

287. Kondensationsprodukte von heterocyclisch substituierten Sulfanilamiden mit Aldehyden

von J. Druey und A. Becker.

(20. X. 48.)

Seit in unseren Laboratorien die interessanten antibakteriellen Wirkungen des Kondensationsproduktes aus Sulfathiazol und Formaldehyd festgestellt worden waren¹⁾ — die Versuche gehen auf 1943 zurück —, untersuchten wir auch eine grössere Anzahl anderer Aldehyd-Derivate verschiedener Sulfanilamide. Das Gebiet schien umso verlockender, als es bisher nur wenig bearbeitet war, während beispielsweise N⁴-Acyl-Verbindungen in sehr grosser Zahl hergestellt wurden. So sind in der Monographie von *Northey* „The sulfanilamides and allied compounds“ von 1948 in der Tabelle über Anile aus N¹-heterocyclisch substituierten Sulfanilamiden (Table 96, S. 168) nur 2 Abkömmlinge von Sulfathiazol genannt. Die Forschung suchte seit der Entdeckung des Sulfanilamids in einem beispiellosen Ansturm nach immer besseren Spitzen-Produkten, wobei der klassische Mäusetest wegleitend war. Durch Heranziehung neuer Untersuchungsmethoden gelingt es nach Abklingen der ersten, grossen Forschungswelle häufig, einzelne rückwärtige Positionen mit Erfolg weiter auszubauen.

Bei gegebener therapeutischer Aktivität einer bestimmten Verbindung ist es immer wieder reizvoll, diese chemisch in der Weise abzuwandeln, dass im Organismus die Grundsubstanz zurückgebildet werden kann. Eine solche Problemstellung liegt beispielsweise der Aufgabe zugrunde, aus wenig löslichen Substanzen leichtlösliche und zur Injektion geeignete Derivate herzustellen. Andererseits gewinnen schwerlösliche, langsam resorbierbare Derivate heute mehr und mehr Interesse, liegt es doch in der Entwicklung der Therapie, solche als Depot auch parenteral zu verabreichen. Es besteht die Hoffnung, durch Herstellung verschiedener, im Organismus sich mehr oder weniger schnell zurückbildender Derivate von Sulfanilamiden auch in dieser Reihe von Heilmitteln noch Verbindungen zu finden, die bei Variierung der Applikationsform und -art weitere therapeutische Möglichkeiten bieten. Vielleicht ist eine Regenerierung der freien NH₂-Verbindung im Organismus auch gar nicht in allen Fällen notwendig. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass nach *L. Neipp* et al.¹⁾ die Blutkonzentration an freiem Sulfa-

¹⁾ Vgl. *L. Neipp, O. Allemann und R. Meier*, Experimentelle Untersuchungen über ein neues schwerlösliches Sulfanilamid-Derivat: „Formo-Cibazol“, Schweiz. Med. Wschr. **78**, 689 (1948).

thiazol wahrscheinlich nicht genügt, um die chemotherapeutische Wirkung des „Formo-Cibazols“ zu erklären. Dass der therapeutische Effekt nicht ausschliesslich an einen genügenden NH_2 -Blutspiegel gebunden zu sein braucht, wie man es auf Grund der kolorimetrischen Bestimmung durch Diazotierung und Kupplung anzunehmen pflegt, geht auch aus einer Arbeit von *C. K. Banks* und *O. M. Gruhzt*¹⁾ hervor. Wie diese Autoren fanden, gibt beim 4,4'-bis-Triazodiphenyl-sulfon auch ein Vielfaches der für gute Wirkung an der Streptokokkenmaus notwendigen Dosen kein freies oder durch Hydrolyse gewinnbares Amin im Blut.

Bei der Herstellung von „Schiff'schen Basen“ aus Aldehyden und Sulfanilamiden, die in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften eine weitgehende Ähnlichkeit erwarten liessen, überraschte uns die Mannigfaltigkeit der Reaktionsart. Mit aliphatischen Aldehyden bilden sich in den wenigsten der untersuchten Fälle eigentliche Azomethin-Derivate. Leider ist den Umsetzungsprodukten auf analytischem Wege häufig schwer beizukommen. Die nähere analytische Bearbeitung des „Formo-Cibazols“ gab uns Anlass, weitere Derivate in dieser Richtung zu prüfen, worüber in dieser Arbeit besonders berichtet sei.

I. Derivate mit Formaldehyd.

1. Sulfathiazol²⁾.

Zur analytischen Erfassung des Sulfathiazolgehaltes im „Formo-Cibazol“ wurde die bereits in der ersten Mitteilung angegebene Spaltung mit n. Natronlauge herangezogen. Es zeigte sich, dass bei energischeren Bedingungen ein Gehalt an Sulfathiazol gefunden wurde, welcher mit der seinerzeit auf Grund mikroanalytischer Daten errechneten Formel nicht in Einklang zu bringen war. Gleichzeitig traten auch bisweilen Unstimmigkeiten in den laufend an neuen Chargen durchgeführten Elementaranalysen auf, und zwar besonders, wenn die Reihenfolge der Bestimmungen von C—H, N und S wechselte. Es zeigte sich, dass dies durch eine geringe Hygroskopizität der Substanz bedingt war. Wurde vor jeder Wägung die Substanz nochmals getrocknet, so konnten Werte wie die folgenden in reproduzierbarer Weise gefunden werden.

Mikroanalytisch	C 44,42	H 3,46	N 15,65	S 23,88%
	„ 44,87	„ 3,59	„ 15,42	„ 23,80%
Makroanalytisch			„ 15,52	„ 23,46%
			„ 15,98	„ 24,03%

Zum Vergleich die ohne Trocknungsmassnahmen früher gefundenen Zahlen:

C 43,32	H 3,61	N 14,30	S 22,05%
„ 43,34	„ 3,41	„ 14,41	„ 22,18%

Es wurde klar, dass die Elementaranalyse bei solchen nicht umkrystallisierbaren Fällungsprodukten weder eine befriedigende Methode zur laufenden analytischen Kontrolle noch das Werkzeug für die Ermittlung der Konstitution darstellt. Wir suchten daher nach Methoden zur Bestimmung des Sulfathiazol- wie auch des Formaldehydgehaltes.

¹⁾ Am. Soc. **70**, 1268 (1948).

²⁾ Vgl. Helv. **31**, 179 (1948).

Bestimmung des Sulfathiazolgehaltes.

0,8–1,0 g Formaldehydverbindung werden am Rückflusskühler mit 100 cm³ 1-n. Natronlauge während 50–60 Minuten am Sieden erhalten. Schon nach kurzem Erhitzen tritt völlige Lösung ein.

Nach Abkühlen setzt man 300 cm³ 1-n. Salzsäure zu, giesst in ein Becherglas über, spült den Kolben mit Wasser nach und kühlt die Reaktionslösung in Eiswasser auf 5–10° ab. Dann lässt man aus einer Bürette langsam 0,2-n. Natriumnitrit zutropfen, bis ein Tropfen der titrierten Lösung auf Kaliumjodidstärkepapier noch 10 Minuten nach dem letzten Nitritzusatz einen schwachen, blauen Ring erzeugt. 1 cm³ 0,2-n. NaNO₂ = 0,051042 g Cibazol.

Mit dieser Arbeitsweise wurde in einer grossen Anzahl von Bestimmungen ein Gehalt von 95–95,5 % Sulfathiazol, auf getrocknete Substanz berechnet, ermittelt. Zur Kontrolle wurde in einigen Fällen das freigesetzte Sulfathiazol statt durch Nitrit-Titration auch kolorimetrisch nach der Methode von *Druey* und *Oesterheld*¹⁾ bestimmt. Die Resultate waren dieselben.

Bestimmung des Formaldehydgehaltes.

Auch die quantitative Erfassung des Formaldehyds konnte beim „Formo-Cibazol“ in befriedigender Weise durchgeführt werden. Durch Einwirkung von überschüssigem *Nessler*-Reagens auf eine wässrige Suspension des „Formo-Cibazols“ wurde eine völlige Abspaltung des Formaldehyds erreicht. Mit Cibazol allein tritt keine Umsetzung ein. Die Bestimmung von Formaldehyd mit Hilfe von *Nessler*'schem Reagens war schon lange bekannt²⁾. Ausser in Formaldehydlösungen wurde der Gehalt von Formaldehyd auch in Hexamethylen-tetramin bestimmt. Wie das Beispiel des „Formo-Cibazols“ zeigt, kann diese Arbeitsweise auch erfolgreich auf andere Formaldehyd-Kondensationsprodukte ausgedehnt werden.

0,25–0,3 g „Formo-Cibazol“ werden in 10 cm³ Wasser aufgeschlämmt und mit 50 cm³ *Nessler*-Reagenslösung versetzt. Man lässt unter zeitweisigem Umschwenken während 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Dann gibt man feine Asbestfasern zur Reagenslösung und filtriert durch einen Papierfilter.

Durch das verwendete Papierfilter soll zuvor eine wässrige Aufschlämmung von Asbestfasern filtriert worden sein. Unter diesen Bedingungen kann das ausgeschiedene Quecksilber leicht isoliert werden.

Das Filter wird 2–3mal mit 0,1-n. Natronlauge vorsichtig gewaschen. Dann gibt man es samt Inhalt in einen *Erlenmeyer*, fügt 10 cm³ 2-n. Essigsäure und 25 cm³ 0,1-n. Jodlösung zu. Man schwenkt während 2–3 Minuten gut um und titriert den Überschuss an Jodlösung mit 0,1-n. Thiosulfat zurück. 1 cm³ 0,1-n. Jodlösung = 0,0015 g HCHO.

Wir fanden auf diese Weise einen Formaldehydgehalt von 11,0–11,2%.

Da das „Formo-Cibazol“ durch direkte Fällung aus einer Sulfathiazollösung mit Formaldehyd gewonnen wird, war es möglich, dass mehr oder weniger von den Reaktionskomponenten in freier Form im Reaktionsprodukt vorlagen. Beim Trocknen des mit etwa 8–10% „Feuchtigkeits“-gehalt anfallenden Produktes bei 100° im Hochvakuum konnten jedoch nur Spuren von Formaldehyd aufgefangen werden. Die Kontrolle auf freies Sulfathiazol führen wir in der Weise durch, dass 1 g Substanz in 400 cm³ Wasser von 0–5° unter Rühren suspendiert und nach Zusatz von 20 cm³ 25-proz. Salzsäure sofort mit 0,2-n. NaNO₂ titriert wird. Der Nitritverbrauch war in allen Fällen sehr gering: Die NH₂-Gruppe ist zu über 99% blockiert.

Aus den vorliegenden analytischen Daten muss gefolgert werden, dass sich Sulfathiazol mit Formaldehyd im Verhältnis 1 Mol:1 Mol umsetzt, wobei 1 Mol Wasser austritt.

¹⁾ *Helv.* **25**, 753 (1942).

²⁾ *W. Stüwe*, *Arch. Pharm.* **252**, 430 (1914).

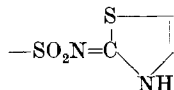
Man ermittelt so eine empirische Formel $(C_{10}H_9O_2N_3S_2)_x$. Die nochmals zusammengestellten Analysenresultate stimmen sehr befriedigend darauf:

Ber. C	44,9 %	Gef. C	44,4—44,9%
H	3,39%	H	3,4—3,6%
N	15,73%	N	15,4—16,0%
S	23,99%	S	23,4—24,2%
Sulfathiazol	95,5 %	Sulfathiazol	95 —95,5%
Formaldehyd	11,23%	Formaldehyd	11 —11,2%

Der Verbrauch von 1 Mol Formaldehyd pro Mol Sulfathiazol wurde noch in der Weise erhärtet, dass der Aldehyd nach Zugabe verschiedener Mengen in der filtrierten Reaktionslösung zurückbestimmt wurde. 25 g Sulfathiazol wurden jeweils in 250 cm³ n. Salzsäure gelöst und mit verschiedenen Mengen Formaldehydlösung ($\frac{1}{4}$ bis 4 Mol) versetzt. Nach 10 Minuten wurde filtriert und der unverbrauchte Formaldehyd im Filtrat bestimmt.

In Reaktion gesetzter Formaldehyd; Mole pro Mol Sulfathiazol	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4
Zurücktitrierter Formaldehyd in Molen	0	0	0,05	0,93	3,0

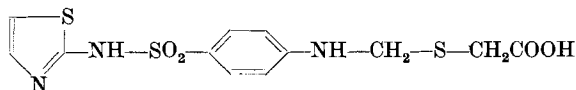
Die Konstitution einer einfachen *Schiff*'schen Base, welche der Summenformel $C_{10}H_9O_2N_3S_2$ gerecht würde, ist vollständig ausgeschlossen, vor allem wegen der Unlöslichkeit in Natronlauge und der schweren Spaltbarkeit durch Säuren. Beim Kochen mit Säuren kann im Destillat nämlich fast kein Formaldehyd nachgewiesen werden und die saure Hydrolyse kann, im Gegensatz zu verschiedenen anderen Aldehyd-Sulfathiazol-Kondensationsprodukten und Formaldehydderivaten anderer Sulfaverbindungen, auch nicht zur quantitativen Erfassung des Sulfathiazols benützt werden. Wir neigen zur Ansicht, dass das Produkt in Form eines Polymerisates unter Beteiligung sowohl der NH_2 -Gruppe wie auch der Sulfonamidgruppierung



vorliegt, vielleicht unter Kettenbildung mit CH_2 -Brücken. Molekulargewichtsbestimmungen scheiterten bisher an der Schwerlöslichkeit der Substanz. Die Bindung an die Sulfonamidgruppierung scheint bedeutend loser als an die aromatische NH_2 -Gruppe, da durch Behandlung mit heissem Alkali in kurzer Zeit Auflösung eintritt und aus dieser Lösung auf Säurezusatz ein Niederschlag entsteht.

Im Reaktionsvermögen verhält sich das Sulfathiazol-Formaldehyd-Kondensationsprodukt hingegen wie eine *Schiff*'sche-Base. In Wasser suspendiert, lässt es sich durch Einleiten von SO_2 in Lösung bringen, ebenso bei Erwärmen mit Natriumhydrogensulfidlösung. Das sich dabei bildende, lösliche Produkt wird üblicherweise als $-NH-CH_2-SO_3H$ bzw. Na-Salz formuliert.

Beim Behandeln mit Thioglykolsäure in siedendem Alkohol wurde eine krystalline Verbindung gewonnen, die sich in Schmelzpunkt und Eigenschaften als identisch mit der früher beschriebenen¹⁾ und als



formulierten Verbindung erwies.

Gegen die Beteiligung der Sulfonamid-Thiazol-Gruppierung würde ferner die Feststellung sprechen, dass aus Benzolsulfonamidothiazol mit Formaldehyd unter analogen Bedingungen kein Reaktionsprodukt gewonnen werden konnte.

¹⁾ J. Druey, Helv. 27, 1776 (1944).

2. N³-Methyl-sulfathiazol¹⁾.

Die Umsetzung mit Formaldehyd erfolgte in gleicher Weise wie bei Sulfathiazol in salzsaurer Lösung. Bemerkenswert ist dabei, dass sich im Gegensatz zu Sulfathiazol das Reaktionsprodukt nicht vom ersten Tropfen Formaldehyd an abzuscheiden beginnt. Der Verlauf entspricht durchaus anderen, im folgenden noch beschriebenen Formaldehyd-derivaten, welche alkalilöslich und daher in der Sulfonamidgruppierung nicht substituiert sind. (Dass das vorliegende Produkt laugeunlöslich ist, wird durch die Ring-substitution durch Methyl im Thiazolring bedingt.) Wir sehen in der momentanen Niederschlagsbildung beim Sulfathiazol eine Stütze für unsere Annahme der Bildung eines Polymerisates unter Beteiligung der Sulfonamid-Heteroring-Gruppierung, da die Reaktion mit Formaldehyd einen durchaus verschiedenen Charakter aufweisen kann, wenn diese Stelle bereits besetzt ist. Die verschiedenartige Reaktionsweise der N³-substituierten Verbindung und des Sulfathiazols geht auch aus den Schwierigkeiten bei Anwendung der erprobten analytischen Methoden hervor. Wie bei den Sulfapyrimidinen, welche auch alkalilösliche Formaldehydderivate liefern, konnte weder der Gehalt an Sulfa-Grundkörper noch an Formaldehyd in einer Höhe gefunden werden, welche mit der Elementaranalyse in Einklang gebracht werden könnte. Es wird daher auf Wiedergabe der gefundenen Werte verzichtet.

3. Sulfapyridin.

Das Reaktionsprodukt mit Formaldehyd wurde bereits vor einiger Zeit in der Literatur als N⁴-Methylenderivat beschrieben²⁾. Wir gewannen es durch Umsetzung in salzsaurer Lösung in relativ mässiger Ausbeute (15–18 g aus 25 g Sulfapyridin). Die Elementaranalyse stimmte nicht gut auf eine einfache Schiff'sche Base. Die Werte des im Hochvakuum bei 100° getrockneten Präparates lagen zwischen Methylen- und Methylol-Derivat. In n. NaOH löst sich die Verbindung fast sofort auf.

4. Sulfadiazin (2-Sulfanilamido-pyrimidin).

Die Umsetzung mit Formaldehyd in salzsaurer Lösung eignet sich für Sulfadiazin nicht gut, vielleicht weil eine zu starke Säurekonzentration für die Auflösung des Sulfadiazins notwendig ist. Mit Formaldehyd bildete sich in etwa 3-n. HCl nach wenigen Minuten ein Niederschlag, der jedoch rasch gelb und rötlich wurde. Die Ausbeute war gering.

Besser verläuft die Umsetzung in wässrig-alkoholischem Medium.

25 g fein gepulvertes Sulfadiazin wurden in 550 cm³ siedendem 50-proz. Alkohol suspendiert und mit einem Gemisch von 12,6 cm³ 40-proz. wässriger Formaldehydlösung und 100 cm³ 50-proz. Alkohol versetzt. Nach 5 Minuten Sieden war zum Teil Auflösung eingetreten. Es wurden nochmals 12,6 cm³ Formaldehyd zu 40% zugegeben, worauf nach weiteren 3 Minuten Sieden eine klare Lösung vorlag. Beim langsamen Erkalten krystallisierte das Reaktionsprodukt in schönen, farblosen Nadeln. Nach 2 Tagen wurde abgesaugt, mit 50-proz. Alkohol gewaschen und bei 50° getrocknet. Ausbeute 31–33 g. Das Produkt ist in n. Natronlauge leicht löslich. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₁₆ H ₂₂ O ₄ N ₄ S	Ber. C 52,44	H 6,05	N 15,29	S 8,75%
	Gef. „ 52,13	„ 5,93	„ 15,18	„ 8,57%

Der Zuwachs von 6 C-Atomen, der sich aus der angegebenen, mit Vorbehalt aufzunehmenden Summenformel ergibt (Sulfadiazin ist C₁₀H₁₀O₂N₄S), konnte schwerlich der

¹⁾ Gewonnen durch Methylierung von N⁴-Acetyl-sulfathiazol und anschliessende Verseifung. Vgl. J. M. Sprague und L. W. Kissinger, Am. Soc. **63**, 578 (1941); K. A. Jensen und Th. Thorsteinsson, Dansk Tidsskr. Farm. **15**, 41 (1941); M. Hartmann und J. Druey, Helv. **24**, 536 (1941).

²⁾ G. W. Raiziss, J. A. Kolmer und A. M. Rule, J. Infectious Diseases **66**, 138 (1940); Chem. Abstr. **34**, 5175 (1940).

Reaktion mit 6 Mol. Formaldehyd zugeschrieben werden, sodass entweder an einen Gehalt an Krystall-Alkohol oder, was viel wahrscheinlicher war, an die Bildung von Äthoxymethylengruppen zu denken war. Denn auch bei 3-stündigem Erhitzen auf 130° war nur eine sehr geringe Gewichtsabnahme feststellbar. Die Bestimmung der Äthoxylgruppen (Zeisel) ergab 22,8% OC_2H_5 . Ber. für 2 Äthoxymethylengruppen: 24,6% OC_2H_5 .

Bestimmung des Sulfadiazingehaltes.

Die beim Sulfathiazol-formaldehyd angewandte alkalische Verseifung erwies sich als ungeeignet. In konzentrierter Mineralsaurer Lösung erfolgt jedoch die Hydrolyse offenbar sehr schnell. Etwa 1 g Substanz wurde bei 20° in 100 cm³ 25-proz. Salzsäure gelöst. Nach Zufügen von 300 cm³ Wasser wurde auf 15° gekühlt und mit 0,2-n. Natriumnitrit titriert.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$ Ber. 68,3% Sulfadiazin Gef. 72% Sulfadiazin

Der etwas hohe Wert ist zweifellos dem frei werdenden Alkohol zuzuschreiben, welcher mit Nitrit reagiert.

Bestimmung des Formaldehydgehaltes.

Auch hier erwies sich die Anwendung von Natronlauge als unbrauchbar. Etwa 0,3 g Substanz wurden mit 100 cm³ 2-proz. Schwefelsäure während 4 Stunden zum Sieden erhitzt unter zeitweiligem Ersatz des abdestillierenden Wassers. Das Destillat wurde direkt in Nessler's Reagens eingeleitet. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Essigsäure angesäuert, das Quecksilber mit 0,1-n. Jodlösung gelöst und das überschüssige Jod mit 0,1-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ zurücktitriert. Bei vollständiger Hydrolyse wären 16,39% Formaldehyd zu erwarten gewesen (ber. auf 2 Mol. Formaldehyd in $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$). Gefunden wurden 12,8%. Aus diesem Resultat lässt sich mit Bestimmtheit entnehmen, dass unter den gewählten Bedingungen mehr als 1 Mol Formaldehyd mit dem Sulfadiazin in Reaktion getreten sind.

5. Sulfamerazin (2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin).

Im Gegensatz zum Sulfadiazin fällt bei diesem methylierten Produkt in verdünnter salzsaurer Lösung (ca. 1,6-n.) mit Formaldehyd in sehr guter Ausbeute ein Reaktionsprodukt aus. Nach gründlichem Waschen und Trocknen wurden so, ausgehend von 26,4 g Sulfamerazin, 27 g eines feinen, gelblichen Pulvers erhalten. Das Produkt ist in verdünnter Lauge glatt löslich. Auf Grund der bisher angewandten analytischen Methoden konnten bei diesem Präparat keine eindeutigen Schlüsse über die Zusammensetzung gezogen werden. Die Spaltung mit Natronlauge bewährt sich nicht; es wird ein sehr niedriger NH_2 -Titer erhalten. Bei Anwendung von 25-proz. HCl in der Kälte wurde ein Gehalt an Sulfamerazin von 85,9% bestimmt.

Formaldehyd konnte nur in einer Menge von 2,7—3,9% gewonnen werden, je nachdem ob die Hydrolyse sauer oder alkalisch erfolgte. Möglicherweise deutet dies darauf hin, dass 1 Mol Formaldehyd sich mit 2 Molen Sulfamerazin umsetzt. Dies entspräche einem Gehalt an Formaldehyd von 5,5%.

Die Elementaranalyse gibt wegen der geringen Unterschiede der möglichen Bruttoformeln für ein solches nicht umkrystallisierbares Präparat keine Auskunft.

6. 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin („Elkosin“).

In salzsaurer Lösung entsteht mit Formaldehyd kein Niederschlag. Beim Abstumpfen der Reaktionslösung mit Natriumacetat scheidet sich eine zähe Masse ab, die bisher nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Auch in organischen Lösungsmitteln konnte kein besseres Ergebnis erreicht werden.

7. 2-Sulfanilamido-5-äthyl-thiodiazol-(1,3,4).

Dieses Sulfapräparat reagiert in genau gleicher Weise mit Formaldehyd wie Sulfathiazol. Bei der Darstellung in salzsaurer Lösung scheidet sich das sehr schwer lösliche

Reaktionsprodukt sofort aus. In kalten, verdünnten Alkalien ist es unlöslich. Zur Analyse wurden die gleichen Methoden wie beim Sulfathiazol angewandt, woraus sich ergab, dass auch in diesem Falle die Reaktion sehr wahrscheinlich im Verhältnis 1 Mol : 1 Mol erfolgt.

(C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₄ S ₂) _x	Ber. C 44,58	H 4,08	N 18,9	S 21,64%
	Gef. „ 44,79	„ 4,16	„ 18,73	„ 21,80%
Gehalt an Sulfa-äthylthiodiazol	Ber. 95,95	Gef. 94,5%		
„ „ Formaldehyd	„ 10,13	„ 9,0%		

II. Verschiedene aliphatische und aromatische Aldehyde.

Aromatische Aldehyde¹⁾ scheinen allgemein in einheitlicher Weise unter Bildung von eigentlichen Azomethinverbindungen zu reagieren. Sie sind dementsprechend alkalilöslich. Dagegen ist mit den niederen aliphatischen Aldehyden die Reaktion nicht normal und undurchsichtig. Je nach Wahl des Reaktionsmilieus können laugelösliche — so z. B. mit Acetaldehyd beim Arbeiten in verdünnter Salzsäure — oder in der Kälte laugel unlösliche Produkte erhalten werden. Merkwürdigerweise stimmt jedoch die Analyse aller in befriedigender Weise — in Betracht nicht umkrystallisierter Produkte — auf normale *Schiff*'sche Basen, und ebenso auch die Bestimmung des Gehaltes an freier Sulfaverbindung durch Nitrittitration nach vorangehender Hydrolyse. Diese erfolgte entweder durch Kochen mit n. NaOH oder 1- bis 2-n. HCl, bisweilen auch besser durch Digerieren in 25-proz. Salzsäure bei Normaltemperatur. In welcher Weise sich bei den kalt alkalionlöslichen Produkten die Sulfonamid-Stickstoffring-Gruppierung beteiligt, ist, wie im Falle des Formaldehyds, unklar.

Die Umsetzung erfolgte entweder in alkoholisch-wässriger oder in mässig salzsaurer wässriger Lösung. Die beiden folgenden Beispiele mögen genügen.

Sulfathiazol und Propionaldehyd.

25 g Sulfathiazol wurden in 200 cm³ 50-proz. Alkohol heiss gelöst und mit einem Gemisch von 11 cm³ (1,5 Mol.) Propionaldehyd und 50 cm³ 50-proz. Alkohol versetzt. Es entstand sofort eine feine, weisse Suspension. Nach halbstündigem Stehen wurde abgesaugt, mit 50-proz. Alkohol gründlich gewaschen und 20 Stunden bei 60° getrocknet. Man erhielt 31 g eines sehr feinen, weissen Pulvers. Es ist in kalter n. Natronlauge nicht löslich. Beim Erwärmen erfolgt jedoch rasch Hydrolyse unter Auflösung.

6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin und Salicylaldehyd.

10 g „Elkosin“ wurden in 150 cm³ etwa 0,6-n. Salzsäure gelöst und bei Zimmertemperatur allmählich mit einer Lösung von 5,5 g Salicylaldehyd (1,25 Mol.) in 25 cm³ Alkohol versetzt. Das gelborange gefärbte Reaktionsprodukt begann sich bald in kristalliner Form abzuscheiden. Nach Zusatz von 200 cm³ Wasser liess man eine halbe Stunde stehen und saugte ab. Das mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschene Produkt wurde bei Zimmertemperatur getrocknet. Ausbeute 13 g. Es enthält 1 HCl und ist löslich in n. Natronlauge.

Der Schmelzpunkt ist ein sehr mangelhaftes Kriterium dieser Verbindungen. Er ist fast immer sehr unscharf, meist über 200° gelegen, sodass auf dessen Angabe verzichtet wird.

Die folgende Tabelle gibt eine Auswahl der hergestellten Verbindungen.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* und Herrn Dr. *Gubser* durchgeführt.

¹⁾ Eine Anzahl vom Sulfapyridin sich ableitender Benzalverbindungen wurde in der Literatur bekannt; vgl. *Northey*, The Sulfanilamides and allied compounds, loc. cit. Ferner ist im F.P. 894 833 (*Schering*) auch die Herstellung *Schiff*'scher Basen aus Sulfadiazin und 2-Sulfa-5-äthylthiodiazol und beispielsweise Benzaldehyd, Salicylaldehyd und Anisaldehyd beschrieben.

Sulfverb.	Aldehyd	Rkt.- milieu	Aus- beute	Bruttoformel	Analyse				Freie Sulf- verb. %		Lösl. in kalter n.NaOH
					C	H	N	S	Ber.	Gef.	
Sulfthiazol	Acetaldehyd	A. 50proz.	96	$C_{11}H_{11}O_2N_3S_2$	Ber. 46,96 Gef. 46,46	3,94 4,02	14,94 14,72	22,79 21,05	90,75	90,3	z. T. löslich
id.	id.	n. HCl	95	$C_{11}H_{11}O_2N_3S_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$	Ber. 45,50 Gef. 45,26	4,17 3,93	14,47 14,68	22,08 22,2	90,75	84	löslich
id.	Propionaldehyd	A. 50proz.	98	$C_{12}H_{13}O_2N_3S_2$	Ber. 48,63 Gef. 47,82	4,76 4,58	14,18 14,37	21,63 21,45	86,44	86,5	unlöslich
id.	Butyraldehyd	A. 60proz.	99	$C_{13}H_{15}O_2N_3S_2$	Ber. 50,30 Gef. 50,48	5,20 5,08	13,54 13,53	20,66 20,75	82,51	83,6	unlöslich
id.	Crotonaldehyd	A. 50proz.	97	$C_{13}H_{13}O_2N_3S_2$	Ber. — Gef. —	—	—	—	83,06	84,5 ¹⁾	unlöslich ⁵⁾
id.	Benzaldehyd	A. 50proz.	90	$C_{16}H_{13}O_2N_3S_2$	Ber. — Gef. —	—	—	—	77,84	78,2 ¹⁾	löslich
id.	Salicylaldehyd	0,5-n. HCl	80	$C_{16}H_{13}O_3N_3S_2$	Ber. 53,46 Gef. 53,33	3,64 3,41	11,69 11,11	17,83 17,40	71,03	71,1	löslich
id.	Piperonal	0,3-n. HCl	47	$C_{17}H_{13}O_4N_3S_2$	Ber. 52,70 Gef. 52,54	3,38 3,49	10,85 8,28	16,55 —	65,9	65,6	löslich ³⁾
id.	Zimtaldehyd	0,4-n. HCl	90	$C_{18}H_{15}O_2N_3S_2 \cdot HCl$	Ber. 53,26 Gef. —	3,97	10,35	15,80	62,90	61,8	löslich
Elkosin	Salicylaldehyd	0,6-n. HCl	88	$C_{19}H_{18}O_3N_4S \cdot HCl^{12)}$	Ber. 54,47 Gef. 54,85	4,57 4,75	13,38 13,29	7,65 7,12	66,41	66,7	löslich
	$p-(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot$ $CHO^{4)}$	0,25-n. HCl	75	$C_{21}H_{23}O_2N_5S \cdot HCl$	Ber. 56,55 Gef. 56,40	5,43 5,40	15,70 15,21	7,19 7,09	62,40	62,80	löslich

¹⁾ Elementaranalyse stimmt mässig.

²⁾ Ber. Cl 8,46%, Gef. Cl 8,10%.

³⁾ Trüb löslich. Rasche Hydrolyse ?
⁴⁾ p-Dimethylaminobenzaldehyd wurde verschiedentlich zu analytischen Zwecken in der Sulfanilamidreihe und für p-Aminobenzoesäure verwendet (Gelbfärbung). S. besonders *C. J. O. Morris*, *Biochem. J.* **35**, 952 (1941); *A. E. A. Werner*, *Sci. Proc. Roy. Dublin. Soc.* **23**, 214 (1944) (*Chem. Abstr.* **38**, 4257).

⁵⁾ In n.HCl dargestelltes Präparat war löslich in Lauge !

Zusammenfassung.

1. Es werden analytische Methoden zur Bestimmung des Sulfathiazol- und Formaldehydgehaltes im Kondensationsprodukt aus diesen Verbindungen beschrieben. Die Bruttozusammensetzung entspricht der einfachen Azomethinverbindung. Die Eigenschaften schliessen jedoch eine solche Konstitution aus.

2. Die Herstellung und analytische Bearbeitung von Formaldehydderivaten, ausgehend von verschiedenen heterocyclisch substituierten Sulfanilamiden, wird beschrieben.

3. Während bei der Reaktion von aromatischen Aldehyden mit Sulfathiazol und 6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin („Elkosin“) erwartungsgemäss die entsprechenden Benzalverbindungen erhalten werden, bilden sich mit den niederen aliphatischen Aldehyden in den meisten Fällen Reaktionsprodukte, deren Alkali-unlöslichkeit gegen die Annahme von einfachen *Schiff*'schen Basen spricht.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische und Analytische Abteilung.

288. Wirkstoffe und Antibiotika.

10. Mitteilung¹⁾.

Über die Konstitution von Enniatin A

von Pl. A. Plattner und U. Nager.

(20. X. 48.)

In einer früheren Mitteilung dieser Reihe²⁾ wurde ausführlich über die Isolierung eines als Enniatin A bezeichneten Antibiotikums der Zusammensetzung $C_{24}H_{42}O_6N_2$ aus zwei Fusarienstämmen (ETH 1523 und 1536) berichtet. Die ersten Versuche zum Abbau von Enniatin A, die wir bereits kurz mitgeteilt haben³⁾, führten zum Ergebnis, dass bei der salzsauren Hydrolyse 2 Mol D- α -Oxy-isovaleriansäure und reichliche Mengen einer N-Methyl-aminosäure $C_7H_{15}O_2N$ entstanden, in der wir N-Methyl-leucin vermuteten. Eine quantitative Isolierung und einwandfreie Identifizierung der gesamten stickstoffhaltigen Abbauprodukte erwies sich jedoch als äusserst schwierig, da der N-Methyl-leucin-Komponente gewisse Mengen isomerer und homologer Stoffe beigemischt waren.

¹⁾ 9. Mitt. Helv. **31**, 860 (1948).

²⁾ Pl. A. Plattner, U. Nager und A. Boller, Helv. **31**, 594 (1948); vgl. auch E. Gümman, St. Roth, L. Eitlinger, Pl. A. Plattner und U. Nager, Exper. **3**, 202 (1947).

³⁾ Pl. A. Plattner und U. Nager, Exper. **3**, 325 (1947).