ren Wellenlängen. Bei Substanzen, die nur geringe Absorption zeigen, ist damit häufig eine deutliche Absorptionssteigerung verbunden (z. B. Äthylendiamin, Äthylendiaminhydrochlorid). Sind aber die Eigenabsorptionen der Basen so groß wie bei den gebräuchlichen Antihistaminpräparaten, so wirkt sich der Übergang vom tertiären zum quartären Zustand praktisch nicht oder kaum aus. Da Salze bequemer einzuwiegen sind, ist die Berechtigung gegeben, die quantitative Bestimmung mit den Hydrochloriden durchzuführen, wie dies auch in den „New and Nonofficial Remedies" vorgeschlagen wird.

1419. Josef Klosa

Über die Darstellung von Ketonen der Antipyrinreihe mit Hilfe von Phosphoroxychlorid

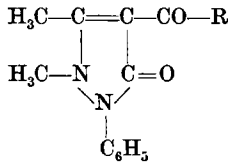
(Eingegangen am 17. März 1955)

In früheren Arbeiten[1-2]) haben wir gezeigt, daß mit Hilfe von Phosphoroxychlorid und Alkyl (bzw. Aryl-)-fettsäuren die Synthese von Ketonen sowohl der aromatischen Reihe[1]), wie auch komplizierterer Ringsysteme, so des 4-Oxycumarins[2]), möglich ist. An sich ist bereits bei der Adrenalin-Synthese beobachtet worden, daß bei der Umsetzung von Chloracetylchlorid mit Brenzcatechin und Phosphortrichlorid die Gegenwart von Phosphoroxychlorid begünstigend auf die Bildung des Ketons, des ω-Chloracetyl-brenzcatechins, wirkt. *E. Otto*[3]) erklärt den Bildungsmechanismus in der Weise, daß Phosphoroxychlorid die größte Bedeutung für die Umlagerung eines zuerst entstehenden Esters zum Keton hat. Nach *K. Slotta* und *R. Heller*[4]) ist für die katalysierende Wirkung eine genau begrenzte Menge von Phosphoroxychlorid neben Phosphortrichlorid notwendig. Und noch früher fanden *Nencki* und *Dziergowski*[5]), daß auch eine gewisse Phenole und Halogenfettsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid Phenolketone zu bilden vermögen, jedoch sind vielfach die Produkte unrein und die Ausbeute ist nur sehr gering. Diese Reaktion konnte allerdings nicht mit Alkyl(bzw. Aryl-)-fettsäuren durchgeführt und eine Verallgemeinerung erstrebt werden. Außerdem lag auch hier der Gedanke einer Umlagerung von Estern zugrunde, also einer Reaktion, die später von *K. Fries* und Mitarbeitern[6]) mit Hilfe von wasserfreiem Aluminiumchlorid als sog. „*Fries*sche Umlagerung" zu einem wichtigen präparativen Begriff wurde. *J. D'Ans* und *K. Zimmer*[6a]) haben den Einfluß verschiedener Katalysatoren auf den Verlauf der *Fries*schen Reaktion untersucht und festgestellt, daß Phosphortrichlorid keine Umlagerung von Estern der Arylreihe zu Ketonen herbeiführt.

[1]) *J. Klosa*, Archiv Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *288*, 48 (1955).
[2]) derselbe, ebenda (in Druck).
[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. *59*, 1068 (1926).
[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. *63*, 1026 (1930).
[5]) ebenda, *26*, Ref. 289 (1893).
[6]) ebenda, *41*, 4276 (1908); *43*, 214 (1910); *46*, 4019 (1913); *54*, 711, 717 (1921).
[6a]) Chem. Ber. *85*, 585 (1952).

Bei der von uns gefundenen, so einfach durchführbaren Methode der Darstellung von Ketonen der 4-Oxycumarinreihe mit Hilfe von Phosphoroxychlorid haben wir bereits nachgewiesen, daß es sich bei dieser Reaktion nicht um eine Umlagerung eines etwa vorhergehend entstandenen Esters handelt, sondern daß die Bindungsverhältnisse und eventuelle Elektronenverschiebungen von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Um diese Annahme noch mehr zu erhärten, haben wir eine hydrogxylfreie Verbindung in den Rahmen unserer Untersuchungen, nämlich das Antipyrin*), herangezogen. Ketone der Antipyrinreihe sind bereits von *E. Benary*[7]) mit Hilfe von Aluminiumchlorid dargestellt worden. Später konnten *Kaufmann* und Mitarbeiter[8]) zeigen, daß die Reaktion auch ohne Gegenwart von Aluminiumchlorid glatt verläuft. Die Übertragung unserer neuen Methode auf die Antipyrinreihe hat gezeigt, daß sich aus Antipyrin, Alkyl(bzw. Aryl-)fettsäuren tatsächlich die zu erwartenden 4-Acyl-antipyrine[4-Antipyrin-Alkyl-bzw. Aryl-)-ketone] bilden:



R =	$-C_2H_5$	(I)
=	$-CH_3$	(II)
=	$-C_3H_7$ (n)	(III)
=	$-C_4H_9$ (n)	(IV)
=	$-C_4H_9$ (iso)	(V)
=	$-C_5H_{11}$ (n)	(VI)
=	$-C_6H_5$	(VII)
=	$-C_6H_4-NO_2$ (p)	(VIII)
=	$-CH_2Cl$	(IX)
=	$-CH_2Br$	(X)
=	$-C_2H_4Br$ (n)	(XI)
=	$-C_3H_6Br$ (n)	(XII)
=	$-C_3H_6Br$ (iso)	(XIII)
=	$-C_4H_8Br$ (n)	(XIV)

Für das Gelingen der Umsetzung war vor allem der Mengenanteil der Umsatzkomponenten entscheidend. Während bei der Umsetzung zwischen 4-Oxycumarin, Alkyl(bzw. Aryl-)fettsäuren die letzten im Überschuß gegeben wurden, waren bei Antipyrin möglichst berechnete Mengen der Reaktionsteilnahmer nötig, weiterhin war es bedeutungsvoll, daß ein gewisses Temperaturoptimum vorherrschte, und zwar war dieses wiederum von den physikalischen Eigenschaften der Alkyl(bzw. Aryl-)fettsäuren abhängig; Propionsäure ergab sogar bei 5—7stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade bereits das erwartete Keton, ebenso Buttersäure und n-Valeriansäure. Jedoch war bei Temperaturen von 100—130° C die Reaktion beschleunigt. Präparativ hat die neue Methode der Darstellung von Ketonen der Antipyrinreihe vor bekannten Darstellungsweisen erhebliche Vorteile. Durch Kochen der Ketone I—IV mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung wurde eine Reihe noch nicht dargestellter Phenylhydrazone erhalten. Die halogenierten Ke-

*) Die Ketogruppe in 5-Stellung soll hierbei noch nicht berücksichtigt werden.
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. *66*, 926 (1933).
[8]) ebenda, *75*, 1220 (1942).

tone IX—XIV ergaben jedoch weder in essigsaurer noch alkoholischer Lösung die zu erwartenden Phenylhydrazone, sondern nur ölartige, dunkelrote Harze.

Betrachten wir den Bildungsmechanismus der Ketone, so wäre hervorzuheben, daß an sich bekannt ist, daß bei Erhitzen von Antipyrin mit Phosphoroxychlorid im Rohr auf 150° C neben viel 1-Phenyl-5-chlor-2,3-dimethyl-pyrazoliumchlorid (Antipyrinchlorid) wenig 1-Phenyl-5-chlor-3-methylpyrazol[9]) gebildet wird und daß beim Kochen von Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid mit Antipyrin 1-Phenyl-5-chlor-3-methyl-pyrazol-phosphonsäure[10]) gebildet werden.

Diese Körper können sich jedoch unter den von uns durchgeführten Versuchsbedingungen kaum als Zwischenstufen bilden. Jedoch werden die Verhältnisse klarer, wenn wir die mögliche Tautomerie- bzw. Isomerie-Verhältnisse des Pyrazolonringes in Betracht ziehen. Diese sind für das einfache 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon ausgiebig von *H. Henecka*[11]) erörtert worden.

Übertragen wir nun die Elektronenverhältnisse innerhalb des Moleküls auf das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon (Antipyrin), so sind durch die Besetzung der 2-Stellung die Mesomeriefälle eingeschränkt, jedoch die Möglichkeit eines Protonenentzuges bzw. Aufnahme in 4-Stellung einleuchtend, oder anders gesagt, die Methylengruppe in 4-Stellung ist so reaktionsfähig, daß unter dem katalytischen Einfluß von Phosphoroxychlorid, welches für die Elektronenverschiebung im Antipyrinmolekül entscheidend ist, eine Ketonisierung mit Alkyl(bzw. Aryl-)-fettsäuren erfolgt. Damit kann man wohl sagen, daß sich die neue Reaktion der Bildung von Ketonen aus Alkyl(bzw.Aryl-)-fettsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid immer dann sehr leicht gestalten lassen wird, wo reaktionsfähige Methylengruppen vorhanden sind oder besondere Isomerie- bzw. Tautomerieverhältnisse vorliegen, und das scheint bei vielen komplizierten Naturstoffen der Fall zu sein.

Beschreibung der Versuche*)

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-propionyl-5-pyrazolon (I) [4-Propionyl-antipyrin]

In 5 cm³ n-Propionsäure wurden zunächst 7 g getrocknetes Antipyrin (A) (= 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon) und hierauf 5 cm³ Phosphoroxychlorid eingetragen. Es trat eine vollständige Auflösung ein. Nun wurde auf dem Sandbade (besser Ölbad) unter Rückfluß auf 100—130° C Außentemperatur erhitzt. Nach etwa 15 Minuten begann die ursprüngliche farblose Lösung sich langsam zu entmischen, indem sich auf dem Boden des Reaktionsgefäßes eine zähflüssige Masse abzuscheiden begann. Die Entmischung war nach etwa 50 Minuten vollständig. Nach etwa 60 Minuten begann sich die Masse rötlich zu färben. Es wurde noch 20 Minuten weiter erhitzt und das Reaktionsgut hierauf abkühlen gelassen. Die leicht bewegliche über der Reaktionsmasse schwimmende Flüssigkeitsschicht wurde abdekantiert und die nun festgewordene Masse mit 30—50 cm³ heißem Wasser aufgenommen. Nach kurzem Stehen im Eisschrank kristallisierte das Keton in farblosen, schillernden Blättchen aus. Schmp.: 143—145° C (die nachfolgenden Ketone

*) Die experimentelle Bearbeitung erfolgte unter Mitarbeit von Herrn *Werner Jensch*.

[9]) *Michaelis* und *Röhmer*, Ber. dtsch. chem. Ges. *31*, 3194 (1897). *Mtchaelis* und *Paaternack*, ebenda *32*, 2398, 2403, 2404 (1898).

[10]) *Kondo* und *Ogawa*, J. pharm. ac. Soc. Japan 1926, S. 51; Chem. Zbl. *1926*, II 2719.

[11]) *H. Henecka*, Chemie der β-Dicarbonyl-Verbindungen, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1950, S. 236.

kristallisierten unter gleichen Arbeitsbedingungen nicht). Das Filtrat wurde alkalisch gemacht, wobei das Keton vollständig ausgefällt wurde. Aus heißem Wasser umkristallisiert Schmp. 144—146° C; nach zweimaliger Umkristallisation in Wasser Schmp. 145 bis 147° C. Ausbeute: 4,5 g.

$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (244) Ber. N 11,47% Gef. N 11,31%

Phenylhydrazon: 0,5 I wurden in 25 cm³ 40%iger Essigsäure mit 0,7 g Phenylhydrazin 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten kristallisierte das Phenylhydrazon in langen, plattenförmigen Nadeln.

Roh-Schmp.: 227—229° C, aus Alkohol farblose, schillernde Blättchen.

Schmp.: 240—242° C.

$C_{20}H_{22}ON_4$ (334) Ber. N 16,76% Gef. N 16,71%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-acetyl-5-pyrazolon (II)
[4-Acetyl-antipyrin]

In 5 cm³ Eisessig wurden 7 g Antipyrin gelöst und hierauf 5 cm³ Phosphoroxychlorid eingetragen. Die klare farblose Lösung wurde unter Rückfluß 90—120 Minuten erhitzt. Nach etwa 30 Minuten begann es, sich schwach rot zu färben. Nach Beendigung der Kochzeit wurden auf dem Wasserbade die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand stellte eine glasartige, harte, etwas rötlich gefärbte Masse dar, die mit wenig heißem Alkohol aufgenommen wurde. Die alkoholische Lösung wurde bis zur Trübung mit wasserfreiem Benzol versetzt. Nach einigen Stunden fiel das Keton in Form von kleinen Nadeln aus, die nach nochmaliger Umkristallisation aus Chloroform und Petroläther bei 153—155° C schmolzen.

Wurde jedoch das Reaktionsgut nach Beendigung des Umsatzes mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit Alkalilauge alkalisch gemacht, so wurde selbst nach mehrmaligem Umkristallisieren niemals der Schmp. von 153—155° C erreicht, sondern stets je nach dem Reinheitsgrad ein Schmp. von 100—108, 111—114, 116—118° C. Das gleiche wurde beobachtet, wenn das Keton nach dem bekannten Verfahren[12]) gewonnen worden war oder wenn II von Schmp. 153—155° C in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch gemacht wurde und die Base kristallin erhalten wurden.

Phenylhydrazon: Durch Kochen von I in 40%iger Essigsäure, Schmp. 205—207° C.

$C_{19}H_{20}ON_4$ (320) Ber. N 17,50% Gef. N 15,34%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-n-butyryl-5-pyrazolon (III)
[4-n-Butyryl-antipyrin]

In 4 cm³ n-Buttersäure wurden 6 g Antipyrin gelöst und in die Lösung 5 cm³ Phosphoroxychlorid unter Schütteln und Rühren in Portionen eingetragen. Erhitzung erfolgte wie bei I. Nach Beendigung der Kochzeit wurde mit 150 cm³ Wasser aufgenommen, die Lösung unter Kühlung alkalisch gemacht und die ölige Ausscheidung, die selbst nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank nicht kristallin wurde, mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein Öl, welches strahlig erstarrte. Roh-Schmp. 93—96° C, durch Aufnahme in wenig Chloroform und Fällen mit Petroläther Blättchen. Schmp. 112—114° C.

$C_{15}H_{18}O_2N_2$ (258) Ber. N 10,85% Gef. N 10,67%

Phenylhydrazon: Roh-Schmp. 215—218° C, aus Alkohol farblose, schillernde Blättchen, Schmp. 243—245° C.

$C_{21}H_{24}ON_4$ (348) Ber. N 16,09% Gef. N 15,95%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(n)-valeryl-5-pyrazolon (IV)
[4-(n)-Valeryl-antipyrin]

[12]) DRP. 240487, Chem. Zbl. *1914* I, 1040. Vgl. *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. (in Druck).

Aus A und n-Valeriansäure analog wie III. Aus Chloroform und Petroläther: Blättchen, Schmp. 105—107° C.

$C_{16}H_{20}O_2N_2$ (272) Ber. N 10,28% Gef. N 10,17%

Phenylhydrazon. Aus Alkohol farblose Btättchen. Schmp. 130—132° C.

$C_{22}H_{26}ON_4$ (362) Ber. N 15,46% Gef. N 15,61%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(iso)-valeryl-5-pyrazolon (V)
[4-(iso)-Valeryl-antipyrin]

Aus A und Isovaleriansäure analog wie III. Aus Methanol farblose Btättchen, Schmp. 102—104° C.

$C_{16}H_{20}O_2N_2$ (272) Ber. N 10,28% Gef. N 10,08%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(n)-capronyl-5-pyrazolon (VI)
[4-(n)-Capronyl-antipyrin]

Aus n-Capronsäure und A wie nach III. Hier trat allerdings eine intensive Dunkelfärbung auf, so daß die Chloroformlösung mit Tierkohle entfärbt wurde. Schmp. 88—91° C.

$C_{17}H_{22}O_2N_2$ (286) Ber. N 9,79% Gef. N 9,58%

Phenylhydrazon: Aus Alkohol farblose Blättchen. Schmp. 159—161° C.

$C_{23}H_{28}ON_4$ (374) Ber. N 14,97% Gef. N 15,05%

Die Ketone 1—5 sind in Wasser gut löslich, jedoch nimmt die Löslichkeit in Wasser mit der Höhe der Alkylkette ab, VI ist in Wasser praktisch unlöslich. Sämtliche Ketone sind in Chloroform, Azeton, Eisessig sehr gut löslich, fast unlöslich in Äther, schwer löslich in Benzol, unlöslich in Petroläther.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-benzoyl-5-pyrazolon (VII)
[4-Benzoyl-antipyrin]

7 g Antipyrin wurden mit 4 g Benzoesäure im Mörser zerrieben und mit 5 cm³ Phosphoroxychlorid im Rundkolben angeteigt. Es wurde nun langsam auf 100—130° C Außentemperatur erhitzt. Jedoch wurde die Temperatur von 120° nur 10 Minuten eingehalten und hierauf auf 80° C herabgesetzt. Bei dieser Temperatur wurde 3 Stunden gehalten. Es zeigte sich nämlich wegen der intensiven Dunkelfärbung bei höheren Alkyl- und Arylfettsäuren als zweckmäßig, auch die Reaktionszeit zu verlängern und die Reaktionstemperatur auf 70—90° C herabzusetzen. Aufarbeitung und Reinigung erfolgte wie bei I. Die Ketone fielen nach Alkalischmachen der sauren Lösungen bereits in fester Form aus bzw. erstarrten rasch. Aus Alkohol: balkenartige farblose Kristalle. Schmp. 146—148° C[13]).

$C_{18}H_{16}O_2N_2$ (292) Ber. N 9,58% Gef. N 9,51%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(p-nitrobenzoyl)-5-pyrazolon (VIII)

Aus A und p-Nitrobenzoesäure analog wie VII. Aus Eisessig kurze Nadeln. Schmp. 107—109° C.

$C_{18}H_{15}O_4N_3$ (337) Ber. N 12,46% Gef. N 12,51%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-chloracetyl-pyrazolon-(5) (IX)
[4-Chloracetyl-antipyrin]

5 g Monochloressigsäure wurden mit 7 g getrocknetem A im Mörser gut miteinander verrieben, hierauf 5 cm³ Phosphoroxychlorid zugesetzt und die Masse durch Rühren verteigt. Nun wurde unter Rückfluß auf 100—130° C erhitzt. Die Masse wurde innerhalb 15 Minuten verflüssigt. Es begann Salzsäureentwicklung. Nach etwa 30 Minuten begann sich die Masse dunkel zu färben. Nach 90 Minuten wurde die Erhitzung unterbrochen

[13]) Ist bereits von *F. Michaelis* und *E. Engelhardt*, Ber. dtsch. chem. Ges. *41*, 2670 (1908), beschrieben worden.

und das Reaktionsgut mehrere Stunden sich selbst überlassen. Der dunkle Kolbeninhalt wurde ziemlich hart. Es wurde mit wenig heißem Wasser aufgenommen, *) abkühlen gelassen und alkalisch gemacht. Das Keton fiel zunächst ölig in brauner Farbe aus. Nach Abfiltration und Waschen in Wasser wurde zunächst aus Alkohol, dann aus Eisessig und Fällen mit Wasser umkristallisiert.

Schmp. 166—168° C. Ausbeute 4,5 g.

$C_{13}H_{13}O_2N_2Cl$ (264,7) Ber. N 10,58% Gef. N 10,71%

Analog dargestellt wurden:

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-bromacetyl-5-pyrazolon (X)
[4-Bromacetyl-antipyrin]

Aus A und Bromessigsäure; aus Alkohol farblose Blättchen. Schmp. 150—152° C. Substanz ist in Chloroform, Azeton und Alkohol gut löslich, schwer löslich in Äther und Wasser, unlöslich in Petroläther.

$C_{13}H_{13}O_2N_2Br$ (309) Ber. N 9,06% Gef. N 9,13%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(α-brompropionyl-5-pyrazolon (XI)
[α-Brompropionyl-antipyrin]

Aus A und α-Brompropionsäure. Aus Alkohol farblose Nadeln. Schmp. 144—146° C.

$C_{14}H_{15}O_2N_2Br$ (323) Ber. N 8,66% Gef. N 8,45%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[α-brom-n-butyryl]-5-pyrazolon (XII)
[4(α-Brom-n-butyryl)-antipyrin]

Aus A und α-Brom-n-buttersäure. Aus Alkohol farblose Blättchen. Schmp. 126—128° C.

$C_{15}H_{17}O_2N_2Br$ (337) Ber. N 8,30% Gef. N 8,51%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[α-brom-isobutyryl]-5-pyrazolon (XIII)
[4-(α-brom-isobutyryl)-antipyrin]

Aus A und α-Bromisobuttersäure. Aus Alkohol farblose prismatische Kristalle. Schmp. 153—155° C.

$C_{15}H_{17}O_2N_2Br$ (337) Ber. N 8,50% Gef. N 8,24%

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[α-brom-isovaleryl]-5-pyrazolon (IX)
4-(α-brom-isovaleryl)-antipyrin

Aus A und α-Brom-isovaleriansäure.

Aus Alkohol farblose Blättchen. Schmp. 127—129° C.

$C_{16}H_{13}O_2N_2Br$ (345) Ber. N 8,11% Gef. N 8,04%

Bemerkung: Die halogenierten Ketone sind alle in Alkohol, Chloroform, Eisessig und Azeton gut löslich, dagegen fast unlöslich in Wasser und Äther, unlöslich in Petroläther, schwer in Benzol. Sie lassen sich aus heißem Alkohol gut umkristallisieren, noch besser durch Lösen in Eisessig und Fällen mit Wasser.

Mit Fortschreiten der homologen Reihe tritt bei der Umsetzung eine starke Dunkelfärbung des Reaktionsgutes ein. Es zeigte sich als zweckmäßig, bei Beginn der Dunkelfärbung die Temperaturen auf 80—100° C herabzusetzen und die Reaktionszeit je nach dem Grad der Verfärbung auf 3—4 Stunden auszudehnen.

*) bisweilen kristallisierte IX schon beim Erkalten aus.