

Tetranitromethan reinigten wir auf das sorgfältigste und trockneten es über Natriumsulfat.

Die Gefährlichkeit der Oxydation ungesättigter Fettsäuren, insbesondere mehrfach ungesättigter, mit Hilfe von Tetranitromethan steht einer allgemeineren Anwendung des beschriebenen Abbaus im Wege. Er unterscheidet sich von den bisher üblichen, für die Strukturermittlung wichtigen Abbaumethoden, z. B. der Ozonspaltung, durch das Auftreten von Dioxo-Verbindungen, die u. U., ähnlich wie die Bromierungsprodukte oder die hydroxylierten Säuren der Hazura-Oxydation, zur Identifizierung dienen können. Besonders interessant wäre die Darstellung von Poly-oxosäuren, so z. B. einer Tetraoxo- bzw. einer Hexaoxo-stearinsäure durch Behandlung von Linolsäure bzw. Linolensäure mit Tetranitromethan. Es ist beabsichtigt, zu gegebener Zeit die Versuche in dieser Richtung fortzusetzen.

**166. Hans Paul Kaufmann und Lan Sun Huang:  
Über die 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)-carbonsäure-(4)  
(Antipyrynsäure) und ihre Abkömmlinge\*).**

[Aus d. Institut für Pharmazie u. chem. Technologie d. Universität Münster i. W.]  
(Eingegangen am 1. September 1942.)

Die Grundstoffe antipyretisch und analgetisch wirksamer Heilmittel, z. B. Anilin und Phenetidin, Chinolin, Pyrazolone und Alkaloide, sind überwiegend basischer Natur. Eine der wenigen Ausnahmen ist die Salicylsäure, die zugleich ein Beispiel für die Herabsetzung der Giftwirkung durch Einführung der Carboxylgruppe bietet. Inwieweit die damit verbundene leichtere Ausscheidung die therapeutische Wirkung herabsetzt oder verändert, läßt sich nur von Fall zu Fall entscheiden. Veresterungen oder Einführung geeigneter Substituenten können sie wesentlich beeinflussen, wie es z. B. bei der Acylierung der Salicylsäure der Fall ist<sup>1)</sup>. Nachstehend beschriebene Versuche sind in der Absicht angestellt worden, eine Entgiftung von Pyrazolonen durch die Synthese der entsprechenden Carbonsäuren bzw. geeigneter Derivate der letzteren zu erreichen und diese noch wenig bekannten Stoffe zu untersuchen. Wir berichten zunächst über die 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)-carbonsäure-(4), die sich aus Antipyrin gewinnen ließ. Sie soll zur Vereinfachung der Nomenklatur in Zukunft als Antipyrinsäure bezeichnet werden, ihr Rest als „Antipyroyl-Rest“, gegenüber dem „Antipyryl-Rest“ des Antipyrins selbst.

Über Pyrazolon-carbonsäuren-(4) ist bisher wenig bekannt geworden. H. Schott<sup>2)</sup> hat 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5)-carbonsäure-(4)-äthylester durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Diacetylmalonester gewonnen. Es wäre naheliegend, die Antipyrin-carbonsäure-(4) durch Methylierung erstgenannter Verbindung und nachfolgende Verseifung darzustellen. Wir erstrebten aber eine einfachere Synthese der Säure, und zwar aus dem Antipyrin selbst bzw. aus dessen Derivaten, wie z. B. dem 4-Brom-antipyrin. Der Austausch des Halogens gegen Cyan gelang infolge der Reaktionsträgheit des Brom-antipyrins bisher nicht, auch konnte mit

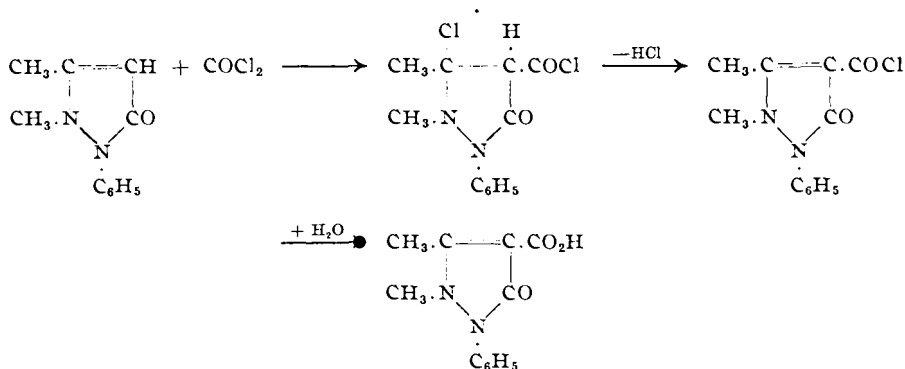
\* ) Arzneimittelsynthetische Studien, 15. Mitteilung.

<sup>1)</sup> H. P. Kaufmann, Arch. Pharmaz. **265**, 226 [1927].

<sup>2)</sup> B. **29**, 1994 [1896].

Magnesium in ätherischer, Benzol- und Toluollösung<sup>3)</sup> das Antipyrilmagnesiumbromid nicht erhalten werden. Die von E. Benary und A. Schmidt<sup>4)</sup> bereits versuchte Umsetzung von Chlorameisensäure-äthylester mit Antipyrin in Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart von Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel ergab nicht den Antipyrinsäure-äthylester, sondern den Antipyrin-carbithiosäure-(4)-äthylester.

Nach einem Patent der Höchstler Farbwerke<sup>5)</sup> wird eine Additionsverbindung zwischen Antipyrin und Phosgen, das Antipyrin-chlorcarbonyl, hergestellt, dem die Formel  $2C_{11}H_{22}ON_2 \cdot COCl_2$  zugeschrieben wird. Bei Einwirkung von Alkoholen tritt Aufspaltung unter Bildung von freiem und salzsaurem Antipyrin und Chlorkohlensäureestern ein. Die von uns in vielen Fällen beobachtete große Reaktionsfähigkeit des Wasserstoffatoms in 4-Stellung konnte die Möglichkeit eröffnen, Antipyrin mit Phosgen unter Chlorwasserstoff-Abspaltung umzusetzen. Tatsächlich entstand aus Antipyrin mit Phosgen in wenig heißem Benzol und sogar schon bei längerem Stehenlassen bei Zimmertemperatur das Antipyrinsäurechlorid, das leicht in die freie Säure übergeführt werden kann. Die auch auf andere Pyrazolone, z. B. Homoantipyrin, anwendbare Reaktion geht wahrscheinlich derart vor sich, daß zunächst Phosgen in 3.4-Stellung addiert und anschließend Chlorwasserstoff abgespalten wird:



Somit zeigt diese Reaktion einerseits die heute technisch wichtige Anlagerung des Phosgens an Doppelbindungen, wie sie z. B. beim Äthylen unter Bildung des  $\beta$ -Chlor-propionsäurechlorids schon lange bekannt ist<sup>6)</sup>, andererseits die bereits beim Antipyrin in anderen Fällen, z. B. bei der Darstellung des 4-Brom-antipyrins<sup>7)</sup> nach Zugabe von Wasser zu dem primär gebildeten Dibromid oder bei der Bildung des 4-Rhodan-antipyrins<sup>8)</sup> aus dem Dirhodanid in Benzollösung beobachtete Wiederherstellung der Doppelbindung unter Abspaltung von Brom- bzw. Rhodanwasserstoff.

Der Beweis, daß der neue Stoff die Antipyrin-carbonsäure-(4) ist, läßt sich leicht erbringen. Ein Eintritt der Carboxylgruppe in den Phenylrest

<sup>3)</sup> W. Tscherlinzeff, B. **37**, 4534 [1904].

<sup>4)</sup> B. **57**, 517 [1924].

<sup>5)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 114025.

<sup>6)</sup> Lippmann, A. **129**, 81 [1864].

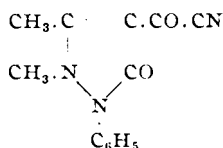
<sup>7)</sup> L. Knorr, A. **238**, 161, 215, 216 [1887].

<sup>8)</sup> H. P. Kaufmann und J. Liepe, B. **56**, 2514 [1923].

scheidet aus, da die Antipyrinsäure sich in ihren Eigenschaften wesentlich von der 1-[4'-Carboxy-phenyl]-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5)-carbonsäure-(4) unterscheidet, die A. Michaelis und Th. Sudendorf<sup>9)</sup> aus 1-[4'-Carboxy-phenyl]-5-chlor-2.3-dimethyl-pyrazolinium-jodid und alkoholischer Kalilauge dargestellt haben. Zwar neigen beide Säuren zur Abspaltung von Kohlendioxyd, die Schmelzpunkte sind aber verschieden (246° bzw. 213°), und die Antipyrinsäure zeigt keine Isonitroso-Reaktion. Sie läßt sich weiterhin in bekannte, in Stelle 4 substituierte Antipyrin-Derivate überführen. Aromatische Carbonsäuren, z. B. die *p*-Di-alkylamino-benzoesäuren<sup>10)11)</sup>, tauschen mitunter bei Behandlung mit konz. Salpetersäure oder Nitriergemisch die Carboxylgruppen gegen die Nitrogruppe aus. In der Reihe der Pyrazolone haben H. P. Kaufmann und H. F. Steinhoff<sup>12)</sup> die von ihnen dargestellte Antipyrin-sulfonsäure-(4) durch Erwärmen mit Salpetersäure in das schon von L. Knorr beschriebene 4-Nitro-antipyrin übergeführt. Die gleiche Verbindung erhielten wir aus Antipyrinsäure und Salpetersäure.

Die Antipyrinsäure krystallisiert aus Alkohol in weißen Würfelchen vom Schmp. 213° (Zers.). Ihre wäßrige Lösung reagiert stark sauer. In Chloroform, Aceton, heißem Methyl- und Äthylalkohol ist sie leicht löslich, schwer dagegen in Äther, Benzol, kaltem Alkohol und Wasser. Mit Eisenchlorid tritt die bei zahlreichen Antipyrinen beobachtete Rotfärbung ein. Ihre Salze, die Antipyrinate, sind ohne Schwierigkeiten darstellbar<sup>13)</sup>.

Das bereits bei der Behandlung von Antipyrin und Phosgen sich bildende Säurechlorid ließ sich aus der freien Säure durch Einwirkung von Thionylchlorid in üblicher Weise darstellen. Es bildet an der Luft rauchende Krystalle vom Schmp. 171—174°. Durch Umsetzung mit wasserfreier Blausäure in Pyridin entstand daraus das Antipyrinsäure-cyanid vom Schmp.



173—174°. Seine Verseifung zu der für weitere Synthesen brauchbaren Antipyrin-ketocarbonsäure-(4) soll noch untersucht werden.

Die neue Säure erlaubt die Darstellung zahlreicher Abkömmlinge, von denen nachstehend einige kurz beschrieben seien. Sie sind für die Zwecke vergleichender pharmakologischer Prüfungen synthetisiert worden.

<sup>9)</sup> B. **33**, 2622 [1900].

<sup>10)</sup> F. Reverdin, B. **40**, 2442 [1907].

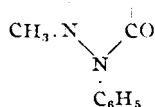
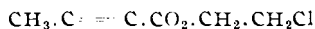
<sup>11)</sup> O. Baudisch, B. **39**, 4293 [1906].

<sup>12)</sup> Arch. Pharmaz. **278**, 437 [1940].

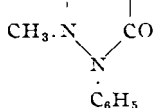
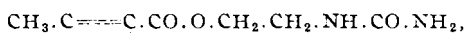
<sup>13)</sup> Nach Zusammenstellung obiger Ergebnisse finde ich im Chemischen Zentralblatt (C. **1942**, I, 2130) das Referat einer unabhängig von uns durchgeführten und in der türkischen Zeitschrift Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul niedergelegten Untersuchung von H. Amâl über die Darstellung von Antipyrin-4-carbonsäure durch Oxydation von Methylolantipyrin. Die dort über die Eigenschaften der Säure gemachten Angaben bestätigen unsere, bereits in der deutschen Patentaumeldung K 150 023 vom 22. 3. 1938 und der Dissertation L. S. Huang (gedruckt 1939) niedergelegten Befunde.

Ester der Antipyrinsäure.

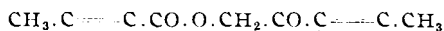
Verschieden lösliche und im Organismus mit verschiedener Geschwindigkeit spaltbare Ester ließen sich in bekannter Weise gewinnen, so der Methyl-, Äthyl-, Isobutyl-, Isoamyl-, der Benzyl-, Phenyl-,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthyl- und der *o*-Oxy-chinolyl-ester. Der durch Umsetzung des Antipyrinsäure-chlorids mit Äthylchlorhydrin in Pyridin erhaltene Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester vom Schmp. 144° diente als Ausgangs-



material für eine Reihe von Synthesen, bei denen das Halogenatom gegen andere Reste ausgetauscht wurde. So konnte durch Erhitzen dieses Esters mit Kaliumcyanid in alkoholischer Lösung der Antipyrinsäure- $[\beta$ -cyan-äthyl]-ester erhalten werden. Konzentrierte Ammoniak-Lösung führte zum Antipyrinsäure- $[\beta$ -amino-äthyl]-ester, der erst oberhalb 260° unter Zersetzung schmilzt. Die Umsetzung mit verschiedenen aliphatischen und aromatischen primären und sekundären Aminen ergab die entsprechenden substituierten  $\beta$ -Amino-äthyl-ester der Antipyrinsäure: den  $[\beta$ -Methyl-amino-äthyl]-,  $[\beta$ -Dimethylamino-äthyl]-,  $[\beta$ -Diäthylamino-äthyl]-,  $[\beta$ -Anilino-äthyl]-,  $[\beta$ -Diphenylamino-äthyl]-,  $[\beta$ -(4-Äthoxy-anilino)-äthyl]- und den  $[\beta$ -(4-Carbäthoxy-anilino)-äthyl]-ester. Mit Harnstoff reagierte der Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester unter Bildung des  $[\beta$ -Antipyroyloxy-äthyl]-harnstoffes



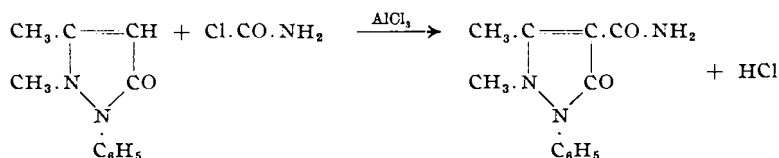
mit Äthylurethan entstand das  $[\beta$ -Antipyroyloxy-äthyl]-urethan. Dieses Beispiel der Vereinigung therapeutisch wirksamer Stoffe in einem Molekül (von dem einen von uns früher als „Kombinationssynthese“ bezeichnet) läßt sich beliebig erweitern: Antipyrinsäure- $[o$ -carbomethoxy-phenyl]-ester bzw. - $[o$ -carbophenoxy-phenyl]-ester aus dem Säurechlorid und Salicylsäuremethyl- bzw. -phenylester; in gleicher Weise aus Guajacol Antipyrinsäure- $[o$ -methoxy-phenyl]-ester, aus Lactyl-*p*-phenetidin das  $[O$ -Antipyroyl-lactyl]-*p*-phenetidin, mit Chinin der bei 265° schmelzende Chinin-Ester. Schließlich sei noch das 4- $[O$ -Antipyroyl-oxyacetyl]-antipyrin folgender Konstitution



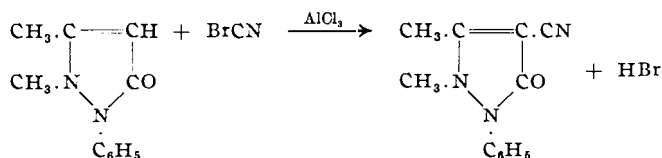
genannt, das durch Erhitzen einer alkoholischen Lösung von antipyrinsäurem Natrium mit Chloracetyl-antipyrin entstand.

### Amide der Antipyrinsäure.

Der einfachste Vertreter dieser Reihe, das Antipyrinsäure-amid, ließ sich nicht nur in üblicher Weise durch Einwirkung des Antipyröyl-chlorids auf konzentrierte Ammoniak-Lösung, sondern auch durch direkte Synthese, unter Anlehnung an die von L. Gattermann<sup>14)</sup> beschriebene Arbeitsweise durch Umsetzung von Carbaminsäurechlorid mit in Schwefelkohlenstoff suspendiertem Antipyrin bei Gegenwart von Aluminiumchlorid darstellen (Schmp. 244°).



Mit H. J. Bückmann hat der eine von uns dieses Amid mit Hilfe von Phosphorpentoxyd in das Nitril der Antipyrinsäure übergeführt. Diese nur schwierig verlaufende Reaktion erforderte hohe Temperaturen (160—170°) und eine etwa 20-stdg. Reaktionsdauer. Das erhaltene Nitril bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, derbe Nadeln vom Schmp. 224°. Ein weiterer Nachweis für die Konstitution der Antipyrinsäure ist darin zu erblicken, daß es gelang, das Nitril auch analog einer von P. Karrer<sup>15)</sup> beschriebenen Synthese aus Antipyrin, Bromcyan und Aluminiumchlorid gemäß



in guter Ausbeute zu gewinnen. Das Antipyrinsäure-nitril teilt die Eigenart mancher in 4-Stellung substituierter Antipyrin-Abkömmlinge, auf Grund besonderer sterischer Verhältnisse<sup>16)</sup> sehr reaktionsträge zu sein. So gelang es nicht, die von H. Stephen<sup>17)</sup> angegebene Aldehydsynthese, die in der Reduktion der Nitrile mit ätherischer Zinnchlorür-Lösung besteht, auf das Antipyrinsäure-nitril zu übertragen. Die Reduktion nach Mendius verlief gleichfalls negativ. Die Reduktion des Antipyrinsäure-nitrils auf katalytischem Wege soll noch versucht werden. Die Verseifung des Nitrils bereitete anfangs Schwierigkeiten. Bei Verwendung von starken Halogenwasserstoffsäuren (konz. Salzsäure, 40-proz. Bromwasserstoffsäure) entstand unter verschiedenen Reaktionsbedingungen stets Antipyrin. Dagegen ließ sich die Verseifung mit 70-proz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur glatt

<sup>14)</sup> B. **32**, 1117 [1899].

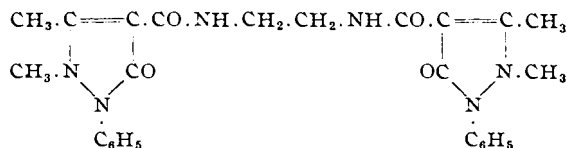
<sup>15)</sup> Helv. chim. Acta **2**, 482 [1919].

<sup>16)</sup> S. a. G. Losco, Gazz. chim. Ital. **69**, 639 [1939].

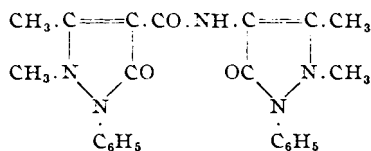
<sup>17)</sup> Journ. chem. Soc. London **127**, 1874 [1925].

durchführen. Man erhielt so das Antipyrynsäure-amid, identisch mit dem in der vorher beschriebenen Weise erhaltenen Stoff, in quantitativer Ausbeute.

Mit überschüssigem Anilin reagierte das Antipyrynsäure-chlorid bereits bei Zimmertemperatur unter Bildung des Antipyrynsäure-anilids (Schmp. 250°). Es ist auf anderem Wege von A. Kocwa<sup>18)</sup> bereits gewonnen worden, so durch Erhitzen von Antipyrin mit Carbanilid in Gegenwart von Zinkchlorid oder durch Kondensation von Antipyrin und Phenylisocyanat mittels Aluminiumchlorids. Aus anderen Aminen und Antipyroyl-chlorid entstanden in üblicher Weise: das Monomethyl-amid, das Dimethyl-amid, das Diäthylamid, das Benzylamid, das *p*-Phenetidid, das *N*-Acetyl-*N'*-antipyroyl-*p*-phenylendiamin, das Diphenylamid, das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamid, das Toluidid, das 2.4-Dimethyl-anilid, das *m*- und *p*-Nitranilid, das Piperidid, das  $\alpha$ -Pyridylamid, das Phthalimid und das Benzidid; aliphatische und cyclische Diamine reagieren glatt mit Antipyroyl-chlorid, so z. B. das Äthylendiamin unter Bildung des *N,N'*-Bis-antipyroyl-äthylendiamins



Mit *p*-Phenylendiamin entstand das *N,N'*-Bis-antipyroyl-*p*-phenylendiamin, mit 3.5-Diamino-pyridin das 3.5-[Bis-(antipyroyl-amino)]-pyridin. Schließlich brachten wir noch das Antipyrynsäurechlorid mit Amino-antipyrin in Reaktion und erhielten das Antipyrynsäure-antipyryl-amid:



Das Antipyrynsäure-ureid entstand aus dem Säurechlorid und Harnstoff in schönen Prismen vom Schmp. 251°, aus Acetylharnstoff bzw. Äthylharnstoff der *N*-Acetyl-*N'*-antipyroyl-harnstoff bzw. *N*-Antipyroyl-*N'*-äthyl-harnstoff. Diacylierte Harnstoffe bilden sich auch bei der Umsetzung des Antipyroyl-chlorids mit [Brom-diäthyl-acetyl]-harnstoff und [ $\alpha$ -Brom-isovaleryl]-harnstoff, nämlich der *N*-Antipyroyl-*N'*-[brom-diäthyl-acetyl]-harnstoff und der *N*-Antipyroyl-*N'*-[ $\alpha$ -brom-isovaleryl]-harnstoff.

Auch Aminosäuren lassen sich erwartungsgemäß mit Antipyrynsäure-chlorid kuppeln. Mit dem Äthylester des Glykokolls entstand der bei 128° schmelzende [Antipyroyl-amino]-essigsäure-äthylester, mit *o*-Aminobenzoessäure die *o*-[Antipyroyl-amino]-benzoessäure, die wasserlösliche Alkalisalze bildet, bei Verwendung von Estern der *p*-Amino-benzoessäure

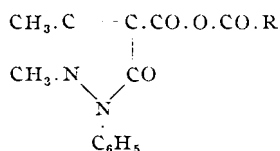
<sup>18)</sup> Bull. int. Acad. polon. Sci. Lettres Ser. A. 1936, 266.

z. B. der *p*-[Antipyroyl-amino]-benzoesäure-äthylester und der entsprechende Isobutylester.

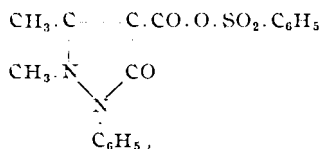
Schließlich seien noch einige Reaktionsprodukte des Antipyrynsäurechlorids mit Sulfonamiden angeführt: das *N*-Antipyroyl-sulfanilamid und das *N*-Antipyroyl-sulfanilsäure-dimethylamid. Das *N*-Antipyroyl-sulfanilsäure-diäthylamid wurde dagegen aus Antipyrin und [*N,N*-Diäthyl-amino-sulfonyl-(4)]-carbanilsäurechlorid in Pyridin gewonnen.

#### Gemischte Anhydride der Antipyrynsäure.

Während es bisher nicht gelang, das Antipyrynsäure-anhydrid selbst zu gewinnen, ließen sich gemischte Anhydride der Konstitution



darstellen. So reagierte die Antipyrynsäure beim Kochen mit überschüssigem Essigsäureanhydrid unter Bildung des Antipyrynsäure-essigsäureanhydrids; antipyrynsaures Natrium lieferte mit Diäthylacetylchlorid das Antipyrynsäure-diäthylessigsäureanhydrid, Antipyroylchlorid mit trockenem Natriumbenzoat das Antipyrynsäure-benzoesäureanhydrid, Benzolsulfochlorid mit antipyrynsaurem Natrium das Antipyrynsäure-benzolsulfonsäureanhydrid:



mit *p*-Toluol-sulfochlorid in gleicher Weise das Antipyrynsäure-*p*-toluol-sulfonsäureanhydrid.

Die Antipyrynsäure soll noch in anderer Richtung zu Synthesen herangezogen werden. Über das Ergebnis der pharmakologischen Prüfung der vorstehend beschriebenen Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet.

#### Beschreibung der Versuche.

Ein Teil der nachstehend beschriebenen Verbindungen ist von den Herren H. Schmitz und G. Hültenschmidt hergestellt worden. Sie sind entsprechend gekennzeichnet (S bzw. H).

#### Antipyrynsäure

[1-Phenyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5)-carbonsäure-(4)].

Man löst 18.8 g über Phosphorpentoxyd getrocknetes Antipyrin in möglichst wenig heißem Benzol und fügt diese Lösung nach und nach unter

Schütteln zu 100 g einer etwa 20-proz. benzolischen Phosgen-Lösung. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stde. auf 50° erwärmt und überschüssiges Phosgen dabei verjagt. Nach dem Abkühlen schüttelt man die Lösung vorsichtig mit verd. Natronlauge durch und scheidet aus der abgetrennten wäßrigen Phase die Antipyrinsäure mit verd. Salzsäure als feinteiligen Niederschlag ab. Die nach dem Trocknen aus Alkohol umkrystallisierte Säure bildet würfelförmige Krystalle vom Schmp. 213° (Zers.). Wenn man die zur Bindung der Salzsäure nötige Menge Antipyrin berücksichtigt, ist die Ausbeute an Rohprodukt nahezu quantitativ.

47.10 mg Sbst.: 107.3 mg CO<sub>2</sub>, 22.4 mg H<sub>2</sub>O. -- 4.78 mg Sbst.: 0.510 ccm N<sub>2</sub> (20°, 750 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 62.10, H 5.17, N 12.06.

Gef. „ 62.13, „ 5.32, „ 12.03.

Titration mit *n*/<sub>10</sub>-NaOH (F: 1.05) gegen Phenolphthalein.

0.4839, 0.4771 g Sbst. (in Chloroform gelöst):

Ber. 19.86, 19.64 ccm *n*/<sub>10</sub>-NaOH, gef. 19.92, 19.70 ccm *n*/<sub>10</sub>-NaOH.

Zur Umwandlung in 4-Nitro-antipyrin erhitzt man 5 g Antipyrinsäure 1/2 Stde. mit einem Gemisch aus gleichen Teilen konz. Salpetersäure und Wasser auf dem Wasserbad. Beim Verdünnen mit Wasser krystallisiert das 4-Nitro-antipyrin vom Schmp. 273° in guter Ausbeute aus. Ein Mischschmelzpunkt mit der nach Knorr dargestellten Verbindung zeigte keine Erniedrigung.

#### Salze

Natriumsalz: aus Antipyrinsäure und Natronlauge, gut wasserlöslich.

0.1548 g Sbst.: 0.0440 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Na. Ber. Na 9.06. Gef. Na 9.21.

Das Kaliumsalz wird in gleicher Weise gewonnen. Calciumsalz: aus Antipyrinsäure und Calciumcarbonat in wäßr. Suspension am Rückflußkühler, wasserlöslich.

0.1834 g Sbst.: 0.0505 g CaSO<sub>4</sub>.

(C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ca. Ber. Ca 7.97. Gef. Ca 8.11.

Silbersalz (S): Aus frisch gefälltem Silbercarbonat mit Antipyrinsäure am Rückflußkühler.

0.0406 g Sbst.: 0.01714 g AgCl.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Ag. Ber. Ag 31.82. Gef. Ag 31.80.

Bleisalz (S): In gleicher Weise hergestellt. Beseitigung überschüssiger Säure durch Extraktion mit Chloroform.

0.1544 g Sbst.: 0.07026 g PbSO<sub>4</sub>.

(C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Pb. Ber. Pb 30.95. Gef. Pb 31.05.

Kupfersalz: Darstellung wie vorher, hellgrüne Krystallmasse.

0.0406 g Sbst.: 0.00613 g CuO.

(C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cu. Ber. Cu 12.10. Gef. Cu 12.07.

KupferII-tetrammin-antipyrinat (S): Hergestellt durch Zusatz von Kupfersulfat zu einer Lösung der Antipyrinsäure in Ammoniak. Nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad bleibt das Tetramminsalz als dunkelgrüne, krystalline Masse zurück.

0.0762 g Sbst.: 0.01026 g CuO.

[Cu(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>](C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Ber. Cu 10.71. Gef. Cu 10.76.



1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-pyrazolon-(5)-carbonsäure-(4)  
(Homo-antipyrensäure).

20 g Homoantipyrin, in siedendem Benzol gelöst, gibt man unter Schütteln nach und nach zu 100 g einer 20-proz. benzolischen Phosgen-Lösung. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird das Reaktionsprodukt zur Zerstörung des überschüssigen Phosgens mit Wasser behandelt, die gebildete Carbonsäure mit verd. Natronlauge ausgezogen und nach dem Ausfällen mit verd. Salzsäure aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 178°. Schwer löslich in Wasser, Äther und Benzol; löslich in Chloroform und heißem Alkohol.

45.1 mg Sbst.: 105.1 mg CO<sub>2</sub>, 23.3 mg H<sub>2</sub>O. — 4.44 mg Sbst.: 0.45 ccm N<sub>2</sub> (21°, 762 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 63.41, H 5.69, N 11.38.  
Gef. „ 63.56, „ 5.78, „ 11.56.

Antipyrensäure-chlorid.

20 g Antipyrensäure werden mit 20 g über Wachs destillierten Thionylchlorids 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Nach beendigter Reaktion kocht man das Reaktionsprodukt kurz mit dem gleichen Volumen Benzol auf, saugt ab und wäscht zuerst mit Benzol, dann mit absol. Äther nach. Für Synthesen ist das so erhaltene Säurechlorid rein genug. Zur Analyse krystallisiert man aus Benzol oder Xylol um. Schmp. 171—174°. Löslich in Eisessig, Chloroform, heißem Benzol und heißem Xylol; unlöslich in Ligroin und Äther. Ausb. quantitativ.

55.7 mg Sbst.: 33.4 mg AgCl.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl. Ber. Cl 14.51. Gef. Cl 14.83.

Antipyrensäure-cyanid (S).

Man versetzt 2 g wasserfreie Blausäure in Eis-Kochsalz-Mischung mit 4 ccm Pyridin und fügt allmählich 2.6 g Antipyrensäure-chlorid hinzu. Nach 2-stdg. Erhitzen am Rückflußkühler wird eingengt. Die konz. Lösung scheidet über Nacht das Säurecyanid in Form von Krystallwürfeln ab, die gut mit Wasser gewaschen und dann getrocknet werden. Aus der Mutterlauge läßt sich durch weiteres Einengen noch eine kleine Menge des Cyanids erhalten. Schmp. 174°. Ausb. 65%. Löslich in Chloroform, Alkohol, Aceton; schwer löslich in Wasser, Äther und Benzol.

3.23 mg Sbst.: 0.5 ccm N<sub>2</sub> (19.5°, 748 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 17.42. Gef. N 17.42.

Antipyrensäure-methylester.

Aus Methanol und Antipyrensäurechlorid bei Gegenwart von Pyridin unter Eiskühlung. Das nach längerem Stehenlassen durch Wasser abgeschiedene Reaktionsprodukt wird mit Chloroform ausgeschüttelt und mit Petroläther gefällt. Schmp. 158°.

30.0 mg Sbst.: 69.5 mg CO<sub>2</sub>, 15.7 mg H<sub>2</sub>O. — 2.47 mg Sbst.: 0.242 ccm N<sub>2</sub> (21°, 758 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 63.41, H 5.69, N 11.38.  
Gef. „ 63.19, „ 5.99, „ 11.12.

Äthylester: Herstellung wie vorstehend oder durch Erhitzen von Natriumantipyrinat mit Äthylbromid. Aus Chloroform unter Zusatz von Petroläther Krystalle vom Schmp. 152°.

56.7 mg Sbst.: 135.3 mg CO<sub>2</sub>, 32.2 mg H<sub>2</sub>O. — 3.6 mg Sbst.: 0.348 ccm N<sub>2</sub> (21°, 754 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 64.62, H 6.15, N 10.77.

Gef. „ 64.95, „ 6.36, „ 10.91.

Isobutylester: Hergestellt wie der Methylester. Schmp. 111°. Leicht löslich in Alkohol und Chloroform.

3.14 mg Sbst.: 0.268 ccm N<sub>2</sub> (23°, 761 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 9.72. Gef. N 9.67.

Der Isoamylester läßt sich auf dem gleichen Weg gewinnen. Schmp. 99°.

2.67 mg Sbst.: 0.218 ccm N<sub>2</sub> (23°, 761 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 9.27. Gef. N 9.26.

Phenylester (S). 1) Aus Phenol und Antipyrinsäure-chlorid in Pyridin. Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 198°. Ausb. 80%.

2) 2.32 g Antipyrinsäure werden mit 1.42 g Phosphorpentoxyd und 0.94 g Phenol gut verrieben und im Ölbad 3 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen nimmt man die feste Masse mit Wasser auf, filtriert den unlöslichen Rückstand ab und krystallisiert ihn aus Benzol oder verd. Alkohol um. Schmp. 198°. Ausb. 62%.

5.98 mg Sbst.: 0.485 ccm N<sub>2</sub> (24°, 761 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 9.09. Gef. N 9.15.

Benzylester: Aus Natriumantipyrinat und Benzylchlorid in alkohol. Suspension. Umkrystallisiert aus Chloroform unter Zusatz einer geringen Menge Petroläther. Schmp. 126°.

3.13 mg Sbst.: 0.245 ccm N<sub>2</sub> (23°, 759 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8.70. Gef. N 8.83.

[*o*-Oxy-chinoly]-ester (H): Aus *o*-Oxy-chinolin und Antipyrinsäure-chlorid in Chloroform. Niederschlag mit Wasser wiederholt ausgekocht und aus Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 217°. Ausb. 60%. Löslich in konz. Säuren und heißer Lauge; schwer löslich in verd. Lauge, Wasser und kaltem Alkohol.

3.76 mg Sbst.: 0.379 ccm N<sub>2</sub> (20°, 754 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 11.70. Gef. N 11.65.

α-Naphthyl-ester (H): Aus α-Naphthol und Säurechlorid in Pyridin. Rückstand nach dem Erstarren in Alkohol-Äther (1:1) gelöst, abgekühlt. Aus Aceton-Alkohol Nadeln vom Schmp. 175°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln. Ausb. 80%.

3.42 mg Sbst.: 0.233 ccm N<sub>2</sub> (20°, 758 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 7.82. Gef. N 7.91.

β-Naphthyl-ester (H): In gleicher Weise gewonnen. Aus Benzol mit Äther gefällt. Nadeln vom Schmp. 186°. Ausb. 65%. Schwer löslich in Wasser und Äther; löslich in heißem Benzol, Alkohol und Aceton.

4.20 mg Sbst.: 0.286 ccm N<sub>2</sub> (21°, 759 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 7.82. Gef. N 7.90.

#### Antipyrinsäure-[β-chlor-äthyl]-ester.

1) 2.5 g Antipyrinsäure-chlorid werden in 5 ccm Äthylen-chlorhydrin unter Erwärmung gelöst. Aus der eingeeengten Reaktionsflüssigkeit fällt man den Ester mit verd. Ammoniak aus und krystallisiert aus Aceton

oder Essigester um. Schmp. 144°. Löslich in verd. Salzsäure und Alkohol; schwer löslich in Aceton und Essigester.

2) 2.5 g Antipyrinsäure-chlorid gibt man nach und nach unter Schütteln zu einer Mischung von 1 g Äthylen-chlorhydrin und 1 g Pyridin, fällt das Reaktionsprodukt mit Wasser und krystallisiert aus Essigester um. Schmp. 144°.

5.45 mg Sbst.: 0.433 ccm  $N_2$  (17.5°, 762 mm). — 78.5 mg Sbst.: 39.4 mg AgCl.

$C_{14}H_{15}O_3N_2Cl$ . Ber. N 9.51, Cl 12.05. Gef. N 9.15, Cl 12.42.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -cyan-äthyl]-ester (S).

Die wäßr. Lösung von 2 g Kaliumcyanid gibt man zu einer alkohol. Lösung von 2.5 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester und erhitzt 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad trocknet man den Rückstand und nimmt mit Chloroform auf. Der nach mehrstündigem Stehenlassen auskrystallisierende Ester kann durch Umfällen mittels Äthers aus Alkohol rein erhalten werden. Schmp. 230° (Zers.). Ausb. 65%. Löslich in Alkohol, Chloroform und Wasser; schwer löslich in Äther, Benzol und Aceton.

1.16 mg Sbst.: 0.155 ccm  $N_2$  (23°, 750 mm).

$C_{15}H_{15}O_3N_3$ . Ber. N 14.74. Gef. N 14.56.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -amino-äthyl]-ester (S).

Die Mischung von 2.5 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester und 2 ccm konz. Ammoniak-Lösung wird 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten dampft man die Lösung ein und behandelt den Rückstand mit Chloroform, wobei sich der neue Stoff mit dem gebildeten Ammoniumchlorid krystallinisch ausscheidet. Durch mehrmaliges Lösen in absolutem Alkohol und Wiederausfällen mit Äther gelingt die vollständige Trennung von anorganischen Bestandteilen. Das Amid schmilzt bei über 260° unter Zersetzung. Löslich in Alkohol und Wasser; schwer löslich in Benzol, Äther, Petroläther, Aceton und Chloroform. Ausb. 72%.

3.82 mg Sbst.: 0.505 ccm  $N_2$  (24°, 765 mm).

$C_{14}H_{17}O_3N_3$ . Ber. N 15.27. Gef. N 15.18.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -methylamino-äthyl]-ester.

2.94 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester und 5 ccm einer 15-proz. Methylamin-Lösung werden 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die auf dem Wasserbad eingedampfte Lösung erstarrt nach dem Erkalten zu einer festen Masse, die nach längerem Stehenlassen unter Zusatz von Tierkohle aus verd. Alkohol umkrystallisiert wird. Schmp. 208°. Ausb. 78%. Löslich in Benzol, Chloroform, Alkohol und Aceton.

4.20 mg Sbst.: 0.545 ccm  $N_2$  (24°, 765 mm).

$C_{15}H_{19}O_3N_3$ . Ber. N 14.53. Gef. N 14.71.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-ester (S).

Man erhitzt 0.9 g Dimethylamin und 2.95 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester 6 Stdn. im Bombenrohr auf 80°. Die gelbe Reaktions-

flüssigkeit wird eingedampft, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und das Reaktionsprodukt mit Äther ausgefällt. Man wäscht gut mit Wasser und krystallisiert aus Alkohol um. Schmp.  $202^{\circ}$  (Zers.). Ausb. 78%. Löslich in Chloroform, Alkohol, Aceton; schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol und Petroläther.

2.60 mg Subst.: 0.32 ccm  $N_2$  ( $23^{\circ}$ , 748 mm).

$C_{16}H_{21}O_3N_3$ . Ber. N 13.86. Gef. N 13.95.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -diäthylamino-äthyl]-ester (S).

1.5 g Diäthylamin, in 3 ccm Chloroform gelöst, mit 1.5 ccm Pyridin und 2.95 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die nach dem Erkalten krystallinisch ausgeschiedene Verbindung wurde aus einem Benzol-Chloroform-Gemisch umkrystallisiert. Schmp.  $135^{\circ}$ . Ausb. 65%. Löslich in Chloroform und Alkohol; schwer löslich in Äther, Petroläther und Benzol.

3.49 mg Subst.: 0.385 ccm  $N_2$  ( $20^{\circ}$ , 754 mm).

$C_{18}H_{25}O_3N_3$ . Ber. N 12.69. Gef. N 12.50.

#### Anti-pyrinsäure- $[\beta$ -anilino-äthyl]-ester (S).

Aus 2.94 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester und überschüssigem Anilin bei 3-stdg. Erhitzen am Steigrohr. Weiße Nadeln aus 50-proz. Alkohol. Schmp.  $242^{\circ}$  unter Zersetzung. Ausb. 72%. Löslich in Chloroform, Alkohol, Benzol, Aceton; schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

1.92 mg Subst.: 0.205 ccm  $N_2$  ( $24^{\circ}$ , 703 mm).

$C_{20}H_{21}O_3N_3$ . Ber. N 11.97. Gef. N 12.07.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -diphenylamino-äthyl]-ester (S).

Aus 1.69 g Diphenylamin und 2.5 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester in Chloroform-Pyridin bei 3-stdg. Erhitzen am Rückflußkühler. Würfelförmige Krystalle aus Benzol-Chloroform-Gemisch. Schmp.  $134^{\circ}$ . Ausb. 58%. Löslich in Chloroform, Alkohol und heißem Wasser; schwer löslich in Äther, Petroläther, Benzol und kaltem Wasser.

2.65 mg Subst.: 0.235 ccm  $N_2$  ( $22^{\circ}$ , 750 mm).

$C_{26}H_{25}O_3N_3$ . Ber. N 9.84. Gef. N 9.92.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -(4-äthoxy-anilino)-äthyl]-ester (S).

Aus 2.94 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester und 2.72 g frisch dest. *p*-Phenetidin bei 3-stdg. Erhitzen am Steigrohr. Weiße Nadeln aus verd. Alkohol. Schmp.  $186^{\circ}$ . Ausb. 80%. Löslich in Chloroform, Benzol, Aceton und Alkohol; schwer löslich in Äther, Petroläther und Wasser.

3.64 mg Subst.: 0.35 ccm  $N_2$  ( $24^{\circ}$ , 763 mm).

$C_{22}H_{25}O_4N_3$ . Ber. N 10.63. Gef. N 10.87.

#### Antipyrinsäure- $[\beta$ -(4-carbäthoxy-anilino)-äthyl]-ester (S).

Aus 3.3 g Anästhesin und 3 g Antipyrinsäure- $[\beta$ -chlor-äthyl]-ester in 6 ccm Pyridin beim 6-stdg. Erhitzen am Rückflußkühler. Krystalle

aus verd. Alkohol. Schmp. 175°. Ausb. 70%. Löslich in Chloroform, Alkohol und Benzol; schwer löslich in Wasser und Äther.

2.20 mg Sbst.: 0.195 ccm N<sub>2</sub> (24°, 767 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 9.93. Gef. N 10.08.

#### [β-Antipyroyloxy-äthyl]-harnstoff (S).

0.6 g Harnstoff und 2.94 g Antipyrinsäure-[β-chlor-äthyl]-ester mit 10 ccm absolutem Benzol angerührt, 1 ccm Pyridin zugesetzt. Nach dem Erkalten scheidet sich der Harnstoff in dicken Nadeln aus, die mit Chloroform gewaschen und aus Aceton umkrystallisiert werden. Schmp. 130°. Ausb. 65%. Löslich in heißem Aceton, Alkohol, Wasser; schwer löslich in Chloroform, Äther und Benzol.

4.25 mg Sbst.: 0.69 ccm N<sub>2</sub> (23°, 754 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 17.61. Gef. N 17.78.

#### [β-Antipyroyloxy-äthyl]-urethan (S).

Die Lösung von 0.89 g Urethan in absolutem Benzol wird mit 0.5 ccm Pyridin und 2 g Antipyrinsäure-[β-chlor-äthyl]-ester versetzt. Nach mehrstündigem Kochen unter Rückfluß dampft man ein, um überschüssiges Pyridin zu vertreiben. Das nach dem Erkalten erstarrte Reaktionsprodukt wird zerkleinert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich aus einem Benzol-Äther-Gemisch umkrystallisiert. Schmp. 138°. Ausb. 75%. Löslich in Benzol, Aceton, Alkohol und Chloroform; schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

2.18 mg Sbst.: 0.24 ccm N<sub>2</sub> (19°, 750 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 12.10. Gef. N 12.44.

#### Antipyrinsäure-[o-carbomethoxy-phenyl]-ester (H).

Zu einer Lösung von 3.4 g Salicylsäure-methylester in 20 ccm Pyridin setzt man unter kräftigem Umschütteln 2.5 g Antipyrinsäure-chlorid anteilweise zu. Nach 3-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wird das Pyridin abgedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Äther wieder ausgefällt. Das erhaltene gelbe Krystallmehl wird unter Kohlezusatz mehrmals aus Benzol umkrystallisiert. Schmp. 138°. Löslich in Alkohol und siedendem Wasser; schwer löslich in kaltem Wasser und Äther.

4.26 mg Sbst.: 0.285 ccm N<sub>2</sub> (24°, 759 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 7.65. Gef. N 7.68.

#### Antipyrinsäure-[o-carbophenoxy-phenyl]-ester.

2.1 g Salol in 5 ccm Pyridin nach und nach unter Schütteln mit 2.5 g Antipyrinsäure-chlorid versetzt, auf dem Wasserbad kurz erwärmt. Das abgesaugte, feste Reaktionsprodukt mit viel Wasser gewaschen. Aus 50-proz. Alkohol Nadeln oder Drusen vom Schmp. 179°. Ausb. 75%.

5.94 mg Sbst.: 0.347 ccm N<sub>2</sub> (21°, 761 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 6.77. Gef. N 6.65.

**Antipyrynsäure-[*o*-methoxy-phenyl]-ester.**

Wie vorstehend aus 1.24 g Guajacol, 5–10 ccm Pyridin und 2.5 g Antipyrynsäure-chlorid bei kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad. Speerförmige Krystalle aus Alkohol. Schmp. 163–165°.

38.70 mg Sbst.: 96.10 mg CO<sub>2</sub>, 19.10 mg H<sub>2</sub>O. — 3.06 mg Sbst.: 0.221 ccm N<sub>2</sub> (21°, 759 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 67.45, H 5.33, N 8.28.  
Gef. „ 67.72, „ 5.52, „ 8.22.

**Chinin-ester**

3.3 g wasserfreies Chinin in 15 ccm Pyridin versetzt man unter Umschütteln allmählich mit 1.25 g Antipyrynsäure-chlorid, erwärmt 6 Stdn. auf dem Wasserbad und fällt das Reaktionsprodukt mit Eiswasser als weißes, amorphes Pulver aus. Letzteres wird mit Wasser aufgeköcht und nach dem Absaugen über Phosphorpentoxyd getrocknet. Schmp. 265°. Ausb. 90%. Unlöslich in Wasser, Säuren und allen organischen Lösungsmitteln. Fast geschmacklos.

3.59 mg Sbst.: 0.328 ccm N<sub>2</sub> (20°, 749 mm).

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 10.41. Gef. N 10.49.

**[*O*-Antipyroyl-lactyl]-*p*-phenetidin.**

Eine Lösung von 6.2 g Lactophenin in 10–15 ccm Pyridin versetzt man nach und nach unter Rühren mit 7.5 g Antipyroyl-chlorid, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und versetzt nach dem Erkalten mit Wasser. Nach längerem Stehenlassen unter zeitweiligem Reiben mit dem Glasstab erstarrt das Reaktionsprodukt. Nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol Nadelchen vom Schmp. 160°. Ausb. 90%. Schwer löslich in heißem Wasser.

45.50 mg Sbst.: 108.40 mg CO<sub>2</sub>, 24.3 mg H<sub>2</sub>O. — 3.03 mg Sbst.: 0.264 ccm N<sub>2</sub> (22°, 759 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 65.26, H 5.67, N 9.92.  
Gef. „ 64.99, „ 5.98, „ 9.88.

**4-[*O*-Antipyroyl-oxyacetyl]-antipyrin.**

2.65 g 4-Chloracetyl-antipyrin und 2.54 g Natriumantipyrinat werden in alkohol. Suspension am Rückflußkühler auf dem Wasserbad 1–2 Tage erhitzt. Man filtriert heiß vom ausgeschiedenen Kochsalz und dampft den Alkohol ab. Der Rückstand aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 256°.

34.60 mg Sbst.: 82.60 mg CO<sub>2</sub>, 16.80 mg H<sub>2</sub>O. — 5.28 mg Sbst.: 0.555 ccm N<sub>2</sub> (20°, 758 mm).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 65.22, H 5.22, N 12.17.  
Gef. „ 65.10, „ 5.43, „ 11.97.

**Antipyrynsäure-amid.**

1) Man versetzt 1 g Antipyroyl-chlorid mit 3–4 ccm konz. Ammoniak-Lösung. Die sofort einsetzende Reaktion ist nach einigen Stunden beendet. Man wäscht das Reaktionsprodukt mit verd. Ammoniak-

Lösung und Wasser und krystallisiert aus Alkohol um. Stäbchen vom Schmp. 242—243°.

2) Eine Mischung von 1 Tl. Antipyrin, 1 Tl. Aluminiumchlorid (wasserfrei) und 5 Tln. Schwefelkohlenstoff wird am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt, während man Carbamidsäure-chlorid, das man durch Überleiten von Chlorwasserstoff über erhitzte Cyanursäure darstellt, einleitet. Nach kurzem Erhitzen destilliert man den Schwefelkohlenstoff ab und versetzt vorsichtig mit Eiswasser. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform ausgeschüttelt und nach Verdampfen des Lösungsmittels aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 242—243°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem nach 1) gewonnenen Amid zeigt keine Erniedrigung. Aush. gering.

33.40 mg Sbst.: 76.50 mg CO<sub>2</sub>, 17.60 mg H<sub>2</sub>O. — 5.09 mg Sbst.: 0.798 ccm N<sub>2</sub> (22°, 759 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 62.35, H 5.63, N 18.18.

Gef. „ 62.47, „ 5.90, „ 17.75.

#### Antipyrinsäure-nitril<sup>19)</sup>.

1) Man verreibt 2 g Antipyroyl-amid innig mit 5 g Phosphorpentoxyd und erhitzt in einem mit CaCl<sub>2</sub>-Rohr versehenen Kölbchen im Ölbad etwa 20 Stdn. auf 160—170°. Nach dem Erkalten gibt man Eiswasser hinzu und schüttelt mindestens 3-mal mit Chloroform aus. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, wobei eine gelbe, krystalline Masse zurückbleibt, die sich aus Alkohol unter Kohlezusatz umkrystallisieren läßt. Schneeweißes Krystallpulver, bei 224° scharf schmelzend.

2) Man gibt 40 g getrocknetes und fein gepulvertes Antipyrin zu 750 ccm 2-mal destilliertem Schwefelkohlenstoff, wobei nur ein Teil in Lösung geht. Hierzu fügt man etwa 50 g unmittelbar vor Versuchsbeginn aus KCN und Brom hergestelltes Bromcyan, das zur völligen Trocknung mit viel Calciumchlorid vermischt und ein zweites Mal destilliert worden ist, wobei es in langen, schneeweißen Nadeln anfällt. Bei Zugabe des Bromcyans, unter kräftigem Umschütteln, löst sich das restliche Antipyrin auf. Dieser Lösung setzt man nun unter dauerndem Schwenken 80 g fein gepulvertes, wasserfreies Aluminiumchlorid anteilweise zu und erhitzt 4—5 Stdn. am Rückflußkühler, wobei eine lebhafte Halogenwasserstoff-Entwicklung stattfindet. Schließlich liegt eine hellgelbe Lösung vor; am Boden befindet sich eine olivgrüne, glasige Masse. Der Schwefelkohlenstoff wird weitgehend abdestilliert und der Rückstand unter gleichzeitiger Außenkühlung mit Eis durch Eiswasser zersetzt. Man schüttelt dann 5-mal mit viel Chloroform aus, wäscht die vereinigten Chloroform-Auszüge mit Wasser, trocknet über geglühtem Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Zu dem aus schmierigen Krystallen bestehenden gelben Rückstand gibt man 50 ccm Benzol, saugt die nunmehr reinen Krystalle ab und wäscht mit Benzol und Petroläther. Man erhält 22.7 g = 50% d. Th. ziemlich reines Nitril. Schmp. 224°. Löslich in heißem Alkohol, heißem Wasser, heißer verd. und kalter konz. Salzsäure, Chloroform und Aceton; unlöslich in Benzol, Äther und Petroläther.

<sup>19)</sup> Nach Versuchen von H. J. Bückmann.

5.075 mg Sbst.: 12.495 mg CO<sub>2</sub>, 2.310 mg H<sub>2</sub>O. — 6.79 mg Sbst.: 1.148 ccm N<sub>2</sub> (19.6°, 760 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>3</sub>. Ber. C 67.57, H 5.20, N 19.71.

Gef. „ 67.15, „ 5.09, „ 19.72.

Das Antipyrinsäure-nitril zeigt keine Nitroso- und nur eine sehr schwache Eisenchlorid-Reaktion. Der basische Charakter der Verbindung ist nur ganz schwach ausgeprägt.

Nach Fertigstellung der vorliegenden Arbeit ist das Antipyrinsäure-nitril von G. Losco<sup>20)</sup> durch thermische Zersetzung des 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5)-aldoxims-(4) und Methylierung des neben anderen Produkten entstehenden 1-Phenyl-3-methyl-4-cyan-pyrazolons-(5) erhalten worden. Der von Losco beschriebene Stoff stimmt in allen Eigenschaften mit dem von uns gewonnenen Antipyrinsäure-nitril überein.

#### Verseifung des Antipyrinsäure-nitrils<sup>19)</sup>.

1 g Antipyrinsäure-nitril läßt man 10 Tage, gelöst in 25 ccm 70-proz. Schwefelsäure, stehen, verdünnt dann mit Wasser und neutralisiert. Hierbei krystallisieren Nadelchen aus, die unter Zusatz von Tierkohle aus Alkohol rein erhalten werden. Sie stellen das in guter Ausbeute anfallende Antipyrinsäure-amid dar, das in ähnlicher Weise von Losco<sup>20)</sup> erhalten worden ist. Schmp. 243°.

6.87 mg Sbst.: 1.102 ccm N<sub>2</sub> (22.5°, 754 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 18.18. Gef. N 18.38.

#### Antipyrinsäure-anilid.

Aus Antipyroyl-chlorid und überschüssigem Anilin bei Zimmer-temperatur. Das durch Äther-Zugabe zur Krystallisation gebrachte Anilid wird aus Alkohol umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 250°. Schwer löslich in heißem Wasser, kaltem Alkohol und Äther.

4.10 mg Sbst.: 0.490 ccm N<sub>2</sub> (21°, 765 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 13.68. Gef. N 13.97.

#### Antipyrinsäure-monomethylamid.

Aus 2.5 g Antipyrinsäure-chlorid und 10 ccm 15-proz. Methylamin-Lösung bei Raumtemperatur im Verlauf einiger Stunden. Umkrystallisieren aus Alkohol. Schmp. 207°.

3.76 mg Sbst.: 0.561 ccm N<sub>2</sub> (21°, 755 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 17.14. Gef. N 16.90.

#### Antipyrinsäure-dimethylamid (H).

Durch Eintragen von 1.3 g Antipyroyl-chlorid in die Lösung von 1.0 g Dimethylamin-chlorhydrat in mit Kaliumhydroxyd gesättigtem absoluten Alkohol unter Eiskühlung und nachfolgendes mehrstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad. Das mit Wasser verdünnte Filtrat wird mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroform-Rückstand durch Äther-

<sup>20)</sup> Gazz. chim. Ital. **69**, 639 [1939].



zugabe und mehrtägiges Stehenlassen im Eisschrank zur Krystallisation gebracht. Prismen, Schmp. 211°. Ausb. 70%. Leicht löslich in Wasser.

2.77 mg SbSt.: 0.394 ccm N<sub>2</sub> (20°, 743 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 16.21. Gef. N 16.31.

#### Antipyrinsäure-diäthylamid.

Zu 1 Mol. Antipyrinsäure-chlorid gibt man unter Kühlung 2 Mol. Diäthylamin, läßt einige Stunden stehen und macht nach Zugabe von Wasser mit Soda alkalisch. Die erhaltene Lösung wird zur Trockne eingedampft und das Reaktionsprodukt aus dem verbliebenen Salzgemisch mit absolutem Methanol herausgelöst. Das beim Abdunsten des Methanols zurückgebliebene Öl krystallisiert beim Reiben. Umkrystallisieren aus Chloroform unter Zugabe von Äther. Schmp. 107°.

3.40 mg SbSt.: 0.450 ccm N<sub>2</sub> (24°, 758 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 14.63. Gef. N 14.87.

#### Antipyrinsäure-benzylamid.

Aus 0.8 g Antipyrinyl-chlorid und 1 g Benzylamin bei Zimmertemperatur. Nadeln aus verd. Alkohol. Schmp. 141°. Löslich in Alkohol; schwer löslich in Wasser und Äther.

3.21 mg SbSt.: 0.368 ccm N<sub>2</sub> (26°, 762 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 13.03. Gef. N 13.01.

#### Antipyrinsäure-*p*-phenetidid.

Darstellung in analoger Weise wie das Benzylamid. Nadeln aus Alkohol. Schmp. 186°.

3.64 mg SbSt.: 0.393 ccm N<sub>2</sub> (23°, 758 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 11.96. Gef. N 12.17.

#### *N*-Acetyl-*N'*-antipyrinyl-*p*-phenylendiamin (S).

Darstellung durch Umsetzung von 2.5 g Antipyrinyl-chlorid und 1.5 g *p*-Amino-acetanilid in Pyridin bei gelindem Erwärmen. Umkrystallisieren aus Alkohol unter Kohlezusatz. Rosettenartige, weiße Krystalle. Schmp. 260° (Zers.). Ausb. 78%. Löslich in Alkohol, Aceton und Chloroform; schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol, Petroläther.

3.38 mg SbSt.: 0.45 ccm N<sub>2</sub> (22°, 765 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 15.38. Gef. N 15.20.

#### Antipyrinsäure-diphenylamid.

Aus 1 g Antipyrinyl-chlorid und 1.4 g Diphenylamin in äther. Lösung bei Zimmertemperatur. Nach Verdunsten des Äthers wird das verbliebene Reaktionsprodukt von überschüssigem Diphenylamin durch Waschen mit Alkohol befreit. Krystalle aus verd. Alkohol. Schmp. 208°.

4.41 mg SbSt.: 0.427 ccm N<sub>2</sub> (22°, 761 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 10.96. Gef. N 10.93.

PAGE MISSING FROM 1231-1246