

## Über eine Synthese von Carbonsäureamiden, aus Carbonsäuren und Aminen mit Hilfe von Polyphosphorsäure

Von JOSEF KLOSA

### Inhaltsübersicht

Polyphosphorsäure erwies sich als ausgezeichnetes Kondensationsmittel zur Herstellung verschiedener Pyridincarbonsäureamide aus Pyridincarbonsäuren und primären sowie sekundären Aminen.

---

Die Polyphosphorsäure hat sich für verschiedene Synthesen, die unter Wasseraustritt verlaufen, als ein hervorragendes wasserabspaltendes Kondensationsmittel erwiesen. Von H. R. SNYDER und C. T. ELSTON<sup>1)</sup> ist Polyphosphorsäure zuerst für die Synthese von Carbonsäureamiden versucht worden. Jedoch hat es sich gezeigt, daß bei der Umsetzung von Carbonsäuren mit primären Aminen Polyphosphorsäure bei Verwendung der größten Anzahl von Carbonsäuren und auch Aminen versagt. SNYDER und C. T. ELSTON<sup>1)</sup> äußerten auf Grund ihrer Ergebnisse, daß eine Amidbildung nur möglich erscheinen würde, wenn die Basen eine geringe Basizität besitzen. So erhielten diese Autoren durch Umsatz von Benzoesäure mit Anilin bei Gegenwart von Polyphosphorsäure kein Benzoesäureanilid, wohl aber bei Verwendung von Nitroanilinen Benzoesäurenitroanilide in ausgezeichneten Ausbeuten. Dagegen wurden keine Anilide erhalten, wenn die Benzoesäure durch Nitrobenzoesäure ersetzt wurde. Wir prüften nun eine Anzahl verschiedener Carbonsäuren und primärer sowie sekundärer Basen, ob diese bei Gegenwart von Polyphosphorsäure Amide ergeben. Die nachstehende Tabelle zählt jene Carbonsäuren und Amide auf, die verwendet worden sind.

Danach ersehen wir, daß die größte Zahl der Carbonsäure mit bekannten primären und sekundären Aminen bei Gegenwart von Polyphosphorsäure kein Amide ergibt. Es werden entweder die unveränderten Ausgangsprodukte zurückerhalten oder aber harzige Zersetzungsprodukte, wie es z. B. bei der Phenyl- und Diphenylessigsäure der Fall ist.

---

<sup>1)</sup> H. R. SNYDER u. C. T. ELSTON, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3039 (1954).

Carbonsäuren	Amine	Amide Ausbeute in %
Essigsäure	Anilin (= A)	0
	o-Toluidin (= B)	0
	p-Toluidin (= C)	0
	o-Nitroanilin (= D)	0
	Diäthylanilin (= E)	0
	Piperidin (= F)	0
	n-Butylamin (= G)	0
	4-Amino-2,4-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) (= H)	0
Monochloressigsäure	A, B, C, E, F, G, H	0
	D	6
Dichloressigsäure	A—H	0
Trichloressigsäure	A—H	0
Propionsäure	A—H	0
n-Buttersäure	A—H	0
$\alpha$ -Brom-n-buttersäure	A—H	0
$\alpha$ -Diäthylaminoessigsäure	A—H	0
$\alpha$ -Piperidino-Essigsäure	A—H	0
$\alpha$ -Morpholinoessigsäure	A—H	0
Salicylsäure	A—H	0
5-Chlorsalicylsäure	A—H	0
Benzoessäure	A—C und E—H	0
Benzoessäure	D	55
o-Chlorbenzoessäure	A—C und E—H	0
o-Chlorbenzoessäure	D	35
p-Toluylsäure	A—C und E—H	0
p-Toluylsäure	D	30
Phenyllessigsäure	A—H	0
Diphenyllessigsäure	A—H	0

Dagegen war es überraschend, daß unsubstituierte und substituierte Pyridincarbonensäuren mit Aminen bei Gegenwart von Polyphosphorsäure glatt und gegenüber anderen Methoden in großen Ausbeuten und ausgezeichneter Reinheit Pyridincarbonensäureamide ergeben (I—XXV). Die Wahl der Amine kann beliebig sein. Diäthylamin setzt sich mit Pyridincarbonensäuren genau so gut um, wie 4-Amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5). Es ist bekannt, daß die Herstellung von Pyridin-carbonensäureamiden unangenehme Manipulationen mit sich bringt<sup>2)</sup>, wie Herstellung der Pyridin-carbonensäurechloride oder -anhydride. Es ist bereits eine einfache Methode der Darstellung von Pyridin-carbonensäureamiden aus Pyridin-carbonensäuren und

<sup>2)</sup> J. KLOSA, J. prakt. Chem. 19, 45 (1963).

<sup>3)</sup> Vgl. DBP 897 407 und 1046 058.

Aminen bei Gegenwart von Phosphoroxchlorid<sup>2)</sup> beschrieben worden. Nachteilig bei dieser Methode ist jedoch die Verwendung von brennbaren Flüssigkeiten, wie Toluol und Benzol. Die Polyphosphorsäuremethode benötigt keine brennbaren Lösungs- oder Verdünnungsmittel. Sie ist allerdings mit Zuverlässigkeit nur auf die Verwendung von Pyridin-carbonsäuren beschränkt, aber dann muß sie präparativ als Methode der Wahl bezeichnet werden.

Wir wählten eine recht große Anzahl verschieden substituierter Pyridin-carbonsäuren und setzten diese bevorzugt mit H um, um zu wirksamen pharmakodynamischen Körpern zu gelangen. Die pharmakologische Prüfung der Körper IV—XXV hatte ergeben, daß diese zum Teil wirksamer als Antirheumatika sind als I<sup>4)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

#### 4-(Pyridin-3-carbonsäureamido)-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) (I)

a) 100 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) werden mit 62 g Nicotinsäure vermengt. Dieses Gemisch wird portionsweise unter Rühren in 300 g Polyphosphorsäure, die auf 100—110 °C erhitzt wurde, eingetragen. Es löst sich alles auf. Die dünnflüssige Schmelze wird auf 160—180 °C erhitzt. Man läßt 1½ bis 2 Stunden auf dieser Temperatur, läßt auf 100 °C abkühlen und läßt die Schmelze in etwa 0,5 bis 1 l Wasser einfließen. Die klare, oft gelbbraun gefärbte Lösung wird mit Soda neutralisiert. 4-(Pyridin-3-carbonsäureamido)-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) kristallisiert aus<sup>3)</sup>, welches abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird.

Ausbeute: 155 g. Schmp.: 254—256 °C.

Diese so erhaltenen Kristalle werden in etwa 200—300 ml Wasser suspendiert, konz. Salzsäure unter Rühren bis zur vollständigen Lösung zugefügt. Die braune Lösung wird mit 20—30 g Entfärbungskohle 1—2 Stunden gerührt oder 3—5 Stunden unter gelegentlichem Rühren stehengelassen, sodann wird filtriert. Das wasserklare Filtrat wird mit 10—20proz. Sodalösung unter Rühren neutralisiert. Das Amid fällt in glitzernden, rein weißen Kristallen aus.

Schmp.: 256—258 °C. Ausbeute: 135—140 g.

b) 100 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) werden mit 62 g Nikotinsäure vermengt. Man übergießt das Gemisch mit 300—400 g Polyphosphorsäure, rührt durch und erwärmt unter gelegentlichem Rühren auf 100—120 °C, so daß eine honiggelbe Schmelze resultiert. Man erwärmt nun 1 bis 2 Stunden auf 160—180 °C, bringt die noch warme Masse in 1 bis 2 Liter Wasser, so daß sich alles löst. Falls notwendig, wird bis zur Lösung erhitzt, in die noch warme Lösung von 50 bis 80 °C wird Entfärbungskohle gebracht, man rührt 1 bis 2 Stunden, filtriert, so daß man ein wasserklares Filtrat erhält. Dieses wird mit verdünnter wäßriger Ammoniaklösung neutralisiert (es soll keine stärkere Erwärmung dabei auftreten).

<sup>4)</sup> O. EICHLER u. I. STAIB, *Arzneimittelforschung* **9**, 132 (1959); W. MICHEL, *Klin. Wschr.* **38**, 43 (1960).

4-(Pyridin-3-carbonsäureamido)-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) fällt in schnee-weißen, glitzernden Kristallen aus und schmilzt scharf bei 256—258 °C. Eine weitere Reinigung ist nicht mehr nötig.

Ausbeute: 145 g.

$C_{17}H_{16}N_4O_2$  (308,3) ber.: C 66,23; H 5,19; N 18,18;  
gef.: C 66,29; H 5,20; N 18,21.

#### 4-(Pyridin-4-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (II)

Analog werden erhalten aus: 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) und Iso-nikotinsäure = 4-(Pyridin-4-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5).

Schmp.: 273—275 °C. Ausbeute: 90%.

$C_{17}H_{16}N_4O_2$  (308,3) ber.: C 66,23; H 5,19; N 18,18;  
gef.: C 66,20; H 5,22; N 18,30.

#### 4-(6-Methylpyridin-2-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (III)

Aus 2-Methyl-picolinsäure und H analog I = 4-(6-Methylpyridin-2-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5).

Schmp.: 206—208 °C. Ausbeute: 80%.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$  (322,3) ber.: N 17,39; gef.: N 17,45.

#### 4-(4-Methylpyridin-3-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (IV)

Analog I aus 4-Methylpyridin-3-carbonsäure. Aus heißem Methanol umkristallisiert, farblose Nadeln.

Schmp.: 248—260 °C, Ausbeute: 65%.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$  (322,3) ber.: N 17,39; gef.: N 17,50.

#### 4-(4-Äthylpyridin-3-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (V)

Analog I aus 4-Äthyl-pyridin-3-carbonsäure und H.  
Ausbeute: 70%.

Aus viel heißem Methanol. Schmp.: 240—242 °C.

$C_{19}H_{20}N_4O_2$  (336,3) ber.: N 16,66; gef.: N 16,81.

#### 4-(2,4-Dimethyl-pyridin-3-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VI)

Aus 2,4-Dimethylpyridin-3-carbonsäure und H analog I.

Ausbeute: 75%. Schmp.: 267—269 °C aus Methanol.

$C_{19}H_{20}N_4O_2$  (336,3) ber.: N 16,66; gef.: N 16,61.

**4-(2,6-Dimethyl-pyridin-3-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VII)**

Aus 2,6-Dimethyl-pyridin-3-carbonsäure und H.

Ausbeute: 85%. Derbe farblose Prismen.

Schmp.: 264–266°C aus Methanol.

$C_{19}H_{20}N_4O_2$  (336,3) ber.: N 16,66; gef.: N 16,75.

**4-(2-Methylpyridin-5-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VIII)**

Aus 2-Methylpyridin-5-carbonsäure und H analog I. Farblose Nadeln, Ausbeute: 78%, Schmp.: >280°C und Zersetzung.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$  (322,3) ber.: N 17,39; gef.: N 17,61.

**4-(2-Methylpyridin-4-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (IX)**

Aus 2-Methyl-pyridin-4-carbonsäure und H analog I. Schwach gelbgefärbte Prismen, Ausbeute: 70%, Schmp.: >300°C und Zersetzung.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$  (322,3) ber.: N 17,39; gef.: 17,55.

**4-(2,4,6-Trimethylpyridin-3-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (X)**

Aus 2,4,6-Trimethylpyridin-3-carbonsäure und H analog I. Schwach gelbgefärbte Würfel, aus heißem 80proz. Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 82%. Schmp.: >300°C und Zersetzung und Verkohlung.

$C_{20}H_{22}N_4O_2$  (350,4) ber.: N 16,00; gef.: N 16,24.

**4-(2,3,4-Trimethylpyridin-5-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (XI)**

Aus 2,3,4-Trimethyl-pyridin-5-carbonsäure und H analog I. Gelblichweiße Prismen, Ausbeute: 80%, Schmp.: >300°C unter Zersetzung und Verkohlung.

$C_{20}H_{22}N_4O_2$  (350,4) ber.: N 16,00; gef.: N 16,18.

**4-(6-Phenylpyridin-5-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (XII)**

Aus 2-Phenylpyridin-5-carbonsäure und H analog I. Farblose Nadeln. Schmp.: 270 bis 272°C und Zersetzung. Ausbeute: 65%.

$C_{23}H_{30}N_4O_2$  (384,4) ber.: N 14,51; gef.: N 14,69.

**4-(2-Methyl-6-phenyl-pyridin-3-carbonsäureamido)-1-phenyl-3,2-dimethyl-pyrazolon-(5) (XIII)**

Aus 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-3-carbonsäure und H analog I. Schwach hell gefärbte Würfel. Ausbeute: 65%, Schmp.: >290°C unter stetiger Zersetzung.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$  (398,5) ber.: N 14,07; gef.: N 14,23.

**4-(4-Chlorpyridon-2-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XIV)**

Aus 4-Chlorpyridin-2-carbonsäure und H analog I. Farblose Nadeln. Ausbeute: 65%. Schmp.: > 265–267 °C und Zersetzung.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_2$  (343,8) ber.: N 16,27; gef.: N 16,34.

**4-(5-Chlorpyridin-2-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XV)**

Aus 5-Chlorpyridin-2-carbonsäure und H analog I. Ausbeute: 75%, farblose Nadeln. Schmp.: > 280 °C und Zersetzung.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_2$  (343,8) ber.: N 16,27; gef.: N 16,39.

**4-(2-Chlorpyridin-3-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XVI)**

Aus 2-Chlorpyridin-3-carbonsäure und H analog I. Farblose Nadeln. Schmp.: ab 260 °C Zersetzung. Ausbeute: 70% .

$C_{17}H_{15}ClN_4O_2$  (343,8) ber.: N 16,27; gef.: N 11,19.

**4-(3-Chlorpyridin-4-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XVII)**

Aus 3-Chlorpyridin-4-carbonsäure und H analog I. Schwach gelbgefärbte Prismen, sehr schwer löslich in Alkoholen. Ausbeute: 85%, Schmp.: > 300 °C und Zersetzung.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_2$  (343,8) ber.: N 16,27; gef.: N 16,45.

**4-(4,6-Dichlorpyridin-2-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XVIII)**

Aus 4,6-Dichlorpyridin-2-carbonsäure und H analog I. Schwach braungefärbte Würfel. Ausbeute: 68%, Schmp.: ab 250 °C, Braunfärbung unter Zersetzung.

$C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$  (379,3) ber.: N 14,24; C 18,70;  
gef.: N 14,51; C 19,00.

**4-(2,3-Dichlorpyridin-5-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XIX)**

Aus 2,3-Dichlorpyridin-5-carbonsäure und H analog I. Bräunliche Prismen, Schmp.: ab 260 °C, Beginn der Verfärbung und fortlaufende Zersetzung. Ausbeute: 88%.

$C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$  (379,3) ber.: N 14,24; C 18,70;  
gef.: N 14,57; C 18,84.

**4-(2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (XX)**

Aus 2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure und H analog I. Gelblichweiße Nadeln. Schmp.: > 280 °C, Ausbeute: 85%.

$C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$  (379,3) ber.: N 14,24; Cl 18,70;  
gef.: N 14,50; Cl 19,01.

**4-(2-Oxypyridin-5-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-  
pyrazolon-(5) (XXI)**

Aus 2-Oxypyridin-5-carbonsäure und H analog I. Schwach gelbe Nadeln, Ausbeute: 65%. Schmp.:  $>300^\circ C$ .

$C_{17}H_{16}N_4O_3$  (324,3) ber.: N 17,28; gef.: N 17,35.

**4-(2-Oxy-3-chlor-pyridin-5-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-  
pyrazolon-(5) (XXII)**

Aus 2-Oxy-3-chlor-pyridin-5-carbonsäure und H analog I. Farblose Würfel, Ausbeute: 60%. Schmp.:  $>300^\circ C$  unter Zersetzung.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_3$  (359,8) ber.: N 15,55; Cl 9,80;  
gef.: N 15,71; Cl 10,04.

**4-(2-Oxy-6-chlor-pyridin-4-carbonsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-  
pyrazolon-(5) (XXIII)**

Aus 2-Oxy-6-chlor-pyridin-4-carbonsäure und H analog I. Schwachbraune gefärbte Prismen. Ausbeute 65%. Schmp.: ab  $270^\circ C$  fortschreitende Verfärbung und Zersetzung.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_3$  (359,8) ber.: N 15,55; Cl 9,80;  
gef.: N 15,64; Cl 10,08.

**4-(2-Phenylchinolin-4-carbonsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-  
pyrazolon-(5) (XXIV)**

Aus 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure und H analog I. Farblose, derbe Kristalle, Ausbeute: 90%. Schmp.:  $245-247^\circ C$ .

$C_{27}H_{22}N_4O_2$  (434,3) ber.: N 12,90; gef.: N 13,05.

**4-(2-Phenyl-6-methoxy-chinolin-4-carbonsäureamido)-1-phenyl-  
2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (XXV)**

Aus 2-Phenyl-6-methoxy-chinolin-4-carbonsäure und H analog I. Farblose Prismen, Ausbeute: 75%. Schmp.:  $282-284^\circ C$ .

$C_{28}H_{24}N_4O_3$  (464,4) ber.: N 12,07; gef.: N 12,23.

**Weitere Pyridin-carbonsäureamide**

Die Herstellung einer Anzahl bekannter Pyridincarbonsäure-amide erfolgte analog I aus Pyridincarbonsäuren und den Aminen A—G. Die nachfolgende Aufzählung beschränkt sich auf Ausbeute- und Schmelzpunktangaben.

Substanz	Schmp. °C	Ausbeute in %
Pyridin-3-carbonsäure-(p-äthoxyanilid)	170—172	60
Pyridin-3-carbonsäure-diäthylamid	Kp. 276—278	65
Pyridin-3-carbonsäure-piperidid	Kp. 314—216	60
Pyridin-4-carbonsäure-diäthylamid	26—28	68
Pyridin-4-carbonsäure-(p-äthoxyanilid)	198—200	75
2-Methyl-pyridin-5-carbonsäureanilid	138—140	68
2-Phenyl-pyridin-5-carbonsäureanilid	200—202	70

Bemerkung: Die Amide I—XXV sind unlöslich in Wasser, Äther, sehr schwer in heißem Benzol und Toluol, sehr schwer in kaltem Methanol und Äthanol, besser in heißem Methanol und Äthanol, gut löslich in 3n-Salzsäure, aus solchen Lösungen lassen sie sich bei pH 7,5 bis 8 wieder ausfällen.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 9. November 1964.