1432. K. Bodendorf und Wolfgang Ziegler[1])

Über Antipyrinanaloge des Ephedrins und verwandte Verbindungen

(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe)

(Eingegangen am 3. April 1955)

In der Reihe der β-Aryl-äthylamine und ähnlich gebauter Aryl-alkanol-amine findet man eine Anzahl wertvoller Arzneimittel mit sympathicomimetischer oder analeptischer Wirkung. Die Wirkungsweise hängt einerseits von der Natur des Arylrestes ab — wie ein Vergleich der drei Stoffe Adrenalin, Sympatol und Ephedrin lehrt — und andererseits auch davon, ob in der Seitenkette noch Hydroxyl steht oder nicht. Das zeigen sehr eindrucksvoll die unterschiedlichen Eigenschaften von Ephedrin und Pervitin.

Es schien uns lohnend, Verbindungen aufzubauen, bei denen diese unveränderten Seitenketten dem Antipyrinring angegliedert sind. Der Pyrazolonring besitzt ein System von sechs Elektronen (bestehend aus den zwei einsamen Elektronenpaaren der beiden Stickstoffatome und den beiden π-Elektronen der Doppelbindung), das der Verbindung bei dem ebenen Bau des 5-Ringes die Stabilität eines aromatischen Systems verleiht. Für die Angliederung der Seitenketten kommt allein das C-Atom in 4-Stellung in Betracht.

Spekulationen über die möglichen pharmakologischen Eigenschaften der fraglichen Antipyrinderivate erscheinen müßig, da in dieser Hinsicht keinerlei Erfahrungen vorliegen und nicht einmal Voraussagen über die zu erwartenden physikalischen und chemischen Eigenschaften möglich sind.

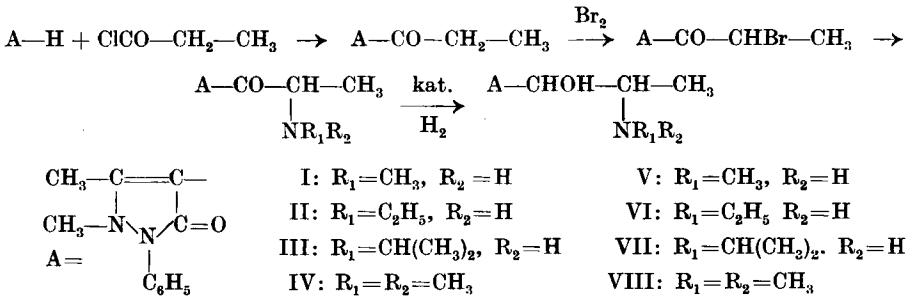
Die präparative Durcharbeitung des Vorhabens schien nicht schwierig zu sein, da analoge Synthesen in der Benzolreihe eingehend bearbeitet sind. Es zeigte sich aber, daß die Übertragung dieser Methoden auf das Antipyringebiet auch hier wieder, wie schon bei anderen Gelegenheiten beobachtet, zuweilen ungewöhnliche Schwierigkeiten bereitet, in einigen Fällen sogar überhaupt nicht möglich ist. Schon das schlechte Kristallisationsvermögen vieler der neu hergestellten Verbindungen war lästig und verursachte zeitraubende Reinigungsmanipulationen. Auch mußte natürlich den chemischen Besonderheiten des Antipyrinkerns Rechnung getragen werden.

In erster Linie schien uns das Antipyrinanaloge des Ephedrins (V) von Interesse zu sein. Für seine Darstellung wählten wir zunächst einen Weg, der der Ephedrinsynthese nach *Eberhardt*[2]) entspricht:

---

[1]) Aus der Dissertation *Ziegler*, Karlsruhe 1953.

[2]) *Eberhardt*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *253*, 89 (1915); Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *258*, 115 (1920). Vgl. Chem. Zbl. *31*, II 2214 Patent IG. Höchst.



Das Antipyryläthylketon, das bereits von *H. P. Kaufmann*[3]) durch Erhitzen von Antipyrin mit Propionylchlorid dargestellt worden ist, gewannen wir besser aus diesen Komponenten nach *Friedelcrafts* in Schwefelkohlenstoff (Ausbeute 90 bis 95%). Durch Bromierung in Chloroform ließ sich daraus leicht das gut kristallisierende α-Bromketon gewinnen, in dem das Brom glatt und in befriedigender Ausbeute gegen Amine ausgetauscht werden kann. Auf diese Weise wurden das Methylamino-(I), Äthylamino-(II), Isopropylamino-(III) und Dimethylamino keton (IV) dargestellt. Mit Ammoniak ließ die Umsetzung sich nicht in befriedigender Weise durchführen, doch ist der entsprechende Aminoalkohol (X) auf anderem Wege leicht zugänglich.

Die so erhaltenen Aminoketone geben gut kristallisierende Salze und können auch als freie Basen zur Kristallisation gebracht werden. Ein Versuch, das Methylaminketon (I) in die optisch aktiven Formen zu zerlegen, gelang ohne Schwierigkeiten mit Hilfe von Weinsäure. Die Hydrierung der Aminoketone I—IV zu den Aminoalkoholen V—VIII konnte bei den Salzen mit Platinoxyd, bei den freien Basen auch mit Raney-Nickel, allerdings nur in alkalischer Lösung, durchgeführt werden.

Die Isolierung der Aminoalkohole V—VII bereitete anfangs erhebliche Schwierigkeiten. Sie sind, wie die meisten Antipyrinderivate, in Wasser leicht, in Äther aber schwer löslich. Als sie daher aus der wäßrigen Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt wurden, ergab sich, daß sie damit schon bei Zimmertemperatur innerhalb kurzer Zeit reagieren, wobei Stoffe entstehen, die keine basischen Eigenschaften mehr haben. Offenbar handelt es sich um Alkylierungsvorgänge, bei denen ganz unübersehbare quartäre Salze entstehen können. Zur Extraktion der Alkoholbasen wurde schließlich n-Butanol verwendet, das im Vakuum leicht abdestilliert werden kann. Die wenig kristallisationsfreudigen Alkoholbasen geben gut kristallisierende Hydrochloride, Nitrate und Oxalate, die man zweckmäßig aus wasserfreien Lösungsmitteln (besonders geeignet ist Essigester-Isopropanol) mit wasserfreien Säuren fällt, wobei ein Überschuß an Säuren peinlich vermieden

[3]) *H. P. Kaufmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. *75*, 1236 (1942).

werden muß. Die Salze erleiden wesentlich leichter als die des Ephedrins Hydraminspaltung, die hier jedoch anomal verläuft; darauf wird an anderer Stelle näher einzugehen sein. Wir halten es für wahrscheinlich, daß es sich bei diesen Aminoalkoholen um die Threoform, also Analoge des Pseudoephedrins, handelt.

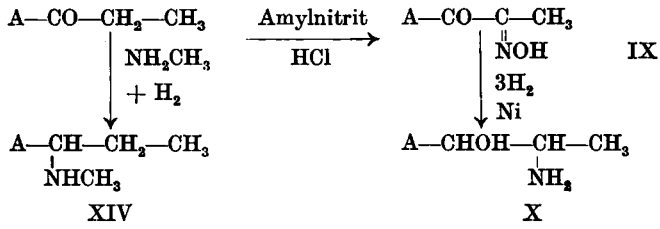
Die Gewinnung der diastereomeren, also vermutlich der Erythroform, gelang analog der Ephedrinsynthese nach *Skita* und *Keil*[4]), die etwa gleichzeitig von *Manske* und *Johnson*[5]) aufgefunden wurde und in einer aminierenden Hydrierung von Phenyl-methyl-diketon besteht; das dabei erhaltene Ephedrin ist nahezu frei von Pseudoephedrin. Die Gewinnung des für unsere Produkte benötigten Ausgangsstoffes, des Antipyryl-methyl-diketons, die in der Benzolreihe auf verschiedene Weise leicht möglich ist, fiel unerwartet schwer. Als erstes wurde eine Oxydation des Antipyryl-äthylketons mit Selendioxyd versucht. Es zeigte sich dabei, daß in zahlreichen neutralen Lösungsmitteln, die für diesen Zweck allgemein verwendet werden, wie Benzol, Toluol, Xylol, Nitrobenzol, Benzin, Amylalkohol usw. auch bei längerem Sieden kein Selen abgeschieden wird und das Keton unverändert isolierbar ist. Nimmt man die Oxydation in siedendem Eisessig vor, so scheidet sich Selen langsam ab. Nach zweitägigem Erhitzen waren ungefähr $^2/_3$ der berechneten Selenmenge abgeschieden, die Reaktionslösung tief dunkel. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs hinterblieb ein schwarzer Teer, der in keiner Weise zur Kristallisation zu bringen war. Obwohl der Versuch mehrfach wiederholt und variiert wurde, konnte kein Erfolg erzielt werden. Offensichtlich ist der Antipyrinring dieser energischen Behandlung, die bei der schlechten Oxydierbarkeit des Ketons erforderlich ist, nicht gewachsen.

Es wurde weiterhin versucht, das Keton in Azeton mit Permanganat unter Pufferung mit Kalziumnitrat zu oxydieren, wie es *Weygand*[6]) empfiehlt. Dabei wurde zwar die berechnete Menge Permanganat sehr rasch verbraucht, jedoch wurde das Monoketon zu etwa 80% unverändert zurückgewonnen. Wahrscheinlich ist bei einem Teil der Substanz die Seitenkette oxydativ völlig abgebaut worden.

Nachdem diese Methoden direkter Oxydation versagt hatten, wurde die Darstellung des Diketons über das Isonitrosoketon versucht, die in der Benzolreihe ebenfalls leicht vonstatten geht. Dies hatte gleichzeitig den Vorteil, daß die Isonitrosoverbindung direkt zu dem Analogen des Norephedrins (X) reduziert werden kann[7]). Die Darstellung der Isonitrosoverbindung wurde durch Einwirkung von salpetriger Säure und von Amylnitrit in Natriumalkoholatlösung versucht, wobei das Natriumsalz der Isonitrosoverbindung entstehen sollte. Beide Methoden erwiesen sich jedoch als ungeeignet. Dagegen erhält man die Isonitrosoverbindung (IX) sehr glatt und in quantitativer Ausbeute beim Versetzen einer Lösung des Antipyryläthylketons in Chloroform mit Amylnitrit und ätherischer Salzsäure:

---

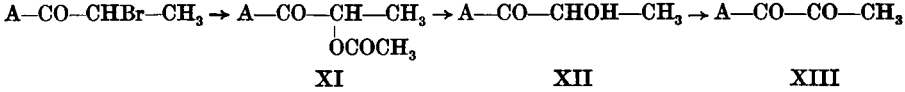
[4]) *Skita* und *Keil*, Ber. dtsch. chem. Ges. *62*, 1142—1151 (1929).
[5]) *Manske* und *Johnson*, J. Amer. chem. Soc. *51*, 580—582 (1929).
[6]) *Weygand*, Org. chem. Experimentierkunst S. 272.
[7]) *Raabe*, Ber. dtsch. chem. Ges. *45*, 2166 (1912).



Das Isonitrosoketon ist unlöslich in Chloroform und fällt schön kristallin aus.

Der nächste Schritt, die Spaltung des Isonitrosoketons zum Diketon gelang jedoch nicht. Wohl aber ließ sich das Isonitrosoketon (IX) mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung glatt zum Aminoalkohol (X) hydrieren. Das Hydrierungsprodukt scheint einheitlich zu sein, während das gleiche Verfahren in der Benzolreihe beide Diastereomere nebeneinander liefert.

Das benötigte Diketon ließ sich dann aber leicht aus Brompropionyl-antipyrin darstellen. Dafür erwies es sich als zweckmäßig, das Bromketon zunächst mit Kaliumazetat in Eisessig zum Azetoxyketon (XI) umzusetzen, das sich bereits in der Kälte mit alkoholischer Lauge zum Oxyketon (XII) verseifen läßt. Dieses kann schließlich mit Permanganat oder Chromsäure-Essigsäure zum gewünschten Diketon (XIII) oxydiert werden:



Die aminierende Hydrierung des Diketons wurde mit Raney-Nickel im Autoklav bei 40° und 60 Atü in alkoholischer Suspension mit Methylamin in geringem Überschuß durchgeführt. Es resultierte in guter Ausbeute eine Base, deren Hydrochlorid etwa 60° höher schmilzt als das der isomeren Alkoholbase V. Beiden Basen stimmten in den Analysenwerten völlig überein und geben auch bei der Hydraminspaltung die gleichen Produkte; es kann daher nicht zweifelhaft sein, daß es sich um die beiden Diastereomeren handelt. Aus Analogiegründen halten wird das zweite, höher schmelzende Isomere für die Erythroform.

Schließlich war noch an eine dritte Möglichkeit für die Synthese zu denken, die von Propenylantipyrin ausgeht.

Diese Verbindung sollte durch Wasserabspaltung aus Antipyryl-äthyl-carbinol dargestellt werden. Es wurde daher versucht, das Propionylantipyrin zum Antipyril-äthyl-carbinol zu hydrieren. Dabei stellte sich aber heraus, daß die Hydrierung dieser Verbindung im Gegensatz zu den Aminoketonen nur sehr schwierig durchzuführen war. Mit Raney-Nickel und Platinoxyd war unter Normalbedingungen überhaupt keine Wasserstoffaufnahme zu erzielen. Die Hydrierung im Autoklav in schwach alkalischer Lösung mit Raney-Nickel bei 70° und 100 Atü führt zu einem Hydrierungsprodukt, das als heller Sirup anfiel und nicht zur Kristallisation zu bringen war. Auch Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf*, mit Natrium in Alkohol und mit Lithiumaluminiumhydrid, führten nur zu ähnlichen Produkten. Auch die

Grignardierung von Antipyrinaldehyd mit Äthylmagnesiumbromid, die wegen der Schwerlöslichkeit des Antipyrinaldehyd in ätherischer Suspension durchgeführt wurde, ergab nur einen nicht kristallisierenden Sirup.

Dagegen gelang es, das Antipyryl-äthylketon einer aminierenden Hydrierung mit Methylamin zu unterwerfen, die im Autoklav bei 60° und 100 Atü glatt gelang. Dabei wurde in befriedigender Ausbeute die gut kristallisierende Base (XIV) erhalten. Das Hydrochlorid dieser Verbindung scheint wenig stabil zu sein, so wie auch *Mannich*-Basen des Antipyrins nur wenig stabile Hydrochloride liefern.

Versuche, die Alkoholbasen V—VIII durch Hydrierung in die entsprechenden Desoxyverbindungen überzuführen und damit das Antipyrinanaloge des Pervitins und dessen Homologe zu gewinnen, schlugen fehl. Auch Versuche, die Hydroxylgruppe zunächst durch Halogen oder andere Säurereste zu ersetzen und diese dann hydrierend abzuspalten, führten nicht zum Ziel. Besonders überraschend ist dieses Verhalten allerdings nicht, wenn man berücksichtigt, daß schon das Antipyryl-äthylketon nur schwierig zum Karbinol hydrierbar ist. Hinsichtlich der Hydrierbarkeit stehen diese Antipyrinderivate in ganz offenbarem Gegensatz zu den entsprechenden Benzolabkömmlingen und bieten damit ein neues Beispiel für Überraschungen auf dem Antipyringebiet.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Unterstützung zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Antipyryl-(4)-äthylketon (Propionylantipyrin)

188 g fein pulverisiertes, gut getrocknetes Antipyrin wurden in einem 2-Liter-Rundkolben in 1 Liter Schwefelkohlenstoff suspendiert. Der Rundkolben war mit Rührwerk, Einfüllstutzen und Rückflußkühler versehen. Der Antipyrinsuspension wurde in einer Portion die erste Hälfte der erforderlichen 250 g fein pulverisierten Aluminiumchlorids unter heftigem Rühren zugesetzt. Dann erfolgte in kleinen Anteilen Zugabe von 50 g Propionylchlorid, wobei jedesmal heftige Gasentwicklung und Erwärmung eintrat. Deshalb mußte das Reaktionsgefäß mit Wasser gut gekühlt werden. Das Reaktionsgemisch begann darauf sich zusammenzuballen und ließ sich erst wieder rühren, als durch das Wasserbad der Schwefelkohlenstoff zum Sieden gebracht worden war. Es befand sich jetzt im Kolben eine etwas zähflüssige, dunkle Masse neben darüberstehendem Schwefelkohlenstoff. Nun wurden weitere 40 g Propionylchlorid in kleineren Anteilen zugegeben und nach mehreren Stunden der Rest des Aluminiumchlorids, wobei die Masse fester wurde. Die Reaktion wurde dann durch dauerndes Rühren auf dem Wasserbad zu Ende gebracht, wozu 2—3 Tage erforderlich waren. Schließlich hörte die HCl-Entwicklung auf. Nach dem Abkühlen wurde der Schwefelkohlenstoff abgegossen, der nunmehr erstarrte Rückstand unter Kühlung mit fließendem Wasser vorsichtig mit Eiswasser zersetzt. Es resultierten etwa 4 Liter einer rötlich gefärbten, klaren wäßrigen Lösung, die langsam Kristalle abschied. Die Kristallisation vervollständigte sich über Nacht, dann wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde im Trockenschrank getrocknet und wog etwa 235 g, was einer Ausbeute von ungefähr 90% entsprach. Das Produkt enthielt noch etwas Aluminium und ließ sich durch Umkristallisieren aus Alkohol leicht reinigen.

Schmelzpunkt 146°. Die Verbindung ist schwerlöslich in Wasser, Äther, Benzin, etwas leichter löslich in Alkohol in der Hitze und leichtlöslich in Chloroform.

Antipyryl-(4)-α-bromäthyl-keton

245 g des Propionylantipyrins wurden in etwa 600 ccm Chloroform gelöst und dazu unter gutem Rühren und Kühlen die Lösung von 160 g Brom in etwa 200 ccm Chloroform im Verlauf von ungefähr 1 Stunde zugetropft. Das Brom wurde anfänglich rasch verbraucht. Nach einstündigem Stehen wurde die bräunliche Lösung zur Befreiuung von entstandenem Bromwasserstoff mehrmals mit Wasser, dann mit Bicarbonatlösung gewaschen, bis neutrale Reaktion eintrat. Die mit Calciumchlorid getrocknete Chloroformlösung wurde abdestilliert. Der braune, dünnflüssige Rückstand erstarrte beim Abkühlen sofort kristallin. Der Kristallkuchen wurde mit etwas Alkohol angerieben und scharf abgesaugt. Die dabei entstandene Mutterlauge ergab nochmals Kristalle. Die Gesamtausbeute betrug 265 g oder etwa 80%. Das Rohprodukt läßt sich gut aus Alkohol oder Benzol umkristallisieren, woraus es in schönen farblosen Nadeln erscheint. Beim Stehen an Licht färbt sich das Bromketon intensiv gelb. Unterläßt man bei der Darstellung die Entfernung des Bromwasserstoffs, so ist die Kristallisation des Rohprodukts sehr erschwert. Schmp. 145°. Die Verbindung ist schwerlöslich in Äther und Benzin und leichtlöslich in Chloroform.

$C_{14}H_{15}O_2N_2Br$ (323,2) Ber.: Br 24,7 Gef.: Br 24,4

1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-methylaminopropan (I)

161,5 g des Bromketons ($^1/_2$ Mol) wurden in etwa 350 ccm Isopropanol durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Nach dem Abkühlen auf etwa 50° wurden dieser hellgelben, klaren Lösung 150 ccm 20%iges wäßriges Methylamin (etwa 1 Mol) zugesetzt und unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad 3 Stunden auf 50—60° erwärmt. Dabei färbte sich die Lösung dunkler mit einem deutlichen Stich ins Grüne. Bis auf die Abscheidung einiger Flocken blieb sie klar. Nun wurde der Alkohol im Vakuum auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand zur völligen Trockne gebracht, um das überschüssige Methylamin zu entfernen. Gegen Ende der Destillation erstarrte der bräunliche, klare Sirup von selbst zu einer leuchtend gelben Kristallmasse. Diese wurde in möglichst wenig siedendem Alkohol gelöst, mit etwas Kohle gekocht und filtriert. Beim Abkühlen schieden sich sehr rasch derbe, fast farblose Nadeln ab. Sie wurden scharf abgenutscht, mit etwas Essigester gewaschen und bei 80° im Trockenschrank getrocknet. Es hinterblieben etwa 75 g fast reines bromwasserstoffsaures Methylaminoketon. Schmp. 233—36° (Zers.). Die Mutterlauge ergab nach Zugabe von Essigester und einigem Stehen nochmals 45 g eines weniger reinen Produkts, das nach Umkristallisation aus Alkohol den gleichen Zersetzungspunkt aufwies. Die Gesamtausbeute betrug 120 g oder etwa 70%. In einigen Fällen kristallisierte das Reaktionsprodukt nach dem Eindampfen im Vakuum nicht, vielleicht infolge zu geringer Reinheit des Ausgangsprodukts oder zu hoher Reaktionstemperatur. Hier war es dann erforderlich, die nicht basischen Verunreinigungen durch Ausschütteln zu entfernen. Zu diesem Zweck wurde der Rückstand in etwa 150 ccm H_2O gelöst und mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt, bis das Chloroform kaum mehr gefärbt wurde. Die nunmehr hellgelbe, wäßrige Lösung ergab beim Eindampfen in einer Schale auf dem Wasserbad das oben beschriebene kristalline Produkt in etwas schlechterer Ausbeute.

$C_{15}H_{20}O_2N_3Br$ (354,26)	Ber.:	C 50,85	H 5,65	O 9,02	Br 22,56
	Gef.:	» 51,06	» 5,77	» 9,26	„ 22,95

Die freie Base fiel beim Alkalisieren der Lösung aus. Schmp. 130° aus Ligroin-Essigester. Das Hydrochlorid fiel kristallin beim Versetzen der Lösung der Base in Essigester mit ätherischer HCl in Essigester. Schmp. 225°.

1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-äthylaminopropan (II)

wurde auf gleiche Weise wie das Methylaminoketon durch Reaktion des Bromketons mit einer 40%igen wäßrigen Äthylaminlösung dargestellt und entsprach diesem in seinen Eigenschaften.

Hydrobromid: Schmp. 227—229° (Zers.); Nitrat: Schmp. 174—176° (Zers.); Hydrochlorid: Schmp. 221° (Zers.).

1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-isopropylaminopropan (III)

wurde auf gleiche Weise wie das Methylaminoketon durch Reaktion des Bromketons mit einer 50%igen Isopropylaminlösung dargestellt und entsprach diesem in der Ausbeute.

Hydrobromid: feinste farblose Nadeln in Rosetten aus Alkohol, Schmp. 238—241° (Zers.); Nitrat: Schmp. 209°; Hydrochlorid: Schmp. 223°.

1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-dimethylaminopropan (IV)

wurde auf gleiche Weise wie das Methylaminoketon durch Reaktion des Bromketons mit Dimethylamin dargestellt.

Hydrobromid: Schmp. 203—206° (Zers.).

1-Antipyryl-(4)-2-methylamino-propanol-(1) (V)

1. Durch Hydrierung bei leichtem Überdruck mit *Raney*-Nickel:

20 g Methylaminoketonhydrobromid wurden in 40 ccm 20%igem Alkohol gelöst, dazu etwas mehr als die äquivalente Menge einer 30%igen NaOH gegeben und mit 2 g *Raney*-Nickel in einer Druckbirne bei etwa 3 Atm. hydriert. Die klare, fast farblose Lösung nahm innerhalb 5—6 Stunden etwa 1400 ccm Wasserstoff auf, anfänglich rasch, am Schluß sehr schleppend, doch war die Beendigung der Wasserstoffaufnahme stets deutlich zu erkennen. Die jetzt grünstichige Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und dieser mit etwas Wasser nachgewaschen. Meist war ein deutlicher Geruch nach Methylamin wahrnehmbar. Die Lösung wurde im Scheidetrichter mit Kaliumcarbonat gesättigt und die sich abscheidende ölige Schicht rasch mit n-Butanol aufgenommen, die wäßrige Phase noch zweimal mit etwas Butanol ausgeschüttelt. Die hellgelbe Butanollösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und bei gutem Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht. Der honigartige Rückstand war auf keine Weise zur Kristallisation zu bringen. Er wurde in etwa 20 ccm eines Gemisches aus Essigester und Isopropanol aufgenommen, mit etwas Kohle geschüttelt und filtriert. Nun wurde tropfenweise eine Lösung von wasserfreier Salpetersäure in Essigester und Isopropanol hinzugefügt. Die Lösung mußte so viel Isopropanol enthalten, daß der Niederschlag nicht schmierig ausfiel. War dies der Fall, so wurde er durch Rühren und Reiben wieder in Lösung gebracht. Nach einiger Zeit begann die Kristallisation des Nitrats in feinen Nadeln. Die Säurezugabe wurde abgebrochen, bevor saure Reaktion erreicht war, was durch andauerndes Tüpfeln auf p_H-Papier erreicht wurde. Die Kristallisation des Salzes wurde nach einiger Zeit durch Zugabe einer mehrfachen Menge Essigester vervollständigt. In einigen Fällen mußte die hydrierte Lösung vor dem Ausschütteln der Base von neutralen Nebenprodukten und Verunreinigungen durch Ausschütteln der angesäuerten Lösung mit einem Gemisch von Essigester und Butanol befreit werden, da eine Kristallisation des Salzes infolge dieser Verunreinigungen nicht eintrat. Die Ausbeute betrug etwa 70%. Das Nitrat kristallisiert aus wenig Isopropanol nach Zugabe von etwas Essigester in derben farblosen Nadeln. Schmp. 159°. Es war leichtlöslich in Wasser, Methanol und Äthanol und unlöslich in Essigester und Benzol.

$C_{15}H_{22}O_5N_4$ (338,37)	Ber.:	C 53,25	H 6,55	O 23,65	N 16,56
	Gef.:	» 53,19	» 6,65	» 23,31	» 16,18
		» 53,39	» 6,61	» 23,39	» 16,23

Hydrochlorid wurde wie das Nitrat durch vorsichtige Fällung der in Essigester + Isopropanol gelösten Base mit einer Lösung von ätherischer HCl in Isopropanol und Essigester hergestellt. Es kristallisierte aus Isopropanol nach Zugabe von Essigester in derben farblosen Nadeln und Drusen. Schmp. 163—165° (Zers.).

$C_{15}H_{22}O_2N_3Cl$ (311,8)	Ber.:	C 57,77	H 7,11	O 10,25	Cl 11,37	N 13,48
	Gef.:	» 57,43	» 7,00	» 10,18	» 11,50	» 13,09

Die freie Base kristallisierte nicht, auch nicht nach Freimachen aus analysenreinem Salz.

2. Hydrierung bei leichtem Überdruck mit PtO_2:

10 g Methylaminoketonhydrobromid wurden in 30 ccm 20%igem Alkohol gelöst und in eine Schüttelbirne verbracht, in der vorher 0,1 g PtO_2 in 10 ccm Wasser vorhydriert worden war. Die Substanz nahm innerhalb 6 Stunden etwa 700 ccm Wasserstoff auf, was etwa der theoretischen Menge entspricht. Es wurde wie bei der Nickelhydrierung aufgearbeitet. Das Hydrierungsprodukt war etwas reiner und die Ausbeute an Hydrochlorid betrug etwa 80%. Das Hydrochlorid war mit dem bei der Hydrierung mit Nickel in alkalischem Medium Isolierten identisch. Schmp. 163—165° (Zers.).

1-Antipyryl-(4)-2-äthylamino-propanol-(1) (VI)

Durch katalytische Hydrierung des Äthylaminoketons mit Nickel, wie beim Methylaminoalkohol beschrieben. Ausbeuten entsprechend.

Hydrochlorid: derbe farblose Kristalle aus Isopropanol und Essigester. Schmp. 150° (Zers.); Nitrat: Schmp. 154°; freie Base: Schmp. 123°; Jodmethylat: Schmp. 154—156°.

1-Antipyryl-(4)-2-isopropylamino-propanol-(1) (VII)

Durch katalytische Hydrierung des Isopropylaminoketons mit Nickel, wie beim Methylaminoalkohol beschrieben. Ausbeuten und Darstellung der Salze entsprechend.

Hydrochlorid: Schmp. 162—163° (Zers.); Nitrat: Schmp. 178—180°.

1-Antipyryl-(4)-2-dimethylamino-propanol-(1) (VIII)

Durch katalytische Hydrierung des Dimethylketons wie beim Methylaminoalkohol beschrieben.

Nitrat: Schmp. 165°.

Hydrierung des 1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-methylamino-propans im Rührautoklav:

Diese Hydrierungen wurden mit dem Ziel vorgenommen, die alkoholische OH-Gruppe zu entfernen. Die Substanz wurde in verdünntem Alkohol gelöst, mit etwas mehr als ein Äquivalent NaOH versetzt und mit *Raney*-Nickel hydriert. Die Temperatur wurde bei den verschiedenen Ansätzen zwischen 60 und 170° variiert. Der Druck betrug meist um 150 Atm. Eine Wasserstoffkontrolle war nicht möglich. Nach 2—3 Stunden wurde jeweils abgebrochen. Die Aufarbeitung erfolgte nach Abdestillieren des Alkohols und Ausschütteln der reichlich entstandenen neutralen Nebenprodukte wie oben beschrieben. Es resultierte ein Hydrochlorid, das mit den bereits beschriebenen nicht übereinstimmte. Die Ausbeute sank mit steigender Temperatur. Die Variation der Temperatur im beschriebenen Bereich hatte jedoch keinen Einfluß auf die Art des Produkts. Die neutralen Nebenprodukte bildeten einen honigartigen Sirup, der nicht kristallisierte. Fast immer waren Anilin und Methylamin nachweisbar.

Hydrochlorid: aus Methanol und Essigester derbe farblose Kristalle. Schmp. 142° (Zers.).

$C_{15}H_{22}O_2N_3Cl$ (311,8)	Ber.:	C 57,77	H 7,11	N 13,49	O 10,27
	Gef.:	» 56,07	» 7,25	» 12,15	» 12,79

Die Substanz stimmte also nicht mit dem Methylaminoalkohol überein und stellte auch nicht die erwünschte sauerstoffärmere Base dar. Eine Untersuchung auf Kristallwasser in der Trockenpistole verlief negativ.

Hydrierung des 1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-äthylaminopropan im Rührautoklav:

Die Versuche wurden analog denen des Methylaminoketons durchgeführt und hatten ein ähnliches Ergebnis.

Hydrochlorid: Schmp. 143—147° (Zers.).

$C_{16}H_{24}O_2N_3Cl$ (325,8)	Ber.:	C 59,00	H 7,41	N 12,90	O 9,83
	Gef.:	» 58,05	» 7,35	» 12,75	» 10,15

Auch hier war keine Übereinstimmung der Werte mit dem Äthylaminoalkohol oder mit der gewünschten sauerstoffärmeren Base festzustellen. Kristallwasser war ebenfalls nicht vorhanden.

Spaltung des 1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-methylaminopropans (I) in seine optisch aktiven Formen über die sauren Tartrate.

Die Base wurde in Butanol gelöst und mit einer heißen Lösung der berechneten Menge Weinsäure in Butanol versetzt. Beim Abkühlen begann eine Kristallisation von Nadeln in Rosetten, die durch Zugabe von Essigester quantitativ gestaltet wurde. Die Kristalle wurden abgenutscht, getrocknet und in leicht verdünntem Alkohol heiß gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten nach Zugabe von etwas Azeton wieder zuerst die Nadeln, dann an der Gefäßwand derbe viereckige Kristalle. Letztere wurden durch Abgießen isoliert und stellten die stark angereicherte d-Form dar. Die Nadeln waren viel weniger rein. Durch Wiederholen dieser Manipulation konnten beide Formen getrennt angereichert und durch weiteres Umkristallisieren rein gewonnen werden. Die Basen wurden aus einer wäßrigen Lösung mit Soda freigesetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und mit Äther zur Kristallisation gebracht. Sie kristallisierten in feinen Nadeln mit dem Schmp. 130° und $[\alpha]_D \pm 28°$. Sie waren zersetzlich und mußten im Exsikkator aufbewahrt werden.

1-Antipyryl-(4)-oxo-2-acetoxy-propan

In einem Schliffkolben mit Rückflußkühler wurden 100 g des Bromketons mit 40 g frisch geschmolzenem Kaliumazetat und 80 ccm Eisessig versetzt. Das Gemisch wurde in einem Ölbad 3 Stunden auf 140° zum Sieden erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Der Eisessig wurde im Vakuum abdestilliert und der dunkelgefärbte, dickflüssige Rückstand mit Wasser durchgearbeitet, um das Kaliumbromid und Kaliumazetat zu entfernen. Auf Zusatz von Chloroform ging das Reaktionsprodukt in Lösung. Die Chloroformlösung ergab nach Trocknen mit Calciumchlorid und Behandlung mit Kohle ein klares, braunes Filtrat. Das Chloroform wurde im Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand erstarrte beim Durcharbeiten mit Äther kristallin, wurde abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Es hinterblieb eine leicht verunreinigte Kristallmasse. Die ätherische Mutterlauge ergab nach Abdunsten eine weitere Fraktion. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug etwa 80%. Zur weiteren Reinigung wurde aus wenig Benzol oder aus viel Wasser umkristallisiert. Aus Wasser kristallisiert die Verbindung in abgerundeten sechseckigen Blättchen.

Schmp. 148°.

Eine analytische Verseifung ergab einen Verbrauch von 99,2% der berechneten Menge n/2 alkoholischer Kalilauge.

$C_{16}H_{18}O_4N_2$ (302,3)	Ber.:	C 63,56	H 6,00 N 9,27
	Gef.:	» 63,16	» 6,03 » 9,36

Antipyryl-(4)-α-oxyäthyl-keton

50 g des oben beschriebenen Esters wurden in etwa 200 ccm Alkohol gelöst und eine konzentrierte Lösung der äquivalenten Menge Natronlauge zugefügt. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung 3—4 Stunden auf 40—50° erwärmt, wobei sie sich stark braun färbte und ein Geruch nach flüchtigen Aminen auftrat. Eine geringe Trübung setzte sich am Boden ab. Der Alkohol wurde durch Vakuumdestillation auf dem Wasserbad vollständig entfernt, der schmierige Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die tiefdunkle Chloroformlösung wurde mit Calciumchlorid getrocknet und über Kohle filtriert. Sie ergab nach der Destillation auf dem Wasserbad nach völliger Entfernung des Chloroforms im Vakuum einen dunklen, dünnflüssigen Rückstand, der beim Durcharbeiten mit Äther langsam durchkristallisierte. Die Kristallmasse wurde beim Absaugen und Nachwaschen mit Äther fast farblos. Der Äther ergab eine zweite, weniger reine Fraktion. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug etwas 80%. Aus Benzin kristallisiert die Verbindung in fein verzweigten Nadeln. Schmp. 105°. Sie war leicht löslich in Chloroform, Alkoholen, Essigester, etwas schwerer löslich in Wasser, Benzol, Äther und schwer löslich in Benzin. Die Substanz reduzierte *Fehling*sche Lösung.

$C_{14}H_{16}O_3N_2$ (260,3)	Ber.:	C 64,59	H 6,19 N 10,75
	Gef.:	» 64,75	» 6,20 » 10,96

Antipyryl-methyl-diketon

35 g des Oxyketons wurden in 150 ccm 60%iger Essigsäure gelöst und in kleinen Anteilen eine wäßrige Lösung von 9 g Chromsäureanhydrid zugegeben. Die Lösung erwärmte sich hierbei etwas und wurde langsam grünlich. Nach 2—3stündigem Stehen in der Kälte begann eine Abscheidung von kleinen tafelförmigen Kristallen, die bei weiterem Stehen im Eisschrank sowie durch Zugabe von etwas Wasser sich vermehrten. Schließlich wurde abgenutscht und die Kristallmasse mit etwas verdünnter HCl gewaschen. Sie wog nach dem Trocknen 16 g und war fast völlig rein. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und mit wenig leicht angesäuertem Wasser angerieben. Nach einigem Stehen schied sich eine weitere Menge feiner Kristalle ab, die nach dem Trocknen 14 g wog und durch anhaftendes Chrom-III-salz grünlich gefärbt war. Aus viel Isopropanol umkristallisiert hatten sie den Schmp. 224° (Zers.). Die Verbindung ist sehr schwer löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Benzol, Chloroform, Essigester und Benzin.

$C_{14}H_{14}O_3N_2$ (258,3)	Ber.:	C 65,10	H 5,46	N 10,85
	Gef.:	» 65,23	» 5,64	» 10,78

1-Antipyryl-(4)-2-methylamino-propanol-(1)

7 g Antipyrylmethyldiketon wurden in 100 ccm Methanol suspendiert, mit 6 ccm 20%iger wäßriger Methylaminlösung 2 Stunden stehen gelassen und im Rührautoklav mit 2 g *Raney*-Nickel bei 40° und 60 Atm. 2 Stunden lang hydriert. Bei der Filtration blieb neben dem Katalysator etwas Ausgangsprodukt zurück. Das Filtrat war dunkel gefärbt und wurde im Vakuum zur völligen Trockne gebracht und vom überschüssigen Methylamin befreit. Der rote sirupöse Rückstand löste sich glatt in wenig Wasser und reagierte stark alkalisch. Die wäßrige Lösung wurde zuerst mit 150 ccm Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester war jedoch wenig geeignet, er hinterließ beim Eindampfen nur 3,5 g der Base. Die wäßrige Phase wurde nun mit Kaliumcarbonat gesättigt und rasch mit etwas Butanol ausgeschüttelt. Das Butanol nahm den gesamten Rest der Base auf und gab nach Trocknen mit Kaliumcarbonat und Vakuumdestillation 3 g eines roten Sirups. Aus beiden Rückständen konnten die Salze der Base nicht kristallin gefällt werden, vielmehr mußte die Base durch Anwendung von viel Äther extrahiert werden. Die Verunreinigungen blieben dabei zurück. Aus dem Äther fielen die Hydrochloride flockig, der Äther wurde deshalb abdestilliert und die Base mit etwas Essigester aufgenommen. Daraus wurde das Hydrochlorid, wie früher beschrieben, gefällt. Es kristallisierte aus wenig Isopropanol nach Zugabe von Essigester in feinen Nadeln. Schmp. 220—221° (Zers.).

$C_{15}H_{22}O_2N_3Cl$ (311,8)	Ber.:	C 57,77	H 7,11	N 13,48	O 10,26	Cl 11,37
	Gef.:	» 57,80	» 6,82	» 13,07	» 10,76	» 11,68

1-Antipyryl-(4)-1-oxo-2-isonitroso-propan

80 g Antipyryläthylketon wurden in etwa 500 ccm Chloroform gelöst und dieser Lösung 40 g Amylnitrit und 50 ccm einer gesättigten ätherischen HCl-Lösung zugesetzt. Die Lösung blieb zunächst klar, trübte sich dann leicht und erstarrte beim Umrühren plötzlich zu einer dicken, gallertartigen Masse von feinsten Nadeln, die in einem Tuch oder einer kleinen Presse abgepreßt wurden. Ein Absaugen oder Filtrieren war unmöglich. Das Filtrat gab auf Zugabe weiterer Mengen Amylnitrit und ätherischer Salzsäure weitere Niederschläge der Verbindung. Der Preßkuchen wog nach dem Trocknen im Trockenschrank 70 g, was einer Ausbeute von etwa 80% entspricht. Die Verbindung war unlöslich in Chloroform, Äther, Benzin und Wasser, leichter löslich in heißem Alkohol und gut löslich in Natronlauge. Aus viel Wasser kristallisierte sie in kleinen Säulen. Schmp. 218° bis 219° (Zers.).

$C_{14}H_{15}O_3N_3$ (273,3)	Bes.:	C 61,52	H 5,54	N 15,42
	Gef.:	» 61,26	» 5,44	» 15,23

1-Antipyryl-(4)-2-amino-propanol-(1)

10 g des Antipyryl-isonitrosoäthylketons wurden in 40 ccm 50%igem Alkohol nach Zugabe von 8 ccm 30%iger NaOH durch Erwärmen in Lösung gebracht und die stark gelb gefärbte Lösung mit 1 g *Raney*-Nickel bei Zimmertemperatur und 3 Atm. hydriert. Die Substanz nahm im Verlauf von etwa 7 Stunden 2100 ccm Wasserstoff auf (berechnet 2500 ccm). Eine weitere Katalysatorzugabe bewirkte keine erneute Wasserstoffaufnahme. Die Farbe der Lösung hellte sich während der Hydrierung deutlich auf. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit etwas Alkohol ausgewaschen. Das fast wasserklare Filtrat wurde mit Wasser verdünnt, mit Kaliumcarbonat nahezu gesättigt und mit n-Butanol ausgeschüttelt. Die Butanollösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand erstarrte noch während der Destillation kristallin; er wurde mit etwas Äther angerieben und abgenutscht. Die Kristallmasse war farblos und in Alkoholen, Chloroform und Säuren leicht, in Wasser und Essigester schwerer löslich. Aus viel Benzin kristallisierten Nadeln vom Schmp. 141°.

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (261,3) Ber.: C 64,34 H 7,35 N 16,10
Gef.: » 64,43 » 7,43 » 15,95

Nitrat wurde aus der Lösung der Base in Essigester und Alkohol mit einer Lösung von wasserfreier Salpetersäure in Essigester gefällt. Schmp. 144°.

1-Antipyryl-(4)-1-methylamino-propan

15 g fein pulverisiertes Antipyryläthylketon wurden in 100 ccm Äthanol und 25 ccm 20%iger Methylaminlösung suspendiert. Die Suspension wurde im Autoklav bei 60° und 70 Atm. 6 Stunden lang mit 5 g *Raney*-Nickel hydriert. Die hydrierte Lösung war klar und farblos. Nach Filtration und Vakuumdestillation hinterblieb ein dickflüssiger Rückstand, der nicht kristallisierte. Er wurde in verdünnter HCl aufgenommen und durch Ausschütteln mit Benzol von Verunreinigungen befreit. Darauf wurde stark alkalisch gemacht, wobei sich ein dickes farbloses Öl abschied. Es wurde unter Zuhilfenahme von Benzol isoliert. Die Benzollösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterblieben 10 g Sirup, der in Isopropanol und Essigester aufgenommen und mit ätherischer HCl neutralisiert wurde. Dabei schied sich das Hydrochlorid kristallin ab. Es war hygroskopisch und anscheinend zersetzlich. Machte man daraus die Base frei, so kristallisierte sie sofort durch. Aus Benzin umkristallisiert ergab sie schöne Nadeln, die sich leicht in Benzol und Alkohol, etwas schwerer in Benzin und Wasser lösten.

Schmp. 105°.

$C_{15}H_{21}N_3O$ (259,3) Ber.: C 69,46 H 8,15 N 16,30
Gef.: » 69,82 » 8,03 » 16,15

1433. Horst Böhme und Jürgen Bertram

Zur Kenntnis des Aloins aus Kap-Aloe

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 6. April 1955)

Der anscheinend wichtigste Bestandteil der offizinellen Kap-Aloe ist Aloin, das erstmals 1851 von *T.* u. *H. Smith*[1]) isoliert wurde; die Reindarstellung und endgültige Ermittlung seiner Bruttoformel gelang aber erst 1945 *R. Eder* und *W. Zinn*[2]).

[1]) Pharmac. *J. 11*, 23 (1851).
[2]) Pharmac. Acta Helvetiae *20*, 410 (1945); vgl. auch Dissertation *W. Zinn*, Zürich 1945.