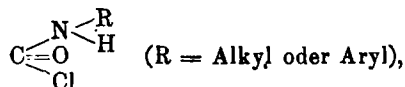


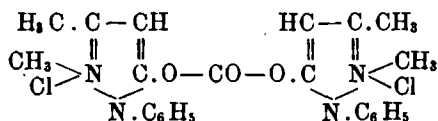
214. Maximilian Göttler: Über den a,b-Diantipyryl-harnstoff, seine Derivate und physiologischen Eigenschaften.

(Eingegangen am 16. August 1915.)

Bei Versuchen zur Herstellung von Antipyryl-harnstoffchlorid. wurde aus Phosgengas und 4-Amino-antipyrin der symmetrische a, b-Diantipyryl-harnstoff erhalten. Es war von Interesse, die chemischen wie physiologischen Eigenschaften des neuen Körpers zu untersuchen, erstere, weil seine Bildungsweise nicht dem gewöhnlichen Reaktionsverlauf entspricht, letztere, weil er zu dem nach Pyramidon-Eingabe (4-Dimethylamino-antipyrin) im Harne auftretenden Monoantipyryl-harnstoff¹⁾ in naher Beziehung steht. Kohlenstoffoxychlorid bildet bekanntlich mit primären aliphatischen wie aromatischen Aminen *N*-substituierte Harnstoffchloride der allgemeinen Formel:



während es auf Pyrazolone (Antipyrin) in der Weise einwirkt, daß labile, durch hydroxylhaltige Medien leicht zersetzliche Additionsprodukte von wahrscheinlich folgender Konstitution:



entstehen²⁾.

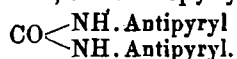
In obigem Falle verläuft die Reaktion so, daß das primär sich bildende Antipyryl-harnstoffchlorid, das sich auch in geringer Menge im Reaktionsgemisch nachweisen läßt, sofort mit unverbrauchtem 4-Amino-antipyrin zum a,b-Diantipyryl-harnstoff zusammentritt.

Der a,b-Diantipyryl-harnstoff zeigt die allgemeinen Eigenschaften der symmetrisch disubstituierten Harnstoffe. So reagiert er mit primären aromatischen Aminen (Anilin und Derivate) unter Ammoniak-Austritt und Bildung *N*-monoarylierter Harnstoffe. Während aber die Arylderivate wie auch der Diantipyryl-harnstoff selbst noch deutliche antipyretische Wirkung besitzen, ist das Kondensationsprodukt mit Diäthyl-malonsäure, die *N,N'*-Diantipyryl-diäthyl-barbitursäure, sowohl antipyretisch wie hypnotisch unwirksam.

¹⁾ S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, 1912, S. 240.

²⁾ D. R.-P. Nr. 114 025 (Bayer-Elberfeld).

Darstellung des a, b-Diantipyryl-harnstoffs.

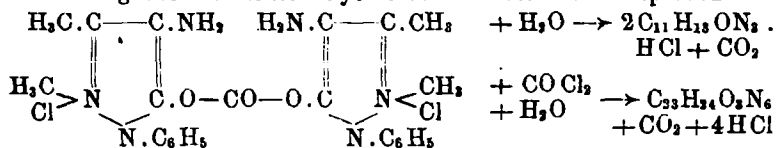


20 g 4-Amino-antipyryrin werden in 300 ccm siedendem Toluol gelöst, die Lösung auf ca. 50° abgekühlt und unter gutem Schütteln 40 g einer 20proz. Phosgen-Toluol-Lösung langsam eingetragen. Es entsteht ein je nach der Reinheit des verwendeten Amino-antipyryrins gelber bis scharlachroter, voluminöser Niederschlag, den man in der Toluollösung noch 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt, wobei Ströme von Salzsäuregas entweichen und der Niederschlag zu einem zähen, braunen Harze zusammenballt. Nach dem Abkühlen wird das erhärtete Reaktionsprodukt vom Toluol getrennt, mit Wasser und verdünnter Sodalösung behandelt, wobei sich die freie Base in Form eines gelblichen Krystallpulvers ausscheidet. Sie wird am besten aus Holzgeist umkrystallisiert und schmilzt dann bei 259–260°. Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 16 g = 80% d. Th.

Die Toluollauge hinterläßt beim Abdunsten neben einigen Krystallen von Diantipyrylharnstoff noch wenig gelbes Öl, das wohl aus Antipyrylharnstoffchlorid besteht. Mit etwas Alkohol befeuchtet krystallisiert es bald in derben Prismen, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 206 bis 207° schmelzen. Sie sind identisch mit Antipyryl-urethan; eine Mischprobe mit zu diesem Zwecke aus Chlorkohlensäure-äthylester und 4-Amino-antipyryrin dargestelltem Antipyrylurethan zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

Auch bei der Bildung des Diantipyrylharnstoffs entsteht primär ein dem im D. R. P. Nr. 114 025 beschriebenen ähnliches Additionsprodukt.

Der zuerst ausfallende voluminöse Niederschlag wurde schnell abgesaugt, unter Luftabschluß getrocknet und 1 g davon mit 1 ccm Alkohol übergossen. Es entwickelt sich CO₂ und aus der alkoholischen Lösung krystallisiert alsbald salzsaures Aminoantipyryrin; die alkoholische Mutterlauge von letzterem liefert dann mit H₂O und Soda behandelt nur 0.18 g Diantipyrylharnstoff. Die Bildung des Antipyrylharnstoffchlorids bew. des Diantipyrylharnstoffs erfolgt also erst durch weitere Einwirkung des Kohlenstoffoxychlorids auf das Additionsprodukt.



0.1479 g Sbst.: 0.3434 g CO₂, 0.0732 g H₂O. — 0.0885 g Sbst.: 0.2060 g CO₂, 0.0420 g H₂O.

C₂₂H₂₄O₂N₆. Ber. C 63.86, H 5.59.
Gef. » 63.37, 63.48, » 5.54, 5.31.

Der Diantipyryl-harnstoff ist leicht löslich in Chloroform und Eisessig, schwer in kaltem Alkohol, sehr schwer in Aceton und Wasser, unlöslich in Äther und Benzol. Sehr leicht löst er sich in Jodnatriumlösung. Beim Erwärmen mit Millons Reagens tritt erst Gelb-, dann Rotfärbung der Flüssigkeit ein unter Abscheidung eines schmutzigen Niederschlags. Eine ähnliche Reaktion zeigt auch der Monoantipyrylharnstoff. Die geringsten Spuren in Wasser gelöst färben Eisenchlorid tiefrot; auch mit sehr schwach mineral-sauren Lösungen gelingt die Reaktion noch, während größere Säuremengen die Rotfärbung verhindern. Diese Reaktion ist zum Nachweis in Stoffwechselprodukten sehr wichtig.

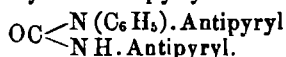
Von den Salzen des Diantipyrylharnstoffs ist nur das Hydrojodid krystallisierbar. 5 g Diantipyrylharnstoff wurden mit wenig Wasser zu einem Brei angerührt und 7 g JH-Säure (nach Zeisel, s. G. 1.7; theor. f. $2\text{HJ} = 5.6 \text{ g}$) zugefügt. Es scheidet sich sofort das Hydrojodid in Form eines kupferbraunen, glänzenden Öles aus, das im Exsiccator zur Trockne gebracht wird. Der Rückstand wird in heißem Alkohol aufgenommen, aus dem beim Erkalten das Salz in prächtigen olivgrünen Nadeln auskrystallisiert, die an der Luft rasch verwitern und kupferrot werden. Schmp. $225-226^\circ$. Das alkoholfreie Salz zeigt aus Eisessig umkrystallisiert den Schmp. $210-211^\circ$. Beim Erhitzen mit Wasser spaltet das Hydrojodid Jod ab. Das Salz wurde nach kurzem Liegen an der Luft analysiert.

0.2000 g Sbst.: 0.1133 g AgJ. — 0.4230 g Sbst.: 0.0290 g $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_6$, $1\frac{1}{2} \text{ HJ} + 1 \text{ C}_2\text{H}_6\text{O}$. Ber. J 30.50, 6.86 $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$.

Gef. » 30.62, 6.85 . . .

Monophenyl-diantipyryl-harnstoff



Eine Mischung von gleichen Teilen Diantipyrylharnstoff und frisch destilliertem Anilin (Sdp. 178°) wird 15 Minuten im Ölbad auf 170 bis 175° erwärmt. Bei 150° beginnt die Ammoniakentwicklung, bei 170° gerät das Gemisch unter lebhafter Reaktion ins Sieden. Die beim Erkalten entstandene Krystallmasse wird mit kaltem Alkohol zur Entfernung des überschüssigen Anilins gewaschen und wiederholt aus Alkohol-Eisessig umkrystallisiert. Die Substanz schmilzt dann konstant bei $240-241^\circ$ unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt 68 % der Theorie.

35.44 mg Sbst.: 88.1 mg CO_2 , 17.6 mg H_2O .

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_6$. Ber. C 68.48, H 5.55.

Gef. » 67.80, » 5.55.

Das gleiche Derivat entsteht auch, wenn man gleiche Teile Diantipyryl-harnstoff und Phenylhydrazin 10 Minuten im Ölbad auf 190—195° erhitzt. Krystallisiert man das Rohprodukt aus Alkohol um, so fallen zwei Körper aus, ziegelrote Nadeln vom Schmp. 158° und weiße Nadelbüschel. Letztere lassen sich durch Waschen mit Essigester leicht von den roten Krystallen trennen und schmelzen dann bei 240—241°. Sie sind identisch mit Monophenyldiantipyrylharnstoff und entstehen wohl durch Zersetzung des Phenylhydrazins in Anilin bei hoher Temperatur. Mit der Untersuchung der roten Krystalle sowie eines Körpers, der aus Diantipyrylharnstoff und Phenylhydrazin bei 170° entsteht und welcher bei 161—162° schmilzt, bin ich noch beschäftigt.

Der in gleicher Weise wie das Phenylderivat aus Diantipyrylharnstoff und *p*-Toluidin hergestellte Monotolyl-diantipyryl-harnstoff krystallisiert aus Alkohol in haarfeinen Nadeln vom Schmp. 235°.

p-Äthoxyphenyl-diantipyryl-harnstoff
Antipyryl.NH.CO.N(Antipyryl).C₆H₄(OC₂H₅).

Erhitzt man gleiche Teile Diantipyrylharnstoff und *p*-Phenetidin 1 Stunde lang auf 180°, so entsteht ein Körpergemisch, aus dem sich durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol zwei Substanzen isolieren lassen. Die zuerst ausfallenden Krystalle schmelzen bei 208—209°; sie wurden noch nicht weiter untersucht. Aus der Mutterlauge davon erhält man durch Konzentration eine zweite Fraktion, die nach dreimaligem Umkrystallisieren konstant bei 234—235° schmilzt und sich als der gesuchte *p*-Äthoxyphenyldiantipyrylharnstoff erwies.

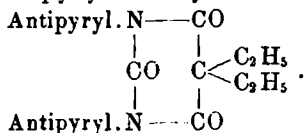
37.41 mg Sbst.: 92.8 mg CO₂, — H₂O.

C₂₁H₂₂O₄N₆. Ber. C 67.49, H 5.66.

Gef. > 67.65, > —.

Das analoge Methoxyderivat erhält man durch viertelstündiges Erwärmen von Diantipyrylharnstoff mit *p*-Anisidin auf 180°. Es bildet aus Alkohol sehr feine Nadeln vom Schmp. 200°.

N,N'-Diantipyryl-diäthyl-barbitursäure,



8 g Diantipyrylharnstoff wurden in 90 g trockenem, alkoholfreiem Chloroform suspendiert und 4 g reines Diäthylmalonylchlorid zugetropft. Die Mischung wird dann 8 Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzem Kochen erscheinen in der Flüssigkeit Öltröpfchen, die aber bald wieder verschwinden. Bereits nach 1 Stunde beginnt die Abscheidung des Kondensationsprodukts in Form eines feinen Krystallmehls, während zugleich Salzsäure ent-

weicht. Nach beendigter Reaktion werden die ausgeschiedenen Krystalle abfiltriert, das Chloroform verdunstet und Chloroformrückstand zusammen mit den Krystallen mit verdünnter Salzsäure digeriert. Der unveränderte Diantipyrylharnstoff geht in die Salzsäure über und läßt sich daraus durch genaue Neutralisation mit Soda zurückgewinnen (Menge 1.7 g). Nach der Behandlung mit Salzsäure digeriert man noch mit schwacher Sodalösung, trocknet und krystallisiert aus Eisessig mit Wasser oder Alkohol-Eisessig um. Atlasglänzende Nadeln, die bei 312–343° schmelzen; die Substanz besitzt keine basischen Eigenschaften mehr und ist in Wasser ganz unlöslich. Die Ausbeute ist 6 g = 60 % der Theorie.

34.51 mg Sbst.: 32.6 mg CO₂, 18.7 mg H₂O. — 6.920 mg Sbst.: 1.01 ccm N (19°, 705 mm).

C₃₀H₂₇O₅N₆. Ber. C 64.71, H 5.79, N 15.11.

Gef. » 65.27; » 6.06, » 15.80.

Von den zahlreichen Versuchen zur Feststellung der antipyretischen Wirkung der beschriebenen Körper seien nur einige angeführt. Sie wurden meist an Kaninchen angestellt, die entweder mit Hilfe des Aronsohn-Sachsschen Wärmestichs in den Thalamus opticus¹⁾ oder durch Subcutan-Injektion von Heujauche zum Fiebern gebracht wurden. Die Entfieberung war in allen Fällen deutlich bei Dosen von 0.5 g und höher; Kollaps trat auch bei sehr großen Dosen (bis zu 3 g) nie ein. Zentrale Nervenwirkungen konnten in keinem Falle beobachtet werden, auch nicht bei Hunden; antineuralgische Wirkungen dürften dem Diantipyrylharnstoff und seinen Derivaten zum Unterschied von Antipyrin demnach nicht zukommen.

Kaninchen 1900 g		Kaninchen 2650 g	
Zeit	Temperatur	Zeit	Temperatur
I. Tag 10.40	39.2°	I. Tag 8.30	39.4°
10.50	Wärmestich	9.45	2 ccm Heujauche subcutan
12.00	40.5°		40.2°
3.10	41.5°	3.00	40.2°
3.45	41.5°	3.30	40.2°
4.00	1 g Diantipyrylharnstoff per os	4.30	1 g Phenyl-diantipyrylharnstoff
5.00	39.8°	6.00	37.5°
6.00	40.2°	8.15	37.8°
10.15	40.8°	II. Tag 9.30	39.4°
II. Tag 10.00	41.5°	a. m.	

¹⁾ Aronsohn und Sachs, Deutsche mediz. Wochenschrift 1884; Marc Aisenstat, Arch. f. Anatomie u. Physiologie, 1909, Physiol. Abtlg. S. 475.

Zum Nachweis der Resorption wurden einem 1700 g schweren Kaninchen um 11.20 Uhr vormittags und 4.30 Uhr nachmittags je 0.25 g Diantipyrylharnstoff per os verabreicht. Am folgenden Tage um 9 Uhr früh wurde das Tier getötet. Der saure Mageninbalt wurde auf dem Wasserbade getrocknet, pulverisiert, mit Sodalösung durchfeuchtet, nochmals getrocknet und dann am Soxhlet mit Chloroform 5 Stunden extrahiert, der Rückstand nochmals mit frischem Chloroform 1½ Stunden ausgekocht. Die vereinigten Chloroformextrakte abdestilliert, der Rückstand mit warmer, verdünnter Salzsäure digeriert, filtriert, schwach mit Soda alkalisiert und zur Trockne verdampft.

Die zurückbleibende Salzmasse wurde dann wieder 1 Stunde lang mit Chloroform ausgekocht, filtriert und das Chloroform verdunstet.

Die gleiche Operation wurde mit dem gesamten Darminhalt vom Duodenum bis zum Dickdarm inklusive, und mit dem gesammelten Kot wiederholt.

Es wurden so

aus dem Darminhalt	0.03 g
aus dem Kot	0.02 •
zusammen	0.05 g

unveränderter Diantipyrylharnstoff isoliert, d. i. 10 % der verabreichten Dosis. Bei der leichten Isolierbarkeit des Diantipyrylharnstoffs ist nicht anzunehmen, daß nach obigem Verfahren wägbare Mengen dem Nachweis entgangen wären.

Die Tierversuche wurden im physiologischen Institut der Universität Zürich angestellt. Hrn. Prof. Dr. J. Gaule spreche ich auch an dieser Stelle für seine wertvolle Unterstützung mit Rat und Tat meinen ergebensten Dank aus.

Die Elementaranalysen wurden im chemischen Laboratorium von Dr. H. Weil, München, größtenteils nach der mikroanalytischen Methode von Pregl ausgeführt.

Winnenden (Württemberg), 14. August 1915.

215. Fritz Ephraim und Edouard Bolle: Über die Natur der Nebenvalenzen. XII.: Ammoniakate des Kupfers.

(Eingegangen am 27. September 1915.)

In Ergänzung unserer letzten Mitteilung¹⁾ machen wir im Folgenden noch einige Angaben über die Darstellung und Existenzfähigkeit von Cupri-Ammoniakaten.

Keines der untersuchten Cuprisalze mit zweibasischen Säuren vermag bei der Temperatur einer Eis-Kochsalz-Kältemischung ein Hexammin zu geben, im Maximum wird die Pentamminstufe erreicht. Viele Salze einbasischer Säuren geben dagegen Hexamine.

¹⁾ B. 48, 638 [1915].