

705. Max Luft: Ueber einige synthetische Basen aus 4-Aminoantipyrin.

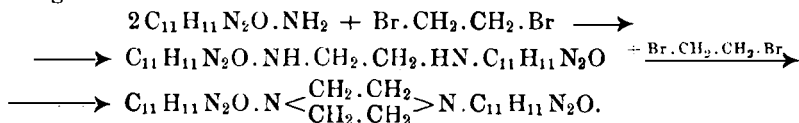
(Eingegangen am 1. December 1905.)

Das von L. Knorr¹⁾ entdeckte, nachher von ihm gemeinsam mit F. Stolz²⁾ isolirte 4-Aminoantipyrin kann mittels seiner reactionsfähigen Aminogruppe zu zahlreichen Synthesen Anlass geben. Es sind auch bereits mehrere Derivate dieser Base bekannt³⁾, darunter Azoverbindungen und das als Pyramidon bezeichnete 4-Dimethylaminoantipyrin, welches als Antipyreticum Verwendung findet.

Cyclische Derivate sind bis jetzt unbekannt. Durch Combiniren des 4-Aminoantipyrins mit aliphatischen halogenhaltigen Radicalen erhielt ich aus 4-Aminoantipyrin⁴⁾ mit Aethylenbromid ein Piperazinderivat (nach der Art der Piperazinsynthese von Hofmann und Anderen⁵⁾), mit 1.5-Dibrompentan ein Piperidinderivat. Durch Einwirkung von Aethylenbromhydrin, oder besser von Aethylenoxyd, auf 4-Aminoantipyrin und durch darauffolgende Wasserabspaltung entsteht unter Ringschluss ein Antipyrinderivat des von Knorr⁶⁾ entdeckten Tetrahydro *p*-oxazins (Morpholins).

Diese cyclischen, starken Basen zeichnen sich durch Beständigkeit, schwere Spaltbarkeit und ein gutes Krystallisationsvermögen aus, während die bei ihrer Darstellung erhaltenen Zwischenproducte mit ungeschlossenen Ketten unbeständig, ölig oder schwer krystallisirbar sind und leicht in die geschlossenen Ringverbindungen übergehen.

Die Einwirkung von Aethylenbromid auf 4-Aminoantipyrin geht bei 100° in zwei Phasen vor sich:



Es bildet sich ein Gemisch von bromwasserstoffsauren Salzen des Diantipyrinäthylendiamins, des Diantipyrindiäthylendiamins und des

¹⁾ Ann. d. Chem. 238, 213 [1887].

²⁾ Ann. d. Chem. 293, 58 [1896]; Höchstler Farbwerke, D. R.-P. 71261.

³⁾ Ann. d. Chem. 293, 64–69 [1896]; D. R.-P. 90959, 92536, 144393 und 145603; Bull. soc. chim. [3] 33, 845 (1905).

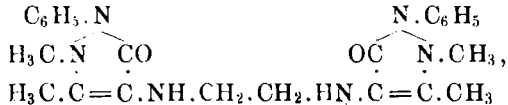
⁴⁾ Ein hervorragend schönes und reichliches Material an Aminoantipyrin verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen der Höchstler Farbwerke (vorm. Meister, Lucius & Brüning), wofür ich auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

⁵⁾ Diese Berichte 23, 3297 [1890]; 24, 717 [1891].

⁶⁾ Diese Berichte 22, 2084 [1889].

noch unverändert gebliebenen Aminoantipyrens. Bei einem Ueberschuss von Aethylenbromid und bei höherer Temperatur (120—130°) wird das genannte Piperaziinderivat zum Hauptproduct, und die Zwischenstufe kann vermieden werden.

Diantipyrin-äthylendiamin (Aethylen-bis-antipyrin),



bildet sich bei der Einwirkung von 1 Mol. Aethylenbromid auf 2 Mol. Aminoantipyrin.

20 g Aminoantipyrin wurden in 5 g Alkohol mit 10 g Aethylenbromid auf dem Wasserbade erhitzt und dann allmählich mit 20-proc. Natronlauge bis zur alkalischen Reaction versetzt. Beim Abkühlen krystallisirte das Diantipyrindiäthylendiamin aus, und beim Eindampfen des Filtrats auf dem Wasserbade sammelte sich das Diantipyrin-äthylendiamin als ein gelbes Oel, welches mit kochendem Wasser gewaschen, in Chloroform aufgenommen und mit Aether als ein farbloses, flockiges Pulver ausgefällt wurde. Rein wurde es durch wiederholtes Auflösen in Chloroform und Zusatz von Aether erhalten, dann im Vacuum bis zur Constanz getrocknet. Schmp. 54°.

0.1855 g Sbst.: 0.4490 g CO₂. 0.1160 g H₂O. — 0.1470 g Sbst.: 24.9 ccm N (23°, 761 mm).

C₂₄H₂₈N₆O₂. Ber. C 66.66, H 6.48, N 19.44.
Gef. » 66.01, » 6.95, » 19.11.

Es zieht Kohlensäure an, ist äusserst hygroskopisch und leicht löslich; aus sauren Lösungen fällt es nach Zusatz von Alkali unverändert aus. Mit Aethylenbromid geht es in das Diantipyrindiäthylendiamin über.

Das Platindoppelsalz, C₂₄H₂₈N₆O₂·2HCl·PtCl₄, fällt aus alkoholischer Lösung des salzsauren Salzes der Base in orangegelben Nadelchen aus, die sich an der Luft dunkel färben und bei 206—208° unter Schwärzung zersetzen. In Wasser löslich, in Alkohol schwer löslich.

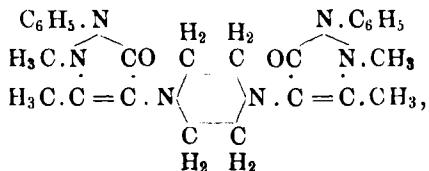
0.1765 g Sbst.: 0.0410 g Pt. — 0.1545 g Sbst.: 0.0364 g Pt.

C₂₄H₂₈N₆O₂·2HCl·PtCl₄. Ber. Pt 23.15. Gef. Pt 23.79, 23.56.

Das Pikrat krystallisirt aus Alkohol in gelben Nadelchen; Schmp. 182°.

Mit Quecksilberchlorid giebt die Base ein weisses Doppelsalz, welches in Wasser unlöslich ist; es zersetzt sich bei 70—72°.

Diantipyrin-diäthylendiamin (Bis-antipyryl-piperazin),



s unlöslich bezw. schwer löslich in allen Lösungsmitteln. Aus saurer Lösung wird es durch Alkali gefällt; aus viel heissem Alkohol krytallisiert es in perlglänzenden, farblosen, rhombischen Tafelchen, beim langsamen Krystallisiren in Nadeln. Schmp. 262°.

0.1760 g Sbst.: 0.4385 g CO₂, 0.1040 g H₂O. — 0.1500 g Sbst.: 23.3 ccm N (19°, 765 mm).

C₂₆H₃₀N₆O₂. Ber. C 68.12, H 6.55, N 18.34.
Gef. » 67.80, » 6.59, » 18.00.

Gegen Alkalien ist es sehr beständig.

Das salzsaure Salz, C₂₆H₃₀N₆O₂·2HCl, farblose Nadeln, schwer löslich in Wasser, löslich in Alkohol. Schmp. 248°.

0.1780 g Sbst.: 0.0952 g AgCl.

C₂₆H₃₀N₆O₂·2HCl. Ber. Cl 13.37. Gef. Cl 13.20.

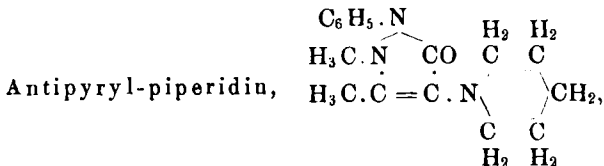
Das bromwasserstoffsaurer Salz ist in Alkohol leicht, in Wasser schwer löslich. Schmp. 237°.

Das Platindoppelsalz, C₂₆H₃₀N₆O₂·2HCl·PtCl₄, wird aus der kalt gesättigten, alkoholischen Lösung des salzsauren Salzes durch überschüssiges Platinechlorid in gelben Nadelchen gefällt. Schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol. Es färbt sich unterhalb 100° grau und zersetzt sich gegen 145°.

0.1220 g Sbst.: 0.0265 g Pt. — 0.1830 g Sbst.: 0.0405 g Pt.

C₂₆H₃₀N₆O₂·H₂PtCl₆. Ber. Pt 22.45. Gef. Pt 21.72, 22.13.

Das Quecksilberchlorid-Doppelsalz bildet einen weissen Niederschlag. Schmp. 231°.



entsteht durch Einwirkung von 1.5-Dibrompentan¹⁾ auf 4-Aminoantipyrin.

10 g Aminoantipyrin wurden mit 12 g 1.5-Dibrompentan auf 100° erhitzt; nach einer Stunde wurde die braune, zähe Masse mit warmem Wasser behandelt und das unveränderte Dibrompentan mit Wasser-

¹⁾ 1.5-Dibrompentan ist jetzt leicht zugänglich nach der schönen Methode von J. v. Braun, diese Berichte 37, 3210 [1904]; 38, 2336 [1905].

dampf abgeblasen. Aus der abgekühlten Lösung des bromwasserstoffsauren Salzes wurde das Antipyrylpiperidin mit Sodalösung freige-
 macht und auf dem Filter mit heissem Wasser gewaschen. Ausbeute
 80 pCt. Es ist in Alkohol, Aether, Benzol, verdünnten Säuren löslich,
 gegen Alkalien beständig. Völlig rein gewinnt man das Antipyryl-
 piperidin durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aether. Farblose
 Nadeln vom piperidinartigen Geruch; Schmp. 144°. Getrocknet haftet
 es stark an glatten Flächen.

0.1700 g Sbst.: 0.4405 g CO₂, 0.1210 g H₂O. — 0.1590 g Sbst.: 21.3 ccm
 N (18°, 758.8 mm).

C₁₆H₂₁N₃O. Ber. C 70.84, H 7.82, N 15.49.

Gef. » 70.70, » 7.90, » 15.43.

Das salzsaure Salz der Base ist sehr leicht löslich, an der Luft zer-
 fließlich.

Das jodwasserstoffsäure Salz, C₁₆H₂₁N₃O.HJ, wird durch Fällen
 der ätherischen Lösung der Base mit Jodwasserstoffgas erhalten. Gelbe, glän-
 zende Nadeln, die mit Chloroform und Aether gewaschen wurden; in Alkohol
 schwer löslich; Schmp. 215° unter Gasentwicklung.

0.1630 g Sbst.: 0.0956 g AgJ.

C₁₆H₂₁N₃O.HJ. Ber. J 31.83. Gef. J 31.70.

Das Pikrat fällt aus ätherischer Lösung in gelben, glänzenden Prismen
 aus; Schmp. 198° unter Zersetzung.

Das Platindoppelsalz des Antipyrylpiperidins, (C₁₆H₂₁N₃O.HCl)₂PtCl₄,
 fällt aus wässriger Lösung des salzsauren Salzes der Base auf Zusatz von
 Platinchloridlösung als gelber Niederschlag aus. Fast unlöslich in Wasser
 und Alkohol. Täfelchen, Schmp. 208—210° unter Zersetzung.

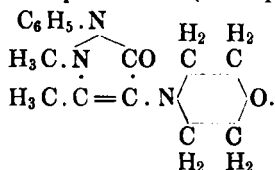
0.1660 g Sbst.: 0.0340 g Pt.

C₃₂H₄₄N₆O₂PtCl₆. Ber. Pt 20.52. Gef. Pt 20.50.

Das Quecksilberdoppelsalz fällt aus der alkoholischen Lösung der
 Base in weissen, rhombischen Tafeln aus. Löslich in Wasser, schwer löslich
 in kaltem Alkohol; Schmp. 204° unter Zersetzung.

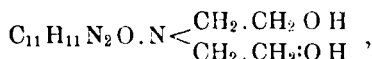
Das Jodmethylat der Base wurde durch Erhitzen mit Jodmethyl
 im Druckrohr bei 100° erhalten; das braune Oel erstarrt beim An-
 rühren mit Aether zu einer gelben, festen Masse. Unlöslich in Aether,
 löslich in Alkohol, zersetzt sich bei Erwärmen mit Wasser; Schmp. 206°.

Antipyryl-tetrahydro-*p*-oxazin (Antipyryl-morpholin),



Diese Verbindung stellt ein Analogon des oben beschriebenen
 Antipyrylpiperidins dar. Zu ihrer Darstellung lässt man auf das

4-Aminoantipyrin Aethylenbromhydrin oder Aethylenoxyd einwirken, wodurch man zuerst zu einem Gemisch von Oxäthyl- und Dioxäthyl-Aminoantipyrin gelangt. Die entstehenden Basen liessen sich aber nicht rein darstellen. Bei Einwirkung eines wasserentziehenden Mittels, z. B. Schwefelsäure, geht das Dioxäthylaminoantipyrin unter Austritt eines Moleküls Wasser in Antipyryl-morpholin über:



welches sich leicht rein isoliren lässt. Aehnlich hat L. Knorr das Morpholin und mehrere seiner *N*-Derivate dargestellt¹⁾.

Letztere Reaction verläuft sehr glatt bei Anwendung von Aethylenoxyd im geringen Ueberschuss und besonders bei Anwesenheit von wenig Wasser, welches — wie Knorr²⁾ bemerkt hat — in diesem Falle dissociirend wirkt und die Reaction sehr beschleunigt.

9 g Aminoantipyrin wurden mit 5 g Aethylenoxyd und 1 g Wasser im Druckrohr 2 Tage bei Zimmertemperatur, dann 14 Stunden bei 60° behandelt; es entstand eine gelbe, ölige Masse. Diese wurde in demselben Rohre mit 50-procentiger Schwefelsäure (1:5 Th.)

Stunden unter Druck bei 125–135° erhitzt. Die braun gefärbte, filtrirte Lösung wurde vorsichtig unter Kühlung mit starker Kalilauge übersättigt und die ausgeschiedene Base mit Aether ausgeschüttelt; hierbei geht nur das gebildete Antipyrylmorpholin in Lösung. Aus Aether krystallisirt es in farblosen, langen, rosettenartigen Nadeln, die einen aromatischen Geruch haben. Es ist löslich in Alkohol, Aether, Benzol, verdünnten Säuren, schwer löslich in Wasser. Schmp. 157°; geschmolzen und abgekühlt, erstarrt es wieder. Getrocknet haftet es an glatten Flächen. Analytisch rein bekommt man es aus Aether.

0.1980 g Sbst.: 0.4780 g CO₂, 0.1245 g H₂O. — 0.1540 g Sbst.: 20.4 ccm N (19°, 757 mm).

C₁₅H₁₉N₃O₂. Ber. C 65.93, H 6.96, N 15.38.

Gef. » 65.85, » 6.98, » 15.17.

Das Pikrat der Base, C₁₅H₁₉N₃O₂ · C₆H₂(NO₂)₃ · OH, fällt aus Alkohol-Aether nach längerem Stehen in gelben Tafeln aus; löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol. Schmp. 172°.

0.1575 g Sbst.: 22.75 ccm N (22°, 760 mm).

C₁₅H₁₉N₃O₂ · C₆H₃N₃O₇. Ber. N 16.73. Gef. N 16.30.

¹⁾ Diese Berichte 22, 2084 [1889]; 30, 911 [1897]; Ann. d. Chem. 301, 1 [1898]; 307, 171 [1899].

²⁾ Diese Berichte 32, 729 [1899].

Das Quecksilberdoppelsalz fällt als eine weisse, krystallinische Masse aus; es ist in Alkohol und heissem Wasser löslich. Schmp. 201° unter Zersetzung.

Golddoppelsalz und Platindoppelsalz konnten nicht erhalten werden.

Jodmethylat des Antipyrylmorpholins, $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot CH_3J$. Die Base wurde in absolutem Methylalkohol mit einem Ueberschuss von Jodmethyl drei Stunden lang gekocht, dann die eingeeengte Lösung unter Kühlung mit Aether allmählich versetzt, wobei sich das Jodmethylat in farblosen Nadelchen ausschied. Löslich in Alkohol; zersetzt sich beim Erwärmen in Wasser. Schmp. 134°.

0.1630 g Subst.: 0.0911 g AgJ.

$C_{16}H_{22}N_3O_2J$. Ber. J 30.60. Gef. J 30.36.

Das Bisantipyrylpiperazin und Antipyrylpiperidin wurden pharmakologisch untersucht, vorläufig auf ihre antipyretische Wirksamkeit. Die toxische Dosis ist bei den beiden Körpern ungefähr die gleiche wie beim Antipyrin, das Antipyrylpiperidin ist in kleineren Dosen wirksam als das Antipyrin.

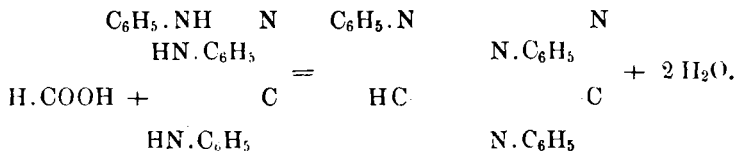
Organisches Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin.

706. M. Busch und Gust. Mehrrens: Ueber Endimino-triazole. II.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 6. December 1905.)

In einer kürzlich erfolgten Mittheilung¹⁾ wurde als erster Repräsentant der neuen Triazolbasen mit »Brücken-Stickstoff« das 1.4-Diphenyl-endanilo-dihydrotriazol (»Nitron«) beschrieben, welches sich aus Triphenylaminoguanidin und Ameisensäure nach folgender Gleichung aufbaut:



Bei der weiteren Verfolgung dieser Reaction fanden wir, dass einerseits Triarylaminoguanidine sich ganz allgemein in den Process einführen lassen, andererseits aber weder Essigsäure noch Benzoesäure Neigung zeigen, die Rolle der Ameisensäure zu übernehmen; Endimino-

¹⁾ Diese Berichte 38, 856 [1905].