

Weiterhin scheinen zwischen Schmelzpunkt und Molekulargewicht nicht nur der Verbindungen ein und desselben Elementes die erwähnten Beziehungen zu bestehen, sondern auch unter gleichartig gebauten Verbindungen verschiedener Elemente einzelner Gruppen des periodischen Systems. Ein Beispiel dafür bieten die Tetraphenylverbindungen des Siliciums, Germaniums, Zinns und des Bleis (Fig. 3).

Über die Verhältnisse bei anderen Elementen werden wir berichten, wenn wir das experimentelle Material nachgeprüft und ergänzt haben.

192. Erich Benary: Über einige 4-Acyl-Derivate des Antipyrins.

(Eingegangen am 26. Mai 1933.)

Die Friedel-Craftssche Keton-Synthese haben Michaelis und Rojahn¹⁾ mit Erfolg auf Pyrazole, insbesondere 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol übertragen; dagegen ist kaum etwas in die wissenschaftliche Literatur über die Anwendbarkeit der gleichen Reaktion beim Antipyrin übergegangen, obwohl sie, wie gefunden wurde, mit Säurechloriden verschiedenster Art gut durchführbar ist. Beschrieben ist bereits die Herstellung des 4-Benzoyl-Derivates auf diesem Wege in der unter Leitung von Knorr entstandenen Dissertation von Rabe²⁾, der auch ein Phenyl-hydrizon dieses Ketons herstellte, sowie das 4-Acetyl-Derivat in einer Patentschrift der Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning³⁾.

Von Interesse erschien nun insbesondere die Durchführung des Verfahrens mit halogen-haltigen Fettsäure-chloriden, um durch Austausch des Halogens gegen basische Reste zu Amino-ketonen zu gelangen. Die Umsetzung vollzieht sich mit den halogen-haltigen Säurechloriden ebenso leicht, wie mit den halogen-freien, während die Reaktion, nach den Angaben von Michaelis und Rojahn zu urteilen, bei dem oben erwähnten Chlor-pyrazol nicht mit aliphatischen Säurechloriden gelingt, sondern nur mit aromatischen. Die erwarteten Amino-ketone wurden aus den Halogenverbindungen meist, aber nicht immer, kristallisiert erhalten. Es schien möglich, daß solche Amino-ketone in Analogie zu manchen ähnlichen Benzol- bzw. Oxy-benzol-Derivaten blutdruck-steigernde Wirkung zeigten, dies war jedoch, wie die Prüfung einiger solcher Stoffe ergab, hier nicht der Fall. Ephedrin-artige Wirkungen konnten insbesondere die Umsetzungsprodukte der Brompropionyl-Verbindung mit Basen möglicherweise wegen der Ähnlichkeit der Seitenkette mit der im Ephedrin aufweisen. Aber auch dies traf nicht zu.

Die Reduktion der Amino-ketone zu entsprechenden Amino-alkoholen stieß bisher auf unerwartete Schwierigkeiten. Entweder blieben die Amino-ketone unverändert, oder der basische Rest wurde abgespalten. So gab ein mit Zink und Eisessig ausgeführter Versuch beim [Piperidino-acetyl]-antipyrin lediglich das oben erwähnte 4-Acetyl-Derivat. Vielleicht hängt das Ausbleiben der blutdruck-steigernden Wirkung mit der mangelnden oder schweren Reduktionsfähigkeit der Ketogruppe bei diesen Stoffen zusammen. Erwähnt sei, daß die Reduktion von 4-Benzoyl-antipyrin zum ent-

¹⁾ B. 50, 737 [1917].

²⁾ Jena, 1895; vergl. auch Michaelis u. Engelhardt, B. 41, 2670 [1908].

³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 270487.

sprechenden Alkohol, dem 4- α -Oxybenzyl-antipyrin von Michaelis und Engelhardt (l. c.) ausgeführt worden ist. Die Halogen-acyl-Verbindungen gehen beim Erhitzen mit Kaliumacetat in alkohol. Lösung in die entsprechenden Acetate der Oxy-acyl-Derivate über, von denen einige hergestellt wurden.

Was die pharmakologische Wirkung der hier beschriebenen Säure-Derivate anlangt, so war, soweit die Stoffe geprüft wurden, die antipyretische Wirkung nur noch schwach oder gar nicht mehr vorhanden. Die halogenfreien Substanzen waren im allgemeinen ziemlich ungiftig, aber ohne besondere Wirkung, die halogen-haltigen dagegen meist ziemlich giftig.

Beschreibung der Versuche.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[chlor-acetyl]-5-pyrazolon.

Zu 18 g Antipyrin unter Schwefelkohlenstoff gibt man 20 g Aluminiumchlorid-Pulver und 12 g Chlor-acetylchlorid. Die von selbst einsetzende Reaktion unterstützt man durch mehrstündiges Erwärmen unter Rückfluß. Nach beendeter Salzsäure-Entwicklung verdampft man den Schwefelkohlenstoff und versetzt den davon im Vakuum möglichst befreiten rötlichen, zähen Sirup mit Eiswasser. Es scheidet sich dann die Chlor-acetyl-Verbindung als fast weiße Substanz ab. Mit Wasser gewaschen, ist sie für weitere Umsetzungen ausreichend rein. Ihre Menge beträgt etwa 21 g. Aus Alkohol krystallisiert sie in briefkuvert-ähnlichen Tafeln, die bei 166–167° schmelzen. Sie ist nicht merklich löslich in kaltem Wasser oder verd. Salzsäure; aus viel heißem Wasser ist sie umkrystallisierbar.

Beim Stehen mit Jodnatrium in Aceton entsteht die entsprechende Jod-acetyl-Verbindung: Harte Prismen aus Alkohol, Schmp. 140–141°.

0.1910 g Sbst.: 0.1003 g AgCl. — $C_{13}H_{13}O_2N_2Cl$. Ber. Cl 13.40. Gef. Cl 12.99.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[amino-acetyl]-5-pyrazolon gewinnt man aus der Chlor-acetyl-Verbindung bei 5-stdg. Erhitzen mit der 4-fachen Menge alkohol. Ammoniak in der Wasserbad-Kanone. Beim Erkalten scheidet sich ein hellbraunes Krystallmehl aus, das man mit Wasser und Methylalkohol auswäscht. Aus Alkohol erhält man das Amino-keton in mikroskopisch kleinen Plättchen, die sich gegen 265° zersetzen. Die Substanz ist schwer löslich in organischen Mitteln, nicht merklich in Wasser, leicht in verd. Salzsäure. Bei dem Versuch, das Keton mit Natriumamalgam in salzsaurer Lösung zu reduzieren, blieb es unverändert.

0.1260 g Sbst.: 18.8 ccm N (20°, 756 mm). — $C_{13}H_{15}O_2N_3$. Ber. N 17.13. Gef. N 16.80.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[piperidino-acetyl]-5-pyrazolon entsteht aus dem Chlorid, wenn man es mit der gleichen Menge Piperidin und wenig Alkohol etwa 3 Stdn. unter Rückfluß kocht. Beim Erkalten erstarrt die braune Lösung zum Krystallbrei. Saugt man ab, so bleibt ziemlich viel in Lösung, weil sich die gebildete Base spielend in Alkohol löst. Man verdampft daher das Lösungsmittel vollständig, auf Zusatz von Wasser bleibt dann die Piperidin-Verbindung ungelöst. Man kann sie zwecks Reinigung in verd. Salzsäure lösen und mit Alkali wieder fällen. Sie bildet dann ein weißes Pulver vom Schmp. 139–141°, das sich leicht in Benzol und Aceton, kaum in Äther löst.

0.1208 g Sbst.: 14.5 ccm N (20°, 752 mm). — $C_{18}H_{23}O_2N_3$. Ber. N 13.41. Gef. N 13.59.

Bei 4-stdg. Kochen mit Zinkstaub und Eisessig entstand eine braune Lösung, aus der beim Alkalisich-machen eine Substanz ausfiel, die gereinigt bei 149—150° schmolz. Sie erwies sich als identisch mit 4-Acetyl-antipyrin vom Schmp. 150—151°⁴⁾. Das noch nicht beschriebene Phenylhydrazon dieses Acetyl-Derivates krystallisiert aus Holzgeist in farblosen, harten Nadeln vom Schmp. 208—210°.

1 - Phenyl - 2,3 - dimethyl - 4 - [α - brom - propionyl] - 5 - pyrazolon gewinnt man analog der Chlor-acetyl-Verbindung aus Antipyrin, α -Brom-propionylbromid, Aluminiumchlorid und Schwefelkohlenstoff. Sie krystallisiert aus Alkohol in harten Nadeln vom Schmp. 145—146°. Bei 3-stdg. Erhitzen mit alkohol. Ammoniak (wie oben) gelangt man zum 1 - Phenyl - 2,3 - dimethyl - 4 - [α - amino - propionyl] - 5 - pyrazolon. Man verdampft die rote Lösung im Vakuum zur Trockne, versetzt den rotbraunen Rückstand mit Wasser, nimmt das Ungelöste in verd. Salzsäure auf und fällt mit Natronlauge. Die Base bildet aus Alkohol mikroskopisch kleine Prismen, die gegen 315° unter Bräunung schmelzen.

0.0980 g Subst.: 14.60 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{14}H_{17}O_2N_3$. Ber. N 16.22. Gef. N 16.78.

1 - Phenyl - 2,3 - dimethyl - 4 - [α - piperidino - propionyl] - 5 - pyrazolon entsteht aus dem Bromid bei 2-stdg. Kochen mit Piperidin und Alkohol. Da sich nach dem Eindampfen auf Zugabe von Wasser nichts abschied, wurde eine Probe der Lösung mit Natronlauge versetzt. Es fiel dabei ein dickes Öl aus, das beim Schütteln mit etwas Äther zu einer weißen Krystallmasse erstarrte. Beim Animpfen damit schied sich aus der wäßrigen Lösung der Hauptteil aus, der Rest beim Behandeln der Mutterlauge, wie der Probe. Das weiße Pulver, unter dem Mikroskop 4- oder 6-seitige Tafeln schmilzt bei 125—126°.

0.1022 g Subst.: 11.8 ccm N (22°, 756 mm).

$C_{16}H_{23}O_2N_3$. Ber. N 12.81. Gef. N 12.95.

Die Base ist spielend löslich in Alkohol, kaum in Äther, nicht merklich in Wasser. Bei einem Reduktionsversuch mit Natrium-amalgam in salzsaurer Lösung blieb sie bis auf eine geringe Abspaltung von Piperidin unverändert.

Den beschriebenen Säure-Derivaten entsprechend wurden ferner hergestellt: 4-[α -Brom-butyryl]-antipyrin. Aus Alkohol harte, vierseitige Tafeln vom Schmp. 127—128°. — 4-[α -Brom-isobutyryl]-antipyrin, aus Alkohol harte, vierseitige prismatische Tafeln vom Schmp. 152—153°. — 4-[α -Brom-isovaleryl]-antipyrin, vierseitige Tafeln aus Alkohol, Schmp. 129—130°. — 4-[Trichlor-acetyl]-antipyrin, aus Alkohol harte Prismen, Schmp. 181—182°. — 4-*n*-Butyryl-antipyrin, aus Alkohol harte, 6-seitige Prismen, Schmp. 113—114°. — 4-Isovaleryl-antipyrin, harte Prismen aus Holzgeist, Schmp. 103—104°. — 4-[*p*-Nitro-benzoyl]-antipyrin, aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 165—168°; letzteres lieferte bei der Reduktion mit Zinnchlorür und konz. Salzsäure in geringer Menge das 4-[*p*-Amino-benzoyl]-antipyrin, aus heißem Wasser Blättchen vom Schmp. 254—255°. Die Lösung wurde bei der Aufarbeitung mit Natronlauge versetzt, das Ausgeschiedene mit verd. Salzsäure ausgezogen und die Lösung alkalisch gemacht.

1 - Phenyl - 2,3 - dimethyl - 4 - [acetyl - glykoyl] - 5 - pyrazolon gewinnt man aus der entsprechenden 4-Chlor-acetyl-Verbindung, wenn man diese mit ungefähr der gleichen Menge Kaliumacetat in alkohol.

⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 270487.

Lösung etwa $2\frac{1}{2}$ Stdn. kocht. Verdampft man dann zur Trockne und verührt den festen Rückstand mit Wasser, so bleibt das Acetat ungelöst. Aus Alkohol krystallisiert es in 6-seitigen Prismen oder 4-seitigen Tafeln vom Schmp. $173-174^0$. In Alkohol ist es wenig löslich, ebenso in kaltem Wasser, aus heißem ist es umkrystallisierbar.

0.1705 g Subst.: 13.6 ccm N (14^0 , 769 mm). — $C_{18}H_{16}O_4N_2$. Ber. N 9.72. Gef. N 9.48.

Das entsprechende Acetat der Oxy-butyryl-Verbindung entsteht aus dem oben erwähnten 4-[α -Brom-butyryl]-antipyrin auf analogem Wege. Es scheidet sich aus der Reaktionslösung beim Erkalten als weißer Krystallbrei aus. Mit Wasser gewaschen, besteht es aus kleinen Nadeln, die bei $141-143^0$ schmelzen.

Äußere Umstände verhindern zur Zeit die Fortsetzung der Untersuchung.

Berlin, im Mai 1933.

Berichtigung.

Jahrg. 66 [1933], Heft 5, S. 726, 124 mm v. o. lies „Äther“ statt „Wasser“.