

Beim Trocknen der rohen Mannich-Base destillierten etwa 2 ccm Methylen-di-piperidin über.

3. Wie P 2., aber bei $75 \pm 5^\circ$. Beim isolierten Roh-Antipyrin konnte durch Auf trennung wie bei F 1. bewiesen werden, daß die titrierte Base aus VI bestand. Beim Trocknen der rohen Mannich-Base destillierten etwa 2 ccm Methylen-di-piperidin über.

4. Wie P 2., aber zusätzlich 12.5 ccm (0.025 Mol) 2nNaOH. In dem Reaktionsgemisch schieden sich Öltröpfchen (wahrscheinlich III) ab. Etwa 2 ccm III destillierten über.

5. Wie P 4., aber 1 Stde. bei $75 \pm 5^\circ$. Unter Abscheidung von Öltröpfchen trat Gelbfärbung ein. Etwa 2 ccm III wurden abdestilliert.

6. Wie P 2., aber zusätzlich 14.75 ccm (0.0295 Mol) 2.0 n HCl. Etwa 2 ccm III wurden abdestilliert.

7. Wie P 6., aber 1 Stde. bei $75 \pm 5^\circ$. Dabei trat Geruch nach SO_2 auf. Etwa 1 ccm III wurde abdestilliert.

14. Heinrich Hellmann und Otto Schumacher: Über den Mechanismus der Kondensationsreaktionen von Dialkylaminomethyl-antipyrin und dessen Jodmethylat¹⁾

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 18. Oktober 1955)

Das Jodmethylat des *N*-Dimethylaminomethyl-antipyrins besitzt die Fähigkeit zur *C*-Alkylierung. Bei Umsetzung mit den Natriumsalzen der Blausäure, des Formamino-malonesters und des Nitromalonesters überträgt es seine Antipyrylmethyl-Gruppe auf diese nucleophilen Reaktionspartner. Dagegen wirken die tertiären Mannich-Basen selbst nicht direkt *C*-alkylierend. Bei der Kondensation von Dimethylaminomethyl-antipyrin mit Formamino-malonester bildet sich primär aus den Komponenten das Antipyrylmethyl-trimethylammoniumsalz des Formamino-malonsäure-halbesters, dessen quartäres Ammoniumion erst als alkylierendes Agens fungiert.

Gewisse tertiäre Amine und quartäre Ammoniumsalze haben sich in neuerer Zeit vielfach als Alkylierungsmittel H-acider Verbindungen bewährt²⁾. Die Mechanismen dieser Alkylierungsreaktionen sind weitgehend aufgeklärt worden, so daß die Erfolgschancen der Reaktionen mit großer Sicherheit an Hand der Konstitution der betreffenden Amine und Ammoniumsalze abgeschätzt werden können. Die Voraussetzungen für das Gelingen solcher Alkylierungen und die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten sind in der X. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ in gedrängter Form dargestellt worden.

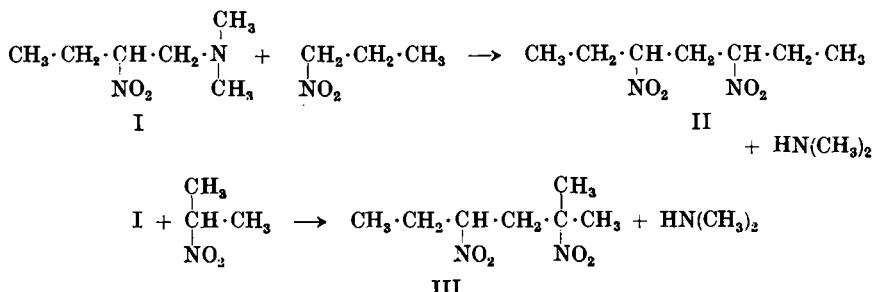
Bei den bisher mit tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen durchgeföhrten Kondensationen handelt es sich vorzugsweise um Alkylierungen C-H-acider Verbindungen, darunter auch aliphatischer Nitroverbindungen. So haben B. Reichert und H. Posemann³⁾ Nitromethan mit tertiären Mannich-Basen von Aceton, Cyclohexanon, Acetophenon und substituierten Acetophenonen in siedendem Methanol in Gegenwart

¹⁾ XI. Mitteil. der Reihe „Synthesen mit tertiären Mannich-Basen“; X. Mitteil.: H. Hellmann u. E. Folz, Chem. Ber. 88, 1944 [1955].

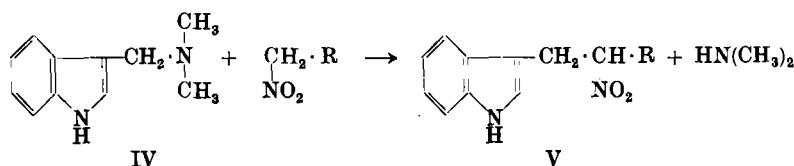
²⁾ Zusammenfassende Darstellungen: H. Hellmann, Angew. Chem. 65, 473 [1953]; J. H. Brewster u. E. L. Eliel, Org. Reactions 7, 99 [1953].

³⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 275, 67 [1937].

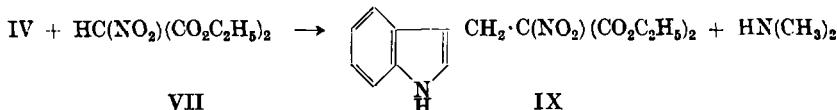
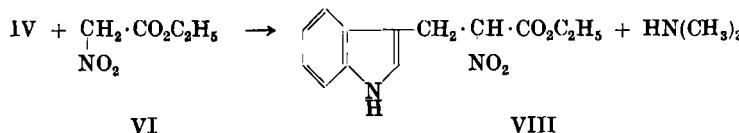
von Natriummethylat zu 1,4-Nitroketonen umgesetzt. R. H. Snyder und W. E. Hammill⁴⁾ erhielten durch Kondensation von 1-Nitro-propan und 2-Nitro-propan mit 1-Dimethylamino-2-nitro-butān (I) (einer tertiären Mannich-Base des 1-Nitro-propan) 3,5-Dinitro-heptan (II) bzw. 2-Methyl-2,4-dinitro-hexan (III); die Reaktionen, welche an Hand der Dimethylamin-Entwicklung verfolgt wurden, benötigten bei einer Versuchstemperatur von 110–120° eine Dauer von 8–9 Stunden:



H. R. Snyder und L. Katz⁵⁾ konnten verschiedene Nitroalkane (Nitromethan, Nitroäthan, 1- und 2-Nitro-propan) in Gegenwart von Natronlauge durch 6–8stdg. Kochen mit Gramin (IV) in überschüssigem Nitroalkan zu den entsprechenden Skatyl-nitroalkanen (V) umsetzen, wobei Nitromethan und Nitroäthan die Diskatyl-derivate lieferten.



Schließlich vermochten D. A. Lytle und D. I. Weisblat⁶⁾ Nitroessigester (VI) und Nitromalonester (VII) mit Hilfe von Gramin zu skatylieren, wobei sie Produkte (VIII bzw. IX) erhielten, welche nach Hydrierung und Totalhydrolyse DL-Tryptophan ergaben:

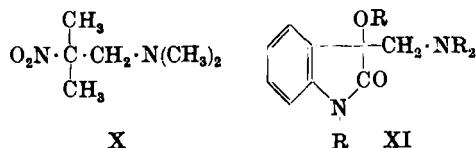


Beide Nitroester wurden durch 3–5 stdg. Erhitzen mit Gramin in Xylool bzw. Toluol ohne Zusatz von Alkali umgesetzt; Gegenwart von Natronlauge bewirkt Diskatylierung des Nitroessigesters. Es wird erwähnt, daß eine nachweisbare Entwicklung von Dimethylamin bei diesen mit mehr als 90-proz. Ausbeute verlaufenden Alkylierungen erst nach 1 stdg. Erhitzen auf 90–95° einsetzt.

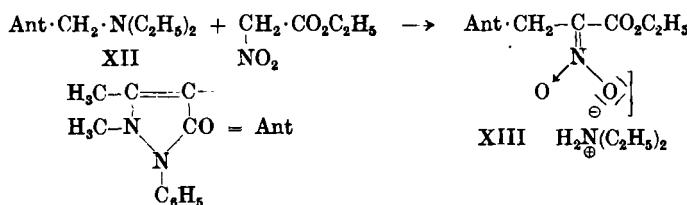
⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 5082 [1950]. ⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **69**, 3140 [1947].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **69**, 2118 [1947]; **71**, 3079 [1949].

Die angeführten Umsetzungen verlaufen durchweg mit guten Ausbeuten. Der glatte Verlauf der Reaktionen war zu erwarten, da alle hier verwendeten tertiären Mannich-Basen sekundäres Amin unter Ausbildung eines additionsfähigen ungesättigten Systems abspalten können und somit die Bedingungen für den Eliminierungs-Additions-Mechanismus erfüllen, nach welchem erfahrungsgemäß Alkylierungen mit tertiären Aminen vorstatten gehen. Im Lichte der aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten erscheint es heute nicht mehr verwunderlich, daß die Versuche zur direkten Alkylierung von 1- und 2-Nitro-propan mit *N*-[2-Nitro-isobutyl]-dimethylamin (X)⁴), einer Mannich-Base des 2-Nitro-propans, und von Nitroessigester mit tertiären Mannich-Basen des Dioxindols (XI)⁷) zu keinem Erfolg geführt haben, denn diesen tertiären Aminen ist der Eliminierungs-Additions-Mechanismus versperrt.



In diesem Zusammenhang ist eine Mitteilung von A. Dornow und H. Thies⁸⁾ (D. u. T.) von Interesse, nach welcher tertiäre Mannich-Basen des Antipyrins (XII) mit Nitroessigester bei Zimmertemperatur glatt kondensieren, so daß die Dialkylammoniumsalze der Kondensationsprodukte (XIII) nach eintägigem Stehenlassen der Komponenten in Äther-Alkohol in praktisch quantitativer Ausbeute als farblose Kristallivate isoliert werden können.



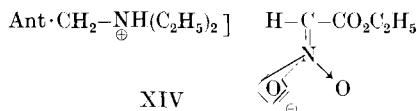
Die Dialkylaminomethyl-Derivate des Antipyrins (XII) können ebenso wenig wie die Mannich-Basen des 2-Nitro-propans (X) und des Dioxindols (XI) sekundäres Amin unter Bildung einer ungesättigten Verbindung abspalten. Eine Alkylierungsreaktion nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus kommt also auch für sie nicht in Frage. Es ist daher auffällig, daß sie unter so milden Bedingungen glatt kondensieren sollen, während andererseits die eingangs aufgeföhrten, als gute Alkylierungsmittel bekannten tertiären Amine vom Keto-Mannich-Basen-Typ für gleichartige Alkylierungen zum Teil stundenlange Siedehitze von Toluol und Xylol benötigen. Nach D. u. T. kann „zur Erklärung dieser Reaktion tertiärer Mannich-Basen mit Nitroessigester zunächst eine Salzbildung zwischen beiden Komponenten angenommen wer-

⁷⁾ H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

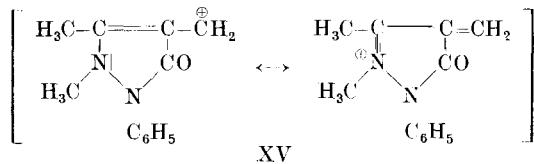
⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 581, 219 [1953].

den. In einem derartigen Ammoniumsalz sind die Bindungen der einzelnen Liganden an das N-Atom gelockert. Damit besteht die Möglichkeit, daß außer dem Wasserstoff auch der kompliziertere Rest der Mannich-Base – die Methylgruppen haben erfahrungsgemäß die größte Haftfestigkeit – als Kation abdissoziieren kann und mit dem Anion zum substituierten Nitro-carbonsäureester zusammentritt“.

Zweifellos bildet sich beim Zusammengeben von Diäthylaminomethyl-antipyrin und Nitroessigester zunächst das tertiäre Ammoniumsalz (XIV):



Daß dessen tertiäres Ammonium-Ion jedoch ein so aktives Antipyrylmethylierungsmittel sein könne, steht nicht im Einklang mit den bisherigen Erfahrungen über die Alkylierungsfähigkeit von Ammonium-Ionen. Es ist bekannt, daß Ammonium-Ionen gut alkylieren, wenn sie quartär sind und die Abspaltung der zu übertragenden Alkylgruppen als Carbenium-Ionen durch eine Mesomerie dieser Ionen begünstigt wird. Zwar ist die Resonanzstabilisierung des Antipyrylmethyl-carbenium-Ions (XV) gewährleistet, aber das Ammonium-Ion ist nicht quartär.



Über Alkylierungen mit tertiären Ammonium-Ionen liegen erst wenig Erfahrungen vor. Für die C-Alkylierung mit tertiären Ammoniumsalzen, denen tertiäre Amine zugrunde liegen, welche durch Mannich-Reaktion unter Verwendung von rein aliphatischen sekundären Aminen gewonnen wurden (wie z. B. XIV), gibt es unseres Wissens noch kein Beispiel, wohl aber für solche, deren Amin aus einer Mannich-Reaktion mit sekundären aliphatisch-aromatischen Aminen hervorgegangen ist, wie das *N*-Antipyrylmethyl-*N*-methyl-anilin⁹) und das *N*-Skatyl-*N*-methyl-anilin¹⁰), welche bei Säureeinwirkung unter milden Bedingungen Hofmann-Martius-Umlagerung (Kernalkylierung des Amins) erleiden.

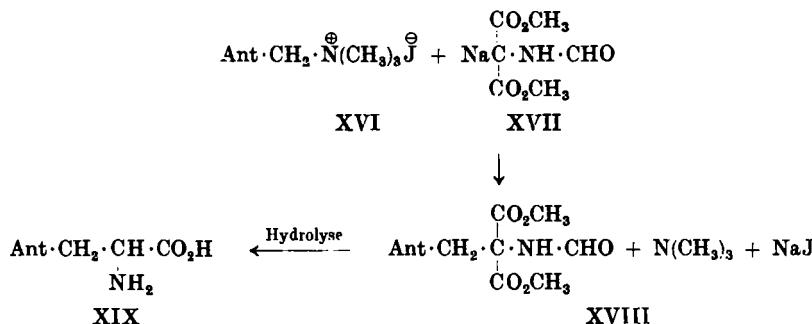
Um Aufschluß darüber zu erhalten, ob Dialkylaminomethyl-antipyrine tatsächlich so leicht kondensieren, haben wir die tertiären Mannich-Basen des Antipyrins und die zugehörigen quartären Salze hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur C-Alkylierung allgemein untersucht und dabei an die zitierten Versuche von D. u. T. angeknüpft.

⁹⁾ K. Bodendorf u. H. Raaf, Liebigs Ann. Chem. **592**, 26 [1955].

¹⁰⁾ J. Thesing u. H. Mayer, Chem. Ber. 87, 1084 [1954].

Zunächst wurde Diäthylaminomethyl-antipyrin (XII) mit Nitroessigester in ätherisch-alkoholischer Lösung nach der Vorschrift von D. u. T. bei Zimmer-temperatur stehengelassen und am folgenden Tage ein farbloses Kristallat isoliert, welches den von den Autoren angegebenen Schmelzpunkt von 84° besitzt. Es zeigte sich, daß man das gleiche Produkt innerhalb weniger Minuten erhalten kann, wenn man eine Lösung der Mannich-Base XII in Äther tropfenweise mit Nitroessigester versetzt. Diese schnelle Bildung des Produkts macht eine Alkylierungsreaktion sehr unwahrscheinlich. Sie spricht vielmehr dafür, daß lediglich eine Salzbildung aus den Komponenten (XIV) erfolgt. Der Beweis dafür war leicht durch Rückgewinnung der Ausgangs-substanzen zu erbringen. Zu diesem Zweck wurde die wäßrige Lösung des Salzes unter starker Kühlung mit Salzsäure versetzt, der Nitroessigester mit Äther extrahiert und nach Verjagen des Äthers als Ammoniumsalz identifiziert. Zum Nachweis der basischen Komponente wurde die salzaure wäßrige Phase mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und die alkalische Lösung (welche keine Spur von Diäthylamin enthielt, wie im Falle des Salzes XIII zu fordern wäre) mit Chloroform extrahiert. Das nach Vertreiben des Chloroforms erhaltene Öl kristallisierte spontan und gab dann mit Diäthylaminomethyl-antipyrin (XII) keine Schmelzpunktsdepression; die Mannich-Base wurde darüber hinaus durch Titration bestimmt und ferner durch ihr Monopikrat charakterisiert. Sowohl das Diäthylaminomethyl-antipyrin als auch der Nitroessigester wurden zu 65–70 % aus dem Salz zurückgewonnen. D. u. T. geben als Beweis für die Konstitution ihres Produktes, in welchem sie das Diäthylammoniumsalz des β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureesters (XIII) vermuteten, lediglich die Werte der C-, H- und N-Analyse ohne weitere Charakterisierung an. Diese Analysenwerte treffen aber ebenfalls für das Salz aus den Ausgangsstoffen (XIV) zu.

Um jeden Zweifel darüber, daß die Reaktionsweise der Mannich-Basen des Antipyrins und ihrer quartären Salze mit den bekannten Gesetzmäßigkeiten im Einklang steht, auszuschließen, wurde das Jodmethylat des Dimethylaminomethyl-antipyrins (XVI) mit den Natriumsalzen des Formamino-malonesters, der Blausäure und des Nitromalonesters zur Reaktion gebracht.

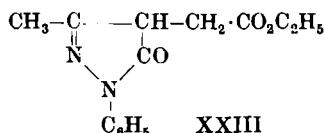
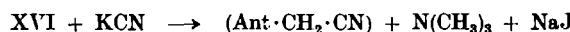


In allen Fällen erfolgte eine glatte C-Alkylierung, d. h. eine Antipyryl-methylierung, die zu erwarten war, da das mesomeriestabilisierte Antipyryl-

methyl-carbenium-Ion (XV) hierbei aus einem quartären Ammonium-Ion hervorgehen und sich mit dem Cyanid- bzw. substituierten Malonester-Anion vereinigen kann.

Die C-Alkylierung des Formamino-malonesters (XVII) führt zum Antipyrylmethyl-formamino-malonester (XVIII). Der wasserfreie Dimethylester schmilzt bei 161–163°, sein Monohydrat bei 96–99°, der Diäthylester bei 143 bis 145°. Die Totalhydrolyse der Ester mit konz. Salzsäure ergibt Antipyrin-alanin (XIX), welches bei der aufsteigenden Papierchromatographie mit wassergesättigtem Phenol durch einen R_F -Wert von 0.9 gekennzeichnet ist. Es konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden, wohl aber sein *N*-Benzoyl-Derivat (Schmp. 228–230°).

An die Umsetzung des Jodmethylats XVI mit Kaliumcyanid in wässriger Lösung zum Antipyrin-acetonitril (XX) schließt sich unmittelbar dessen Verseifung zum Amid (XXI) (Schmp. 147°) an, so daß nur dieses aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden kann.



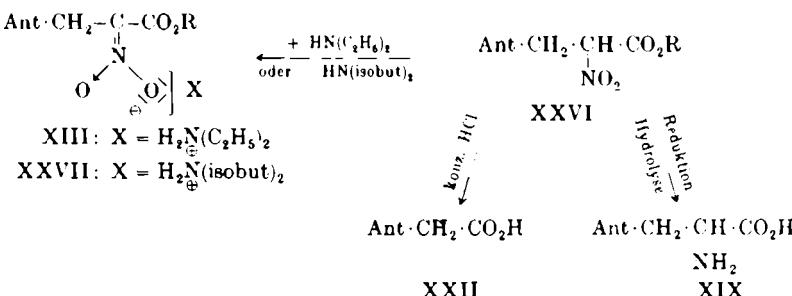
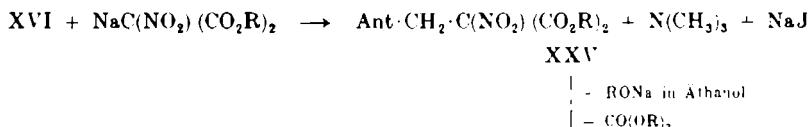
Das Amid wurde durch Erhitzen mit konz. Salzsäure zur Antipyrin-essigsäure (XXII) hydrolysiert, welche bei 186–188° schmilzt. Zur Sicherung ihrer Konstitution wurde diese Säure noch aus dem bereits von Knorr¹¹⁾ beschriebenen 1-Phenyl-3-methyl-4-carbäthoxymethyl-pyrazolon-(5) (XXIII) durch Methylieren und anschließende Verseifung dargestellt. Das Gemisch beider Produkte zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

Aus der Reaktion des Jodmethylats (XVI) mit Natrium-nitromalonester (in verd. Dioxan) konnte kein kristallisiertes Produkt erhalten werden. Zum Beweise für die erfolgte Bildung des Antipyrylmethyl-nitromalonesters (XXV) wurde das ölige Produkt durch Einwirkung von Natriumäthylat in Alkohol zum β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureester (XXVI) decarbäthoxiliert. Der decarbäthoxilierte Ester kristallisierte zwar ebenfalls nicht. Es gelang aber, sein Diäthylammoniumsalz (XIII) und sein Diisobutylammoniumsalz (XXVII) darzustellen, welche beide aus Äther in farblosen Nadeln kristallisierten. Das Diäthylammoniumsalz (XIII) stellt dasjenige Produkt dar, welches D. u. T. in Händen gehabt zu haben glaubten. Beide Salze können leicht wechselseitig ineinander übergeführt werden.

Zur Sicherung seiner Konstitution wurde der β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureester einerseits durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig und Hydro-

¹¹⁾ L. Knorr u. A. Blank, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2051 [1884].

lyse des Reduktionsproduktes in Antipyrin-alanin (XIX) übergeführt, welches durch papierchromatographischen Vergleich mit dem aus Antipyrilmethyl-formamino-malonester (XVIII) gewonnenen Antipyrin-alanin charakterisiert wurde; andererseits wurde der Nitroester (XXVI) durch Erhitzen mit starker

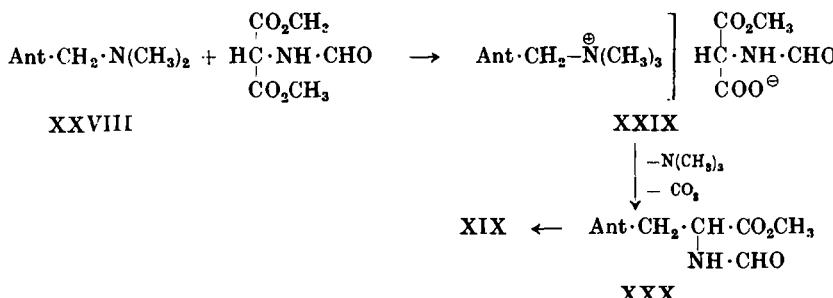


Salzsäure in Antipyrin-essigsäure (XXII) umgewandelt, welche mit den aus Antipyrin-acetamid bzw. aus dem Knorr'schen Pyrazolon-Derivat (XXIII) erhaltenen Produkten keine Schmelzpunktsdepression ergab.

Bei allen genannten C-Alkylierungen mit dem Jodmethylylat des Dimethylaminomethyl-antipyrins (XVI) entweicht Trimethylamin, welches jeweils durch Titration bestimmt sowie als Hydrochlorid und Pikrat charakterisiert wurde.

Schließlich wurde die *tertiäre* Mannich-Base Dimethylaminomethyl-antipyrin (XXVIII) mit Formamino-malonester in wasserfreiem Xylol gekocht. Dabei war eine lebhafte Amin-Entwicklung zu beobachten. Das erhaltene Reaktionsprodukt ging bei saurer Hydrolyse in Antipyrin-alanin (XIX) über. Es findet also in der Tat eine C-Alkylierung statt. Bei der Reaktion wird jedoch nicht Dimethylamin sondern Trimethylamin entwickelt. Das Trimethylamin konnte einwandfrei als Hydrochlorid und Pikrat identifiziert werden. Darüber hinaus wurde CO_2 -Entwicklung festgestellt. Diese Befunde geben Aufschluß über den Reaktionsverlauf: In erster Stufe setzt sich das Dimethylaminomethyl-antipyrin (XXVIII) mit dem Formamino-malonester zum Antipyrilmethyl-trimethylammoniumsalz des Formamino-malonsäurehalbesters (XXIX) um. Damit ist die nicht zur Alkylierung befähigte *tertiäre* Mannich-Base in das *quartäre* Ammonium-Ion übergeführt worden, welches – wie in den obigen Beispielen gezeigt wurde – seine Antipyrilmethyl-Gruppe leicht auf nucleophile Reaktionspartner überträgt. Das *quartäre* Ammonium-Ion reagiert daher mit dem Malonsäurehalbester-Anion im Sinne einer C-Alkylierung, wobei Kohlendioxyd abgespalten wird, so daß als Endprodukt β -Antipyryl- α -formamino-propionsäureester (XXX) resultiert. Die Totalhydrolyse dieses Esters führt zum Antipyrin-alanin (XIX).

Der beschriebene Reaktionsverlauf steht in Analogie zu demjenigen, welcher vom Benzyl-dimethyl-amin und Cyanessigester zum Hydrozimtsäurenitril führt.¹²⁾



Bei der Umsetzung des Dimethylaminomethyl-antipyrins (XXVIII) mit Nitroessigester unter Durchleiten eines Stickstoffstromes in siedendem Alkohol war nach 2 Stdn. mit vorgelegter Pikrinsäure noch kein aliphatisches Amin nachweisbar. Im Reaktionsgemisch konnten zu diesem Zeitpunkt nach Verdampfen des Lösungsmittels noch 66 % der unveränderten Mannich-Base XXVIII durch Fällung als Pikrat nachgewiesen werden. Diese Befunde zeigen deutlich, daß die tertiären Antipyrin-Mannich-Basen keinesfalls so leicht kondensieren, wie von D. u. T. angenommen, obwohl sie im Falle der Umsetzung mit Nitroessigester über ein tertiäres (entspr. XIV) oder noch besser über ein quartäres (in Analogie zu XXIX) Ammonium-Ion reagieren könnten. Daß bei der Reaktion mit Nitroessigester kein definiertes Reaktionsprodukt gefaßt wurde, ist nicht verwunderlich, in Anbetracht der zahlreichen möglichen Antipyrilmethylierungsprodukte (Mono- und Disubstitutionsprodukte sowohl vom Nitroessigester als auch vom Nitromethan, ferner Nitroessigsäure-antipyrilmethylester durch *O*-Alkylierung).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Reaktionsweise der tertiären Mannich-Basen des Antipyrins und ihrer quartären Ammoniumsalze in volliger Übereinstimmung mit den Erfahrungen über die *C*-Alkylierungsreaktionen tertiärer Amine und quartärer Ammoniumsalze steht.

Herrn Prof. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Antipyrilmethyl-diäthylammoniumsalz des Nitroessigesters (XIV): 3.5 g (0.0125 Mol) Diäthylaminomethyl-antipyrin (XII) und 1.7 g (0.0125 Mol) Nitroessigsäure-äthylester wurden in einem Gemisch von 20 ccm absol. Äthanol und 20 ccm absol. Äther gelöst. Nach 24 stdg. Aufbewahren wurde das ausgeschiedene Kristallisat abfiltriert. Das gleiche Produkt wurde erhalten durch Zutropfen von 1 ccm Nitroessigester zu einer Lösung von 2 g Diäthylaminomethyl-antipyrin in 8 ccm absol. Äther; hierbei nimmt die Lösung einen gelben Farbton an, und beim Abkühlen trennt sie sich in zwei Phasen. Die untere Phase kristallisiert beim Anreiben oder Animpfen in

¹²⁾ H. R. Snyder, E. L. Eliel u. R. E. Carnahan, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2958 [1950].

wenigen Minuten durch. Die auf diesen beiden Wegen erhaltenen Produkte wurden aus Alkohol-Äther oder aus reinem Alkohol umkristallisiert. Sie schmelzen beide bei 84–85°, ihr Gemisch gibt keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{20}H_{30}O_5N_4$ (406.5) Ber. C 59.10 H 7.44 O 19.68 N 13.79

Gef. C 59.05 H 7.53 O 19.61 N 13.98

C 58.94 H 7.45 O 19.64 N 13.91

Zerlegung des Salzes XIV in saure und basische Komponente: 1 g des analysenreinen Salzes wurde in 5 ccm Wasser gelöst und nach Abkühlen auf –10° mit 5 ccm ebenfalls auf –10° abgekühlter 2*n* HCl versetzt, worauf sich ein Öl abschied. Die saure Lösung wurde mehrere Male mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen auf das halbe Volumen wurde 1/2 Stde. lang trockenes Ammoniakgas in den Ätherextrakt eingeleitet. Dabei schieden sich 0.242 g vom Ammoniumsalz des Nitroessigesters in Form farbloser Nadelchen ab, welche nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol bei 129–131° schmolzen und mit dem aus reinem Nitroessigester dargestellten Ammoniumsalz keine Schmelzpunktsdepression ergaben. Bei sehr langsamem Erhitzen wurde der von W. Steinkopf¹³⁾ angegebene Schmelzpunkt von 124° beobachtet. Der Nitroessigester wurde aus dem Salz zu 65% zurückgewonnen.

Zur Isolierung der basischen Komponente wurde die salzsäure wäßrige Phase mit 20-proz. Kalilauge stark alkalisch gemacht und die entstehende trübe Lösung mit Chloroform extrahiert. Der mit Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt wurde i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende farblose Öl kristallisierte spontan durch. Das Kristallisat (0.495 g) hatte ohne Umkristallisieren einen Schmp. von 72–74° und ergab mit Diäthylaminomethyl-antipyrin (XII) keine Schmelzpunktsdepression. Das Ergebnis entspricht einer Rückgewinnung der Mannich-Base zu 70%; das gleiche Ergebnis wurde durch Titration der wiedergewonnenen Base mit $n/10$ HCl erhalten.

Beim Versetzen einer absoluten alkoholischen Lösung des Salzes (XIV) mit der auf das darin enthaltene Diäthylaminomethyl-antipyrin berechneten Menge an Pikrinsäure in absol. Äthanol wurde das Monopikrat der Mannich-Base XII vom Schmp. 143–145° erhalten, welches mit dem aus reiner Base (XII) auf die gleiche Weise dargestellten Pikrat keine Schmelzpunktsdepression ergab.

Monopikrat des Diäthylaminomethyl-antipyrins

$C_{16}H_{23}ON_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (430.4) Ber. C 52.58 H 5.22 N 16.73 Gef. C 52.64 H 5.41 N 16.79

Umsetzungen des Jodmethylats von Dimethylaminomethyl-antipyrin (XVI)¹⁴⁾

a) mit Formamino-malonester

Die Lösung von 0.23 g Natrium in 90 ccm absol. Methanol wird mit 1.75 g (0.01 Mol) Formamino-malonsäure-dimethylester und 3.87 g (0.01 Mol) des Jodmethylats XVI versetzt. Schon bei Zimmertemperatur ist gasförmiges Amin durch Geruch und p_H -Papier nachweisbar. Bei gelindem Erwärmen tritt klare Lösung ein. Das Gemisch wird 6 Stdn. unter Durchleiten eines lebhaften Stickstoffstromes rückfließend gekocht und anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Dabei hinterbleibt eine hellgelbe viscose Masse, welche beim Versetzen mit Wasser kristallisiert. Dabei kann sowohl das Monohydrat des Antipyrilmethyl-formamino-malonsäure-dimethylesters vom Schmp. 96–99° als auch das wasserfreie Produkt (XVIII), Schmp. 161–163° (beide Schmpp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser), auskristallisiert.

Antipyrilmethyl-formamino-malonsäure-dimethylester (XVIII)

$C_{18}H_{21}O_6N_3$ (375.4) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.20 Gef. C 57.55 H 5.59 N 11.02

Monohydrat von XVIII

$C_{18}H_{21}O_6N_3 \cdot H_2O$ (393.4) Ber. C 54.95 H 5.89 N 10.68 Gef. C 54.70 H 5.90 N 10.84

Erhitzt man das Monohydrat im Schmelzpunktsröhren sehr langsam, so beobachtet man zunächst Schmelze bei 96–99°; bei 115–120° wird das Produkt wieder fest und

¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. 484, 26 [1923].

¹⁴⁾ F. Poppeldorf u. S. J. Holt, J. chem. Soc. [London] 1954, 1127.

schmilzt dann erneut bei 161–163°. Durch 5 stdg. Erhitzen auf 80° in der Trockenpistole über Diposphorpentoxyd geht das Monohydrat in das wasserfreie Präparat über.

Wenn der beschriebene Ansatz in absolutem Äthanol durchgeführt wird, so erhält man unter Umesterung den

Antipyrylmethyl-formamino-malonsäure-diäthylester, welcher nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 143–145° schmilzt.

$C_{20}H_{25}O_6N_3 \cdot H_2O$ (403.4) Ber. C 59.40 H 6.24 N 10.42 Gef. C 59.18 H 6.38 N 10.48

Als Lösungsmittel für die Reaktion ist Methanol dem Äthanol vorzuziehen, weil sich das Jodmethylat (XVI) in Äthanol sehr schlecht löst.

Antipyrin-alanin (XIX): 2 g Antipyrylmethyl-formamino-malonsäure-dimethylester (XVIII) wurden mit 20 ccm konz. Salzsäure auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. blieb ein sehr hygroskopischer, gelblicher fester Rückstand, aus welchem das Antipyrin-alanin bisher nicht in krist. Form isoliert werden konnte. Es wurde deshalb als Benzoylderivat charakterisiert. Das Hydrolysat liefert bei der aufsteigenden Papierchromatographie mit wassergesättigtem Phenol auf Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043 b nach Besprühen mit Ninhydrin einen einheitlichen Fleck mit dem R_F -Wert 0.9, welcher dem Antipyrin-alanin zukommt.

N-Benzoyl-antipyrin-alanin: 1 g des Hydrolysats wurden in 12 ccm 10-proz. Kalilauge gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.2 ccm Benzoylchlorid versetzt. Die ausgefallene graue schmierige Masse wurde nach Abdekantieren der überstehenden Lösung in heißem Wasser aufgenommen. Beim Abkühlen fielen farblose Kristalle aus. Zur Reinigung wurden sie in verd. Natronlauge gelöst, die alkalische Lösung 3 mal mit Chloroform extrahiert, dann mit $n/10$ HCl auf p_H 3–4 angesäuert und erneut mit Chloroform ausgezogen. Aus diesen letzten Chloroformextrakten wurde das Produkt nach Trocknen mit Natriumsulfat mit Hexan ausgefällt. Nachdem diese Reinigungsoperation dreimal durchgeführt worden war, war die Substanz rein und schmolz bei 228 bis 230°.

$C_{21}H_{21}O_4N_3$ (379.4) Ber. N 11.08 Gef. N 11.27

b) mit Kaliumcyanid

3.87 g (0.01 Mol) Jodmethylat XVI und 2 g (0.03 Mol) Kaliumcyanid wurden 2 Stdn. unter Durchleiten von Stickstoff in 10 ccm Wasser rückfließend gekocht. Zur Aminbestimmung wurde alkoholische Pikrinsäurelösung vorgelegt. Das erhaltene Pikrat schmolz nach Auswaschen mit Alkohol und Äther bei 220° und gab mit Trimethylammonium-pikrat keine Schmelzpunktsdepression. Das Reaktionsgemisch wurde nach Erkalten mit Wasser verdünnt und darauf dreimal mit Chloroform ausgezogen. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms blieb 1 g eines Kristallates zurück, welches nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 147° schmolz und sich nach der Elementaranalyse als Antipyrin-acetamid (XXI) erwies. Das Amid lässt sich auch gut aus Alkohol-Äther umkristallisieren. Es löst sich leicht in Chloroform, gut in Methanol und Äthanol, mäßig in Benzol und schwer in Hexan.

$C_{13}H_{15}O_2N_3$ (245.3) Ber. C 63.66 H 6.16 N 17.13 Gef. C 63.37 H 6.21 N 17.11

Antipyrin-essigsäure (XXII): 2.5 g des rohen Antipyrin-acetamids wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure 10 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht, mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit Salzsäure auf p_H 3–4 angesäuert, wobei ein gelbliches Produkt ausfiel, welches abfiltriert wurde (2.15 g). Zur Reinigung wurde es dreimal in verd. Natronlauge gelöst und nach Extraktion der alkalischen Lösung mit Chloroform durch Ansäuern wieder ausgefällt, schließlich mit Tierkohle in Wasser aufgekocht und noch zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 186–188°.

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.23 H 5.79 N 11.48

Antipyrin-essigsäure ist löslich in Methanol, schwer löslich in Äthanol, Wasser, Benzol, sehr schwer löslich in Hexan.

Zur Sicherung der Konstitution wurde XXII ebenfalls aus 1-Phenyl-3-methyl-4-carbäthoxymethyl-pyrazolon-(5) (XXIII) dargestellt:

5.5 g (0.044 Mol) Dimethylsulfat wurden langsam einer Lösung von 5 g (0.02 Mol) des Pyrazolon-Derivates XXIII in 14 ccm 20-proz. wäsr. Kalilauge unter Rühren und Wasserkühlung zugetropft. Anschließend wurde 10 Min. auf dem Dampfbad erwärmt

und bis zum Erkalten gerührt. Die noch schwach alkalische Lösung wurde auf p_{H} 10 gebracht und zur Verseifung $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Erkalten wurde einmal mit Chloroform gewaschen. Eine beim Neutralisieren sich abscheidende ölige Trübung wurde durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt und darauf die Lösung auf $p_{\text{H}} 3$ gebracht. Die Antipyrin-essigsäure fiel als rein weißer Niederschlag aus. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmolz sie bei 186–187° und gab mit der aus dem Antipyrin-acetamid gewonnenen Säure keine Schmelzpunktsdepression.

c) mit Nitromalonester

2.3 g (0.01 Mol) Natrium-nitromalonester (siehe unten) und 5.7 g (0.015 Mol) Jodmethylat XVI wurden in einem Gemisch von 15 ccm Dioxan und 5 ccm Wasser in der Siedehitze gelöst und unter ständigem Durchleiten eines Stickstoffstromes 6 Stdn. rückfließend gekocht. Die Reaktion wurde an Hand der Trimethylamin-Entwicklung verfolgt, welche durch laufende Titrationen der vorgelegten $n/10$ HCl kontrolliert wurde. Nach 5–6 Stdn. waren 80% d.Th. an Trimethylamin, welches als Pikrat identifiziert wurde, übergegangen. Das Reaktionsgemisch wurde noch weitere 2 Stdn. im Sieden gehalten. Nach Erkalten war es orange gefärbt und zeigte den p_{H} Wert 7. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung dreimal mit Chloroform extrahiert. Der rotbraune Chloroformextrakt wurde mehrmals mit 5-proz. NaOH ausgeschüttelt. Die alkalischen Auszüge wurden mit Chloroform gewaschen und darauf mit 2 n HCl auf $p_{\text{H}} 3$ –4 gebracht, worauf sich ein orangefarbenes Öl abschied. Das Öl wurde in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Dabei blieben 1.23 g des β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureesters (XXVI) als orangefarbiges Öl, welches im UV-Licht grünlich fluoresciert, zurück; der Ester wurde durch Überführung in sein Diäthylammoniumsalz (siehe unten) charakterisiert.

Der vom Antipyryl-nitropropionester befreite Hauptchloroformauszug wurde je dreimal mit 5 ccm verd. Salzsäure und 20 ccm Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann i. Vak. eingedampft, wobei 4.5 g (55% d. Th.) Antipyrylmethyl-nitromalonester (XXV) zurückblieben.

Die Darstellung des für diese Umsetzung benötigten Natrium-nitromalonesters erfolgte in der Weise, daß 0.6 g Natrium in 15 ccm absol. Äther gelöst und zu dieser Lösung 5 ccm Nitromalonsäure-diäthylester hinzugefügt wurden. Nach Versetzen mit 10 ccm absol. Äther und kurzem Anreiben fiel das weiße Natriumsalz aus, das abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Schmp. 177–178°.

β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureester (XXVI): 4 g (0.01 Mol) Antipyryl-methyl-nitromalonester wurden in 25 ccm absol. Äther gelöst und unter Eiskühlung und Röhren tropfenweise mit 10 ccm einer 1 m Lösung von Natrium in Äthanol versetzt, wobei sich eine gelbbraune Schmiede bildete. Nach 12 Stdn. wurde bei 20–30° i. Vak. das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und das Destillat in einer eiskühlten Vorlage aufgefangen. Dieses Destillat war durch den charakteristischen Geruch des Kohlensäureesters ausgezeichnet; nach Einengen und Versetzen mit Barytlauge fiel Bariumcarbonat aus. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches erhaltene braune Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit verd. Salzsäure auf $p_{\text{H}} 3$ –4 gebracht und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen des Ätherextraktes mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers i. Vak. blieb der β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureester als hellgelbe viscose Masse, welche nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, zurück.

Der ölige Ester (XXVI) wurde in 5 ccm absol. Äther aufgenommen und dann mit einer Lösung von Diäthylamin in absol. Äther versetzt, worauf 2.4 g des Diäthylammoniumsalzes des β -Antipyryl- α -nitro-propionsäureesters (XIII) (60% d. Th., bezogen auf Antipyrylmethyl-nitromalonester) ausfielen. Da das Umkristallisieren aus Äther mit großem Substanzverlust verbunden war, erfolgte die weitere Reinigung durch Umfällen. Dazu wurde das Salz in Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure bis $p_{\text{H}} 3$ angesäuert, in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und diese Lösung mit einer Lösung von frisch destilliertem Di-

äthylamin in absol. Äther versetzt. Nach dem dritten Umfällen blieb der Schmp. der farblosen Nadeln bei 114–116°.

$C_{20}H_{30}O_5N_4$ (406.5) Ber. C 59.10 H 7.44 O 19.68 N 13.79

Gef. C 59.00 H 7.46 O 19.50 N 13.92

Nach einmonatigem Aufbewahren im Exsiccator hatte sich das Salz oberflächlich gelb gefärbt und schmolz bei 110–113°; nach einmaligem Umfällen war es wieder analysenrein. Das reine Salz fluoresciert schwach bläulich im UV-Licht.

Eine entsprechende Umfällung des Diäthylammoniumsalzes mit Diisobutylamin führt zu dem in Nadeln kristallisierenden Diisobutylammoniumsalz des β -Antipyril- α -nitro-propionesters (XXVII), welches nach dem Absaugen und zweimaligen Nachwaschen mit absol. Äther analysenrein ist; Schmp. 100–101°.

$C_{24}H_{38}O_5N_4$ (462.6) Ber. C 62.31 H 8.28 O 17.29 N 12.11

Gef. C 62.06 H 8.37 O 17.12 N 12.03

Umgekehrt kann das Diisobutylammoniumsalz in entsprechender Weise wieder in das Diäthylammoniumsalz zurückverwandelt werden.

Reduktion zu Antipyrin-alanin (XIX): 1 g des Diäthylammoniumsalzes XIII wurde mit 10 ccm Eisessig und dann in der Siedehitze im Verlaufe von 2 Stdn. portionsweise mit 1.5 g Zinkstaub versetzt. Nach weiterem 1 stdg. Kochen unter Rückfluß wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit konz. Salzsäure 2 Stdn. rückfließend gekocht und anschließend i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das gebildete Antipyrin-alanin erwies sich in der papierchromatographischen Analyse als identisch mit dem aus Antipyrilmethyl-formamino-malonester (XVIII) dargestellten.

Überführung in Antipyrin-essigsäure (XXII): 2 g des Diäthylammoniumsalzes XIII wurden mit 15 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Wasser 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei sich die Lösung zunehmend dunkler färbte und schließlich einen Teer abschied. Während der Reaktion wurde Stickstoff durch die Lösung geleitet. Die CO_2 -Entwicklung wurde durch Vorlegen von mit Bariumchlorid gesättigter $n/10$ NaOH verfolgt. Nachdem über 70% an CO_2 aufgefangen worden waren, wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft. Der teerige Rückstand wurde in Alkali aufgenommen, vom Unlöslichen abfiltriert, das Filtrat mit Chloroform gewaschen, die immer noch gefärbte Lösung mit Salzsäure neutralisiert und erneut mit Chloroform und Äther gewaschen. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure auf p_H 3 fielen bräunliche Kristalle aus, welche nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 184–186° schmolzen und mit der aus Antipyrin-acetamid (XXI) sowie der aus 1-Phenyl-3-methyl-4-carbäthoxymethyl-pyrazol-(5) (XXIII) gewonnenen Säure keine Schmelzpunktsdepression ergaben.

Umsetzung von Dimethylaminomethyl-antipyrin (XXVIII) mit Formamino-malonester: 2.47 g (0.01 Mol) Dimethylaminomethyl-antipyrin (XXVIII) wurden mit 2 g (0.012 Mol) Formamino-malonester mit (oder ohne) 0.1 g gepulvertem Natriumhydroxyd in wasserfreiem Xylol 2 Stdn. unter Durchleiten eines Stickstoffstroms gekocht. Zur Identifizierung der entwickelten Gase wurden verschiedene Vorlagen benutzt. Bei Verwendung von 2nHCl wurde Trimethylamin-hydrochlorid erhalten, mit alkohol. Pikrinsäure 1.5 g Trimethylammonium-pikrat vom Schmp. 218°, welches mit einer authent. Probe keine Schmelzpunktsdepression ergab; die Menge des Amins entspricht einer 60-proz. Umsetzung. Bei Hintereinanderschaltung einer mit $n/10$ HCl und Phenolphthalein beschickten sowie einer mit Bariumchlorid gesättigten $n/10$ NaOH und titrimetrischer Bestimmung des Trimethylamins und der Kohlensäure zeigte die Amin-Entwicklung nach 3 Stdn. eine 60-proz., die CO_2 -Entwicklung eine 20-proz. Umsetzung an. Das vom Lösungsmittel befreite Reaktionsgemisch wurde durch 4 stdg. Kochen mit konz. Salzsäure hydrolysiert und anschließend auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Dabei hinterblieb ein gelbbrauner fester Rückstand, welcher an der Luft zerfloss. Die papierchromatographische Analyse des Produktes, welche mit wassergesättigtem Phenol auf Schleicher & Schüll-Papier 2043b aufsteigend erfolgte, ließ mit Ninhydrin den scharf ausgeprägten Fleck des Antipyrin-alanins mit dem R_F -Wert 0.9 (vergl. S. 104) und den schwächeren des Glykokolls mit dem R_F -Wert 0.3 erkennen.