

schmolzener Pottasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein öliges Rückstand, der nach kurzem Stehen vollkommen erstarrte. Der feste Kuchen ließ sich aus Äther, in dem das Produkt mäßig löslich war, umkrystallisieren. Das α -Stilbazol-iso-alkin wurde so in derben, farblosen Würfeln vom Schmp. 104° erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt des so gewonnenen Alkins und des nach Roth (l. c.) erhaltenen Alkins war ca. 86°.

0.1480 g Sbst.: 0.4245 g CO₂, 0.0916 g H₂O. — 0.1541 g Sbst.: 9.4 ccm N (23°, 763 mm).

C₁₃H₁₃ON. Ber. C 78.39, H 6.58, N 7.04. Gef. C 78.22, H 6.92, N 7.06.

Das Chlorhydrat der Base wurde aus absol. Alkohol, in dem es leicht löslich ist, durch vorsichtiges Fällen mit Äther in weißen, nicht hygroskopischen Blättchen vom Schmp. 152° erhalten.

0.1351 g Sbst.: 0.0791 g AgCl. — C₁₃H₁₄ONCl. Ber. Cl 15.05. Gef. Cl 14.89.

Das Pikrat der Base konnte nur als Öl erhalten werden.

168. Sven Bodfors und A. Guthe: Die Konstitution des Salipyryns.

(Eingegangen am 2. April 1924.)

Das Antipyryn hat bekanntlich eine sehr große Neigung, Additionsverbindungen sowohl mit anorganischen als auch mit organischen Körpern zu bilden. Von diesen letzteren, die besonders vom Gesichtspunkt der Therapie aus dargestellt und untersucht sind, haben mehrere in der Heilkunde allgemeine Verwendung gefunden, darunter namentlich das Salipyryn.

Dieser Körper wird in den meisten Lehrbüchern der Chemie und Pharmazie als salicylsaures Antipyryn aufgefaßt, d. h. man betrachtet das Antipyryn als eine Base und das Salipyryn einfach als das entsprechende Salz (im Sinne der Formel I). Nun ist aber bekannt, daß Antipyryn auch mit Phenolen, wie Hydrochinon, Brenzcatechin usw., wohldefinierte Additionsverbindungen gibt. Daraus ist ex analogia geschlossen worden, daß das Salipyryn kein Salz ist, sondern eine Komplexverbindung¹⁾, in welcher das Antipyryn mit der Hydroxylgruppe der Salicylsäure gekuppelt ist, wie dies Formel II andeutet.



Diese Konstitutionsfrage beansprucht besonders vom therapeutischen Standpunkt aus ein großes Interesse. Ist das Salipyryn ein Salz und das Antipyryn (wie unten gezeigt werden soll) eine sehr schwache Base, so müßte die Verbindung in verdünnter Lösung sehr stark hydrolysiert werden, und die physiologischen Wirkungen könnten nur die der beiden Komponenten sein; falls aber eine Komplexverbindung vorliegen würde, so wäre eine spezifische Salipyryn-Wirkung jedenfalls nicht ausgeschlossen²⁾.

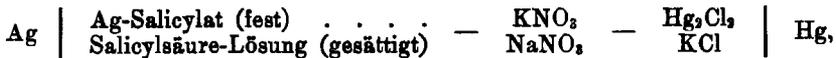
Nun zeigt aber das in Wasser oder Alkohol gelöste Salipyryn die Reaktionen der Komponenten, und es ist uns trotz eifriger Suchens nicht gelungen, eine spezifische Salipyryn-Reaktion aufzufinden. Daraus geht hervor, daß auch im Falle einer Komplexverbindung die Affinität bei der

¹⁾ vergl. Meyer-Jacobson, Lehrb. d. organ. Chemie 2, III, 386.

²⁾ vergl. Liebreich, Therapeut. Monatshefte 1893, 180, 186.

Salipyryin-Bildung sehr schwach sein muß³⁾. Nimmt man in Analogie mit den Phenol-Verbindungen Konstitution II als möglich an, so muß doch, wenigstens in Lösungen, auch Verbindung I existieren. Welche von diesen beiden möglichen Formen die Hauptmasse des gelösten undissoziierten Salipyryns ausmacht, kann in folgender Weise auf elektrochemischem Wege gezeigt werden.

Wir bauen zu diesem Zweck folgende Kette:



d. h. wir tauchen eine Silber-Elektrode in eine Aufschlammung von Ag-Salicylat in konz. Salicylsäure-Lösung ein und messen das Potential Elektrode—Lösung gegen eine normal-Kalomel-Elektrode unter Zwischenschaltung einer Lösung von K-Na-Nitrat zur Verminderung der Diffusionspotentiale. Die E. M. K. dieser Kette wurde bei Zimmertemperatur gleich 0.368 Volt gefunden (Silber ist die positive Elektrode).

Setzen wir nun zu dem Silber-Element kleine Mengen von Basen, die mit der Salicylsäure nur Salze geben (Komplexbildung ausgeschlossen), so steigt die Konzentration der Salicylat-Ionen, wodurch die Konzentration der Ag-Ionen herabgedrückt wird. Die E. M. K. der Kette muß folglich abnehmen. Geben wir statt dessen eine Säure in die Kette hinein, so wird die Dissoziation der Salicylsäure zurückgedrängt, die Konzentration der Ag-Ionen wächst, und die E. M. K. der Kette muß steigen.

Fügen wir an Stelle der Basen bzw. Säuren Antipyryin dem Ag-Element hinzu, so verbindet es sich mit der Salicylsäure zu Salipyryin. Liegt nun diese Verbindung in der Lösung überwiegend als ein Salz (Formel I) vor, so haben wir den ersterwähnten Fall vor uns. Die Konzentration der Salicylat-Ionen wächst (allerdings wegen der starken Hydrolyse nicht sehr stark), und die E. M. K. muß abnehmen. Bildet sich aber eine Komplexverbindung, so werden Salicylat-Ionen (unter Bildung von komplexen Antipyryin-Salicylat-Ionen) verbraucht, und die E. M. K. steigt.

Die Änderung der E. M. K. der Kette durch Zusatz von Säuren und Basen wurde mit Hilfe folgender Substanzen geprüft: Salpetersäure, Essigsäure, Natronlauge, Dimethyl-anilin und Methyl-phenyl-pyrazolon; sie stand in Übereinstimmung mit der obigen Auseinandersetzung. Beim Zusatz von Antipyryin wurde eine Steigerung der E. M. K. gefunden, d. h. Antipyryin verhält sich wie die Säuren, und es werden Salicylat-Ionen verbraucht. Daraus geht eindeutig hervor, daß das in der wäßrigen Lösung befindliche ungespaltene Salipyryin überwiegend der Komplexformel II entsprechen muß.

Es war nun von Interesse, die basische Dissoziationskonstante des Antipyryns zu bestimmen, um beurteilen zu können, in welchem Maße auch eine Salzbildung die Lösungsgleichgewichte beeinflussen kann. Die Angaben, nach welchen Antipyryin eine starke Base sein soll, sind fehlerhaft⁴⁾, da aus den elektrochemischen Versuchen unzweideutig hervorgeht, daß

³⁾ In Übereinstimmung damit haben Garelli und Barbieri (G. 36, II 168 [1896]) bei kryoskopischen Bestimmungen gefunden, daß Hydrochinon-Antipyryin, Resorcin-Antipyryin und Chloral-Antipyryin in Wasserlösung weitgehend gespalten sind.

⁴⁾ vergl. Anschütz-Richter, Chemie d. Kohlenstoffverbindungen, II, S. 780, 11. Aufl. [1913].

seine basischen Eigenschaften sehr schwach sein müssen. Antipyrin gibt zwar mit starken Säuren Salze⁵⁾, aber schon das Hydrochlorid verliert, wie wir gefunden haben, beim Aufbewahren über Schwefelsäure sehr leicht den Chlorwasserstoff. Die Leitfähigkeit einer Antipyrin-Lösung ist ebenfalls sehr klein.

Es wurde gefunden ($t=25^{\circ}$) für eine 0.1-n. Lösung: $\kappa=1.4 \cdot 10^{-6}$, $\mathcal{A}=1.4 \cdot 10^{-2}$ und für die 0.05-n. Lösung: $\kappa=0.7 \cdot 10^{-6}$, $\mathcal{A}=1.4 \cdot 10^{-2}$.

Da die Korrektur für die Eigenleitfähigkeit des Wassers sehr groß ist und das Antipyrin wegen seiner Leichtlöslichkeit durch Umkrystallisieren schwer zu reinigen ist, haben die Angaben nur einen approximativen Wert.

Leitfähigkeit von Antipyrin-Hydrochlorid: Das Salz wurde stets durch Auflösen der berechneten Antipyrin-Menge in Salzsäure von bekanntem Gehalt frisch dargestellt. Die Ergebnisse sind kurz in Tabelle 1 zusammengestellt.

φ ist die Verdünnung, $\mathcal{A}_{\varphi \text{ Antip., HCl}}$ die äquivalente Leitfähigkeit des Antipyrin-Hydrochlorids, $\mathcal{A}_{\varphi \text{ HCl}}$ die äquivalente Leitfähigkeit einer gleichkonzentrierten Chlorwasserstoffsäure-Lösung, $\mathcal{A}_{\infty-d}$ die äquivalente Leitfähigkeit des nicht-hydrolysierten Hydrochlorids, nach der Regel von Bredig⁶⁾ berechnet. Die Beweglichkeit des Chlor-Ions ist dabei zu 75 und die des Antipyrin-Ions zu 30 geschätzt. Sämtliche Messungen beziehen sich auf 25° . $100x$ ist der Hydrolysegrad, nach der bekannten Formel

$$x = \frac{\mathcal{A}_{\text{hydrolysiertes Salz}} - \mathcal{A}_{\text{unhydrolysiertes Salz}}}{\mathcal{A}_{\text{HCl}} - \mathcal{A}_{\text{unhydrolysiertes Salz}}}$$

berechnet.

Die äquivalente Leitfähigkeit der Salzsäure wurde von uns bestimmt. Unsere Messungen stimmen gut mit den früheren (von Ostwald und Bray, Hunt), am besten mit den von Bray und Hunt überein. $K_b = (1-x) \cdot \varphi/x^2 \cdot K_w$ ist die aus den angeführten Angaben berechnete Dissoziationskonstante des Antipyrins. Da diese zu klein ist, um mit dieser Methode und ebenso mit den unten angeführten Verfahren gute Resultate zu geben, machen die Angaben natürlich keinen Anspruch auf größere Genauigkeit. Unser Ziel war lediglich, die Größenordnung festzustellen.

Tabelle 1.

φ	$\mathcal{A}_{\varphi \text{ Antip., HCl}}$	$\mathcal{A}_{\infty-d}$	$\mathcal{A}_{\varphi \text{ HCl}}$	100 x	K_b
12.5	229.2	88	383.9	47.8	$2.8 \cdot 10^{-13}$
25	275.05	90	397.2	60.5	$2.7 \cdot 10^{-13}$
50	316.7	93	407.6	71.3	$2.8 \cdot 10^{-13}$
100	356.2	96	410.9	83.0	$2.5 \cdot 10^{-13}$
200	383.9	98	415.3	90.2	$2.4 \cdot 10^{-13}$
400	401.6	100	417.5	95.0	$2.2 \cdot 10^{-13}$

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer ähnlichen Versuchsreihe zusammengestellt, in der aber die äquivalente Leitfähigkeit des undissoziierten Antipyrins (B) durch Zurückdrängung der Hydrolyse mit überschüssiger Salzsäure ermittelt worden ist.

Es ist also:

$$B = \mathcal{A}_{\varphi \text{ Antip., HCl}} - \mathcal{A}_{\varphi \text{ HCl}}$$

B fällt nach dieser Methode offenbar etwas zu hoch aus, weil der Säurezusatz nicht genügend hoch getrieben werden kann, um die Hydrolyse vollständig zurückzudrängen. φ ist die Verdünnung, auf Antipyrin-Hydrochlorid berechnet.

⁵⁾ Knorr, A. 238, 203 [1887].

⁶⁾ Ph. Ch. 13, 198 [1894].

Tabelle 2.

φ	A $\mathcal{A}_{\varphi \text{ Antip., HCl}}$	B	C $\mathcal{A}_{\varphi \text{ HCl}}$	$100x = \frac{A-B}{C-B} \cdot 100$	K_b
75	341.0	139.2	410.0	74.5	$3.4 \cdot 10^{-13}$
87.5	349.5	124.8	410.5	78.7	$3.0 \cdot 10^{-13}$
100	356.2	131.1	410.9	80.4	$3.0 \cdot 10^{-13}$
112.5	361	118.1	412.0	82.6	$2.9 \cdot 10^{-13}$
127.5	366	135.8	412.8	83.1	$3.1 \cdot 10^{-13}$
137.5	369	127.5	413.0	84.6	$3.0 \cdot 10^{-13}$

$$K_{\text{Mittel}} = 3.0 \cdot 10^{-13}$$

Schließlich haben wir noch versucht, die Äquivalentleitfähigkeit des undissoziierten Antipyryns durch Zurückdrängung der Hydrolyse mit einem Überschuß von Antipyryrin zu ermitteln. Diese Methode ist prinzipiell genauer als die beiden bereits erwähnten, da die Leitfähigkeit des Antipyryns hierbei, wie schon hervorgehoben wurde, außer Betracht bleiben kann. In diesem speziellen Falle kommt aber eine Komplikation hinzu. Da das Antipyryrin eine sehr schwache Base ist, muß ein beträchtlicher Überschuß benutzt werden. Eine solche starke Antipyryrin-Lösung hat aber eine nicht unerheblich größere Viscosität (η_{φ}) als Wasser, weshalb hier eine Korrektur angebracht werden muß.

Wir setzen also nach Arrhenius⁷⁾: $\mathcal{A}_{\varphi} = \mathcal{A}_{\text{gefunden}} \cdot \eta_{\varphi}$.

Diese Korrektur dürfte für unsere Zwecke genügend genau sein⁸⁾. Als diese Viscositätskorrektur angebracht wurde, ergab sich, daß mit steigendem Antipyryrin-Zusatz die $\mathcal{A}_{\text{Antip., HCl}}$ langsam einem Grenzwert zustrebte, der bei einem Antipyryrin-Überschuß von 11.5 Molen ($\varphi_{\text{Antip., HCl}} = 12.5$) praktisch erreicht wurde. Wir führen der Raumersparnis wegen nicht die ganzen Messungsreihen an. Es wurde für diesen Grenzwert erhalten: $\mathcal{A}_{\text{Antip., HCl}} = 61.4$, $\eta = 1.77$ (Wasser = 1), $\mathcal{A}_{\text{korrr.}} = 109$.

In Tabelle 1 hatten wir aus den Ionen-Beweglichkeiten $\mathcal{A}_{\infty} = 105$ geschätzt. Die Übereinstimmung ist zufriedenstellend. Als Resultat der sämtlichen Messungen dürften wir für Antipyryrin $K_b = 2.8 \cdot 10^{-13}$ annehmen können.

Wie eingangs gezeigt wurde, muß der ungespaltene Teil des gelösten Salipyryns hauptsächlich aus der komplexen Antipyryrin-Salicylsäure bestehen. Die Kenntnis von K_b für Antipyryrin ermöglicht uns nunmehr auch die Berechnung, bis zu welchem Grade eine gleichzeitige Salzbildung zwischen den gespaltenen Teilen Antipyryrin und Salicylsäure eingetreten sein kann. Setzen wir die Dissoziationskonstante α des salicylsauren Antipyryns gleich 0.80 (was wahrscheinlich für eine verdünnte Lösung viel zu klein bemessen ist), so ergibt sich aus der bekannten Formel (für das Salz einer schwachen Säure mit einer schwachen Base, da K_a für Salicylsäure zu 1.10^{-3} bestimmt worden ist) $K_a \cdot K_b / K_w = (1-x)^2 \cdot \alpha^2 / x^2$:

$x = 0.90$, d. h. das Salz ist wenigstens bis 90% hydrolytisch gespalten.

Um die Untersuchung zu vervollständigen, haben wir auch die Leitfähigkeit einer Salipyryrin-Lösung gemessen (Tabelle 3).

K ist die Dissoziationskonstante der Ostwaldschen Verdünnungsformel. \mathcal{A}_{∞} ist = 365 angenommen. Wir erhalten im Mittel $K = 1.0 \cdot 10^{-3}$. Dieser Wert stimmt sehr gut mit der Dissoziationskonstante der Salicylsäure überein. Dies bedeutet

⁷⁾ Ph. Ch. 9, 495 [1892].

⁸⁾ Noyes, Falk, Am. Soc. 34, 454 [1912]; Washburn, ebenda 33, 1464 [1911].

aber mit großer Wahrscheinlichkeit, daß wir in einer Salipyrin-Lösung nur die Leitfähigkeit der Salicylsäure messen.

Tabelle 3.

φ	$\Delta\varphi$	100 α	K
100	96.4	26.4	$0.95 \cdot 10^{-3}$
200	181.6	36.2	$1.02 \cdot 10^{-3}$
400	172	47.1	$1.05 \cdot 10^{-3}$
800	214	58.6	$1.03 \cdot 10^{-3}$
1600	250	68.5	$0.93 \cdot 10^{-3}$

Es sind bereits in großer Menge Additionsverbindungen zwischen Antipyrin und Phenolen bekannt. Die Komponenten verbinden sich in einer nicht zu verdünnten wäßrigen Lösung momentan, so daß die Reaktion als Charakteristikum für eine aromatisch gebundene Hydroxylgruppe benutzt werden kann. Wir haben nun, um das Material zu bereichern, noch folgende Phenole mit Antipyrin gekuppelt: Vanillin, Protocatechualdehyd, *p*-Kresol, Nitro-resorcin und *p*-Oxybenzaldehyd.

Als Ergebnis der Versuche kann zusammenfassend gesagt werden: Antipyrin ist eine sehr schwache Base ($K=2.8 \cdot 10^{-13}$), und seine Verbindung mit Salicylsäure, das Salipyrin, ist in wäßriger Lösung sehr weitgehend gespalten. Der ungespaltene Teil ist in der Hauptsache als eine komplexe Antipyrin-Salicylsäure aufzufassen.

Drontheim, Phys.-chem. Labor. d. Techn. Hochschule.

169. K. Brand und Ludwig Wilhelm Berlin: Über 3-Diphenylmethylen-1-phenyl-inden. (7. Mitteilung über die Reduktion organischer Halogenverbindungen.)

(Eingegangen am 10. April 1924.)

Beim Kochen von 1.1.4.4-Tetraphenyl-2,3-dichlor-buten-2, $(C_6H_5)_2CH \cdot CCl : CCl \cdot CH(C_6H_5)_2$, mit alkohol. Alkali erhält man neben 1.1.4.4-Tetraphenyl-butatrien-1,2,3, $(C_6H_5)_2C : C : C : C(C_6H_5)_2$, ein Öl, das unter dem Einflusse von kochendem Eisessig oder alkohol. Mineralsäuren in einen bei 207—208° schmelzenden, orangefarbigem Kohlenwasserstoff der Zusammensetzung $C_{28}H_{20}$ übergeht. Da dieser Kohlenwasserstoff mit Chromsäure nahezu gleiche Mengen *o*-Benzoyl-benzoesäure und Benzophenon lieferte, so wurde er von Brand als 3-Diphenylmethylen-1-phenyl-inden (III) angesprochen¹⁾. Um die Konstitution dieses Kohlenwasserstoffs, der als Zwischenglied zwischen dem braunen 9.12-Diphenyl-diphensuccindadien-9.11²⁾ und dem farblosen 1.1.4.4-Tetraphenyl-butadien-1.3³⁾ einiges Interesse beansprucht, sicherzustellen, haben wir ihn durch eine glatte, durchsichtige Synthese dargestellt.

¹⁾ B. 54, 1994 [1921]. ²⁾ B. 45, 3071 [1912].

³⁾ Valeur, Bl. [3] 29, 683 [1903]; Brand, Z. El. Ch. 16, 669 [1910].