

1393. Josef Klosa

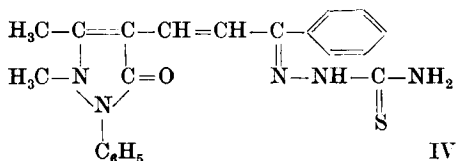
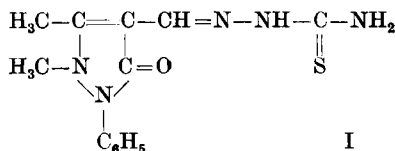
Synthese einiger Antipyrrinderivate

5. Mitteilung über Synthese tuberkulostatischer Substanzen

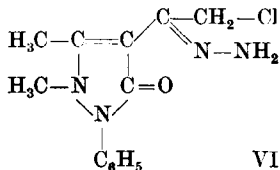
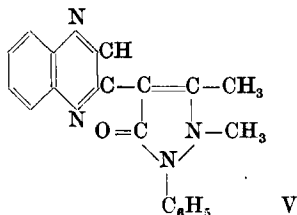
Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL, Berlin

(Eingegangen am 21. September 1954)

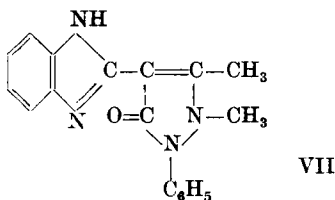
Synthetische Tuberkulostatika, welche neben einer hohen tuberkulostatischen Wirkung auch eine antipyretische und antiphlogistische sowie schmerzstillende Wirkung besitzen sollen, sind für die praktische Therapie sehr erwünscht. Es wurde daher die Synthese von Thiosemicarbazonen der Antipyrrinreihe einerseits und andererseits solcher Derivate erstrebt, welche als Tuberkulostatika erscheinen könnten. Antipyrrinaldehyd setzt sich leicht zu dem erwarteten Antipyrrinaldehyd-thiosemicarbazon (I) um. Jedoch Versuche, das 4-Acetylantipyrrin (II), das ω -Chloraceto-4-antipyrrin (III), deren Darstellung vereinfacht wurde, mit Thiosemicarbazid umzusetzen, verliefen negativ. Bei III wurden lediglich nur dunkle, harzige Zersetzungsprodukte erhalten, bei II die unveränderten Ausgangsprodukte, selbst nach 20stündiger Kochzeit, zurückgehalten. Lediglich mit Antipyrralacetophenon gelang die Kondensation mit Thiosemicarbazid nur in Eisessig oder verdünnter Essigsäure, nicht aber in Alkohol, zum Antipyrral-acetophenon-thiosemicarbazon (IV).



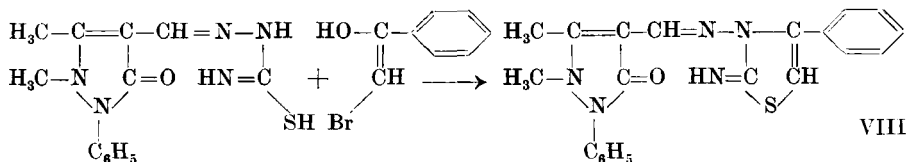
III setzte sich mit o-Phenylendiamin zu einem Chinoxalin, zu 2-Antipyrryl-chinoxalin (V) um; mit Hydrazin reagierte die Carbonylgruppe, so daß ein ω -Chloraceto-4-antipyrrin-hydrazon (VI) entstand, welches mit einigen Aldehyden reagierte.



Antipyrrinaldehyd ergab mit o-Phenylendiamin sowohl in Alkohol als auch bei Gegenwart von Nitrobenzol das zu erwartende 2-Antipyrral-benzimidazol (VII).



I wurde mit ω -Brom-acetophenon in Alkohol zu einem Thiazolderivat kondensiert:



Einige Verbindungen zeigten eine tuberkulostatische Wirkung, welche mit derjenigen des p-Acetylaminobenzal-thiosemicarbazons vergleichbar ist.

Beschreibung der Versuche

Methyl-[antipyryl-(4)]-keton (II) (Acetyl-4-antipyrin)

Diese Substanz ist in einem Patent¹⁾ erwähnt, aber eine genaue Beschreibung der Darstellung nicht angegeben, später ist eine Darstellung durch Enthalo-genierung des ω -Chlor-methyl-[antipyryl-(4)]-keton von Benary²⁾ beschrieben worden. Wir stellten II nach folgender Arbeitsweise in befriedigender Ausbeute dar: 48 g Antipyrin, gut getrocknet und gepulvert, wurden mit 24 g Azetylchlorid in einem Schliffkolben übergossen, 10 Min. geschüttelt, dann unter Rückfluß 3—4 Std. auf dem Wasserdampf-bad in der Weise erhitzt, daß die Substanz nicht zum Schmelzen kam.

Schließlich wurden im Vakuum die flüchtigen Bestandteile abdestilliert, der Rückstand mit wenig heißem Alkohol aufgenommen und mit Benzol bis zur Trübung versetzt. Nach einigen Stunden schieden sich Kristalle vom Schmp. 156—158° C ab, die durch Lösen in wenig Alkohol und Fällen mit Äther oder Benzol gereinigt wurden.

Ausbeute 30—35 g.

ω -Chlormethyl-[antipyryl-(4)]-keton (III) (ω -Chloraceto-4-antipyrin)

Die Anwendung der Beschreibung des Darstellungsverfahrens nach Kaufmann und Mitarbeiter³⁾ bereitete uns einige Schwierigkeiten. Vor allem war eine Erhitzung sowohl für die Ausbeute als auch die Reinheit der Präparate sehr hinderlich. Vielfach mißlangen die Versuche auch ganz. Wir erhitzen daher nicht, sondern ließen die Reaktion ohne Erhitzung ablaufen: 30 g Antipyrin, fein gepulvert und getrocknet, wurden unter Rühren mit 12 g frisch dargestelltem und destilliertem Chlorazetylchlorid portionsweise versetzt. Unter Erwärmung entwich Chlorwasserstoffgas. Die Masse färbte sich gelb (wurde jetzt noch 15 Min. im Ölbad auf 100° C erwärmt, dann wurde die Masse nahezu schwarz). Das Reaktionsgut wurde ohne Erwärmung einige Stunden, zweckmäßig über Nacht, sich selbst überlassen. Hierauf wurde die Masse mit dem 10fachen Volumen Wasser versetzt. Es löste sich praktisch nichts auf, sondern die Masse wurde hart. Es wurde ammoniakalisch gemacht, abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Mit Alkohol umkristallisiert resultierten gelbe, schöne Blättchen, die bisweilen auch braun waren. Ausbeute 7—8 g. Durch Lösen in wenig Eisessig und Fällen mit Wasser wurden farblose Blättchen erhalten. Schmp.: 170—171° C.

Antipyrinaldehyd-thiosemicarbazon (I)

2 g Antipyrinaldehyd, dargestellt nach Bodendorf und Mitarbeiter⁴⁾, wurden mit 1,5 g Thiosemicarbazid in 10 cm³ 30%iger Essigsäure 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Schon während der Kochzeit schieden sich gelbe, etwas orangestichige Kristalle ab. Nach Beendigung der Kochzeit wurde 3 Std. kristallisieren gelassen: gelbe kurze Nadeln. Schmp.:

¹⁾ DRP. 270487.

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 924 (1933).

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1220 (1942).

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 563, 6 (1949).

223—225° C, gut löslich in Eisessig, schwer in Alkohol, Methanol und Azeton, unlöslich in Äther und Benzol. Ausbeute: 1,3 g.

Die Substanz wurde bereits in einem Patent⁵⁾ beschrieben, so daß auf eine Elementaranalyse verzichtet wurde.

Versuche, II und III analog mit Thiosemicarbazid in Essigsäure umzusetzen, verliefen negativ. III ergab in Alkohol nur schmutzig grün gefärbte Harze. Bemerkenswert ist, daß je nach Variierung der Arbeitsweisen der Darstellung das Antipyrinaldehyd hin und wieder fast in farblosen Kristallen, andererseits aber auch in tief gelben erhalten wurde. Sowohl die Schmelzpunkte des gelben als auch farblosen Antipyrinaldehyds unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Eine Anzahl von Kondensationen mit dem farblosen Antipyrinaldehyd verliefen glatter und besser als mit dem gelben Antipyrinaldehyd.

Thiazolderivat (VIII)

0,8 g I wurden in 20 cm³ absolutem Äthanol mit 1,4 g ω -Bromacetophenon 1 Std. gekocht. Es löste sich zunächst alles auf. Nach mehrstündigem Stehen in der Kälte fiel das Hydrobromid von (VIII) in kleinen etwas gelb gefärbten Nadeln aus. Schmp.: 160—190° C unter allmählicher Zersetzung. Reinigung erfolgte sowohl durch Umkristallisation aus Wasser als auch durch Lösen in Alkohol und Fällern mit Äther. Schmp.: 195° C unter Zersetzung.

$C_{21}H_{19}ON_5S \cdot HBr$ (470) Ber.: N 14,89% Gef.: N 14,73%

Durch Lösen in Wasser bzw. Suspendieren und Alkalizusatz wurde die freie Base in Freiheit gesetzt, die sich jedoch durch Oxydation sofort dunkel färbte.

Ein analoger Versuch mit ω -Chlormethyl-[antipyrinyl-(4)-]keton mit I ergab ein grünes Pulver, das in Wasser suspendiert und mit Alkali versetzt einen ockergelben Niederschlag gab, welcher dunkelgrün wurde.

Antipyrinyl-acetophenon-thiosemicarbazon (IV)

0,4 g Antipyrinyl-acetophenon⁶⁾ und 0,2 g Thiosemicarbazid wurden in 15 cm³ 30%iger Essigsäure 20 Min. auf dem Drahtnetz unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit begann eine schlagartige Ausscheidung von etwas gelb gefärbten Nadeln. Es wurde zur vollständigen Auskristallisation 1 Stunde stehen gelassen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und durch Lösung in wenig Eisessig und Fällern mit Wasser gereinigt. Schmp.: 245—247° C. Löslich in heißem Methanol, Äthanol, Azeton, unlöslich in Äther und Benzol, am besten löslich in Eisessig.

$C_{21}H_{21}ON_5S$ (391) Ber.: N 17,9% Gef.: N 18,36%

Versuche, IV mit ω -Bromacetophenon zu einem entsprechenden Thiazolderivat analog VIII zu kondensieren, ergaben nur harzige Produkte, mit III verliefen sie negativ.

2-Antipyrinylchinoxalin

1 g III wurde in 15 cm³ heißem 96%igem Äthanol gelöst, Lösung wurde abkühlen gelassen und mit einer Lösung von 0,5 g o-Phenylendiamin in 2 cm³ 96%igem Äthanol versetzt. Es wurde 2—4 Std. unter Rückfluß gekocht, darauf wurde etwa 6—8 cm³ des Lösungsmittels auf dem Dampfbade abdestilliert und die dunkelrote Lösung mehrere Stunden kristallisieren gelassen. Es schieden sich lange, etwas gelb-orange gefärbte Kristalle mit einem Roh-Schmelzpunkt von 168—172° C ab; aus Alkohol und Wasser Schmp.: 194—196° C, leicht löslich in Alkohol, sehr schwer in Wasser, gut löslich in Äther, praktisch unlöslich in Petroläther.

$C_{19}H_{17}ON_4$ (317) Ber.: N 17,67% Gef.: N 17,77%

Wurde das Reaktionsgut unmittelbar nach der Kochzeit mit dem 5fachen Volumen Wasser versetzt, so schieden sich zunächst lange bräunliche Nadeln, die aus Alkohol umkristallisiert, lange gelbe Nadeln ergaben, aus. Schmp.: zunächst 186—188° C, nach nochmaligem Umkristallisieren 192—194° C.

⁵⁾ DBP. 899039.

⁶⁾ Dargestellt nach V. Bodendorf und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 563, 7 (1949).

2-Antipyrinyl-benzimidazol (VII)

1,5 g Antipyrinaldehyd wurden in 8 cm³ 96%igem Äthanol gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 1 g o-Phenylendiamin zugesetzt, 10 Min. auf dem Dampfbade gekocht. Hierauf wurden 10 cm³ Nitrobenzol hinzugefügt und 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach längerem Stehen schieden sich gelb-orange Nadeln ab. Es wurde mit Äther versetzt, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Aus Alkohol schöne gelbe Nadeln.

Schmp.: 202—204° C.

$C_{18}H_{16}ON_4$ (304)

Ber.: N 18,42 %

Gef.: N 18,25 %

Die Umsetzung führte bei längerem Kochen (1—3 Std.) auch ohne Gegenwart von Nitrobenzol zu 2-Antipyrinyl-benzimidazol. Daß in dieser Verbindung keine freien Amino-Verbindungen vorhanden sind (z. B. eventuell Bildung von N-Antipyrinyliden-o-phenyldiamin), war dadurch nachzuweisen, daß die erhaltene Verbindung mit Aldehyden oder Ketonen keine *Schiffschen* Basen mehr ergaben.

ω-Chloracetyl-4-antipyrin-hydrazon (VI)

0,8 g III wurden in 40 cm³ absolutem Äthanol gelöst. Hierauf wurden 1,6 cm³ Hydrazinhydrat (95%ig) zugesetzt und auf dem Wasserbade 10 Min. auf 40—60° C erhitzt. Das Reaktionsgut darf sich nicht braun färben, sondern darf nur gelb bleiben. Aus der Lösung fielen bei längerem Stehen farblose Kristalle aus, aus Alkohol umkristallisiert, Schmp.: 211—213° C.

$C_{13}H_{15}ON_4Cl$ (278)

Ber.: N 20,15 %

Gef.: N 20,23 %

Längeres Erhitzen oder gar Kochen führte zu einer viel tiefer schmelzenden Substanz (Schmp.: 110° C). Wurde in der Weise gearbeitet, daß ohne vollständige Auflösung von III in Äthanol und Verringerung des Lösungsmittels um die Hälfte 1—2 Std. auf dem Drahtnetz gekocht wurde, dann ergeben sich dunkelrote, teils harzige Endprodukte, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Kondensation mit Zimtaldehyd: Durch Erwärmen von VI mit Zimtaldehyd in Äthanol, gelb-orange-farbene Nadeln. Schmp.: 160—162° C.

Vanillin: gelbe Nadeln, Schmp.: 235° C;

Salizylaldehyd: farblose Nadeln, Schmp.: 164—166° C;

Acetophenon: farblose Nadeln, Schmp.: 104° C;

Antipyrinaldehyd: gelbe Nadeln, Schmp.: 226° C.

Die N-Analysen sprachen für die zu erwartenden Hydrazone.

Mit ungesättigten Ketonen, wie Benzalazeton, Furfurylidenazeton, Dibenzalazeton, verliefen die Kondensationsversuche negativ.

1394. Fr. Rolf Preuß

Über die elektrodialytische Bestimmung kleinster Alkaloidmengen im Blut

(im Vergleich mit anderen Methoden)

2. Mitteilung

Aus dem Pharmazeut. Institut der Universität Freiburg i. Br.,
Direktor: Prof. Dr. Dr. K. W. Merz

(Eingegangen am 26. September 1954)

In der 1. Mitteilung¹⁾ wurde über Problemstellung und die apparativen Voraussetzungen der elektrodialytischen Bestimmung von Alkaloiden im Blut berichtet.

¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 195 (1955).