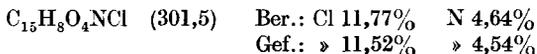


3-[Pyridin-(4)]-(4-oxy-6-chlor-cumarin)-keton (XXX)

Aus III und Isonikotinsäure wie vorstehend. Das Reaktionsgut war rotbraun gefärbt und dünnflüssig. Nach Eintragen in Wasser fiel ein gelbgrünes Pulver aus, welches aus Alkohol in Nadeln kristallisierte. Schmp.: ab 140—145° C Sinterung, bei 160—162° C rotbraun geschmolzen.



3-[6-Methyl-pyridin-(2)]-(4-oxy-6-chlor-cumarin)-keton (XXXI)

Aus III und 6-Methyl-pyridin-carbonsäure-(2) wie vorstehend.

Es resultiert nach Eintragen in Wasser ein rotbraunes Pulver, welches aus Alkohol fast farblos kristallisierte.

Schmp.: 161—163° C.



III sowie sämtliche Derivate IV bis XXXI gaben in alkoholischer Lösung mit Ferrichlorid Farbreaktionen deren Farbe von gelbbraun nach rotbraun und orange wechselte, jedoch für die einzelnen Verbindungen spezifisch nicht scharf genaug war.

1471. F. Schmidt

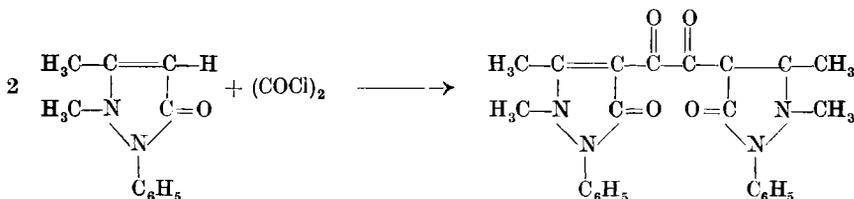
Über die Antipyrinketocarbonsäure-4

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Direktor: Prof. Dr. med. B. Zorn

(Eingegangen am 29. Dezember 1955)

In einer kürzlich mitgeteilten Arbeit¹⁾ war vergeblich versucht worden, Antipyrinaldehyd-4 einer Benzoinisierungsreaktion zu unterwerfen, um es u. a. auch in das unbekannte Bis-(antipyryl-4)-1-2-diketon („Antipyryl“) zu überführen. Da diese Reaktion nicht zum Ziel geführt hat, wurde versucht, das von *H. Staudinger*²⁾ beschriebene Oxalylchlorid mit 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-5 umzusetzen. Da mittels der *Friedel-Crafts*-Reaktion eine Reihe von Antipyryl-4-monoketonen hergestellt werden konnte³⁾⁴⁾⁵⁾, war zu erwarten, daß infolge der leichten Substituierbarkeit des Wasserstoffatoms am C⁴ des 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-5 unter geeigneten Reaktionsbedingungen auch das 1,2-Diketon erhalten werden kann.



¹⁾ *F. Schmidt*, Pharmazie 1956 (im Druck).

²⁾ *H. Staudinger*, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 3558 (1908).

³⁾ *E. Benary*, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 924 (1933).

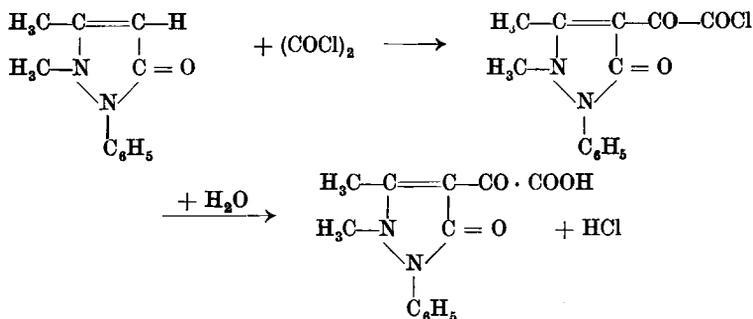
⁴⁾ *H. P. Kaufmann*, *L. S. Huang* und *H.-J. Bückmann*, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1236 (1942).

⁵⁾ *B. Zorn* und *F. Schmidt*, Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 298, 140 (1954).

In die Suspension von gut gereinigtem Oxalylchlorid und Antipyryn in Schwefelkohlenstoff wurde unter Eiskühlung und gutem Rühren portionsweise Aluminiumchlorid eingetragen. Die Mischung blieb mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde schließlich bis zur Beendigung der Salzsäure-Entwicklung rückfließend erhitzt.

Bei der Aufarbeitung haben wir jedoch aus keinem unserer zahlreichen, auch modifizierten Versuchsansätze das gesuchte 1,2-Diketon erhalten können, sondern es entstand immer in 60–80%iger Ausbeute eine Säure, die wir als Antipyrinketocarbonsäure-4 identifiziert haben. Die Verbindung kristallisiert in farblosen kleinen Nadeln vom Schmp. 212° C u. Z.

Bei unseren Versuchsansätzen hat sich also lediglich Antipyrinketocarbonsäurechlorid-4 gebildet, das sich nicht weiter mit noch im Überschuß vorhandenen Antipyryn umgesetzt hat. Im Verlaufe des Aufarbeitungsganges ist das Säurechlorid sodann zu der erhaltenen Ketocarbonsäure hydrolysiert worden.



Bei der Einwirkung von Oxalylchlorid auf reaktionsfähige aromatische Kohlenwasserstoffe ist weder von *H. Staudinger*²⁾ noch von *C. Liebermann*⁶⁾ die Bildung eines Ketocarbonsäurechlorides bzw. einer Ketosäure beschrieben worden. *Staudinger* schreibt wörtlich: „Infolge der Zersetzlichkeit des Oxalylchlorids mit Aluminiumchlorid ist es nicht möglich, mittels der *Friedel-Crafts*schen Reaktion daraus aromatische α,β -Diketone resp. α -Ketosäurechloride herzustellen; man erhält vielmehr Reaktionsprodukte des Phosgens z. B. mit Benzol, Benzophenon resp. Benzoylchlorid.“ Nach dieser Auslegung hätten wir bei unseren Versuchen Diantipyryl-4-Keton oder Antipyrynsäurechlorid bzw. Antipyrynsäure erhalten müssen. Später hat allerdings *Staudinger*⁷⁾ aus Oxalylchlorid und Anisol das Anisil herstellen können. Parallel zu Arbeiten *C. Liebermanns*⁶⁾ hatte auch er festgestellt, daß bei besonders reaktionsfähigen aromatischen Verbindungen die 1,2-Diketonbildung möglich ist.

Die Tatsache, daß bei unseren Versuchen keine 1,2-Diketonbildung zu beobachten war, mag damit zusammenhängen, daß das primär gebildete Ketocarbonsäurechlorid mit dem N² des Pyrazolonringes zu einer inneren Salzbildung reagiert und

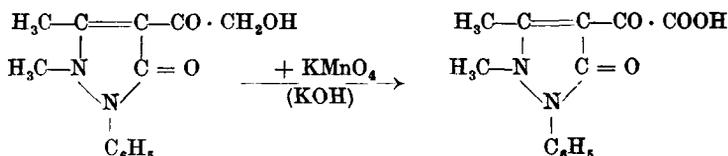
⁶⁾ *C. Liebermann* und *M. Zsuffa*, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 202 (1911).

⁷⁾ *H. Staudinger*, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 1594 (1912).

dadurch die Diketonbildung blockiert ist. Bei der Bildung von Monoketonen aus Antipyrynsäurechlorid tritt diese Salzbildung nicht ein.

Antipyrynketocarbonsäure-4 erhielten wir auch, als wir Oxalsäureäthylesterchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid mit Antipyryn reagieren ließen und den entstandenen Ketocarbonsäureester (farblose Nadeln vom Schmp. 163,5° C) mit 10%iger wäßriger Natronlauge verseiften.

Schließlich führte auch die Einwirkung von Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung auf 4-Oxyacetylantipyryn zu der Ketocarbonsäure.



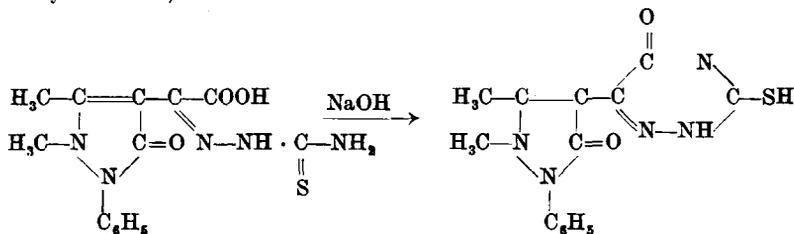
Kaufmann und *Huang*⁸⁾ haben aus Antipyrynsäurechlorid und wasserfreier Blausäure Antipyrynsäurecyanid vom Schmp. 173—174° C erhalten können. Die Verseifung des Cyanids zur Antipyrynketocarbonsäure wurde von ihnen jedoch nicht durchgeführt. Durch Einwirkung von Kaliumpermanganat auf 4-Acetylantipyryn haben *K. Bodendorf* und *A. Popelak*⁹⁾ eine Ketocarbonsäure vom Schmp. 206° C erhalten. Wir nehmen an, daß, abgesehen von der Schmelzpunktdifferenz, diese Substanz mit unseren nach verschiedenen Verfahren hergestellten Verbindungen identisch ist.

Die Identität unserer Verbindungen geht auch daraus hervor, daß sie sich mit Wasserstoffsperoxyd zu Antipyrynsäure (Schmp. 212—213° C) abbauen ließen.

Das Säureanil ließ sich zu Antipyrylanilin decarboxylieren und durch vorsichtige Hydrolyse hieraus der Antipyrynaldehyd-4 gewinnen¹⁾.

Wurde die Säure mit Methanol in Gegenwart einiger Tropfen konz. Schwefelsäure einige Zeit erhitzt, so konnte der Methylester gewonnen werden. Er kristallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen dicken Nadeln vom Schmp. 193—194° C.

Die Säure ließ sich mit Ketonreagentien umsetzen. Es konnte das Phenylhydrazon, das Oxim, das Semicarbazon und das Thiosemicarbazon hergestellt werden. Letztere Verbindung ließ sich zum 3-Mercapto-6-antipyryl-(4)-1,2,4-triazin-5 zyklisieren*):

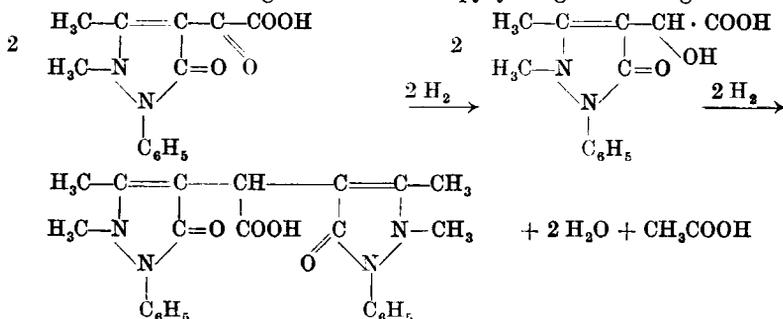


*) Diese Verbindung zeigte in vitro eine gute Hemmwirkung auf das Wachstum von *Mycobacterium Tuberculosis Typus humanus* (20 γ = völlige Hemmung; 10 γ = schwaches Wachstum).

⁸⁾ *H. P. Kaufmann* und *L. S. Huang*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1222 (1942).

⁹⁾ *K. Bodendorf* und *A. Popelak*, Liebigs Ann. Chem. 566, 84 (1950).

Die *Clemmensen*-Reduktion mittels amalgamierten Zinks in salzsaurer Lösung ergab eine Säure, die nicht die erwartete Antipyrylessigsäure darstellte, sondern sich als Diantipyrylessigsäure erwies. Wir nehmen an, daß dieser Reaktionsverlauf über die unbeständige Antipyryloxyessigsäure führt, die ihrerseits in Gegenwart des Reduktionsmittels in Essigsäure und Diantipyrylessigsäure übergeht.



Beschreibung der Versuche

Einwirkung von Oxalylchlorid auf 1-Phenyl-2, 3-dimethyl-pyrazolon-5

1. In die Suspension von 31 g Oxalylchlorid*) und 91,6 g Antipyryn in 300 cem Schwefelkohlenstoff wurden unter guter Rührung und guter Eiskühlung portionsweise 80 g Aluminiumchlorid eingetragen. Nach zweistündigem Stehen bei 0° C wurde das Reaktionsgut einige Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen und schließlich bis zur Beendigung der Salzsäuregas-Entwicklung auf dem Wasserbad rückfließend erhitzt. Schwefelkohlenstoff wurde durch Destillation entfernt und nach dem Erkalten das pulverisierte Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt. Dabei blieb ein großer Teil ungelöst. Dieser Teil wurde abfiltriert und mehrfach aus Alkohol umkristallisiert. Es resultierten 35 g farblose Schuppen vom Schmp. 207—210° C, die nach nochmaligem Umkristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 212° C bildeten. Die Verbindung löste sich in Alkohol und heißem Wasser, war dagegen schwer löslich in kaltem Wasser und nahezu unlöslich in Äther. Der Säurecharakter der Verbindung zeigte sich darin, daß sie in verdünnten Laugen gelöst werden konnte und nach Zusatz verdünnter Mineralsäuren wieder ausfiel.

Durch Titration ermitteltes Äquivalentgewicht: 263,15 (Einw. 0,2 g Sbst. in wenig heißem Aqua dest. gelöst. Titration mit n/10 NaOH gegen Phenolphthalein. Verbrauch 7,6 ccm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (260,24)	Ber.: C 60,00%	H 4,65%	N 10,76%
	Gef.: » 59,71%	» 4,79%	» 10,71%

2. 20 g Oxalylchlorid wurden langsam in eine eisgekühlte Suspension von 46 g Aluminiumchlorid und 60 g Antipyryn in 200 cem Schwefelkohlenstoff eingetropt. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, über Nacht stehengelassen und das Reaktionsgemisch mit Eis zersetzt. Auch in diesem Falle resultierten farblose Kristalle vom Schmp. 212° C und nicht das gesuchte 1,2-Diketon, welches sich durch eine intensive Färbung hätte auszeichnen müssen. Das Diketon konnte auch nicht bei der Aufarbeitung des Filtrates erhalten werden.

Einwirkung von Oxalsäureäthylesterchlorid auf 1-Phenyl-2-, 3-dimethyl-pyrazolon-5

In einem Dreihalskolben (500 cem), der mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehen war, wurden 12 g gepulvertes Aluminiumchlorid in 100 cem Schwefelkohlenstoff

*) Oxalylchlorid wurde nach den Angaben von *H. Staudinger*⁷⁾ hergestellt und gereinigt. Zur weiteren Reinigung wurde noch zweimal über eine Kolonne destilliert, Kp. 64° C.

suspendiert. Nach Zugabe von 15 g Antipyrin ließen wir unter Rühren aus dem Tropftrichter 10,8 g Oxalsäureäthylesterchlorid derart zufließen, daß die Reaktion nicht zu stürmisch wurde. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur unter gutem Rühren wurde anschließend 30 Minuten lang auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung erhitzt. Der vom Schwefelkohlenstoff im Vakuum befreite gelbe Rückstand wurde mit Eis zersetzt. Aus 70%igem Alkohol kristallisierte der Ketocarbonsäureäthylester in farblosen Nadeln vom Schmp. 163—164° C. Die Verbindung ist in kaltem Wasser schwer, in Alkohol und heißem Wasser gut löslich.

$C_{15}H_{16}O_4N_2$ (288,29)	Ber.: C 62,49%	H 5,59%	N 9,72%
	Gef.: » 61,78%	» 5,68%	» 9,21%

Verseifung des Esters mit Alkali

2 g des nach vorstehenden Angaben gewonnenen Ketocarbonsäureäthylesters wurden in 25 ccm 10%iger Natronlauge eine halbe Stunde lang erhitzt und dann vorsichtig mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Säure, zweimal aus Alkohol umkristallisiert, besaß den Schmp. 211—212° C. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrinketocarbonsäure zeigte keine Depression.

Oxydation von 4-Oxyacetylantipyrin

4,9 g 4-Oxyacetylantipyrin wurden in 40 ccm Wasser gelöst, mit 1,4 g Bariumhydroxyd versetzt und eine wäßrige Lösung von 6,4 g Kaliumpermanganat unter Umrühren zugegeben. Nach mehrstündigem Stehen wurde vom abgeschiedenen Braunstein abfiltriert, das Filtrat auf ca. 50 ccm eingengt, mit Kohle entfärbt und mit verdünnter HCl angesäuert. Die ausgeschiedene Antipyrinketocarbonsäure wurde aus Wasser und schließlich aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 211—212° C. Die so gewonnene Verbindung besaß die gleichen Eigenschaften wie die schon beschriebene Antipyrinketocarbonsäure.

Oxydativer Abbau der Antipyrinketocarbonsäure

1 g Ketosäure wurde in 20 ccm heißem Wasser gelöst, 2 g 30%iges Wasserstoffperoxyd zugegeben und bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wurde mit Kalilauge alkalisiert, die alkalische Lösung auf die Hälfte des Volumens eingengt, mit Kohle entfärbt und mit Salzsäure vorsichtig angesäuert. Die ausgefallene Antipyrinsäure wurde aus Methanol umkristallisiert. Würfel vom Schmp. 212 bis 213° C.

$C_{12}H_{12}O_3N_2$ (232,23)	Ber.: C 62,10%	H 5,17%	N 12,06%
	Gef.: » 62,41%	» 5,03%	» 12,21%

Die nach verschiedenen Verfahren hergestellten Ketosäuren ließen sich alle in gleicher Weise abbauen.

Methylester der Antipyrinketocarbonsäure-4

0,5 g Säure wurden in 10 ccm Methanol unter Zugabe von 6 Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stunde lang erhitzt. Das Reaktionsgut wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Aus dem getrockneten Methylenchloridextrakt wurden farblose Kristalle erhalten, die aus verdünntem Alkohol in dicken Nadeln vom Schmp. 193 bis 194° C kristallisierten. Der Methylester ist löslich in Alkohol und heißem Wasser, dagegen unlöslich in Äther.

$C_{14}H_{14}O_4N_2$ (274,266)	Ber.: C 61,30%	H 5,14%	N 10,21%
	Gef.: » 61,48%	» 5,25%	» 10,64%

Phenylhydrazon

0,5 g Säure wurden in 30 ccm Alkohol gelöst und mit 0,22 g Phenylhydrazin kurze Zeit erhitzt. Während des Erhaltens kristallisierten gelbe Nadeln vom Schmp. 143° C aus (Schmelzpunkt des Phenylhydrazons nach *Bodendorf* und *Popelak* 139—140° C).

$C_{19}H_{18}O_3N_4$ (350,366)	Ber.: C 65,13%	H 5,18%	N 15,99%
	Gef.: ▶ 65,08%	▶ 5,32%	▶ 15,30%

Oxim

1 g Säure wurde in 20 ccm Wasser unter Zusatz von 0,25 g Kaliumhydroxyd gelöst. Nach Zugabe von 0,5 g Hydroxylaminsulfat wurde 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Dabei schieden sich farblose Kristalle ab, die aus Alkohol umkristallisiert bei 225° C schmolzen.

$C_{13}H_{13}O_4N_3$ (275,25)	Ber.: C 56,72%	H 4,76%	N 15,266%
	Gef.: ▶ 57,4%	▶ 4,52%	▶ 15,43%

Thiosemicarbazon

3 g Antipyrinketocarbonsäure wurden in 20 ccm 10%iger Essigsäure gelöst und mit 1,5 g Thiosemicarbazid, das in 20 ccm heißem Wasser gelöst war, kurze Zeit aufgekocht. Die ausgeschiedenen gelben Kristalle wurden aus abs. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 190—191° C.

$C_{14}H_{16}O_3N_3S$ (333,36)	Ber.: C 50,43%	H 4,53%	N 21,01%
	Gef.: ▶ 51,23%	▶ 4,65%	▶ 21,00%

3-Merkapto-6-(antipyryl-4)-1,2,4-triazinon-5

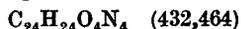
0,7 g der vorstehend beschriebenen Verbindung wurden in 10 ccm 10%iger Natronlauge gelöst und 24 Stunden bei 30° C stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde vorsichtig mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der abgeschiedene gelbe Niederschlag wurde aus Pyridin-Alkohol umkristallisiert. Es bildeten sich gelbe Kristalle vom Schmp. 288—289° C (Mikroschmelzpunkt nach *Boëtius*).

Die Verbindung gab eine positive Nitroprussidnatriumreaktion auf freie SH-Gruppen.

$C_{14}H_{13}O_2N_5S$ (315,344)	Ber.: N 22,21%	S 10,16%
	Gef.: ▶ 21,28%	▶ 9,73%

Diantipyrylessigsäure

3 g Antipyrinketocarbonsäure wurden in 25 ccm Salzsäure (17 ccm konz. HCl + 27 ccm H₂O) aufgeschwemmt. Nach Zugabe von 5 g amalgamiertem Zink wurde rückfließend erhitzt. Dabei löste sich die Säure langsam auf. Nach Zugabe von zweimal 5 ccm konz. Salzsäure wurde insgesamt 4 Stunden lang erhitzt und danach heiß vom Zink abgegossen. Nach kurzer Zeit schied sich Diantipyrylessigsäure als Chlorhydrat ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser war die Verbindung chloridfrei und nur noch in Alkohol löslich. Aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert, bildete die Säure rhombische Kristalle vom Schmp. 241° C.



Äquivalentgewicht, durch Titration gefunden: 248,1.

Ber.: C 66,65%	H 5,59%	N 12,96%
Gef.: ▶ 66,36%	▶ 5,70%	▶ 13,06%

Die Verbindung ist identisch mit der von *Bodendorf* und *Mitarb.*¹⁰⁾ auf anderem Wege hergestellten Diantipyrylessigsäure.

Bei der Durchführung der Versuche wurde ich in dankenswerter Weise von Herrn *E. Bock* unterstützt.

¹⁰⁾ *K. Bodendorf, J. Mildner und T. Lehmann, Liebigs Ann. Chem.* 563, 1 (1949); *Chem. Zbl.* 1950, I, 288.