

1835. H. P. Kaufmann und K. Lütjhe

Antipyrolysothiocyanat und seine Reaktionen*)

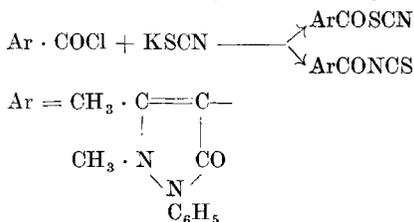
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Münster i. Westf.

(Eingegangen am 23. Dezember 1959)

Die Antipyrin-4-carbonsäure¹⁾, von uns kurz Antipyrinsäure genannt, war der Ausgangsstoff zahlreicher Synthesen. Ihr Chlorid, aus Antipyrin und Phosgen gewonnen, erlaubte in einfacher Weise die Herstellung von Antipyroly-Derivaten. Unter diesen interessierten uns neuerdings schwefelhaltige Verbindungen.

Der eine von uns stellte in früheren Versuchen das sich leicht in das Antipyrin-4-disulfid umwandelnde 4-Rhodan-antipyrin²⁾, Antipyryl-4-thioharnstoffe³⁾, die Antipyrin-4-sulfonsäure⁴⁾ und Sulfonamide des Antipyrins⁵⁾ her. *K. Bodendorf* und *A. Popelak* synthetisierten Thioantipyrinsäuren und deren Derivate⁶⁾, *H. Beyer* und *D. Stehwi* Thiazolylantipyrine⁷⁾. In älteren Arbeiten beschriebene Schwefelanalogue von Pyrazolonen, so z. B. die in 5-Stellung die Thioketo-Gruppe tragenden „Thiopyrin“⁸⁾ und „Thiopyramidon“⁹⁾ erwiesen sich als pharmakologisch wirksam, fanden aber keine praktische Anwendung. Im Hinblick auf Schwefelanalogue anderer Arzneimittel, z. B. Thiobarbitursäuren und Thiophenacetin, dürfte eine eingehendere Prüfung ratsam sein. *J. Ledrut* und *G. Combes* kondensierten Thiobarbitursäuren mit Antipyrinaldehyd zur Gewinnung hypnotischer Verbindungen¹⁰⁾. Das Thiosemicarbazon des Antipyrinaldehyds soll tuberkulostatische Wirkungen haben¹¹⁾.

Zur Synthese von Schwefelverbindungen, die den Rest der Antipyrinsäure enthalten, setzten wir zunächst das eingangs genannte Antipyrinsäurechlorid mit anorganischen Rhodaniden um. Hierbei konnten je nach den Versuchsbedingungen das Antipyroly-thiocyanat oder das Antipyroly-isothiocyanat entstehen:

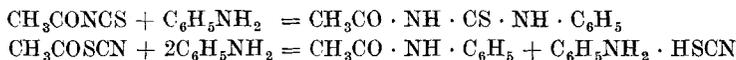


Es ist bekannt, daß ein derartiger Austausch des Halogens organischer Verbindungen je nach den Versuchsverhältnissen, insbesondere der angewandten Tempe-

*) Herrn Prof. Dr. *W. Hüchel* zum 65. Geburtstag gewidmet.1) *H. P. Kaufmann* und *L. S. Huang*, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1214 (1942).2) *H. P. Kaufmann* und *J. Liépe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2514 (1923).3) *H. P. Kaufmann*, *P. Schultz* und *G. Wurl*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **273**, 31 (1935).4) *H. P. Kaufmann* und *F. Steinhoff*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **278**, 437 (1940).5) *H. P. Kaufmann*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **279**, 194 (1941).6) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **285**, 310 (1952).7) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **286**, 13 (1953).8) *A. Michaelis* und *H. Bindewald*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2873 (1900).9) *A. Michaelis* und *B. Stau*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 3614 (1913).10) Bull. Soc. chim. France (5) **17**, 786 (1952); DBP 899039 der Farbenfabriken Bayer.11) *A. G. Cruz*, Med. espan. **31** (17), 362 (1954).

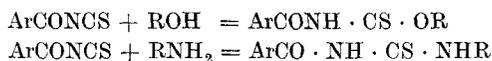
ratur, zu beiden Verbindungstypen führen kann, wobei offen bleibt, ob nicht in jedem Fall primär die Rhodanverbindung entsteht.

Daß Säurerhodanide als Isothiocyanate reagieren können, ist bekannt. Bei tiefer Temperatur können sie sich auch nach Art der Säurehalogenide umsetzen. So bildet die aus Metallrhodaniden und Acetylchlorid entstehende Verbindung bei höherer Temperatur mit Anilin den N-Acetyl-N'-phenyl-thioharnstoff bei 80° C zu 90%, in der Kälte jedoch Acetanilid:



Außer der Temperatur ist auch die Art desamins von Wichtigkeit. So bildet o-Toluidin unter sonst gleichen Bedingungen bei 85° C, aber auch bei — 3° C zu etwa 80% das Isothiocyanat¹²⁾.

Wir brachten Antipyrinsäurechlorid mit trockenem, feingepulvertem Kaliumrhodanid in siedendem Xylol zur Reaktion. Aus der filtrierten, tiefgelben Lösung kristallisierte ein gelber Stoff aus, der auch nach dem Versuch des Umkristallisierens aus verschiedenen Lösungsmitteln unscharf zwischen 129° und 132° C schmolz. Die Anwendung von Schwermetallrhodaniden änderte daran nichts. Zur Konstitutionsermittlung benützten wir die Umsetzung des erhaltenen Produktes mit Alkoholen und Aminen, wobei aus Säureisothiocyanaten N-substituierte Thiourethane bzw. Thioharnstoffe entstehen:

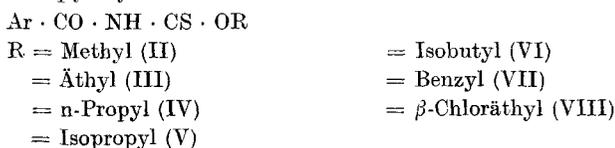


Diese Reaktionen verliefen bei dem vorgenannten Umsetzungsprodukt des Antipyrinsäurechlorids mit anorganischen Rhodaniden mit guten Ausbeuten. Da sie sich, insbesondere bei Aminen, auch bei niedriger Temperatur durchführen ließen, nehmen wir an, daß sich dabei Isomerisierungen nicht abspielen und betrachten die in siedendem Xylol — bei tieferer Temperatur vollzieht sich der Austausch des Halogens sehr langsam — entstehende Verbindung als Antipyrrolyl-isothiocyanat (I):



Da sowohl Thiourethane als auch Thioharnstoffe von therapeutischem Interesse sind, haben wir eine größere Anzahl von Derivaten hergestellt.

N-Antipyrrolyl-thiourethane



Die Bildung dieser Monothiourethane aus Antipyrrolylthiocyanat und überschüssigen Alkoholen verläuft auf dem Wasserbad ohne Schwierigkeiten. Aus den niederen Alkoholen kristallisieren sie in der Kälte aus, bei den höheren arbeitet man

¹²⁾ R. E. Doran, Proc. chem. Soc. 21, 77 (1868); J. Hawthorne, J. chem. Soc. (London) 89, 556 (1906).

zweckmäßig bei Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels, z. B. Benzol, wobei sich nach dem Erkalten die Thiourethane bereits ziemlich rein abscheiden. Die Verbindung VIII stellen wir aus Antipyroylisothiocyanat und Äthylenchlorhydrin her, um durch Austausch des Halogens im β -Chloräthyl-Rest weitere Synthesen anschließen zu können.

Thioalkohole reagieren mit dem Antipyroylisothiocyanat unter Bildung von Dithiourethanen. Als Beispiel wird im experimentellen Teil das gelbe Antipyroyldithioäthyl-urethan $\text{ArCONH} \cdot \text{CS} \cdot \text{SC}_2\text{H}_5$ (IX) beschrieben.

N-Antipyroyl-thioharnstoffe

Isothiocyanate reagieren bekanntlich mit Ammoniak, kurzkettigen aliphatischen und primären aromatischen Aminen leicht unter Bildung von Thioharnstoffen. Das gleiche war bei dem Antipyroylisothiocyanat der Fall. Folgende N,N'-disubstituierte Thioharnstoffe der allgemeinen Formel $\text{Ar} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{R} \end{matrix}$ wurden mit Ammoniak bzw. aliphatischen Aminen hergestellt:

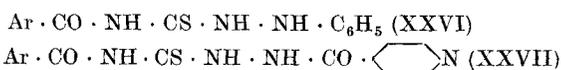
R = H	R' = H (X)
= CH ₃	= H (XI)
= C ₂ H ₅	= H (XII)
= C ₄ H ₉	= H (XIII)
= CH ₃	= CH ₃ (XIV)
= C ₂ H ₅	= C ₂ H ₅ (XV)

Sie sind z. T. die Schwefelanaloga der von dem einen von uns mit *L. S. Huang*¹³⁾ dargestellten Antipyroylharnstoffe.

Durch Umsetzung des Antipyroylisothiocyanats mit aromatischen Aminen sind mannigfaltige Synthesen möglich, teils unter Kombination der Antipyrynsäure mit therapeutisch wirksamen Reaktionspartnern („Kombinationssynthesen“). So wurden auf diese Weise folgende N-Antipyroyl-N-arylthioharnstoffe synthetisiert:

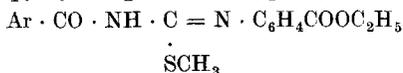
$\text{Ar} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{Ar}'$
Ar' = Phenyl (XVI)
= p-Hydroxy-phenyl (XVII)
= p-Äthoxy-phenyl (XVIII)
= p-Carboxy-phenyl (XIX)
= p-Carbäthoxy-phenyl (XX)
= Diphenyl (XXI)
= p-Cyclopentyl (XXII)
= α -Naphthyl (XXIII)
= α -Pyridyl (XXIV)
= p-Sulfamido-phenyl (XXV)

Phenylhydrazin und Isonicotinsäurehydrazid lieferten mit Antipyroylisothiocyanat die nachstehenden Thiosemicarbazide:



¹³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1214 (1942).

Die Thioharnstoffe lassen sich mit Hilfe von Alkylierungsmitteln in bekannter Weise in die entsprechenden Alkylthioäther verwandeln. So liefert z. B. der aus Antipyrrolylthiocyanat und Anästhesin gewonnene N-Antipyrroyl-N'-p-carbäthoxyphenyl-thioharnstoff (XX) beim Erwärmen mit Dimethylsulfat in Chloroform den N-Antipyrroyl-N'-p-carbäthoxyphenyl-isothioharnstoff-S-methyläther (XXVIII)



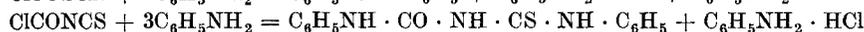
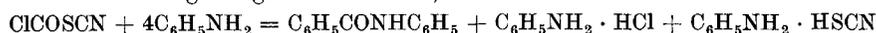
als Methylsulfat, aus dem mittels Alkali der freie Äther gewonnen wird.

Um das Antipyrrolylthiocyanat bzw. allgemein Säurerhodanide herzustellen, wurde folgende Reaktion ins Auge gefaßt:



Es handelt sich also um die Umsetzung des bisher unbekanntem Chlorcarbonylrhodans (Rhodanid der unbeständigen Chlorameisensäure) mit Stoffen, die aktiven Wasserstoff enthalten, wie z. B. das Antipyrin in Stelle 4.

A. E. Dixon¹⁴⁾ hat Metallrhodanide im Überschuß, z. B. Bleirhodanid, in Benzol mit Phosgen bei höherer Temperatur und unter Druck behandelt. Neben Polymerisationsprodukten erhielt er in unreinem Zustand eine Verbindung, die sowohl als Rhodanid $\text{CO}(\text{SCN})_2$ als auch als Isothiocyanat $\text{CO}(\text{NCS})_2$ reagierte. Um das vorgenannte Carbonylrhodanid darzustellen, arbeiteten wir mit einem großen Überschuß von flüssigem Phosgen zwischen -10° und $+10^\circ$ C. Nach Entfernung fester Polymerisationsprodukte und Abdestillieren des Phosgens im Vakuum hinterblieb eine orange bis dunkelrote Flüssigkeit von widerlichem, erstickendem Geruch, die äußerst leicht polymerisierte. Auch in indifferenten Lösungsmitteln schieden sich beim Stehen oder gelinden Erwärmen feste Polymerisate aus. Da die große Zersetzlichkeit eine Reindarstellung und auch die Elementaranalyse unmöglich machte, hydrolysierten wir das Öl alsbald nach der Herstellung mit 20%iger Natronlauge und ermittelten in der erhaltenen Lösung das Verhältnis von $\text{Cl}' : \text{SCN}' : \text{CO}_2''$ maßanalytisch oder gravimetrisch. Die Werte betragen für Cl 31,0 (ber. 29,2), für SCN 47,3 (ber. 47,8), für CO_2 34,25 (ber. 36,25), demnach war das Verhältnis von Cl zu SCN = 1,07. Daß die gesuchte Verbindung die erwartete Zusammensetzung hat und in der Kälte überwiegend als Rhodanid reagiert, bewies die Umsetzung ihrer Lösung in Äther mit überschüssiger ätherischer Anilin-Lösung unter guter Kühlung. Nach Entfernung der ausgefallenen Anilinsalze durch Schütteln mit Wasser und Aufarbeitung der ätherischen Lösung wurde neben viel N,N'-Diphenylharnstoff eine kleine Menge Diphenylmonothiobiuret gewonnen. Letztgenannter Stoff war bereits auf anderem Wege dargestellt worden¹⁵⁾.



Bei Umsetzung des ungereinigten Chlorcarbonylrhodans mit p-Phenetidin konnte aber das primär entstehende p-Äthoxyphenyl-carbamylrhodanid $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}$

¹⁴⁾ Proc. chem. Soc. 17, 51 (1864).

¹⁵⁾ H. Larka und F. B. Dains, J. Amer. chem. Soc. 51, 2224 (1929).

· CO · SCN isoliert werden. Seine verhältnismäßig gute Beständigkeit, auch gegenüber Alkohol, entspricht dem Verhalten des bereits bekannten N-Diphenyl-carbamylrhodanids (C_6H_5)₂N · CO · SCN, das aus N-Diphenyl-carbamylchlorid und Kaliumrhodanid in alkoholischer Lösung gewonnen werden konnte¹⁶). Mit Antipyrin reagierte das Chlorcarbonylrhodan nicht, bei Gegenwart von Aluminiumchlorid konnten definierte Produkte nicht erhalten werden. Da infolge mangelhafter Laboratoriumsausrüstung das Arbeiten mit flüssigem Phosgen bedenklich war, wurden die Versuche mit Chlorcarbonylrhodan eingestellt.

Beschreibung der Versuche

Antipyrinyl-isothiocyanat (I)

Unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit werden 5 g Antipyrinsäurechlorid mit 150 ml über Natrium destilliertem Xylol auf dem Ölbad bis zum Sieden des Xylols erhitzt. Dann fügt man 8 g getrocknetes Kaliumrhodanid hinzu und läßt weitersieden. Die Lösung färbt sich bald tief gelb. Sobald sich beim Herausnehmen des Kolbens aus dem Ölbad die festen Teile des Kolbeninhaltes absetzen und die Lösung vollkommen klar ist, wird heiß filtriert. Aus der Lösung kristallisiert bald das Antipyrinyl-isothiocyanat aus. Es wird abgesaugt, mit heißem Xylol nachgewaschen und getrocknet. Gut löslich in Chloroform und Aceton, etwas schwerer in Benzol, schwer löslich in kaltem Xylol, Schwefelkohlenstoff, Ligroin, Äther und Tetrachlorkohlenstoff. Ausbeute 75% d. Th. Schmp. 129—132°.

$C_{13}H_{11}O_2N_3S$ (273,31)	Ber.: N 15,39	S 11,7
	Gef.: N 14,56	S 11,1

N-Antipyrinyl-monothiomethylurethan (II)

100 ml abs. Methanol werden mit 2 g I 15 Min. am Sieden gehalten. Die bereits in der Wärme erfolgende Abscheidung des Thiourethans wird im Eisschrank vervollständigt. Die aus Methanol umkristallisierte Substanz ist leicht löslich in Chloroform, Aceton und Eisessig, schwer löslich in Alkohol, Wasser, Äther und Benzol. Ausbeute 80% d. Th. Schmp. 205°.

$C_{14}H_{15}O_3N_3S$ (305,35)	Ber.: N 13,78	S 10,53
	Gef.: N 13,90	S 10,62

N-Antipyrinyl-monothioäthylurethan (III) wird analog II mit Äthanol hergestellt. Ausbeute 80% d. Th. Schmp. 211—212°. Löslichkeit wie oben.

$C_{15}H_{17}O_3N_3S$ (319,38)	Ber.: C 56,45	H 5,37	N 13,16	S 10,04
	Gef.: C 56,58	H 5,49	N 13,23	S 9,86

N-Antipyrinyl-monothio-n-propylurethan (IV)

Herstellung und Löslichkeit wie bei II beschrieben. Ausbeute 75% d. Th. Schmp. 172°.

$C_{16}H_{19}O_3N_3S$ (333,40)	Ber.: N 12,61	S 9,64
	Gef.: N 12,93	S 9,80

N-Antipyrinyl-monothio-isopropylurethan (V)

Man erwärmt 20 ml Isopropanol mit 1,0 g I 15 Min. am Rückflußkühler, destilliert den Überschuß im Vakuum ab und erhält nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 177—178° schmelzende derbe prismatische Tafeln. Ausbeute 70% d. Th. Leicht löslich in Chloroform, Eisessig und Isopropanol, schwerer in Benzol, schwer löslich in Wasser, Äthanol und Äther.

$C_{16}H_{19}O_3N_3S$ (333,40)	Ber.: N 12,61	S 9,64
	Gef.: N 12,81	S 9,71

¹⁶) A. E. Dixon, J. chem. Soc. (London) 75, 393 (1899); T. B. Johnson und R. Levy, J. Amer. chem. Soc. 38, 458 (1916).

N-Antipyrroyl-monothio-isobutylurethan (VI)

Herstellung wie V. Weiße Nadeln vom Schmp. 188—189°, leicht löslich in Chloroform und Eisessig, schwer in Wasser, Äthanol, Benzol und Äther. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{17}H_{21}O_3N_3S$ (347,43)	Ber.: N 12,10	S 9,25
	Gef.: N 12,26	S 9,36

N-Antipyrroyl-monothio-benzylurethan (VII)

Analog V mit Benzylalkohol hergestellt. Aus Äthanol farblose rhombische Plättchen, leicht löslich in Eisessig, Chloroform und Aceton, schwer in Äther, Alkohol und Wasser. Ausbeute 70% d. Th. Schmp. 195°.

$C_{20}H_{19}O_3N_3S$ (381,44)	Ber.: N 11,02	S 8,42
	Gef.: N 11,34	S 8,50

N-Antipyrroyl-monothio- β -chloräthylurethan (VIII)

Man erhitzt 1,0 g I mit 5 ml Äthylenchlorhydrin eine Stunde auf dem Wasserbad. Nach Abdestillieren des überschüssigen Chlorhydrins im Vakuum wird aus Äthanol umkristallisiert: feine weiße Nadeln, löslich in Chloroform, Aceton und Eisessig, schwer löslich in Wasser, Alkohol und Äther, Schmp. 206—208°.

$C_{15}H_{16}O_3N_3S$ Cl (353,83)	Ber.: Cl 10,05	S 9,08
	Gef.: Cl 10,24	S 8,98

N-Antipyrroyl-dithioäthylurethan (IX)

Die Lösung von 1,4 g I und 2 ml Äthylmercaptan in 40 ml Benzol wird eine Stunde auf 60° erwärmt. Aufarbeitung wie II. Gelbe Nadeln, leicht löslich in Aceton und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Benzol und Äther, etwas leichter in Alkohol. Ausbeute 90% d. Th. Umkristallisieren aus Äthanol. Schmp. 216—217°.

$C_{15}H_{17}O_2N_3S_2$ (335,44)	Ber.: N 12,54	S 19,13
	Gef.: N 12,38	S 19,00

N-Antipyrroyl-thioharnstoff (X)

In die warme Lösung von 1,0 g I in 75 ml Benzol wird überschüssiges trockenes Ammoniakgas eingeleitet, der Niederschlag abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Weiße bis schwach gelbliche Nadeln. Ausbeute 85% d. Th. Leicht löslich in Aceton, Chloroform und Eisessig, schwer in Wasser, Alkohol, Benzol und Äther. Schmp. 250—252°.

$C_{13}H_{14}O_2N_4S$ (290,33)	Ber.: N 19,30	S 11,03
	Gef.: N 19,43	S 11,13

N-Antipyrroyl-N'-methyl-thioharnstoff (XI)

Entsprechend vorstehender Beschreibung wird Methylamin in die warme benzolische Lösung von I eingeleitet. Das ausgefallene Rohprodukt wird aus Aceton umkristallisiert: weiße Nadeln, Schmp. 247—248°, leicht löslich in Chloroform und Eisessig, etwas weniger in Aceton, schwer in Wasser, Äthanol, Benzol und Äther. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{14}H_{16}O_2N_4S$ (304,37)	Ber.: N 18,41	S 10,53
	Gef.: N 18,59	S 10,69

N-Antipyrroyl-N'-äthyl-thioharnstoff (XII)

Zu der warmen benzolischen Lösung von 1,0 g I gibt man 1 ml Äthylamin. Der sofort ausfallende Niederschlag wird nach einiger Zeit abgesaugt und aus Alkohol/Aceton umkristallisiert: weiße Nadeln, die in Eisessig und Chloroform leicht, in Aceton mäßig und in Wasser, Benzol, Äther und Alkohol schwer löslich sind, Schmp. 247—248°. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{15}H_{18}O_2N_4S$ (318,39)	Ber.: N 17,58	S 10,06
	Gef.: N 17,18	S 9,89

N-Antipyroyl-N'-n-butyl-thioharnstoff (XIII)

1,0 g I in Benzol wird mit 500 mg n-Butylamin 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Abdampfen des Benzols wird der Rückstand aus 50%igem Alkohol umkristallisiert: weiße Nadeln, die sich in Chloroform, Eisessig, Aceton, Benzol und Alkohol leicht lösen, in Wasser und Äther schwer löslich sind, Schmp. 165,5—166,5°. Ausbeute 75% d. Th.

$C_{17}H_{22}O_2N_4S$ (346,45)	Ber.: N 16,18	S 9,25
	Gef.: N 15,93	S 9,05

N-Antipyroyl-N'-dimethyl-thioharnstoff (XIV)

Vorschrift XIII wurde unter Anwendung von Dimethylamin wiederholt. Weiße Nadeln, leicht löslich in Chloroform, Aceton und Eisessig, schwer in Wasser, Alkohol und Äther. Schmp. 204—206°. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{15}H_{18}O_2N_4S$ (318,39)	Ber.: N 17,58	S 10,06
	Gef.: N 17,10	S 10,20

N-Antipyroyl-N'-diäthyl-thioharnstoff (XV)

Die benzolische Lösung von 1,0 g I wird mit 1 ml Diäthylamin eine Stunde bei Zimmer-temperatur stehengelassen, dann im Eisschrank abgekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und mit wenig Benzol gewaschen. Ausbeute 75% d. Th. Leicht löslich in Chloroform, Aceton und Eisessig, schwer löslich in Wasser, Äthanol, Äther und Benzol. Schmp. 162°.

$C_{17}H_{22}O_2N_4S$ (346,45)	Ber.: C 58,40	H 6,40	N 16,18	S 9,25
	Gef.: C 58,88	H 6,53	N 16,11	S 9,05

N-Antipyroyl-N'-phenyl-thioharnstoff (XVI)

Aus 1,0 g I und 0,5 g Anilin in Benzol. Aus Alkohol/Aceton umkristallisiert, feine weiße Nadeln, leicht löslich in Eisessig und Chloroform, mäßig in Aceton, schwer in Alkohol, Benzol, Wasser und Äther, Schmp. 246—247°. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{19}H_{18}O_2N_4S$ (366,43)	Ber.: N 15,30	S 8,75
	Gef.: N 14,90	S 8,50

N-Antipyroyl-N'-p-hydroxyphenyl-thioharnstoff (XVII)

Aus 1,02 g I und 0,41 g p-Aminophenol in Aceton unter Kühlung. Das ausgefallene Produkt wird aus Alkohol umkristallisiert. Schwer löslich in Alkohol und Benzol, etwas leichter in Eisessig und Chloroform, Schmp. 253—255°. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{19}H_{18}O_3N_4S$ (382,43)	Ber.: N 14,65	S 8,38
	Gef.: N 14,40	S 8,49

N-Antipyroyl-N'-p-äthoxyphenyl-thioharnstoff (XVIII)

Aus 1,0 g I und 1,0 g p-Phenetidin nach Vorschrift XV. Aus viel Alkohol umkristallisiert, schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 240—241°, leicht löslich in Chloroform, mäßig in Aceton, schwer in Alkohol und Äther. Ausbeute 90% d. Th.

$C_{21}H_{22}O_3N_4S$ (410,48)	Ber.: N 13,74	S 7,81
	Gef.: N 13,68	S 7,80

N-Antipyroyl-N'-p-carboxyphenyl-thioharnstoff (XIX)

Aus 1,0 g I und 0,5 g p-Aminobenzoesäure in siedendem Aceton. Aus Aceton umkristallisiert, feine Nadeln, Schmp. 247°, leicht löslich in Chloroform, mäßig in Aceton, schwer in Alkohol und Eisessig. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{20}H_{18}O_4N_4S$ (410,44)	Ber.: N 13,42	S 7,81
	Gef.: N 13,07	S 7,60

N-Antipyrroyl-N'-p-carbäthoxyphenyl-thioharnstoff (XX)

Aus 1,0 g I und 0,604 g Anästhesin in Chloroform auf dem Wasserbad. Nach Abdampfen des Chloroforms wird aus Benzol umkristallisiert, feine Nadeln, Schmp. 211°, leicht löslich in Chloroform, Aceton und Eisessig, schwer löslich in Wasser, Alkohol und kaltem Benzol, mäßig löslich in Äther. Ausbeute 90% d. Th.

$C_{22}H_{22}O_4N_4S$ (438,49) Ber.: N 12,78 S 7,31
Gef.: N 12,54 S 7,35

N-Antipyrroyl-N'-diphenyl-thioharnstoff (XXI)

Aus 1,0 g I und 0,62 g Diphenylamin auf dem Wasserbad in Benzol. Aus Alkohol gelbe Nadeln, Schmp. 184°, leicht löslich in Aceton, Eisessig und Chloroform, weniger in Benzol, schwer löslich in Alkohol und Äther. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{25}H_{22}O_2N_4S$ (442,52) Ber.: C 67,80 H 5,01 N 12,44 S 7,25
Gef.: C 67,82 H 5,19 N 12,30 S 7,30

N-Antipyrroyl-N'-cyclopentyl-thioharnstoff (XXII)

Aus 1,0 g I und 0,4 g Piperidin in Benzol auf dem Wasserbad. Nach dem Eindampfen zur Trockne wird aus 90%igem Alkohol umkristallisiert: Nadeln, Schmp. 188°, leicht löslich in Chloroform, Aceton und Eisessig, mäßig in Alkohol und schwer löslich in Äther. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{18}H_{22}O_2N_4S$ (358,45) Ber.: N 15,60 S 8,94
Gef.: N 15,35 S 8,79

N-Antipyrroyl-N'- α -naphthyl-thioharnstoff (XXIII)

Die Mischung der warmen Lösungen von 1,2 g I und 0,58 g α -Naphthylamin in Benzol wird zuerst bei Zimmertemperatur und dann im Eisschrank stehengelassen. Das ausgefallene Produkt wird aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 247—249°, schwer löslich in fast allen Lösungsmitteln, mäßig in Aceton, leicht in Pyridin. Ausbeute 90% d. Th.

$C_{23}H_{20}O_2N_4S$ (416,40) Ber.: N 13,45 S 7,70
Gef.: N 13,21 S 7,62

N-Antipyrroyl-N'- α -pyridyl-thioharnstoff (XXIV)

Aus 1,44 g I und 0,50 g α -Aminopyridin in Benzol auf dem Wasserbad. Nach Kühlen und Absaugen sowie Umkristallisieren aus Aceton erhält man prismatische Tafeln, Schmp. 233—234°, leicht löslich in Chloroform, mäßig in Eisessig und Aceton, schwer löslich in Benzol, Äther und Alkohol, etwas löslich in warmer verdünnter Salzsäure. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{18}H_{17}O_2N_5S$ (367,42) Ber.: C 58,85 H 4,66 N 19,10 S 8,73
Gef.: C 59,04 H 4,87 N 19,32 S 8,91

N-Antipyrroyl-N'-p-sulfamidophenyl-thioharnstoff (XXV)

Die Lösung von 1,00 g I und 0,63 g Sulfanilamid in Aceton wird eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach einigen Stunden Kühlung wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 248—249°, schwer löslich in Alkohol, Chloroform und kaltem Aceton, löslich in verdünnter Natronlauge, etwas löslich in heißem Wasser. Ausbeute 75% d. Th.

$C_{19}H_{19}O_4N_5S_2$ (445,52) Ber.: N 12,72 S 7,20
Gef.: N 12,46 S 7,30

N-Antipyrroyl-N'-phenyl-thiosemicarbazid (XXVI)

1,04 g I und 0,66 g frisch destilliertes Phenylhydrazin werden in Aceton 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Umkristallisieren aus Aceton/Alkohol, Schmp. 224—226°, löslich in Aceton, schwer löslich in Benzol und Alkohol. Ausbeute 65% d. Th.

$C_{19}H_{19}O_2N_5S$ (381,45) Ber.: C 59,82 H 5,02 N 18,38 S 8,41
Gef.: C 59,96 H 5,27 N 18,40 S 8,49

N-Antipyröyl-N'-isonicotinöyl-thiosemicarbazid (XXVII)

Aus 1,0 g I und 0,50 g Isonicotinsäurehydrazid wie oben. Aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 211—214°. Ausbeute 50% d. Th.

$C_{19}H_{18}O_3N_6S$ (410,45)	Ber.: N 20,45	S 7,80
	Gef.: N 19,66	S 7,60

N-Antipyröyl-N'-p-carbäthoxyphenyl-isothioharnstoff-S-methyläther (XXVIII)

2,50 g XX und 0,65 ml Dimethylsulfat werden in Chloroform auf dem Wasserbad eine Stunde erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit heißem Benzol ausgezogen, in Chloroform gelöst und mit gesättigter Sodalösung eine Stunde geschüttelt. Nach Aufarbeitung der Chloroformlösung und Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 203°. Ausbeute 80% d. Th.

$C_{23}H_{24}O_4N_4S$ (452,52)	Ber.: C 61,12	H 5,34	N 12,39	S 7,10
	Gef.: C 61,24	H 5,49	N 12,45	S 7,00

Chlorcarbonyl-rhodan

Bei einer Außentemperatur von -5 bis $+10^\circ$ werden 30 g Bleirhodanid mit etwa 100 ml flüssigem Phosgen im Dunkeln etwa 100 Stunden geschüttelt. Nach Absaugen der Rückstände wird bei einer Wasserbadtemperatur von $5-10^\circ$ und leichtem Vakuum das überschüssige Phosgen abdestilliert. Das rohe Chlorcarbonyl-rhodan als gelb-orange bis rot gefärbter flüssiger Rückstand wird abpipettiert.

Analyse des rohen Chlorcarbonyl-rhodans

500—1000 mg werden in einen Schliffkolben eingewogen, mit 20 ml Benzol und mit einer abgemessenen Menge überschüssiger normaler Natronlauge versetzt. Der Kolben wird mit Wasser gekühlt. Nach 2 Stunden wird das Benzol abdestilliert und die wäßrige Lösung in einen Meßkolben überführt.

	Ergebnisse				Molverhältnisse	
	Cl	SCN	S	CO ₂	Cl : SCN	(Cl + SCN) : CO ₂
ber.	29,22	47,8	26,35	36,25	1	1
gef.	31,0	47,3	26,4	34,25	1,07	1,16
	30,5	42,9			1,16	
	27,8	42,1			1,08	
	29,75	43,0			1,13	

Umsatz des rohen Chlorcarbonyl-rhodans mit Anilin

Das in Äther gelöste Rohprodukt wird unter Kühlung mit einer ätherischen Anilininlösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr erfolgt, dann noch mit einer weiteren Menge Anilin, die dem Gewicht des eingesetzten Chlorcarbonyl-rhodans molar entspricht. Darauf löst man die ausgefallenen Anilinsalze durch Schütteln mit Wasser, trennt, trocknet die ätherische Phase mit Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Der Rückstand wird mit eiskalter 5%iger Natronlauge digeriert. Nach Absaugen vom Ungelösten wird aus der alkalischen Lösung das Diphenylmonothiohiuret mit verdünnter Salzsäure ausgefällt. Das erhaltene Biuret zeigt einen Schmp. von 160° . Es ist in Eisessig, Essigester, Dioxan, Aceton, Benzol, Chloroform und Alkohol leicht, in Wasser und Ligroin schwer löslich.

$C_{14}H_{13}ON_3S$ (271,33)	Ber.: C 62,05	H 4,85	N 15,50	S 11,85
	Gef.: C 62,31	H 5,04	N 15,35	S 12,10

Der in Natronlauge unlösliche Rückstand wird mit Wasser ausgewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Die anfallenden Nadeln sind N,N'-Diphenylharnstoff vom Schmp. 239° .

Umsatz des Chlorcarbonyl-rhodans mit p-Phenetidin

4,2 g des Rohproduktes in 50 ml Äther werden unter Kühlung mit einer Lösung von 14,3 g p-Phenetidin in 100 ml Äther versetzt. Es erfolgt unter Erwärmung sofort Niederschlag, der abgesaugt und zweimal mit Benzol gewaschen wird. Die vereinigten Filtrate werden auf dem Wasserbad eingeeengt. Der Rest wird aus Äther umkristallisiert, Schmp. 224—225°. Es ist N,N'-Bis-(p-äthoxyphenyl)-harnstoff. Die Mutterlauge wird mit Alkohol verdünnt und mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus 90%igem Alkohol umkristallisiert, Schmp. 163°. Es handelt sich um das N-(p-Äthoxyphenyl)-carbamylrhodanid, leicht löslich in Chloroform, Aceton und Äther, schwerer in Alkohol und schwer in Benzol und Wasser. Es reagiert nicht mit Aminen und Alkoholen.

$C_{10}H_{10}O_2N_2S$ (222,26) Ber.: N 12,73 S 14,4
Gef.: N 12,57 S 14,3

Zusammenfassung

Aus Antipyrinsäurechlorid und Kaliumrhodanid wurde das Antipyroyl-isothiocyanat gewonnen, das mit Alkoholen die entsprechenden Urethane, mit Mercaptanen die Thiourethane, mit Aminen die Thioharnstoffe liefert. Aus Bleirhodanid und überschüssigem, flüssigem Phosgen wurde Chlorcarbonyl-rhodan ClCOSC(N)N gewonnen, das mit Aminen je nach den Reaktionsbedingungen als Rhodanid oder als Isothiocyanat reagiert.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. P. Kaufmann, Münster/Westf., Piusallee 76.

1836. W. Hückel und R. Rosmus*)

Gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung bei Kombinationen von Salicylaten zweiwertiger Metalle mit Pyramidon und Antipyrin**)

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 1. Juli 1959)

Die Verbindungsbildung und Löslichkeiten von binären Kombinationen der Salicylate zweiwertiger Metalle mit Pyramidon wird mit analytischer, kristalloptischer und kryoskopischer Methodik untersucht.

Die gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung von Arzneimitteln ist schon lange bekannt und wird, wenn es sich um eine einseitige oder beiderseitige Erhöhung der Löslichkeit handelt, praktisch genutzt. In dem Falle einer Löslichkeitserhöhung in Wasser spricht man von Hydrotropie, ohne daß mit der Einführung dieses Wortes etwas für das Verständnis, für die Erkenntnis der Ursache der Erscheinung gewonnen worden ist. Verschiedene solcher Kombinationen, z. B. Theobrominonatrium-salicylicum, werden manchmal irreführender Weise als „Doppelsalze“ bezeichnet¹⁾. Eine solche Auffassung ist deswegen abzulehnen, weil, anders als bei

*) Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann zum 70. Geburtstag gewidmet.

**) Dissertation *Rudolf Rosmus*, Univ. Tübingen 1955.

¹⁾ Zum Beispiel *K. Winterfeld*, Praktikum der präparativen pharmazeutischen Chemie, 3. Aufl., S. 227 (Th. Steinkopf 1950).