

1176. K. Bodendorf und A. Popelak

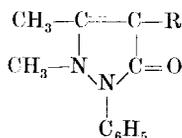
Über Thioantipyrynsäuren

Aus dem Pharmazcutisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 19. Dezember 1951)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichtete der eine von uns (B) über eine auffällige Beobachtung bei der Verseifung von Dithioantipyrynsäureester (I). Dabei wurden nämlich je nach Reaktionsbedingungen zwei verschiedene Säuren erhalten, eine vom Schmp. 81—82° (A), die bereits von *Benary* und *Schmidt*²⁾ beschrieben wurde und eine andere vom Schmp. 188—189° (B). Die Verbindung A entsteht bei der Verseifung des Esters mit wäßriger Kalilauge, die zweite (B) bei der Verseifung mit alkoholischer Kalilauge. Im Gegensatz zu *Benary* und *Schmidt*, die die von ihnen beschriebene Verbindung als Monothioantipyrynsäure (II) ansprechen, haben *K. Bodendorf* und Mitarbeiter der Säure vom Schmp. 188—189° diese Struktur zugeteilt. Sie liefert nämlich beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Antipyrin und läßt sich über das Säurechlorid in Antipyrynsäure (III) überführen. Ihr Methylester gibt bei der Verseifung ebenfalls Antipyrynsäure.

Das von *Benary* und *Schmidt* erhaltene Produkt läßt sich nicht in diese Verbindung überführen und kann daher keine Monothioantipyrynsäure darstellen. Seine Struktur blieb noch ungeklärt.



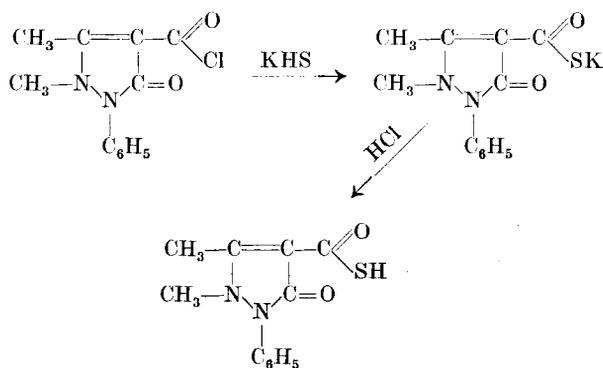
- | | |
|---|-----------------------------|
| I. R = CSSC ₂ H ₅ | V. R = CONH ₂ |
| II. R = COSH | VI. R = CSSH |
| III. R = COOH | VII. R = CSSCH ₃ |
| IV. R = COSCH ₃ | VIII. R = CSNH ₂ |

Um die Ursache des unterschiedlichen Verseifungsverlaufes sowie die Konstitution der von *Benary* und *Schmidt* erhaltenen Verbindung A aufzuklären, wurden die Versuche nachgearbeitet. Die Verseifung des Dithioantipyrynsäureesters (I) mit berechneter Menge Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung ergibt neben kleinen Mengen der Verbindung vom Schmp. 82° vorwiegend das von *K. Bodendorf* erhaltene höherschmelzende Produkt (B). Es bildet nach dem Umkristallisieren aus Dioxan und anschließend aus Essigester-Alkohol gelbe quadratische Plättchen, die bei 186—189° unter Zersetzung schmelzen. Bei Anwendung von berechneter Menge wäßriger Kalilauge, wobei die Verseifung wegen der Schwerlöslichkeit des Esters längere Zeit in Anspruch nimmt, wird vorwiegend die Verbindung mit dem niedrigen Schmelzpunkt erhalten. Aus wenig Alkohol kristallisiert diese in gelben Nadeln vom Schmp. 82°. Wir haben jetzt gefunden, daß man diese Verbindung auch erhält, und zwar frei von dem höherschmelzenden Anteil, wenn man die Verseifung in alkoholischer Lösung mit einem großen Überschuß an Alkali durchführt.

¹⁾ A. 563, 5 (1949).

²⁾ B. 57, 517 (1924).

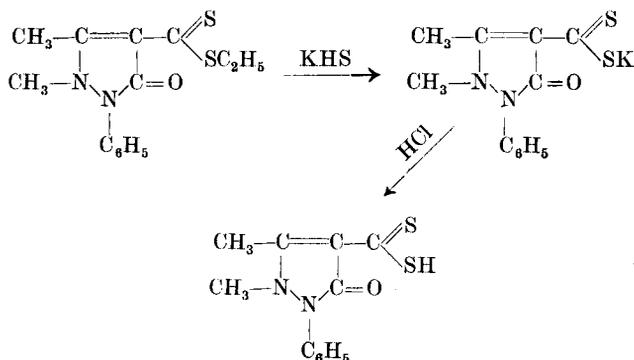
Das hochschmelzende Produkt B ist von *K. Bodendorf* aus den früher angeführten Gründen als Monothioantipyrynsäure (II), also das normale Verseifungsprodukt des Esters I, angesprochen worden. Es fiel aber auf, daß die Analysen dieser Säure, wie auch ihres bereits von *K. Bodendorf* erhaltenen, gelben Methylesters, schwankende Schwefelwerte lieferten. Der Gehalt an Schwefel war meist höher als es der Monothiosäure bzw. ihrem Ester (IV) entspricht. Daher wurde versucht, die Monothioantipyrynsäure für Vergleichszwecke auf einem anderen Wege zu erhalten. Die Synthese gelang durch Umsetzung von Antipyrynsäurechlorid mit alkoholischer Kaliumhydrosulfidlösung:



Die so erhaltene Säure kristallisiert aus Essigesteralkohol in viereckigen farblosen Plättchen vom Schmp. 188° (Zers.). Sie unterscheidet sich vom Verseifungsprodukt B in der Farbe, gibt jedoch mit ihm keine merkliche Schmelzpunktdepression. Die Analyse zeigte die der Monothioantipyrynsäure (II) entsprechenden Schwefelwerte. Der durch Methylierung mit Dimethylsulfat erhaltene Ester (IV) dieser Säure kristallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 187°, während B einen gelben Ester vom Schmp. 186° ergibt, der jedoch beim Mischschmelzpunkt mit dem farblosen Ester nur sehr geringe Depression zeigt. Der Methylester der synthetisierten Säure liefert bei der Verseifung mit Alkali Antipyrynsäure (III), mit Ammoniak wird Antipyrynsäureamid (V) vom Schmp. 238—240° erhalten. Durch Anilin wird der Ester zu Antipyrynsäureanilid Schmp. 250°³⁾ gespalten, während alkoholische Kaliumhydrosulfidlösung die Ausgangssäure zurückliefert. Auf Grund dieser Reaktionen ist die Struktur der synthetisierten Verbindung als Monothioantipyrynsäure (II) eindeutig erwiesen.

Um auch die Eigenschaften der entsprechenden Dithiosäure (VI) kennenzulernen, wurde ihre Darstellung ebenfalls versucht. Diese gelang durch Verseifung des Dithioantipyrynsäureesters (I) mit alkoholischer Kaliumhydrosulfidlösung. Es wurde dabei mit guter Ausbeute zuerst ein in schön rubinroten derben Prismen kristallisierendes Kaliumsalz erhalten, das beim Ansäuern die freie Säure liefert.

³⁾ Kaufmann, B. 75, 1219 (1942).



Aus Alkohol kristallisiert sie in gelben quadratischen Plättchen mit dem Schmp. 188 bis 189°. Die Analyse zeigte die der Carbithionsäure (VI) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$ entsprechenden Wert. Sie besitzt stark saure Eigenschaft und läßt sich als einbasische Säure titrieren. Im Gegensatz zu den übrigen bekannten Carbithionsäuren, die außerordentlich unbeständig und besonders gegenüber Luftsauerstoff empfindlich sind, zeigt diese Verbindung große Beständigkeit. Erst durch stärkere Oxydationsmittel geht sie unter Verlust des Sulphydrylwasserstoffes in ein Antipyryldisulfid über. Man erhält dieses z. B. beim Versetzen einer wäßrigen Lösung von Antipyryl-carbithionsaurem Kalium mit einer Jod-Jodkalilösung. Die Antipyrylcarbithionsäure bildet ebenfalls die für die Carbithionsäuren charakteristischen wasserunlöslichen Schwermetallsalze. Versetzt man eine wäßrige Lösung des Kaliumsalzes der Säure mit einer Nickelchloridlösung, so fällt ein Nickelsalz als violetter amorpher Niederschlag aus. Das Salz zeigt die Zusammensetzung $(\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}_2)_2\text{Ni}$. Mit Sublimatlösung liefert das Kaliumsalz einen gelben Niederschlag des Mercurisalzes $(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2)_2\text{Hg}$. Außer diesen beschriebenen Salzen wurden noch verschiedene Fällungen beobachtet. So entstand mit einer Lösung von Eisenchlorid eine dunkelgrüne, mit Kupfersulfat braune, mit Silbernitrat schwarzbraune Fällung.

Der Methylester (VII) der Carbithionsäure konnte leicht mit Dimethylsulfat hergestellt werden, er kristallisiert aus verdünntem Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 186°. Die Analyse zeigt die Zusammensetzung $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$. Der gleiche Ester wurde auch nach der von *Benary* und *Schmidt*²⁾ beschriebenen Methode für Dithioantipyrynsäureäthylester (VI) erhalten, wenn man an Stelle von Äthylbromid Methyljodid verwendet.

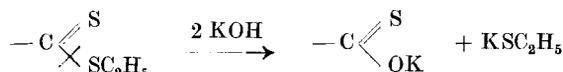
Der durch Methylierung des Produktes B mit Dimethylsulfat erhaltene gelbe Ester vom gleichen Schmelzpunkt 186° zeigt gleiche Eigenschaften und gibt beim Mischschmelzpunkt keine Depression. Die Analyse ergibt jedoch, wie bereits erwähnt, schwankende Schwefelwerte.

Die Monothioantipyrynsäure (II) und die Dithiosäure (VI) unterscheiden sich nur durch die Färbung, während Kristallform und Löslichkeiten gleich sind. Beide Verbindungen zeigen Zersetzung bei 188—189° und lassen beim Mischschmelzpunkt keine Depression erkennen. Eine Trennung beider Säuren gelingt durch

fraktionierte Kristallisation nicht, sie ist aber auf Grund der bereits erwähnten Eigenschaft der Dithiosäure, eine unlösliche Nickelverbindung zu bilden, leicht möglich. Der Monothiosäuremethylester ist farblos, der Methylester der Dithiosäure schwefelgelb. Die Schmelzpunkte liegen bei 186 und 187°, beim Mischschmelzpunkt ist nur eine geringe Depression festzustellen.

Auf Grund der nun bekannten Eigenschaft der beiden Thiosäuren wurde das Verseifungsprodukt B nochmals eingehend untersucht. Da die Analysen Schwefelwerte gaben, die zwischen denen für Mono- und Dithiosäure berechneten lagen, war an ein Gemisch beider Säuren zu denken, das wegen der auffälligen Übereinstimmung der Eigenschaften durch Kristallisation nicht zu trennen ist. Dafür ließ sich nun aber das Verhalten gegen Nickelsalze heranziehen. Es zeigte sich, daß das Produkt B mit Nickel die von der Dithiosäure bekannte rotviolette Fällung gibt. Aus dem Filtrat der Nickelfällung konnte Monothiosäure (II) isoliert werden. Somit ist das Verseifungsprodukt B ein Gemisch der beiden Thiosäuren II und VI, die wegen der gleichen Kristallform, gleicher Schmelzpunkte und des Umstandes, daß sie keine Depression miteinander geben, eine einheitliche Verbindung vortäuschen. Die Methylierung des Produktes B mit Dimethylsulfat führt daher auch wieder zu einem Gemisch der Methylester der beiden Thiosäuren, die sich wie die Säuren durch Kristallisation nicht trennen lassen.

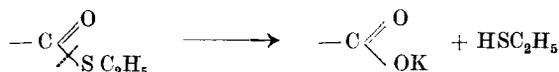
Es überrascht, daß bei der Verseifung des Antipyryl-carbithionsäureesters unter den geschilderten Bedingungen neben der zu erwartenden Antipyryn-monothion-carbonsäure



gleichzeitig fast zu 50% Carbithionsäure entsteht. Dieser Vorgang ist wohl nur so zu deuten, daß gleichzeitig eine Verseifung im Sinne



erfolgt. Fälle mit ähnlich verlaufender Verseifung sind in der Literatur nicht bekannt. Wie gezeigt wurde, wird der Antipyryn-monothiocarbonsäureester hingegen quantitativ zu Antipyrynsäure verseift.



Ob es sich tatsächlich um einen solchen anomalen Reaktionsverlauf handelt, konnte noch nicht eindeutig geklärt werden.

Die Verseifung mit überschüssigem Alkali liefert dagegen vorwiegend die von *Benary* und *Schmidt*²⁾ beschriebene Verbindung vom Schmp. 82°, die mit Monothioantipyrynsäure isomer ist. Bei längerem Erhitzen dieser Verbindung auf 200° erfolgte keine Decarboxylierung. Die Verbindung besitzt saure Eigenschaft und läßt sich mit Dimethylsulfat methylieren, wobei eine Substanz (IX) entsteht, die

mit Kristallwasser bei 95° , wasserfrei bei 114° , schmilzt. Diese Substanz, die von *Benary* und *Schmidt* als Monothioantipyrensäure-methylester beschrieben wurde, wird durch alkoholische Kalilauge bereits in der Kälte in wenigen Minuten verseift. Man erhält dabei mit quantitativer Ausbeute ein in feinen Nadeln kristallisierendes schwefelfreies Kaliumsalz, das nach der Analyse die Zusammensetzung $C_{12}H_{11}N_2O_3K$ besitzt. Es ist in Wasser schwer löslich und läßt sich daraus umkristallisieren. Durch Ansäuern der wäßrigen Lösung erhält man eine Verbindung (X), die aus Petroläther umkristallisiert, den Schmp. 77° besitzt. Durch Titration wurde das Äquivalentgewicht 231,6 ermittelt, die Analyse zeigte die Zusammensetzung $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Somit besitzt diese Verbindung die gleiche analytische Zusammensetzung wie Antipyrensäure (III), von der sie sich jedoch nach Schmelzpunkt und allen sonstigen Eigenschaften unterscheidet, insbesondere läßt sie sich nicht durch Erhitzen zu Antipyrin decarboxylieren. Mit Eisen-III-chloridlösung gibt sie eine intensive Rotfärbung. Die gleiche Säure wird auch bei der Oxydation der Verbindung A mit Kaliumpermanganat erhalten, wobei deren Schwefel in Sulfat-Ion übergeht. Versuche, die Säure mit Dimethylsulfat zu methylieren, verliefen ohne Ergebnis. Mit Diazomethan wurde ein nicht kristallisierendes Produkt erhalten, das sich mit Alkali zur Ausgangssäure verseifen ließ.

Bei der Verseifung des Methylierungsproduktes (IX) mit Ammoniak wurde eine Verbindung (XI) erhalten, die die gleiche Zusammensetzung wie Antipyrensäureamid (V) besitzt, aber bei 249° schmilzt, während Antipyrensäureamid den Schmp. 238° besitzt. Bei mehrstündigem Erhitzen dieser Verbindung mit Natronlauge wird NH_3 abgespalten und man erhält die Säure (X) vom Schmp. 77° . Beim Erhitzen mit Anilin liefert die Methylverbindung (IX) ein Anilid (XII) vom Schmp. 159 bis 160° . Es ist nicht identisch mit Antipyrensäureanilid, besitzt aber die gleiche Zusammensetzung.

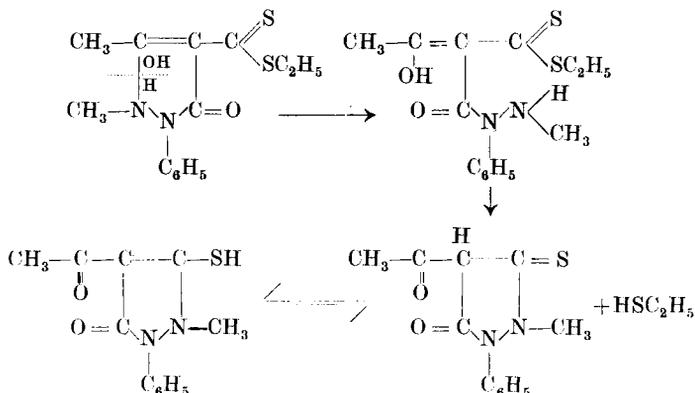
Die Substanz A, wie auch alle von ihr ausgehend erhaltenen Verbindungen geben Carbonylderivate. So gibt die Verbindung A ein in gelben Nadeln kristallisierendes Phenylhydrazon vom Schmp. 186° , ein Oxim vom Schmp. 169 — 170° und ein Semicarbazon vom Schmp. 182° . Das Phenylhydrazon besitzt noch saure Eigenschaft und gibt mit Dimethylsulfat methyliert eine Verbindung vom Schmp. 196° . Die gleiche Verbindung wurde erhalten bei der Umsetzung der Methylverbindung (IX) mit Phenylhydrazin. Die schwefelfreie Säure (X) vom Schmp. 77° besitzt ebenfalls noch diese Carbonylgruppe, ebenso das Anilid (XII), von beiden Verbindungen wurden Carbonylderivate erhalten. Da alle diese Verbindungen keine reduzierende Eigenschaft zeigen, kann die Carbonylgruppe nur als Ketogruppe vorliegen.

Die Verbindung A besitzt nach der Analyse im Molekül neben Schwefel zwei Sauerstoffatome. Davon ist das eine im Pyrazolonring, das zweite in der nachgewiesenen Ketogruppe enthalten. Somit kann die Verbindung A keine Monothiocarbonsäure darstellen und die saure Eigenschaft der Verbindung kann nur durch eine Thiolgruppe bedingt sein.

Es wurde nun versucht, die Verbindung A und ihr Methylderivat zu entschwefeln. Nach *Bougault* und Mitarbeiter⁴⁾ wird organisch gebundener Schwefel mit Raney-

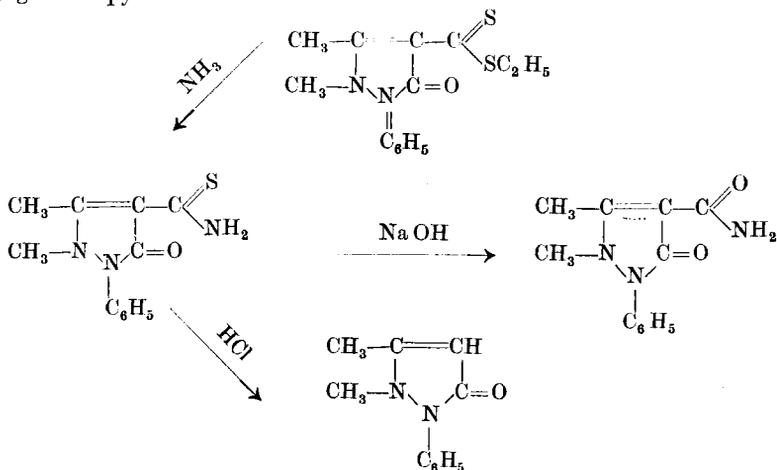
⁴⁾ C. R. hebd. Seances Acad. Sc. 208, 657 (1939).

Pyrazolonring in der 2,3-Stellung geöffnet, anschließend tritt Kondensation unter Abspaltung von Mercaptan ein.



Auffällig und zunächst noch unerklärlich ist die Tatsache, daß die Umlagerung nur bei Dithioantipyrynsäureester eintritt, während bei Antipyrynsäureestern diese Reaktion bisher nicht beobachtet werden konnte.

Bei der Verseifung des Dithioantipyrynsäureesters verlaufen somit zwei Reaktionen nebeneinander, eine Verseifung unter Bildung von Monothioantipyrynsäure und Dithioantipyrynsäure und eine Verseifung unter Umlagerung des Pyrazolonringes. Mit viel überschüssigem Alkali überwiegt die Umlagerungsreaktion. Mit Ammoniak konnte keine Umlagerung beobachtet werden, sondern es wurde Thioantipyrynsäureamid (VIII) erhalten. Diese Verbindung bildet aus verdünntem Alkohol gelbliche Nadeln vom Schmp. 198—199°. Beim Erhitzen dieses Thioamids mit Salzsäure entsteht unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff Antipyryrin. Verseift man das Thioamid mit wäßriger Natronlauge, so kann zunächst Antipyrynsäureamid vom Schmp. 238—240° isoliert werden, das bei weiterem Kochen mit Lauge Antipyrynsäure liefert.



Beschreibung der Versuche

Dithio-antipyrynsäureäthylester (1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5)-4-dithiocarbonsäureäthylester)

Der Ester wurde nach dem von *Benary* und *Schmidt*²⁾ beschriebenen Verfahren dargestellt, durch Änderung der Bedingungen konnte jedoch die Ausbeute verbessert werden. In einem Tscherniakkolben mit Rührwerk und aufgesetztem Kühler wurden 100 g trockenes, fein gepulvertes Antipyryn in 500 ccm Schwefelkohlenstoff und 100 g Äthylbromid suspendiert. In diese Suspension wurde nach und nach unter heftigem Rühren in kleinen Mengen 100 g gepulvertes, wasserfreies Aluminiumchlorid eingetragen und das Ganze nach beendeter Reaktion unter ständigem Rühren 24 Stunden auf dem Wasserbad auf 50° erwärmt. Es bilden sich dabei zwei Schichten, deren untere eine braune Masse darstellt. Der überstehende Schwefelkohlenstoff wurde abgegossen und die braune, zähe Masse in Eiswasser eingetragen, wobei der Ester in gelben Flocken ausfiel. Der Ester wurde abgesaugt, mit Wasser gut nachgewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Er bildet gelbe Plättchen vom Schmp. 179—180°. Die Ausbeute betrug 80% d. Th.

Verseifung des Esters mit wäßriger Kalilauge. — Verbindung A

50 g Ester wurden mit 200 ccm wäßriger 10%iger Kalilauge am Rückflußkühler erhitzt. Nach etwa 4stündigem Erhitzen war der gesamte Ester in Lösung gegangen und die Verseifung beendet. Die rötlichbraune, übelriechende Lösung wurde mit Kohle aufgekocht, filtriert und bei guter Kühlung einige Stunden stehen gelassen. Dabei kristallisierte in feinen farblosen Nadeln das Kaliumsalz, das sich aus wenig Wasser umkristallisieren ließ.

$C_{12}H_{11}O_2N_2SK$ (286,27) Ber.: K 13,65%; Gef.: K 13,70%

Das nach dem Absaugen des Kaliumsalzes erhaltene Filtrat wurde unter einem Abzug langsam mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es schied sich bei heftiger Merkaptanentwicklung gelbe Öltröpfchen ab, die bald kristallin erstarrten. Nach längerem Stehenlassen wurde die gelbe kristalline Masse abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Ein Anteil ging dabei nicht in Lösung, er konnte erst aus Alkohol-Essigester umkristallisiert werden und besaß danach den Schmp. 186—189° (Zers.). Aus dem verdünnten Alkohol kristallisierten schöne gelbe Nadeln vom Schmp. 82°. Aus dem vorher isolierten Kaliumsalz wurde durch Ansäuern der wäßrigen Lösung dieselbe Säure erhalten. Es ist das die bereits von *Benary* und *Schmidt* isolierte Säure.

$C_{12}H_{12}O_2N_2S$ (248,3) Ber.: C 58,04 H 4,87 N 11,29 S 12,91
Äquiv. durch Titr. 246,1 Gef.: » 58,09 » 4,94 » 10,90 » 12,22

Die Säure gibt Carbonylderivate und färbt sich auf Zusatz von Fe-III-chloridlösung grün-schwarz.

Phenylhydrazon

2 g dieser Verbindung wurden in 25 ccm Alkohol gelöst, mit 0,9 g in wenig verdünnter Essigsäure gelöstem Phenylhydrazin versetzt und auf dem Wasserbad kurze Zeit erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten gelbe Nadeln, die aus Alkohol umkristallisiert den Schmelzpunkt 186° zeigen.

$C_{18}H_{18}ON_4S$ (338,41) Ber.: C 63,90 H 5,32 O 4,73 S 9,46 N 16,56
Gef.: » 63,69 » 5,42 » 4,79 » 9,44 » 16,40

Semicarbazon

1 g der Verbindung wurden mit 0,25 g KOH in 25 ccm Wasser gelöst und mit 0,5 g Semicarbazidhydrochlorid versetzt. Nach kurzem Erwärmen erfolgte Kristallisation. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurden feine Nadeln vom Schmp. 182° erhalten.

$C_{13}H_{15}O_2N_5S$ (305,35) Ber.: S 10,5; Gef.: S 10,4; 10,66

Oxim

1 g der Substanz wurden mit 0,23 g KOH in 25 ccm Wasser gelöst und mit 0,3 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad erfolgte Kristallisation. Aus verdünntem Alkohol kristallisierten farblose Plättchen vom Schmp. 169—170°.

Verseifung des Esters mit alkoholischer Kalilauge

50 g Ester wurden mit 200 ccm einer alkoholischen 10%igen Kalilauge 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach beendeter Verseifung wurde der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand in 200 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Kohle aufgeköcht und das gekühlte Filtrat mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die dabei abgeschiedene orange-gelbe kristalline Masse wurde nach einigen Stunden abgesaugt. Die Ausbeute betrug 41 g. Beim Umkristallisieren aus Dioxan und anschließend aus Essigester-Alkohol kristallisierten viereckige Plättchen vom Schmp. 186—189° (Zers.). Die Analyse dieser Verbindung zeigte, berechnet auf Monothio-antipyrynsäure, einen zu hohen Gehalt an Schwefel.

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,29)	Ber.:	C 58,04	H 4,87	N 11,29	O 12,89	S 12,91
	Gef.:	» 57,34	» 4,84	» 10,76	» 11,00	» 16,20

1 g dieser Verbindung wurde im Ölbad bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf 200° erhitzt und die braune Schmelze aus Ligroin umkristallisiert. Die so erhaltene Verbindung erwies sich als Antipyryrin.

5 g der Säure wurden in 25 ccm n/NaOH gelöst und mit 3 g Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Bereits nach kurzer Zeit schieden sich gelbe Flocken ab. Aus verdünntem Alkohol wurden gelbe Nadeln vom Schmp. 186° erhalten. Die Analyse zeigte stets schwankende Schwefelwerte, sie entsprachen weder dem Monothio- noch dem Dithio-Antipyrynsäure-methylester.

$C_{13}H_{14}O_2N_2S$ (262,31)	Ber.:	C 59,25	H 5,38	O 12,20	N 10,68	S 12,21
	Gef.:	» 57,10	» 5,25	» 7,22	» 9,21	» 20,70
	Gef.:	» 56,87	» 5,02	» 7,20	» 9,65	» 21,40
					» 9,56	» 22,10

Verseifung des Dithio-antipyrynsäureesters mit großem Überschuß an Alkali

25 g Ester wurden in 100 ccm Alkohol gelöst, mit 50 ccm einer wäßrigen Lösung von 30 g KOH versetzt und auf dem Wasserbad 1 Stunde lang erhitzt. Nach beendeter Verseifung wurde mit Kohle aufgeköcht und das Filtrat über Nacht kühl gestellt. Dabei kristallisierte in farblosen Nadeln das Kaliumsalz der Verbindung A. Durch Ansäuern der wäßrigen Lösung dieses Salzes wurde die Säure selbst erhalten. Sie wurde aus verdünntem Alkohol oder ganz wenig Alkohol umkristallisiert. Ausbeute betrug 18,5 g. Schmp. 82°.

Synthese der Monothio-antipyrynsäure (VII) (1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)-4-monothiocarbonsäure)

10 g Antipyryrin-4-carbonsäure, erhalten durch Oxydation von 4-Oxymethylantipyryrin⁶⁾, wurde mit 50 g Thionylchlorid $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und anschließend das überschüssige Thionylchlorid i. V. abdestilliert. Der schwach braun gefärbte Rückstand wurde 10 Minuten mit 50 ccm Benzol erhitzt, nach Abkühlung wurden die nun farblosen Kristalle abgesaugt und im Vakuum getrocknet. 10 g des so erhaltenen Antipyrynsäurechlorid wurden in 100 ccm einer kalten mit Schwefelwasserstoff gesättigten alkoholischen Lösung von 5 g KOH eingetragen. Nach beendeter Umsetzung wurde nach Zugabe

⁶⁾ K. Bodendorf, A. 563, 9 (1949).

von 100 ccm Wasser der Alkohol abdestilliert und die wäßrige Lösung mit Kohle aufgekocht. Das klare Filtrat wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Säure durch Umfällen gereinigt. Aus Essigester-Alkohol umkristallisiert bildet die Monothioantipyrynsäure farblose quadratische Plättchen vom Schmp. 189°. Die Ausbeute betrug 8,7 g.

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,29) Ber.: C 58,04 H 4,87 O 12,89 N 11,29 S 12,91
Gef.: » 58,20 » 4,98 » 12,99 » 10,88 » 13,25

Löst man Monothiosäure in der entsprechenden Menge Kalilauge und versetzt die Lösung mit einer verdünnten wäßrigen Jod-Jodkalilösung, so scheidet sich alsbald eine farblose Verbindung ab, bei der es sich wahrscheinlich um das Antipyrocyldisulfid handelt. Die Verbindung wurde nicht näher untersucht.

Monothio-antipyrynsäuremethylester (VIII)

5 g der Monothio-antipyrynsäure wurden in 25 ccm n/NaOH gelöst und mit 3 g Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Bereits nach kurzer Zeit erfolgte Abscheidung eines farblosen Esters. Dieser wurde nach 1 Stunde abgesaugt, mit Wasser gut nachgewaschen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Der Ester bildet farblose derbe Nadeln, die den Schmp. 187° zeigen. Die Ausbeute betrug 4,8 g.

$C_{13}H_{14}O_2N_2S$ (262,31) Ber.: C 59,5 H 5,38 O 12,20 N 10,68 S 12,21
Gef.: » 59,29 » 5,51 » 12,05 » 10,36 » 12,58

1 g Ester wurde mit 20 ccm n/l NaOH-Lösung durch halbstündiges Erhitzen am Rückflußkühler verseift. Die alkalische Lösung wurde mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die dabei ausgefallene Säure besaß einen Schmp. von 211° und war mit Antipyrynsäure identisch.

1 g Ester wurde mit 25 ccm 25%igem Ammoniak in einer Druckflasche 1 Stunde am Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten derbe Prismen, die aus Wasser umkristallisiert den Schmp. 238—240° zeigten. Diese Substanz erwies sich als Antipyrynsäureamid (V).

2 g Ester wurden mit 20 g Anilin 1 Stunde gekocht. Nach beendeter Verseifung erfolgte auf Zugabe von verdünnter Salzsäure Abscheidung von farblosen Kristallen. Aus Alkohol umkristallisiert wurden Plättchen vom Schmp. 250° erhalten, die sich mit dem von Kaufmann³⁾ beschriebenen Antipyrynsäureanilid als identisch erwiesen.

Antipyryl-carbithionsäure (IX) (1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)-4-dithiocarbonsäure)

In einer mit Schwefelwasserstoff gesättigten alkoholischen Lösung von 10 g KOH wurden 25 g Dithioantipyrynsäureester (I) gelöst und diese Lösung 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach mehrstündigem Stehen kristallisierte aus der gekühlten Lösung ein rotes Kaliumsalz. Dies wurde abgesaugt und mit wenig absolutem Alkohol nachgewaschen. Aus der Mutterlauge wurden nach Einengen noch weitere Mengen erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 26,5 g. Das Salz läßt sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren und bildet rubinrote Prismen. Die wäßrige Lösung des Salzes ist intensiv rotgefärbt.

$C_{12}H_{11}N_2OS_2K$ (302,44) Ber.: K 12,92%; Gef.: K, 12 66%

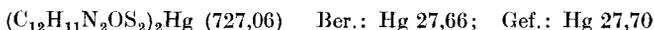
5 g des Kaliumsalzes wurden in 50 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die beim Ansäuern ausgefallene Säure wurde aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 4,2 g. Die Dithioantipyrynsäure bildet gelbe quadratische Plättchen vom Schmp. 189—190° (Zers.).

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$ (264,35) — Äquiv. Gew. d. Titr.: 267,5
Ber.: C 54,52 H 4,58 N 10,53 O 6,05 S 24,26
Gef.: » 54,70 » 4,82 » 10,52 » 6,07 » 23,93

Die Dithiosäure bildet gefärbte, schwer lösliche Schwermetallsalze. Versetzt man die wäßrige Lösung des roten Kaliumsalzes der Carbothionsäure mit einer Nickelchloridlösung, so fällt ein violettes Nickelsalz aus. Es besitzt die Zusammensetzung:



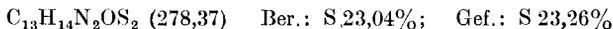
In analoger Weise entsteht mit Sublimatlösung ein gelbes Mercurisalz der Zusammensetzung:



Diese Schwermetallsalze zeigen große Beständigkeit und werden nur von starken Säuren angegriffen. In Wasser sind sie absolut unlöslich, so daß man sie für analytische Zwecke in qualitativer wie quantitativer Richtung benutzen könnte.

Dithio-antipyrynsäuremethylester (X) (1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5)-4-dithiocarbonsäuremethylester)

5 g Kaliumsalz der Dithiosäure wurden in 25 ccm Wasser gelöst und mit 2,1 g Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Nach kurzer Zeit erfolgte Abscheidung eines gelben, wasserunlöslichen Esters. Der Ester wurde abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Er bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 186°. Die Ausbeute betrug 4,2 g.



Der gleiche Ester wurde auch erhalten nach der bereits geschilderten *Friedel-Craft*-Synthese des Äthylesters. An Stelle des Äthylbromids wurde die entsprechende Menge frisch destilliertes Methyljodod verwendet. Der nach der Zersetzung des Reaktionsproduktes mit Eiswasser erhaltene Ester war durch abgeschiedenes Jod rotbraun gefärbt. Zur Entfernung des Jods wurde der Ester mit einer sehr verdünnten Thiosulfatlösung ausgewaschen. Die nun gelbe Verbindung wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert.

Zerlegung des Verseifungsproduktes B

a) 5 g dieser Verbindung wurden in 20 ccm n/NaOH gelöst, mit Wasser auf 100 ccm verdünnt und langsam mit 25 ccm einer 5%igen Nickelchloridlösung versetzt. Nach beendeter Fällung wurde die Lösung durch Zugabe einiger ccm NaOH alkalisch gemacht und kurz zum Sieden erhitzt. Die Nickelfällung, bestehend aus dem violetten Nickelsalz der Antipyrylcarbothionsäure und Nickelhydroxyd wurde abgesaugt und mit warmem Wasser nachgewaschen. Filtrat und Waschwässer wurden auf 50 ccm eingengt, mit etwas Kohle gereinigt und nach Abkühlen mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die dabei gefällte farblose Säure wurde aus Essigester-Alkohol umkristallisiert, sie erwies sich als identisch mit der durch Synthese erhaltenen Antipyryrmonothiocarbonsäure (II). Um aus der Nickelfällung das reine Nickelsalz der Antipyrylcarbothionsäure zu erhalten, wurde diese zur Entfernung des Nickelhydroxyds mit verdünnter Salzsäure digeriert, scharf abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

b) 10 g Antipyrylcarbothionsäureester (I) wurde mit 200 ccm alkoholischer n/2 KOH-Lösung durch einständiges Erhitzen auf dem Wasserbad verseift. Darauf wurde der Alkohol i. V. abdestilliert und der Rückstand in 200 ccm Wasser aufgenommen. Die wäßrige Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure bis zu schwach alkalischer Reaktion abgestumpft und mit 50 ccm einer 5%igen Nickelchloridlösung langsam versetzt. Nach beendeter Fällung wurde die nun schwach sauer reagierende Lösung alkalisch gemacht, kurz zum Sieden erhitzt und die Nickelfällung abgesaugt. Das Filtrat wurde auf 100 ccm eingengt, mit Kohle gereinigt und nach dem Abkühlen mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die nun erhaltene hellgelbe Fällung, bestehend aus Antipyryrmonothiocarbonsäure und geringen Mengen des Produktes A wurde abgesaugt und getrocknet. Mit wenig Essigester wurde aus der Fällung die Verbindung A herausgelöst und der nun fast farblose Rückstand, bestehend aus Antipyryrmonothiocarbonsäure aus Essigester-Alkohol, umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3,8 g. Der die Verbindung A enthaltende Essigesterauszug wurde zur Trockne ein-

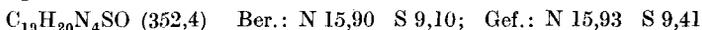
gedampft und der Rückstand aus sehr wenig Alkohol umkristallisiert. Ausbeute betrug 0,8 g. Die Nickelfällung wurde, wie bereits vorher angegeben, gereinigt und getrocknet. Ausbeute betrug 3 g.

Methylierung der Verbindung A

5 g der Verbindung A wurden in 25 ccm n/NaOH gelöst und mit 3 g Dimethylsulfat $\frac{1}{2}$ Stunde kräftig geschüttelt. Die abgeschiedene farblose Verbindung wurde von der noch schwach alkalisch reagierenden Lösung abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Die Ausbeute betrug 4,6 g. Aus Wasser umkristallisiert wurden farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 95° erhalten. Diese Verbindung (IX) besaß nach 2tägigem Trocknen im Exsikkator den Schmp. 114° . Sie wurde bereits auf gleiche Weise von *Benary* und *Schmidt*²⁾ erhalten und irrtümlich als Antipyrimonothiocarbonsäureester bezeichnet.

Phenylhydrazon

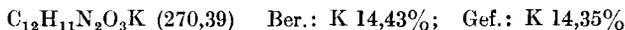
2 g der Methylverbindung (IX) wurden in 20 ccm vers. Alkohol gelöst und mit 1 g in Essigsäure gelöstem Phenylhydrazin versetzt. Beim Erhitzen auf dem Wasserbad kristallisierte das Phenylhydrazon aus. Es bildet aus Essigester umkristallisiert Rhomboeder vom Schmp. 196° .



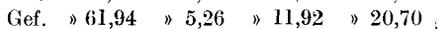
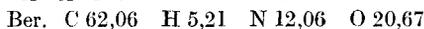
1 g des Phenylhydrazons der Säure A wurde mit 0,23 g Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Es trat dabei sofort eine weiße Fällung aus, die aus Essigester umkristallisiert den Schmp. 196° besaß und sich als identisch mit dem oben beschriebenen Phenylhydrazon erwies.

Verseifung der Methylverbindung (IX)

10 g der Methylverbindung wurden in 50 ccm alkoholischer 10%iger Kalilauge gelöst. Ohne die Lösung zu erwärmen erfolgte bereits nach wenigen Minuten Abscheidung von feinen farblosen Nadeln. Nach 2 Stunden wurde das abgeschiedene Salz abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 9,1 g.



5 g des Salzes wurden in 100 ccm Wasser gelöst und diese Lösung mit verdünnter Salzsäure langsam bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Es erfolgte dabei Abscheidung von Öltröpfchen, die nach kurzer Zeit kristallin erstarrten. Nach 2 Stunden wurde die kristalline Fällung abgesaugt und aus Petroläther umkristallisiert. Die Verbindung (X) besitzt den Schmp. 77° . Ausbeute betrug 4,1 g. Die Verbindung zeigt sauren Charakter und gibt Carbylderivate. Auf Zusatz von Eisen-III-chloridlösung erfolgt Rotfärbung.



2 g der Verbindung A wurden mit 0,5 g KOH in 50 ccm Wasser gelöst und langsam mit einer Lösung von 3,4 g Kaliumpermanganat versetzt. Nach vollkommenem Verbrauch des Permanganats wurde der abgeschiedene Braunstein abfiltriert und das Filtrat auf etwa 25 ccm eingeeengt. Beim Ansäuern der eingeeengten Lösung wurde die Verbindung X vom Schmp. 77° erhalten.

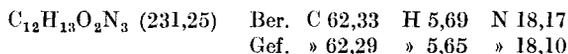
Phenylhydrazon der Verbindung X

1 g der Substanz wurde in 20 ccm Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von 0,5 g Phenylhydrazin versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad erfolgte Kristallisation. Aus Alkohol umkristallisiert bildet die Verbindung farblose Plättchen vom Schmp. 183° .



Verseifung der Methylverbindung IX mit Ammoniak

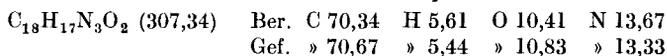
5 g der Methylverbindung IX wurden in 25 ccm Alkohol gelöst und mit 25 ccm 25%igem Ammoniak in der Druckflasche 2 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten farblose derbe Prismen. Aus Alkohol umkristallisiert zeigten sie einen Schmp. von 249°. Mit dem Antipyrinsäureamid (V) gab die Verbindung Schmelzpunktsdepression.



1 g dieser Substanz wurde mit 20 ccm 10%iger Natronlauge 3 Stunden erhitzt. Die Verbindung wurde dabei unter Abspaltung von Ammoniak verseift. Beim Ansäuern dieser Lösung wurde die Säure X vom Schmp. 77° erhalten.

Verseifung der Methylverbindung IX zum Anilid (XII)

3 g der Methylverbindung IX wurden mit 30 g Anilin 1 Stunde lang gekocht. Nach beendeter Verseifung wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die dabei abgeschiedene kristalline Verbindung nach einiger Zeit abfiltriert. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurden farblose Nadeln vom Schmp. 159—160° erhalten.



Die Verbindung gibt Carbonylderivate.

Phenylhydrazon

1 g des Anilids wurde in 25 ccm verdünntem Alkohol gelöst und mit 0,4 g in verdünnter Essigsäure gelöstem Phenylhydrazin versetzt. Nach kurzem Erhitzen am Wasserbad kristallisierten beim Abkühlen farblose Nadeln, die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert den Schmp. 137—138° (Zers.) zeigten.



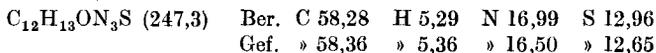
Entschwefelung der Methylverbindung IX und der Verbindung C mit Raneynickel

In eine Lösung von 4 g der Methylverbindung in 100 ccm Alkohol wurden 10 g frisch bereitetes Raneynickel eingetragen. Nach kurzer Zeit konnte lebhaft Gasentwicklung beobachtet werden. Unter häufigem Schütteln wurde das Gemisch 24 Stunden stehen gelassen und anschließend das gebildete Nickelsulfid zusammen mit dem überschüssigem Nickel abfiltriert. Der nach dem Abdstillieren des Alkohols erhaltene Rückstand wurde mit wenig Essigester angerieben und die dabei abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Nach nochmaligem Nachwaschen mit Essigester wurde das Produkt aus Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 2,3 g. Die in farblosen Prismen kristallisierende Verbindung zeigte den Schmp. 215—216° und war mit 1-Phenyl-2-methyl-4-acetyl-pyrazolon-(5), dem Umwandlungsprodukt des Antipyrinaldehyd, identisch.

Die Entschwefelung der Verbindung A wurde in analoger Weise durchgeführt und führte zur gleichen Verbindung. Die Ausbeute betrug in diesem Falle ausgehend von 4 g der Verbindung A 1,8 g.

Monothio-antipyrinsäureamid (1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)-4-monothiocarbonsäureamid)

10 g Dithioantipyrinsäure-äthylester (I) wurden mit 50 ccm Alkohol und 50 ccm 25%igem Ammoniak in der Druckflasche 2 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das Thioamid kristallisierte in gelblichen Nadeln vom Schmelzpunkt 198—199°.



2 g des Thioamids wurden in 10 ccm konz. Salzsäure gelöst und 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Es wurde dabei heftige Schwefelwasserstoffabspaltung festgestellt. Die abgekühlte Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert, zeigte den Schmp. 113° und war mit Antipyrin identisch.

Weitere 2 g des Thioamids wurden mit 20 ccm 10%iger Natronlauge 2 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten farblose Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert den Schmp. 238° zeigten und mit Antipyrinsäureamid V keine Depression gaben. Ausbeute betrug 1 g. Beim Ansäuern des alkalischen Filtrats mit verdünnter Salzsäure wurden 0,5 g Antipyrinsäure isoliert.

1177. Alfred Dornow und Günther Petsch

Über die Darstellung des Oxymezealins und Mezealins

2. Mitteilung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 22. Januar 1952)

Es wird die Darstellung des Oxymezealins aus dem Ketonitril beschrieben, das selbst durch Umsetzung des Säurechlorids mit CuCN erhalten wurde. Mezealin konnte aus dem Trimethoxybenzylcyanid ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen werden. Das Zyanid wurde aus der Säure bzw. dem Ester über den primären Alkohol und das Trimethoxybenzylchlorid dargestellt.

In Fortsetzung unserer Arbeit¹⁾ über Trimethoxyphenyläthylamine beabsichtigen wir das Bis-(β -(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-äthyl)-amin (Dimezealin) auf einem neuen Wege darzustellen, da die angegebene Methode¹⁾ über das Oxim des Trimethoxyphenylazetaldehyds führt, das nur in geringer Ausbeute²⁾ rein erhältlich ist.

Gestützt auf die Angaben von Rosenmund und Jordan³⁾, wonach aus primären Aminen in Gegenwart eines Pd/BaSO₄-Katalysators die entsprechenden sek. Amine entstehen, hofften wir, bei leichter Zugänglichkeit des Mezealins (IX) aus diesem das Dimezealin am zweckmäßigsten gewinnen zu können. Dieses gelang uns bisher nicht⁴⁾, während das Mezealin (IX) — wie auch das Oxymezealin (V) — auf neue bequeme Weise dargestellt wurden.

¹⁾ A. Dornow und G. Petsch, Archiv d. Pharmazie 56, 160 (1951).

²⁾ A. Dornow und G. Petsch, Archiv d. Pharmazie 56, 154 (1951).

³⁾ K. W. Rosenmund und G. Jordan, Ber. 58, 51 (1925). K. W. Rosenmund, DRP. 617647.

⁴⁾ Bei der katalytischen Hydrierung des jetzt leicht zugänglichen Trimethoxybenzylcyanids (VIII) dürfte das Dimezealin zu erwarten sein.