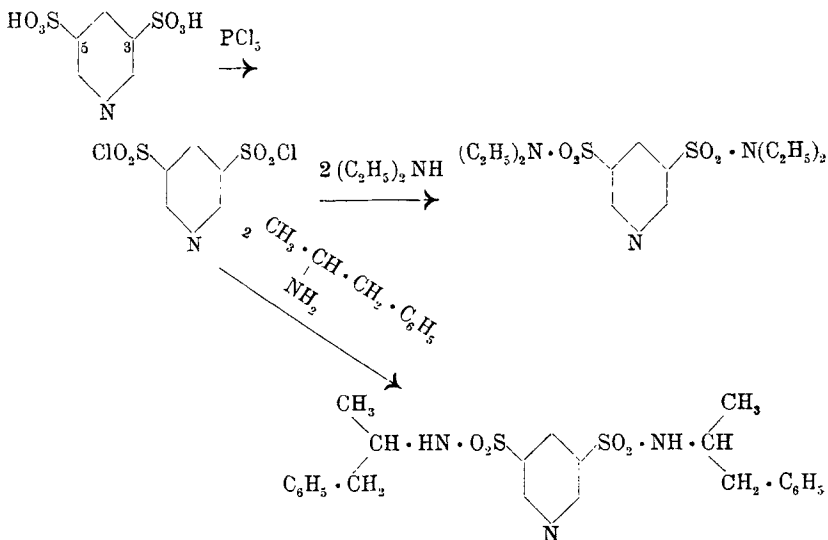
² L. HOFFMANN und W. KÖNIGS, Ber. dtsh. chem. Ges. 16 (1883) 735.

³ W. KÖNIGS und R. GEIGY, Ber. dtsh. chem. Ges. 17 (1890) 593.

salze mit Schwefelsäure entsteht mithin ein Gemenge von Mono- und Disulfosäure des Pyridins, aus dem die reine Disulfosäure in präparativ brauchbarer Weise kaum abzuschneiden ist. Bei der Sulfurierung des Piperidins in derart roher Weise ist es unvermeidbar, daß ein Teil des gebildeten Pyridins nicht sulfuriert, ein Teil zur Monosulfosäure, ein weiterer Teil zur Disulfosäure wird, während ein letzter, nicht unbeträchtlicher Anteil zerfällt und zur nachweisbaren Bildung von Ammoniumsulfat Anlaß gibt. So ist es begreiflich, daß die Ausbeute an Pyridindisulfosäure klein und dieser kleine Anteil überdies nur schwierig aus dem Gemenge herauszuholen ist. Alle Versuche diesem Übelstande abzuwehren schlugen fehl, ja brachten in der Mehrzahl der Fälle nur eine Verschlechterung, so bei versuchter Sulfurierung mit rauchender Schwefelsäure von 10 und 20% Anhydridgehalt, bei geringerer und höherer Temperatur, mit oder ohne basischem Quecksilbersulfat als Katalysator, oder beim Versuch die Sulfurierung im Bombenrohr durchzuführen. Bei Verwendung unreinen Piperidins (Piperidinbasen) war der Mißerfolg noch größer: Daß hernach bei der Kupplung des Chlorierungsproduktes mit den Aminen trotzdem reine Amide der Disulfosäure erhalten wurden, war nur dem Umstand zu verdanken, daß das Dichlorid der Pyridin-3,5-disulfosäure ein sehr beständiger und leicht isolierbarer Körper ist, zum Unterschied von Chlorid der Pyridin-3-sulfosäure, dessen Isolierung und Reingewinnung mir, wie in oben angeführter Arbeit erwähnt ist, nicht gelingen konnte. Über dieses, bei 129° schmelzendes Dichlorid wäre somit auch die Reindarstellung der Pyridin-3,5-disulfosäure möglich, allerdings nur auf einer präparativ kaum brauchbaren Art und Weise. Das Dichlorid wurde, wie das Monochlorid durch Chlorierung mittels Phosphorpentachlorid erhalten. Zweckmäßig wird es isoliert, dabei frei gemacht vom Chlorid der Monosulfosäure und von anderen Verunreinigungen, und nun mit dem Amin-(gewählt wurden eben aus biologischen Gründen Diäthylamin und Phenylaminopropan) zur Reaktion gebracht (s. S. 182):

Die letzte Reaktionsphase Chlorid \rightarrow Säureamid verläuft bei beiden Amidin in guter Ausbeute, ganz besonders beim Pyridin 3,5-disulfosäure-tetraäthyldiamid. Dieses konnte übrigens auch dann erhalten werden, wenn das Dichlorid der Disulfosäure nicht isoliert wurde, dann allerdings nicht in derselben Reinheit und bei nur halb so guter Ausbeute. Das analoge Phenylaminopropanderivat ließ sich nur gewinnen, wenn das Dichlorid isoliert worden war.

Der Versuch, dieses Diamid darzustellen, ohne das Dichlorid zu isolieren, also so, wie dies bei den Amidn der Monosulfosäure des Pyridins gemacht worden war, führte zu einem bei 117.5°



schmelzenden Produkt, das sich wie Analyse und Mischschmp. zeigten mit dem Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamid identisch erwies. Damit war übrigens der Beweis erbracht, daß bei der Sulfurierung des Piperidins neben der Disulfosäure auch die Monosulfosäure des Pyridins gebildet wird.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Pyridin-3,5-disulfosäure: Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt hervorgehoben ist, gelang es nicht diese Disulfosäure des Pyridins in zufriedenstellender Reinheit und Ausbeute herzustellen. Am besten erwies sich noch immer die alte Methode durch Sulfurierung von Piperidin mit konzentrierter Schwefelsäure. Verwendet wurde das Piperidin „KAHLBAUM“. Die Ausbeuten waren überaus schwankend, am größten dann, wenn die Schwefelsäure weitgehend abdestilliert wurde, so daß der Retorteninbalt nach dem Erkalten fast fest wird. Das durch Umkristallisieren gereinigte Bariumsalz wurde mit der berechneten Menge Schwefelsäure zersetzt, die freie Säure durch Einengen des Filtrates vom Bariumsulfatniederschlag zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit Alkohol, dann mit Äther

gewaschen. Daß der so erhaltene Körper auch die Pyridinmonosulfosäure enthält, ist schon im einleitenden Teil betont worden.

Darstellung des Tetraäthyldiamides der Pyridin-
3,5-disulfosäure über das Pyridin-3,5-disulfosäure-
dichlorid.

Da die als Ausgangsmaterial verwendete Pyridin-3,5-disulfosäure nicht rein ist, genügt es kleinere als die berechneten Mengen von Phosphorpentachlorid und Diäthylamin mit der Disulfosäure umzusetzen. Auf Grund einer Durchschnittskontrollanalyse kamen 75% der theoretisch erforderlichen Gewichtsmenge zum Umsatz. Die trockene Säure wird mit dem Phosphorpentachlorid zunächst innig verrieben und das Gemenge im Ölbad erhitzt. Die Reaktion kommt unter Schmelzen der Masse bei 110° heftiger in Gang. Langsam wird die Temperatur gesteigert. Nach zwei Stunden ist die Chlorwasserstoffgasabspaltung bei 140 bis 150° beendet. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorides erstarrt der Kolbeninhalt (da das Säurechlorid, wie sich später erwies, bei gewöhnlicher Temperatur fest ist) und wird nun in absolut benzolischer Lösung in üblicher Weise mit dem Diäthylamin amidiert. Nach beendetem Zutropfen des Amins wird eine Stunde am Wasserbad erhitzt. Schon während des Aminzuflusses scheidet sich überschüssiges Diäthylaminchlorhydrat ab. Von diesem wird abgesaugt, die benzolische Lösung durch Kochen mit Tierkohle aufgehellt, das Benzol verjagt. Der Rest wird scharf abgepreßt und nun in stark verdünntem, siedenden Alkohol gelöst. Nach neuerlichem Kochen mit Tierkohle kristallisieren aus dem Filtrat glänzende Schuppen aus. Sie können aus Amylalkohol oder Petroläther (Sdp. 55—70°) umkristallisiert werden. Die Substanz wird so in glänzend weißen Schuppen erhalten. Die Ausbeute ist nicht günstig. Die Analysenwerte sind ähnlich wie beim Diäthylamid der Monosulfosäure des Pyridins trotz prachtvollen Aussehens der Substanz bei konstantem und scharfem Schmelzpunkt nicht absolut befriedigend. Es werden etwas zu hohe Kohlenstoff- und zu tiefe Wasserstoffwerte gefunden. Infolge Schwerlöslichkeit des Körpers in verdünnter Salzsäure bietet die Reinigung über das Chlorhydrat, wie dies beim Pyridindiäthylsulfamid möglich ist, Schwierigkeiten. Deshalb wurde, einerseits um die Ausbeute zu verbessern, anderseits um das analysenreine Tetraäthyldiamid zu bekommen, ver-

sucht, das Zwischenprodukt der Reaktionsfolge, das Pyridin-3,5-disulfosäuredichlorid zu isolieren.

Darstellung des Dichlorides der Pyridin-3,5-disulfosäure.

Die Disulfosäure wird, wie beschrieben mit Phosphorpentachlorid chloriert. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorides wird der Rest in Tetrachlorkohlenstoff gekocht und die Lösung mit Tierkohle aufgehellt. Aus dem etwas eingeeengten Filtrat kristallisiert das Dichlorid in glänzenden, weißen Schuppen aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff konstant und scharf bei 129° schmelzen. Aus 6 g Disulfosäure werden nur 1.7—1.8 g reines Dichlorid erhalten. Die Ausbeute war wegen der Unreinheit der Disulfosäure trotz mehrmaliger diesbezüglicher Versuche nicht höher zu treiben. Das Dichlorid ist geruchlos, nicht hygroskopisch und offenbar recht beständig. Nach 10 Monaten zeigt es, wiewohl es nur unter Kork verschlossen aufbewahrt worden war, unverändertes Aussehen und gleichgebliebenen Schmp. In Benzol löst es sich gut.

4.326 mg Sbst.: 3.486 mg CO_2 , 0.412 mg H_2O .

10.149 " " : 0.493 cm^3 N (709 mm, 22°).

4.385 " " : 7.469 mg BaSO_4 .

4.827 " " : 4.966 " AgCl.

$\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_4\text{NS}_2\text{Cl}_2$. Ber. C 21.74, H 1.10, N 5.08, S 23.23, Cl 25.69.

Gef. " 21.98, " 1.07, " 5.24, " 23.39, " 25.45.

Für die Beständigkeit dieses Dichlorides ist überdies bezeichnend, daß es nur nach langem Kochen mit Wasser am Wasserbad in die Pyridindisulfosäure überführbar ist. Der nach dem Abdampfen des Wassers verbleibende, chlorfreie Rückstand läßt sich aber nur schwer umkristallisieren.

8.396 mg Sbst. 0.435 cm^3 N (718 mm, 17°).

$\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_6\text{NS}_2$. Ber. N 5.85.

Gef. " 5.76.

Wird nun das so isolierte und gereinigte Pyridindisulfosäuredichlorid in benzolischer Lösung mit Diäthylamin in 100 % igem Überschuß (um die Bildung einer äquivalenten Menge Diäthylaminchlorhydrat zu ermöglichen) amidiert, so fällt die theoretisch erforderliche Menge Diäthylaminchlorhydrat aus, während aus der durch Kochen mit Tierkohle aufgehellten, benzolischen Lösung das rohe Pyridindisulfosäure-tetraäthyldiamid schon fast

analysenrein in 93 % iger Ausbeute gewonnen wird. Zweimaliges Umkristallisieren aus Amylalkohol erhöht den Schmp. um 3° auf 114·5—115° (corr.). Das über das isolierte Dichlorid erhaltene Produkt ergab nunmehr gute Analysenwerte:

4·213 mg Sbst.: 6·924 mg CO₂, 2·451 mg H₂O.

5·400 „ „ : 0·589 cm³ N (718 mm, 24°).

5·649 „ „ : 7·493 mg BaSO₄.

C₁₃H₂₃O₄N₃S₂. Ber. C 44·66, C 6·64, N 12·03, S 18·36.

Gef. „ 44·83, „ 6·51, „ 11·84, „ 18·22.

Die Löslichkeitsverhältnisse dieser Substanz entsprechen im allgemeinen denen des Pyridinsulfosäurediäthylamides.

Darstellung des Pyridin-3,5-disulfosäure-phenylpropandiamides.

Zuerst war versucht worden, dieses Diamid ohne Isolierung des Dichlorides herzustellen. Chlorierung der Säure, Umsatz mit Phenylaminopropan wurden wie stets vollzogen. Das nach dem Abdampfen des Benzols verbleibende, dicke, fluoreszierende Öl wurde vakuumdestilliert (von 220—290° bei 12 mm). Aus den in Benzol wieder gelöstem Destillat wurde durch Petroläther (Sdp. 45/50°) eine weiße, amorphe Substanz gefällt. Sie wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich zweimal aus Essigester umkristallisiert. Der Schmp. lag bei 117—117·5°, also gleich wie beim Pyridin-3-sulfosäure-phenylpropanamid, der Mischschmp. war bei 117—118°, also keine Depression. Die N-bestimmung ergab 10·43 % (C₂₃H₂₇O₄N₃S₂ ber. 8·88 %, C₁₄H₁₆O₂N₂S ber. 10·14 %). Es handelt sich also um das Monoamid der Mono-sulfosäure des Pyridins und nicht um das gesuchte Diamid der Disulfosäure. Zum Erfolg führt die Reaktion, wenn reines, wie oben geschildert isoliertes Pyridin-3,5-disulfosäuredichlorid und das Phenylaminopropan in der der Reaktionsgleichung entsprechenden Menge in benzolischer Lösung zum Umsatz gelangen. Der Versuch, den nach dem Abdampfen des Benzols verbleibenden Rückstand durch Vakuumdestillation reinigen zu wollen, mißlingt. Nur das Phenylpropanamidchlorhydrat destilliert ab, der Rest aber zersetzt sich. Wohl aber kann der Rückstand zur Entfernung dieses Chlorhydrates mit genügend Wasser erwärmt werden. Nach dem Erkalten wird mit Äther extrahiert. Der Äther hinterläßt eine honigartige Masse, die nach längerem Stehen erstarrt. Zum Umkristallisieren eignet sich wenig Amyl-

alkohol. Auch verdünnter Weingeist ist bei einiger Sorgfalt geeignet. Zu diesem Zweck wird ein wenig des Körpers in der etwa 200fachen Gewichtsmenge kochenden Wassers suspendiert und nun der Alkohol zugegeben bis in der Hitze Lösung eintritt. Beim Erkalten kristallisiert das Amid in feinen farblosen Blättchen aus. Ebenso wird die Hauptmenge gelöst und die Lösung dann mit den im Vorversuch erhaltenen Kristallen geimpft. Trotz mehrmaligen Umkristallisierens bleibt der Schmp. unscharf bei 140—150°. Die Ausbeute ist rund 50% bezogen auf das Dichlorid, also lange nicht so gut wie beim Diäthylaminderivat. Die Analysenwerte sind gut:

4·368 mg Sbst.: 9·331 mg CO₂, 2·228 mg H₂O.

5·707 „ „ : 0·470 cm³ N (717 mm, 18°).

4·447 „ „ : 4·430 mg BaSO₄.

C₂₃H₂₇O₄N₃S₂. Ber. C 58·31, H 5·75, N 8·88, S 13·52.

Gef. „ 58·26, „ 5·71, „ 9·11, „ 13·68.