

- (7) R. Klemansiewicz, Abderhalden, Hdb. d. biolog. Arbeitsmethod. V 4 I/1 (1923).
- (8) R. Labes, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 186, 98 (1921).
- (9) R. Labes und Mitarbeiter, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 174, 225; 175, 372 (1934); 182, 249 (1936); 187, 389 (1937). Biochem. Z. 286, 232 (1936).
- (10) Liebigs Ann. Chem. 401, 29 (1913).
- (11) J. Wolf, Dissertation, Jena, 1932.

919. H. P. Kaufmann und F. Steinhoff:

Über Antipyrin-4-sulfonsäure und ihre Abkömmlinge¹⁾.

(Aus dem Institut für Pharmazie und chemische Technologie der Universität Münster.)

Eingegangen am 4. Oktober 1940.

Im Rahmen einer größeren Versuchsreihe über Sulfonamide war die Darstellung der Antipyrin-4-sulfonsäure notwendig. Nach Angaben von Möllenhoff²⁾ erhält man bei Behandlung von Antipyrin mit 30% Anhydrid enthaltender Schwefelsäure bei einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad das Ausgangsprodukt quantitativ zurück. Bei vierstündigem Erhitzen auf 130° dagegen tritt Sulfonierung des Phenylrestes ein („Antipyrin-p-sulfonsäure“); allerdings wurde die freie Säure nicht isoliert, da sie sehr hygroskopisch ist, sondern in Form des Bariumsalzes identifiziert. Sie gibt mit Natriumnitrit eine mit der bekannten Isonitrosoreaktion des Antipyrins ähnliche Grünfärbung; die Stelle 4 des Pyrazolonkerns ist also freigeblieben.

Nun hat der eine von uns in letzter Zeit eine Reihe von Synthesen durchgeführt, bei denen sich die leichte Reaktionsfähigkeit des in 4-Stellung stehenden Wasserstoffatoms des Pyrazolonkerns wiederholt zeigte. Es war daher nicht einzusehen, warum sich nicht die Antipyrin-4-sulfonsäure darstellen lassen sollte. Dies ist in der Tat bei geeigneter Arbeitsweise möglich. Fügt man nämlich zu einer noch warmen Mischung von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure eine der letzteren äquivalente Menge Antipyrin, so entstand nach kurzer Zeit ein Kristallbrei, der nach Reinigung mit Chloroform und Äther den gesuchten Stoff darstellt. Auch geeignete Behandlung mit Chlorsulfonsäure führte zum Erfolg. Hierbei bildete sich allerdings als Nebenprodukt eine sehr hygroskopische, schwer in reinem Zustand darstellbare Substanz, wahrscheinlich die in dem Phenylrest des Antipyrins substituierte Sulfonsäure. Auch andere Pyrazolone lassen sich in der beschriebenen Weise sulfonieren.

¹⁾ Arzneimittelsynthetische Studien, II. Mitteilung.

²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 1950 (1892).

Die 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäure ist in Wasser sehr leicht löslich und gibt mit Eisenchlorid eine typische Farbreaktion, nicht jedoch mit Natriumnitrit. Die wässrige Lösung reagiert stark sauer und liefert mit Basen die erwarteten Salze. Auch in Wasser schwer lösliche organische Stoffe basischer Natur lösen sich z. T. leicht auf und bilden gut kristallisierende, wasserlösliche Verbindungen.

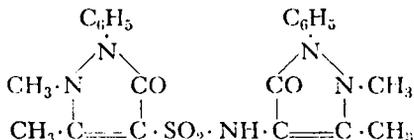
Zur Erhärtung der Konstitution der Säure behandelte man sie mit Salpetersäure mäßiger Konzentration. Verdünnte man nunmehr mit Wasser, so kristallisierte das 4-Nitro-Antipyrin aus, das von L. Knorr bereits beschrieben worden ist:



Die Antipyrin-4-sulfonsäure zeigt alle Reaktionen aromatischer Sulfonsäuren und ist ein wertvolles Ausgangsmaterial für die Arzneimittelsynthese. Nachstehend seien einige Abkömmlinge kurz beschrieben:

Durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid erhält man das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonamidchlorid. Es ist gut kristallisiert und gegen kaltes Wasser ziemlich beständig. Mit Ammoniak liefert es das bei 228° schmelzende Sulfonamid. In analoger Weise lassen sich die substituierten Amide, z. B. das Methyl- und Diäthylamid, das Anilid und das Phenetidid, gewinnen. Äthylendiamin reagiert erwartungsgemäß unter Bildung des Äthylendiamids, während Aminopyridin das Pyridylamid liefert. Aus dem Antipyrinsulfonamid entstehen weiter durch Einwirkung von Säurechloriden in üblicher Weise die azylierten Derivate.

Von den übrigen zahlreich dargestellten Verbindungen sei zunächst nur das mit 4-Aminoantipyrin gebildete 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäure-4-antipyrinylamid genannt:



Über die physiologische Wirkung der neuen Verbindungen soll später berichtet werden.

Versuche.

1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäure.

In der heißen Mischung von 4,75 g Schwefelsäure und 30 g Essigsäureanhydrid löst man 8,75 g 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon. Nach dreistündigem

Erhitzen auf dem Wasserbad ist die Reaktion beendet. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich nach Zusatz von Äther ein Öl ab, das sich nicht kristallisieren läßt. Nach dem Dekantieren wäscht man das Öl mit Chloroform und Azeton. Bei der Reinigung entsteht aus dem Öl die gesuchte Sulfonsäure als feste, mehlig Substanz, die bei 218° nach vorhergehendem Sintern schmilzt. Sie ist löslich in Wasser, Alkohol, Alkalien, unlöslich in Chloroform, Äther, Azeton und Benzol. Ausbeute 65%.

0.135 g Sbst.: 0.123 g BaSO₄. — 0.0176 g Sbst.: 0.0303 g CO₂, 0.0059 g H₂O.
 C₁₀H₁₀O₄N₂S. Ber.: S 12.61. C 47.24. H 3.94.
 Gef.: S 12.51. C 46.95. H 3.75.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäure.

Zu einer noch heißen Mischung von 15 g Essigsäureanhydrid und 4.75 g konz. Schwefelsäure gibt man 9 g Antipyrin und erwärmt die heiße Lösung auf dem Wasserbad. Schon nach einigen Minuten beginnt die Abscheidung der Antipyrin-4-sulfonsäure, die mit Chloroform und Äther gereinigt wird. Aus der Mutterlauge fallen nach Zusatz von Äther noch weitere Mengen der Sulfosäure aus, die mit der ersten Kristallisation vereinigt werden. Ausbeute 75%. Die Substanz ist ein weißes Kristallmehl, das bei 276° unter Zersetzung schmilzt. Sie ist löslich in Wasser, verd. Alkohol und Alkalien, unlöslich in Äther, Chloroform, Azeton und absolutem Alkohol.

0.1485 g Sbst.: 0.1294 g BaSO₄. — 5.38 mg Sbst.: 0.485 ccm N (19°, 773 mm).
 C₁₁H₁₂O₄N₂S. Ber.: S 11.94. N 10.45.
 Gef.: S 11.74. N 10.72.

Natriumsalz.

10.72 g Sulfosäure und 1.6 g Natriumhydroxyd werden in Wasser gelöst. Die Lösung dampft man zur Trockne ein. Oder man gibt zu einer heißen Lösung von 1.6 g Natriumhydroxyd in Alkohol 10.72 g Sulfosäure. Sie löst sich unter Bildung des Natriumsalzes auf. Nach kurzer Zeit schon fällt ein Teil aus, während der Rest mit Äther in der Kälte gefällt wird. Ausbeute quantitativ.

0.203 g Sbst.: 0.048 g Na₂SO₄.
 C₁₁H₁₁O₄N₂SNa. Ber.: Na 7.93. Gef.: Na 7.66.

Kaliumsalz.

8.04 g Antipyrinsulfonsäure gibt man zu einer heißen Lösung von 1.68 g Kaliumhydroxyd in Methanol. Sofort bildet sich das Kaliumsalz, das sich löst. Nach Zusatz von Äther scheidet sich das kristallinische Salz in der Kälte ab.

0.206 g Sbst.: 0.057 g K₂SO₄.
 C₁₁H₁₁O₄N₂SK. Ber.: K 12.74. Gef.: K 12.42.

Kalziumsalz.

8.04 g Antipyrinsulfonsäure werden in heißem Alkohol tropfenweise mit Wasser versetzt, bis Lösung eintritt. Dann gibt man in Portionen eine Aufschwemmung von 0.84 g Kalziumoxyd zu. Nach Zusatz von Äther kristallisiert in der Kälte das Salz in seidenartigen Schuppen aus. Ausbeute 90%.

0.273 g Sbst.: 0.062 g CaSO₄.
 (C₁₁H₁₁O₄N₂S)₂Ca. Ber.: Ca 6.98. Gef.: Ca 6.68.

Magnesiumsalz.

Unter Zugabe von wenig Wasser werden 8.04 g Antipyrinsulfonsäure in heißem Alkohol gelöst. Dann wird eine Aufschwemmung von 0.6 g Magne-

siumoxyd in Alkohol tropfenweise zugegeben, bis die eintretende Trübung nicht mehr verschwindet. Nach kurzer Erwärmung auf dem Wasserbad kristallisiert das Salz aus. Nach dem Absaugen wird das Oxyd weiter zugegeben und wieder in der Wärme auskristallisiert. Zuletzt wird das noch gelöste Salz mit Äther gefällt. Es ist schwer löslich in Alkohol und Wasser. Ausbeute 80%.

0.213 g Sbst.: 0.044 g $MgSO_4$.
($C_{11}H_{14}O_4N_2S$)₂Mg. Ber.: Mg 4.36. Gef.: Mg 4.17.

Antipyrin-4-sulfonsaures Pyramidon.

6.7 g Antipyrinsulfonsäure und 5.7 g Pyramidon werden durch Schütteln in 25 ccm Wasser gelöst. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in Alkohol aufgenommen und mit Äther gefällt. Ausbeute 90%. Das Salz ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Schmp. 187°.

0.139 g Sbst.: 0.0664 g $BaSO_4$.
 $C_{13}H_{17}ON_3 \cdot C_{11}H_{12}O_4N_2S$. Ber.: S 6.42. Gef.: S 6.56.

Antipyrin-4-sulfonsaures Chinin.

Die wässrige Lösung von 3.35 g Antipyrinsulfonsäure und 5 g Chinin wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand ist ein weißes kristallinisches Pulver, das sehr leicht in Wasser löslich ist. Schmp. 182°.

0.132 g Sbst.: 0.0534 g $BaSO_4$.
 $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot C_{11}H_{12}O_4N_2S$. Ber.: S 5.42. Gef.: S 5.56.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäurechlorid.

19.4 g wasserfreies antipyrinsulfonsaures Natrium und 14 g Phosphorpentachlorid werden verrieben und auf dem Wasserbad erwärmt. Bald tritt unter starker Salzsäureentwicklung eine lebhaftere Reaktion ein. Sobald die Hauptreaktion beendet ist, gibt man so viel Chloroform zu, daß das Gemisch ganz bedeckt ist. Dann wird noch 2 Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten saugt man das Sulfochlorid ab und wäscht mit Chloroform und Äther nach, bis das gebildete Phosphoroxychlorid entfernt ist. Nach dem Trocknen zeigt die Substanz den Schmp. 189°. Aus der Mutterlauge fällt nach Zugabe von Äther eine weitere Menge Chlorid aus, die nach Reinigung mit Chloroform und Äther mit der ersten Kristallisation vereinigt wird. In Wasser und Alkohol löst sich das Sulfochlorid unter Zersetzung, in Äther, Benzol ist es unlöslich. Ausbeute 65%.

0.116 g Sbst.: 0.105 g AgCl, 0.0855 g $BaSO_4$.
 $C_{11}H_{12}O_3N_2Cl_2S$. Ber.: Cl 22.05, S 9.91. Gef.: Cl 22.39, S 10.12.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäureamid.

Man versetzt 5 g Antipyrinsulfonsäurechlorid mit 25 ccm eiskühlem 30%igem Ammoniak und läßt in der Kälte mehrere Tage reagieren. Der gebildete kristallinische Rückstand wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute 50%. Schmp. 228°.

0.1165 g Sbst.: 0.102 g $BaSO_4$. — 6.62 mg Sbst.: 0.886 ccm N (21°, 765 mm).
 $C_{11}H_{13}O_3N_3S$. Ber.: S 12.01. N 15.73.
Gef.: S 12.03. N 15.64.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfonsäuremethyramid.

In Wasser werden 13 g Methylaminhydrochlorid gelöst und mit der äquivalenten Menge Natriumhydroxyd zum Freiwerden der Base versetzt. In

die eisgekühlte Lösung gibt man 5 g Säurechlorid portionsweise zu. Nach zwölfstündigem Stehen werden die Kristalle abgesaugt, gereinigt und getrocknet. Ausbeute 50%. Schmp. 193°.

0.1085 g Sbst.: 0.092 g BaSO₄. — 0.0533 g Sbst.: 0.1001 g CO₂, 0.0258 g H₂O.
 C₁₂H₁₆O₃N₃S. Ber.: S 11.41. C 51.24. H 5.34.
 Gef.: S 11.65. C 51.22. H 5.41.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure-diäthylamid.

14 g des Säurechlorids verrieb man mit 8 g Diäthylamin, wobei eine kräftige Reaktion eintrat. Nach Beendigung derselben durch Erwärmen auf dem Wasserbad setzte man Ammoniak hinzu und destillierte mit Wasserdampf. Der nach dem Erkalten abgesaugte Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert, die Mutterlauge anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Das erhaltene Diäthylamid schmilzt bei 153—154°.

4.82 mg Sbst.: 0.523 ccm N (22°, 765 mm).
 C₁₅H₂₁O₃N₃S. Ber.: N 13.00. Gef.: N 12.92.

Bis-(1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure)-äthylendiamid.

6.8 g Antipyrinsulfonsäurechlorid und 1.8 g Äthylendiamin werden verrieben, wobei sofort eine heftige Wärmeentwicklung auftritt. Nachdem dieselbe nachgelassen hat, wird noch längere Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, mit Natriumkarbonatlösung schwach alkalisch gemacht und 10 Minuten erwärmt. Die ungelöste Substanz saugt man ab, worauf sie getrocknet wird. In konz. Salzsäure gelöst, kristallisiert sie nach dem Verdünnen mit Wasser in feinen Nadeln aus. Ausbeute 60%. Schmp. 275°.

0.2005 g Sbst.: 0.1645 g BaSO₄. — 0.0215 g Sbst.: 0.0402 g CO₂, 0.010 g H₂O.
 C₂₄H₂₈O₆N₆S₂. Ber.: S 11.45. C 51.43. H 5.00.
 Gef.: S 11.27. C 51.12. H 5.20.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure-anilid.

Zu 4.35 g Antipyrinsulfonsäurechlorid gibt man 4.2 g frisch destilliertes Anilin und erwärmt das Gemisch 3 Std. auf dem Wasserbad. Nach anfänglichem Lösen bildet sich bald ein Kristallbrei. Das gebildete Anilinchlorhydrat wird nach dem Erkalten mit Wasser ausgezogen. Aus der zurückbleibenden öligen Masse entfernt man das nicht reagierte Anilin mit Äther. Gleichzeitig erstarrt das Reaktionsprodukt. Das unveränderte Säurechlorid wird durch Kochen mit Wasser zerstört. Nach dem Umkristallisieren aus heißem salzsäurehaltigem Wasser hat das Anilid den Schmp. 203°.

0.141 g Sbst.: 0.095 g BaSO₄. — 0.043 g Sbst.: verbr. 7.55 ccm $\frac{n}{20}$ HCl.
 C₁₇H₁₇O₃N₃S. Ber.: S 9.35. N 12.25.
 Gef.: S 9.25. N 12.29.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure-p-phenetidid.

Ohne Lösungsmittel wird ein Gemisch aus 4.2 g frisch destilliertem p-Phenetidin und 3.4 g Antipyrinsulfonsäurechlorid längere Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten löst man das unveränderte p-Phenetidin mit Äther heraus, wobei das Reaktionsgemisch erstarrt. Mit Wasser wird das salzsaure p-Phenetidin und mit wenig Natriumkarbonatlösung das

nicht reagierte Säurechlorid entfernt. Aus heißem Wasser. läßt sich die Substanz umkristallisieren. Das Phenetidid bildet kleine, seidenartige, voluminöse Kristalle. Ausbeute 60%. Schmp. 93°.

0.1035 g Subst.: 0.0615 g BaSO₄. — 0.0314 g Subst.: 0.0676 g CO₂, 0.0143 g H₂O.
 C₁₀H₂₁O₄N₃S. Ber.: S 8.28. C 58.91. H 5.43.
 Gef.: S 8.16. C 58.71. H 5.10.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure- α -pyridylamid.

Unter Erwärmung reagieren 3.4 g Antipyrinsulfonsäurechlorid und 3 g α -Aminopyridin miteinander. Nach dem Erkalten werden das überschüssige Aminopyridin und das nicht verbrauchte Säurechlorid mit verdünnter Natriumkarbonatlösung entfernt. Die Substanz ist unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Durch Lösen in Salzsäure und Fällen mit Natriumkarbonat wird sie gereinigt. Schmp. 243° unter Zersetzung.

0.1566 g Subst.: 0.107 g BaSO₄. — 0.030 g Subst.: 0.061 g CO₂, 0.0122 g H₂O.
 C₁₈H₁₆O₃N₄S. Ber.: S 9.92. C 55.81. H 4.65.
 Gef.: S 9.38. C 55.47. H 4.55.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure-antipyrylamid.

Ein Mol. Antipyrinsulfonsäurechlorid und 3 Mol. Aminoantipyrin werden eine Stunde auf dem Ölbad bei 120° erhitzt. Das Reaktionsgemisch versetzt man nach dem Erkalten mit einer Natriumkarbonatlösung und erwärmt 10 Minuten. Aus heißem Methanol läßt sich der Rückstand umkristallisieren. Die Substanz ist löslich in Alkohol und Säuren, unlöslich in Wasser. Ausbeute 50%. Schmp. 242°.

0.215 g Subst.: 0.1135 g BaSO₄. — 0.055 g Subst.: 0.1175 g CO₂, 0.0244 g H₂O.
 C₂₂H₂₃O₄N₃S. Ber.: S 7.08. C 58.28. H 5.08.
 Gef.: S 7.25. C 58.26. H 4.96.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-sulfon-
säure-benzoylamid.

Auf dem Ölbad bei 140° erhitzt man 2.5 g Antipyrinsulfamid und 2 g Benzoylchlorid. Das nach dem Erkalten erhaltene ölige Produkt wird mit Wasser und Alkohol ausgewaschen, wobei es selbst erstarrt. Aus heißem Alkohol umkristallisiert, zeigt die Substanz den Schmp. 242° unter Zersetzung. Ausbeute 60%. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Chloroform, löslich in heißem Alkohol.

0.240 g Subst.: 0.1545 g BaSO₄. — 0.0357 g Subst.: 0.076 g CO₂, 0.0144 g H₂O.
 C₁₈H₁₇O₄N₃S. Ber.: S 8.64. C 58.22. H 4.58.
 Gef.: S 8.84. C 58.06. H 4.51.