

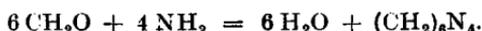
Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Berlin.

Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd,
Ammoniak und Antipyrin.

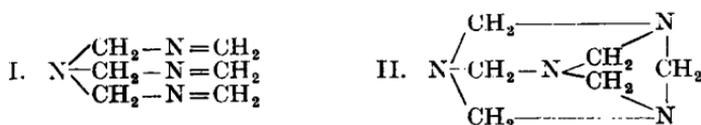
Von C. Mannich und W. Krösche.

(Eingegangen den 23. IX. 1912.)

Formaldehyd reagiert bekanntlich mit Ammoniak anders als die homologen aliphatischen Aldehyde. Als Kondensationsprodukt erhält man nicht einen Körper, der durch \downarrow Vereinerung von je einem Molekül Formaldehyd und Ammoniak entstanden ist, vielmehr bildet sich ein komplizierter gebautes Molekül, das Hexamethylentetramin, gemäß der Gleichung



Wenn man die folgenden beiden^{1), 2)} für Hexamethylentetramin bevorzugten Konstitutionsformeln betrachtet,



so erkennt man, daß jede von ihnen mindestens ein Stickstoffatom enthält, das mit drei Methylengruppen in direkter Bindung steht. Man kann sich daher wohl vorstellen, daß bei der Hydrolyse des Hexamethylentetramins als Zwischenprodukt eine Substanz der Formel: $\text{N}(\text{CH}_2.\text{OH})_3$ entsteht, die als Tri-methanolamin zu bezeichnen wäre.

In der vorliegenden Abhandlung werden nun eigenartige Kondensationsprodukte aus Formaldehyd, Ammoniak und Substanzen der Antipyrinreihe beschrieben, die als Abkömmlinge des hypothetischen Tri-methanolamins aufzufassen sind.

Die Auffindung dieser Substanzen ist auf einen Zufall zurückzuführen. Es war beobachtet worden, daß eine wässrige Lösung von salicylsaurem Antipyrin (Salipyrin) und Hexamethylentetramin

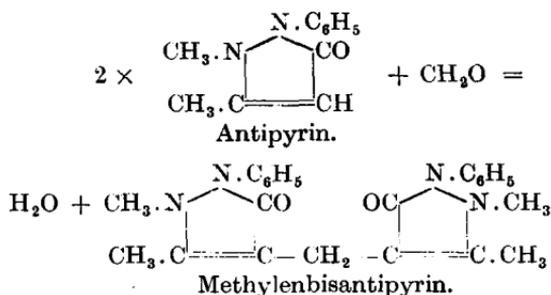
¹⁾ Lösekann, Chem.-Ztg. 14, 1408 (1890).

²⁾ Duden-Scharff, A. 288, 218 (1895).

nach einiger Zeit Krystalle abschied, die den Charakter eines salicylsauren Salzes trugen.

Weitere Versuche ergaben, daß zahlreiche Säuren mit einer Lösung von Hexamethylentetramin und Antipyrin unter Bildung von schwer löslichen Salzen reagieren. Besonders rasch wirkt Salzsäure, die schon nach wenigen Sekunden in einer Lösung von Antipyrin und Hexamethylentetramin einen weißen Niederschlag gibt. Dasselbe schwer lösliche salzsaure Salz erhält man auch, wenn man Lösungen von Formaldehyd, Antipyrin und Chlorammonium miteinander mischt. Es ist mithin gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Komponenten: Antipyrin, Formaldehyd, Ammoniak und Salzsäure aufeinander einwirken, immer entsteht dasselbe schwer lösliche salzsaure Salz.

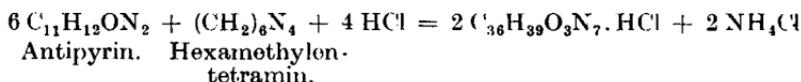
Läßt man von diesen vier Komponenten das Ammoniak fort, d. h. läßt man nur Antipyrin, Formaldehyd und Salzsäure aufeinander einwirken, so erhält man nach einiger Zeit zwar ebenfalls Krystalle, die aber das salzsaure Salz eines ganz anderen Körpers sind, nämlich des bereits bekannten Methylenbisantipyrins:



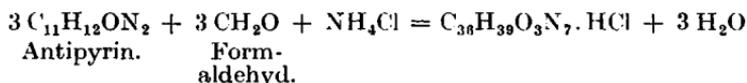
Daraus ergibt sich, daß zur Bildung des oben erwähnten schwer löslichen salzsauren Salzes die Gegenwart von Ammoniak — sei es in Form von Hexamethylentetramin, sei es in Form von Chlorammonium — erforderlich ist.

Das aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure hergestellte salzsaure Salz ergab bei der Analyse einen Chlorgehalt von nur 5,6%. Daraus war zu schließen, daß es sich hier um eine Substanz von hohem Molekulargewicht handelte, denn diesem Chlorgehalt entspricht ein Molekulargewicht von etwa 640. Weitere sorgfältige Analysen sowohl des salzsauren Salzes als der daraus abgeschiedenen bei 260° schmelzenden freien Base führten zur Aufstellung der Formel: $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_7$. Diese Formel für die neue Base wurde durch das Ergebnis einer Molekulargewichtsbestimmung bestätigt.

Demnach verläuft die Reaktion zwischen Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure nach der Gleichung:



Wenn man für die Darstellung der neuen Base von Antipyrin, Formaldehyd und Chlorammonium ausgeht, läßt sich der Prozeß durch folgende Gleichung veranschaulichen:



Ein Einblick in die Konstitution des Kondensationsproduktes konnte durch hydrolytische Spaltung gewonnen werden. Gegen Alkalien erwies sich die Substanz als recht beständig, dagegen gelang es, durch Kochen mit Salzsäure eine Aufspaltung zu erreichen.

Beim Kochen mit Salzsäure geht das Kondensationsprodukt allmählich in Lösung, gleichzeitig tritt Geruch nach Formaldehyd auf. Läßt man die Flüssigkeit dann abkühlen, so krystallisiert nach einiger Zeit das Bichlorhydrat des Methylenbisantipyrins aus. Dampft man die Mutterlauge zur Trockne und befreit den Rückstand durch Auskochen mit Methylalkohol vom Methylenbisantipyrin, so hinterbleibt Chlorammonium.

Die Base $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_7$ wird mithin beim Kochen mit Salzsäure zersetzt unter Bildung von Formaldehyd, Methylenbisantipyrin und Chlorammonium.

Für die Deutung der Konstitution der Base ist dieses Resultat nur mit Vorsicht zu verwerten. Man darf nicht etwa den Schluß ziehen, daß das als Spaltprodukt erhaltene Methylenbisantipyrin im Molekül der Base $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_7$ schon vorgebildet ist. Denn es ist wohl möglich, daß als primäre Spaltprodukte Antipyrin und Formaldehyd auftreten, die dann unter dem kondensierenden Einfluß der Salzsäure sich erst zu Methylenbisantipyrin vereinigen.

Eine Entscheidung der Frage, ob das Methylenbisantipyrin erst in sekundärer Reaktion entstanden war, mußte möglich sein, wenn es gelang, den bei der Spaltung der Base $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_7$ auftretenden Formaldehyd im Momente des Entstehens zu binden und dadurch die sekundäre Bildung von Methylenbisantipyrin zu verhindern.

Für die experimentelle Durchführung dieser Idee schien es das geeignetste Mittel zu sein, die Spaltung der Base $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_7$ statt

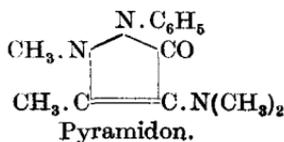
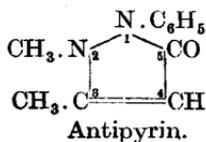
mit Salzsäure mit schwefliger Säure, bezw. mit Natriumbisulfit, durchzuführen. Formaldehyd reagiert bekanntlich mit Natriumbisulfit momentan unter Bildung des recht beständigen formaldehydschwefligsauren Natriums. Freilich hatte die Ausführung dieses Versuches nur dann einen Zweck, wenn festgestellt war, daß Methylenbisantipyrin durch Natriumbisulfit nicht verändert wird. Andernfalls hätte das Fehlen von Methylenbisantipyrin unter den Spaltprodukten der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ natürlich keinerlei Beweiskraft gehabt. Wie zu erwarten, erwies sich aber Methylenbisantipyrin beim Kochen mit Natriumbisulfit und schwefliger Säure ganz beständig.

Die Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ durch Kochen mit Natriumbisulfitlösung und schwefliger Säure verläuft viel langsamer als bei Verwendung von Salzsäure, ist aber sonst ohne Schwierigkeiten durchführbar. Als Spaltprodukt tritt dabei nicht Methylenbisantipyrin auf, vielmehr erscheint stattdessen Antipyrin.

Damit ist bewiesen, daß das bei der Hydrolyse der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ mittels Salzsäure auftretende Methylenbisantipyrin ein sekundäres Produkt ist, und daß der Komplex des Methylenbisantipyrins im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ nicht vorgebildet ist. Primäre Spaltprodukte sind mithin Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak. Die Reaktion zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak unter dem Einfluß von Säure ist daher ein umkehrbarer Prozeß:

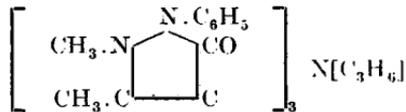


Versucht man zu erklären, in welcher Weise die auf der linken Seite der Gleichung stehenden 7 Moleküle zur Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ sich vereinigen, so ergibt sich zunächst aus der Betrachtung der Konstitutionsformel des Antipyrins, daß wahrscheinlich das in 4-Stellung des Pyrazolonkernes befindliche Wasserstoffatom an der Reaktion beteiligt sein wird. Die anderen 11 Wasserstoffatome des Antipyrins, die in der Phenylgruppe bezw. den beiden Methylgruppen sich befinden, dürften wenig reaktionsfähig sein. In Uebereinstimmung mit dieser Annahme vermag das 4-Dimethylaminoantipyrin (Pyramidon) mit Formaldehyd und Ammoniak sich

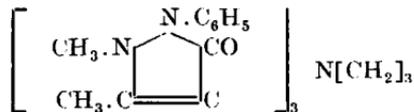


nicht zu kondensieren. Wohl aber reagieren andere Antipyrinderivate, in denen die 4-Stellung nicht besetzt ist, in gleicher Weise wie Antipyrin.

Die Formel $C_{36}H_{39}O_3N_7$ läßt sich somit auflösen in



Da nun bei der Hydrolyse der Base außer Antipyrin und Ammoniak nur Formaldehyd entsteht, so ist anzunehmen, daß der in der obigen Formel noch nicht aufgelöste Komplex C_3H_6 in Form von drei Methylengruppen vorhanden ist. Die Formel läßt sich daher weiter aufklären zu

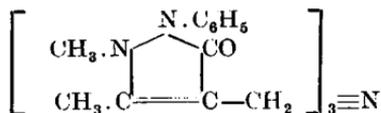


Die Methylengruppen können nun nach den oben gemachten Ausführungen nicht in der Weise gebunden sein, daß sie die Antipyrinreste miteinander verknüpfen; denn wenn die Gruppierung des Methylenebisantipyrins im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ vorgebildet wäre, so hätte bei der Spaltung mit schwefliger Säure Methylenebisantipyrin entstehen müssen, was nicht der Fall war.

Es bleibt somit kaum eine andere Möglichkeit der Anordnung übrig, als daß die drei Methylengruppen das Stickstoffatom mit den drei Antipyrinresten verknüpfen. Man gelangt dann zu der Formel: $\text{N}[\text{CH}_2-(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_2)]_3$.

Die Base kann mithin als Tris-antipyril-tris-methylenamin bezeichnet werden.

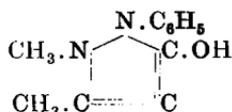
Es ist oben die Annahme gemacht worden, daß das in der 4-Stellung des Antipyrins befindliche Wasserstoffatom dasjenige ist, welches sich an der Reaktion beteiligt. Man würde die Formel daher folgendermaßen zu schreiben haben:



Es scheint nun nicht gerade wahrscheinlich, daß ein Körper dieser Konstitution durch Säuren in Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak zerlegt wird. Vermutlich dürfte die Bindung zwischen

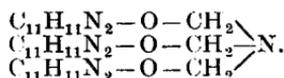
der Methylengruppe und dem Kohlenstoffatom des Antipyrins durch Hydrolyse garnicht, und die Bindung zwischen der Methylengruppe und dem Stickstoffatom nur schwierig zu lösen sein.

Diese Verhältnisse nötigen dazu, eine befriedigendere Formulierung zu suchen. Sie läßt sich finden in der Annahme, daß das Antipyrin in einer tautomeren Enolform reagiert:



Dem Antipyrin wird zwar ganz allgemein die Ketoformel zugeschrieben, es sei aber daran erinnert, daß Antipyrinlösungen mit Eisenchlorid sich intensiv rot färben, was vielleicht mit einer Enolisierung des Antipyrins zusammenhängt.

Gibt man dem Antipyrin die Enolformel, so wäre das Tris-antipyril-tris-methylenamin zu schreiben:



Diese Formel wird sowohl der Synthese, als auch dem Abbau der Base $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_7$ vollständig gerecht. Insbesondere vermag sie zu erklären, daß die hydrolytische Spaltung zu Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak führt. Man kann sich vorstellen, daß zunächst Antipyrin abgespalten wird unter Bildung des hypothetischen Trimethanolamins: $\text{N}(\text{CH}_2\text{.OH})_3$, dessen Skelett wahrscheinlich auch im Molekül des Hexamethylentetramins enthalten ist. Das Trimethanolamin zerfällt dann gerade wie Hexamethylentetramin bei weiterer Hydrolyse in Formaldehyd und Ammoniak.

Damit dürfte die Konstitution der Base als ein Tris-antipyrinderivat des hypothetischen Trimethanolamins in befriedigender Weise aufgeklärt sein.

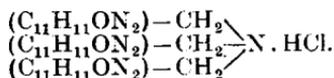
Ganz ähnlich dem Antipyrin reagiert das p-Tolyl-dimethylpyrazolon (Tolpyrin) mit Hexamethylentetramin und Salzsäure oder mit Formaldehyd und Chlorammonium unter Bildung einer Base $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}_7$, die als Tris-tolpyryl-tris-methylenamin zu bezeichnen ist. Auch diese Base liefert bei der Spaltung mit schwefliger Säure die Ausgangsstoffe Tolpyrin, Formaldehyd und Ammoniak zurück. Bei der Hydrolyse mit Salzsäure hingegen bildet sich Methylenbistolpyrin, das auch aus Formaldehyd und Tolpyrin direkt erhalten werden konnte.

In der gleichen Weise kondensiert sich das Phenyl-äthylmethyl-pyrazolon (Homoantipyridin) mit Hexamethylentetramin und Salzsäure, bzw. mit Formaldehyd und Chlorammonium zu einer Base, die sich bei der Hydrolyse genau so verhält, wie die entsprechenden Basen aus Antipyridin und Tolypyridin. Sie ist daher als Tris-homo-antipyridyl-tris-methylenamin anzusprechen.

Daß die Bildung schwer löslicher Produkte aus Antipyridin, Hexamethylentetramin und Säuren noch nicht beobachtet ist, muß eigentlich Wunder nehmen, da es sich hier um viel gebrauchte Arzneimittel handelt, die in den verschiedensten Kombinationen angewendet werden. Jedenfalls ist durch vorliegende Untersuchung festgestellt, daß Antipyridin und Hexamethylentetramin nicht gleichzeitig als Arzneimittel verabreicht werden dürfen, da sie mit der Salzsäure des Magensaftes notwendigerweise unter Bildung von Tris-antipyridyl-tris-methylenamin reagieren müssen¹⁾. Die letztere Base ist aber — wohl wegen ihrer geringen Löslichkeit — physiologisch ganz unwirksam.

Experimenteller Teil.

Salzsaures Salz des Tris-antipyridyl-tris-methylenamins:



Zu einer Lösung von 24 g Antipyridin in 50 cem Wasser wurde eine Lösung von 2,8 g Hexamethylentetramin in 10 cem Wasser gegeben und diese Mischung mit 8 cem Salzsäure von 38% versetzt. Die Reaktion setzte bald ein, indem sich allmählich ein krystallinischer Körper abschied. Nach 24 Stunden wurde das reichlich ausgefallene Krystallmehl von der Flüssigkeit durch Absaugen getrennt, mit Wasser nachgewaschen und aus der vierfachen Menge Alkohol umkrystallisiert. Lufttrocken hatte das Produkt bei raschem Erhitzen den Schmelzpunkt 178°. Die Ausbeute betrug 20 g.

Das Salz stellt ein feines weißes Krystallmehl dar, das leicht in Methylalkohol und heißem Alkohol, schwerer in Chloroform und sehr schwer in Wasser, Essigester und Toluol löslich ist. Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt das Salz an Gewicht ab. Nach 24 Stunden

¹⁾ Darauf habe ich bereits in einer kurzen Notiz in der „Apotheker-Zeitung“ (1912, No. 56, 535) hingewiesen. M.

ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Schmelzpunkt liegt nun scharf bei 206°. Das trockene Salz ist in kaltem Alkohol leicht löslich, aus dem sich bei geringem Wasserzusatz (10%) das obige krystallwasserhaltige Salz sofort abscheidet.

0,9032 g Substanz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure 0,1274 g.

0,4300 g Substanz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure 0,0608 g.

Berechnet für $C_{36}H_{40}O_3N_7Cl \cdot 6 H_2O$:	Gefunden:	
13,96	14,10	14,14

Analyse des wasserfreien Salzes:

0,1394 g Substanz: 0,3374 g CO_2 ; 0,0784 g H_2O .

0,1352 g Substanz: 0,3269 g CO_2 ; 0,0755 g H_2O .

0,1822 g Substanz: 23,9 ccn N (18°, 747 mm)¹⁾.

0,1430 g Substanz: 18,1 ccn N (14°, 762 mm).

0,3494 g Substanz: 0,0802 g AgCl.

0,3122 g Substanz: 0,0693 g AgCl.

Berechnet für $C_{36}H_{40}O_3N_7Cl$:	Gefunden:	
C 66,07%	66,01	65,94
H 6,17%	6,29	6,25
N 15,00%	15,18	15,09
Cl 5,42%	5,68	5,49

Dasselbe Salz konnte auch in der nachstehend beschriebenen Weise aus Antipyrin, Chlorammonium und Formaldehyd erhalten werden:

Lösungen von 3,8 g Antipyrin in 8 g Wasser und 1,06 g Ammoniumchlorid in 4 g Wasser wurden gemischt und mit 1,8 g Formaldehydlösung von 35% versetzt. In wenigen Minuten war das Ganze zu einem Krystallbrei erstarrt. Die Ausbeute betrug ca. 3,8 g, war also nach diesem Verfahren um 20% größer als bei der Darstellung aus Antipyrin, Hexamethylenetetramin und Salzsäure.



20 g des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes vom Schmelzpunkt 178° wurden in 80 g kochendem Alkohol gelöst und 8 g Natronlauge von 15% sowie 200 g Wasser hinzugefügt. Es erfolgte sofort Krystallabscheidung. Nach ca. 24 Stunden wurde vom Niederschlage abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute betrug 15 g. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 255—260°. Nach dem Trocknen und Umkrystallisieren

¹⁾ Alle Stickstoffbestimmungen über 50%iger Kalilauge.

aus der doppelten Menge Methylalkohol bildete der Körper derbe Krystalle vom Schmelzpunkt 259—260°.

Er ist leicht löslich in Methylalkohol, Chloroform, Alkohol und Aceton, wenig löslich in Essigester und unlöslich in Wasser. Wird der Körper nicht aus starkem, sondern aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert, so enthält er Krystallwasser. Derartige Präparate zersetzen sich allmählich, wobei das Gewicht abnimmt und der Schmelzpunkt sinkt. Die aus starkem Methylalkohol umkrystallisierte Substanz ist indessen gut haltbar.

0,1634 g Substanz: 0,4191 g CO₂; 0,0945 g H₂O.

0,1752 g Substanz: 0,4482 g CO₂; 0,1012 g H₂O.

0,1702 g Substanz: 23,1 ccm N (20°, 763 mm).

0,2562 g Substanz: 35,4 ccm N (20°, 748 mm).

Berechnet für C ₃₆ H ₃₉ O ₃ N ₇ :		Gefunden:	
C	69,97%	69,93	69,77
H	6,37%	6,47	6,46
N	15,88%	15,88	15,84

Molekulargewichtsbestimmung nach der Siedemethode im Apparat von Beckmann:

Lösungsmittel 30 g Chloroform.

1. 0,7490 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,150°.

2. 1,2430 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,265°.

3. 1,7998 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,390°.

4. 2,2398 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,477°.

Berechnet für C ₃₆ H ₃₉ O ₃ N ₇	Gefunden:			
Mol.-Gew.:	1.	2.	3.	4.
617,5	609	573	563	573

Einwirkung von Salzsäure auf Tris-antipyryl-tris-methylenamin.

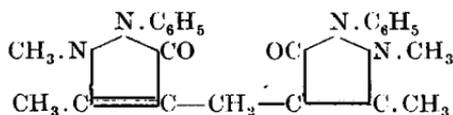
Ein Gemisch von 20 g Tris-antipyryl-tris-methylenamin und 100 g Salzsäure von 10% wurde zum Sieden erhitzt. Nach ca. fünf Minuten langem schwachen Kochen entstand völlige Lösung, wobei gleichzeitig ein deutlicher Geruch nach Formaldehyd auftrat. Zum weiteren Nachweis des Formaldehyds wurde nunmehr die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert. Das Destillat gab folgende Reaktionen, die für Formaldehyd charakteristisch sind:

1. Eine Probe färbte sich auf Zusatz von Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. Resorcin und konzentrierte Schwefelsäure verursachten in einer anderen Probe Rotfärbung.

Aus dem Rückstand von der Destillation schieden sich im Laufe von 24 Stunden reichlich derbe Krystalle ab. Nach dem

Absaugen der Flüssigkeit, die zwecks weiterer Untersuchung vorläufig stehen blieb, wurden die Krystalle in Wasser gelöst und mit stark verdünnter Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es trat sofort eine Ausscheidung eines Krystallmehles ein, das sich langsam absetzte. Nach dem Absaugen und Umkrystallisieren desselben aus gleichen Teilen Alkohol und Wasser schmolz die lufttrockene Substanz zwischen 155—160°. Nach dreistündigem Erhitzen im Trockenschrank bei 120° stieg der Schmelzpunkt auf 179°. Die Substanz erwies sich als Methyl en bis antipyrin.



0,5864 g lufttrockene Substanz verloren im Trockenschrank bei 120° bis zur Gewichtskonstanz 0,0258 g.

Berechnet für $C_{23}H_{24}O_2N_4 \cdot H_2O$:	Gefunden:
4,44	4,44

Analyse der wasserfreien Substanz:

0,1292 g Substanz: 0,3355 g CO_2 ; 0,0716 g H_2O .

0,1214 g Substanz: 15,1 ccn N (21,5°, 768 mm).

Berechnet für $C_{23}H_{24}O_2N_4$:	Gefunden:
C 71,09%	70,82
H 6,23%	6,20
N 14,44%	14,47

Methylenbisantipyrin ist zuerst von Pellizzari¹⁾ und später von Schuftan²⁾ und Malcour³⁾ dargestellt worden. Das von letzterem durch Einwirkung von Formaldehyd auf Antipyrin in wässriger Lösung bereitete, von Stolz⁴⁾ als Methylenbisantipyrin erkannte synthetische Produkt wurde zum Vergleiche mit dem vorliegenden Körper dargestellt. Der Vergleich ergab in jeder Beziehung die Identität beider Präparate.

Die oben erwähnten Mutterlaugen vom Methylenbisantipyrin wurden zur Trockne verdampft und mit ca. 250 g Wasser aufgenommen. Aus dieser Lösung, die bis zum nächsten Tage stehen blieb, schied sich allmählich eine weitere Menge reines Methylenbisantipyrin ab. Die davon abgesaugte Flüssigkeit wurde wiederum verdunstet und der Rückstand bei 100° getrocknet. Nach dem

¹⁾ Liebigs Annalen 255, 246 (1889).

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 28, 1181 (1895).

³⁾ Bulletin de la société chim. (3), 15, 520.

⁴⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 29, 1826 (1896).

Auskochen des Rückstandes mit wenig Methylalkohol hinterblieben 1,5 g Substanz, die sich als Chlorammonium erwies.

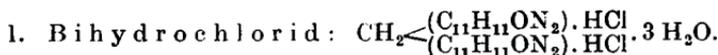
Bei der Spaltung des Tris-antipyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren mithin Formaldehyd, Methylenbisantipyryn und Ammoniak bzw. Chlorammonium beobachtet worden.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Methylenbisantipyryn.

2 g Methylenbisantipyryn wurden mit 20 g Natriumbisulfatlösung und 30 ccm wässriger schwefliger Säure 20 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der allmählich entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Nach dem Erkalten konnte das Methylenbisantipyryn unverändert nahezu quantitativ wieder abfiltriert werden. Dem auf die Hälfte seines Volumens eingedampften Filtrat ließ sich durch Ausschütteln mit Chloroform Antipyryn nicht entziehen. Es hatte mithin die schweflige Säure keinen Einfluß auf das Methylenbisantipyryn ausgeübt.

Salzsaure Salze des Methylenbisantipyryns.

Methylenbisantipyryn gibt mehrere salzsaure Salze, und zwar können je nach den Bedingungen einfach- und doppelt Salzsaures Methylenbisantipyryn entstehen.



Es wurden 2 g Methylenbisantipyryn in 10 ccm 15%iger Salzsäure gelöst. Am nächsten Tage waren derbe Krystalle ausgeschieden, die sich nur aus 10%iger Salzsäure unzersetzt umkrystallisieren ließen. Das lufttrockene Salz schmolz zwischen 120–125°.

0,1615 g Substanz: 0,3168 g CO_2 ; 0,0904 g H_2O .

0,1534 g Substanz: 14,2 ccm N (20½°, 769 mm).

0,3148 g Substanz: 0,1732 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$: Gefunden:

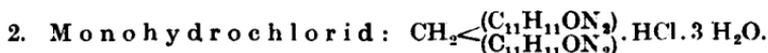
C	53,57%	53,50
H	6,26%	6,26
N	10,88%	10,89
Cl	13,76%	13,61

Dieses doppelt Salzsaure Salz, das schon von Schuftan¹⁾ dargestellt worden ist, bildet derbe spröde Krystalle. Es ist mit stark saurer Reaktion löslich in wenig kaltem Wasser. Auf Zusatz von viel Wasser tritt Dissoziation ein, so daß bei hinreichender Verdünnung

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 28, 1181 (1895).

die freie Base sich ausscheidet. Infolgedessen kann die Salzsäure mit Phenolphthalein als Indikator glatt acidimetrisch bestimmt werden.

Die Annahme, daß aus dem doppelt-salzsäuren Methylenbisantipyridin durch Entziehung des Krystallwassers das wasserfreie Salz erhalten werden würde, fand keine Bestätigung. Es trat vielmehr im Vakuumexsikkator bei gewöhnlicher Temperatur, wie im Trockenschrank bei 120° außer dem Wasser auch Salzsäure aus. Das wasserfreie Salz hat sich aber auf andere Weise darstellen lassen und wird weiter unten beschrieben.



Die Lösung von 1 g doppelt-salzsäurem Methylenbisantipyridin in 1–2 g Wasser wurde der Ruhe überlassen. Nach längerer Zeit – 24 Stunden – waren derbe Krystalle abgeschieden, die nach dem Abaugen und Trocknen an der Luft zwischen 94–95° schmolzen.

0,1327 g Substanz: 0,2788 g CO₂; 0,0774 g H₂O.

0,1798 g Substanz: 18,6 ccm N (22°, 758 mm).

0,3352 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,05 ccm $\frac{n}{10}$ KOH.

Berechnet für C₂₃H₂₅O₂N₄Cl + 3 H₂O: Gefunden:

C	57,65%	57,30
H	6,52%	6,52
N	11,70%	11,94
Cl	7,41%	7,47

Dieses monochlorwasserstoffsäure Methylenbisantipyridin bildet große weiche Krystalle. Es ist leicht löslich in wenig heißem Wasser; mit derselben Menge kaltem Wasser dissoziiert es bereits so stark, daß sich die freie Base abscheidet.

3. Wasserfreies Monohydrochlorid:



Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt das vorstehend beschriebene Salz unter völliger Verwitterung an Gewicht ab. Nach drei Tagen ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Schmelzpunkt liegt zwischen 100–110°. Der Rückstand besteht aus dem wasserfreien Salz.

0,6842 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur 0,0756 g.

Berechnet für C₂₃H₂₅O₂N₄Cl · 3 H₂O: Gefunden:
11,29 11,05

Analyse des wasserfreien Salzes:

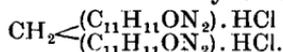
0,1572 g Substanz: 0,3740 g CO₂; 0,0853 g H₂O.

0,1284 g Substanz: 14,6 ccm N (748 mm, 14°).

0,2098 g Substanz bedurften zur Neutralisation 4,95 ccm $\frac{n}{10}$ KOH.

Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl$:	Gefunden:
C 64,99%	64,89
H 5,93%	6,07
N 13,20%	13,31
Cl 8,35%	8,37

4. Wasserfreies Bihydrochlorid:



In der zehnfachen Menge kalten wie heißen Acetons löst sich das einfach salzsaure Methylenbisantipyrin anfangs auf, bald aber scheidet sich ein feines Krystallmehl aus, das nach dem Absaugen und Trocknen zwischen 200—220° schmilzt. Ausbeute 30% des angewandten Salzes.

0,1524 g Substanz: 0,3330 g CO_2 ; 0,0780 g H_2O .

0,1460 g Substanz: 14,9 ccm N (763 mm, 14°).

0,1650 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,1 ccm $\frac{m}{10}$ KOH.

Berechnet für $C_{23}H_{26}O_2N_4Cl_2$:	Gefunden:
C 59,85%	59,59
H 5,68%	5,73
N 12,15%	12,19
Cl 15,38%	15,26

In dem Körper liegt mithin das wasserfreie Bihydrochlorid des Methylenbisantipyrins vor. Das abgesaugte Aceton enthielt demgemäß fast nur freies Methylenbisantipyrin.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-antipyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-antipyryl-tris-methylenamin wurden mit 20 g Natriumbisulfidlösung und 30 ccm wässriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Während des Siedens war es nötig, die allmählich entweichende schweflige Säure zu ersetzen. Das geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure bis zur Sättigung. Nach sieben- bis achtstündigem Kochen war eine klare Lösung entstanden. Sie wurde filtriert, auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen sirupartigen, beim Reiben mit dem Glasstab erstarrenden Rückstand, der sich mit wenig heißem Benzol aufnehmen ließ. Aus dieser Lösung waren nach 24 Stunden Krystalle abgeschieden, die nach dem Trocknen bei 112° schmolzen und sich durch folgende Reaktionen als Antipyrin erwiesen: Die wässrige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung tief rot und durch salpetrige Säure grün gefärbt. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrin bestätigte weiterhin die Identität.



Es wurden Lösungen von 5 g p-Tolypyryl (p-Tolyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon) in 40 g Wasser und 0,58 g Hexamethylen-tetramin in 2 g Wasser gemischt und mit 1,6 g Salzsäure von 38% versetzt. Dieses Gemisch blieb 24 Stunden stehen, ohne daß eine wahrnehmbare Veränderung eintrat. Erst auf Zusatz von 5 g 15%iger Natronlauge entstand eine reichliche weiße Ausscheidung, die nach ca. 1 Stunde durch Absaugen isoliert werden konnte. Nach dem Trocknen ließ sich das Produkt aus einer Mischung von 15 g Methylalkohol und 10 g Wasser umkrystallisieren. Die ausgeschiedenen derben Krystalle wogen nach dem Trocknen an der Luft 2,5 g und schmolzen bei 220°. Der Körper ist leicht löslich in Methylalkohol, Alkohol und Chloroform, weniger in Aceton und Essigester und unlöslich in Aether und Wasser. Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt er an Gewicht beträchtlich ab. Nach 24 Stunden ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Körper schmilzt nun bei 214—215°.

1,1048 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtskonstanz 0,1802 g.

1,0592 g Substanz verloren 0,1702 g.

Berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}_7 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$:	Gefunden:
16,05%	16,30 16,06

Analyse der krystallwasserhaltigen Base:

0,1340 g Substanz: 0,2912 g CO_2 ; 0,0932 g H_2O .

0,1394 g Substanz: 14,6 ccm N (761 mm, 14°).

Berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}_7 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$:	Gefunden:
---	-----------

C 59,58%	59,24
----------	-------

H 7,57%	7,78
---------	------

N 12,48%	12,47
----------	-------

Für die Analyse der wasserfreien Base wurde das im Vakuum-exsikkator entwässerte Produkt aus der dreifachen Menge Methylalkohol umkrystallisiert und zwei Stunden bei 105° getrocknet.

0,1259 g Substanz: 0,3257 g CO_2 ; 0,0782 g H_2O .

0,1400 g Substanz: 0,3620 g CO_2 ; 0,0844 g H_2O .

0,1308 g Substanz: 16,4 ccm N (760 mm, 13½°).

0,1372 g Substanz: 14,3 ccm N (764 mm, 16½°).

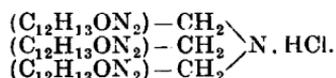
Berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}_7$:	Gefunden:
--	-----------

C 70,97%	70,55 70,52
----------	-------------

H 6,88%	6,95 6,75
---------	-----------

N 14,87%	14,94 14,89
----------	-------------

Dieselbe Base konnte auch aus Tolypyryl, Formaldehyd und Chlorammonium dargestellt werden, die Ausbeuten sind nach dieser Methode sogar noch besser.

Salzsaures Salz des Tris-tolypyryl-tris-methylenamins:

Es wurden 2 g der vorstehend beschriebenen krystallwasserhaltigen Base in 1,2 g Salzsäure von 10% und 10 g Wasser durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst. Aus dieser in einer Glasschale der freiwilligen Verdunstung überlassenen Lösung schieden sich allmählich kurze, derbe, spießige Krystalle ab. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes lag zwischen 100—105°.

Das Salz stellt weiße, kurze, derbe Nadeln dar, die sich leicht in Methylalkohol, Alkohol, Wasser, Chloroform und Aceton, schwerer in heißem Essigester und Benzol lösen. — Schmelzpunkt des wasserfreien Salzes 191°.

0,6396 g lufttrockenes Salz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0850 g.

Berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_7\text{Cl} \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$: Gefunden:
13,44% 13,23

Analyse des wasserfreien Salzes:

0,1491 g Substanz: 0,3672 g CO_2 ; 0,0880 g H_2O .

0,1622 g Substanz: 19,5 ccn N (753 mm, 15°).

0,3426 g Substanz: 0,0726 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_7\text{Cl}$:		Gefunden:
C	67,25%	67,17
H	6,66%	6,61
N	14,09%	14,12
Cl	5,10%	5,24

Einwirkung von Salzsäure auf Tris-tolypyryl-tris-methylenamin.

Eine Lösung von 2 g Tris-tolypyryl-tris-methylenamin in 40 g Salzsäure von 5% wurde zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3—4 Minuten langem Kochen trat der Geruch nach Formaldehyd auf. Hierauf wurde die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert, und im Destillat durch folgende Reaktionen der Formaldehyd nachgewiesen:

1. Eine Probe färbte sich auf Zusatz von Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. In einer anderen Probe verursachten Resorcin und konzentrierte Schwefelsäure Rotfärbung.

Der im Destillierkolben verbliebene Rückstand wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es trat sofort ein voluminöser weißer Niederschlag auf, der das gesamte Gemisch zum Erstarren brachte. Nach dem Absaugen konnte in der Mutter-

lauge Ammoniak festgestellt werden. Das auf der Nutsche gesammelte und gewaschene Produkt ließ sich aus der fünffachen Menge Alkohol von 80% umkrystallisieren und schmolz lufttrocken zwischen 183—186°. Im Trockenschrank bei 120° und im Vakuum über Schwefelsäure nahm es an Gewicht ab. Der Schmelzpunkt lag, nachdem Gewichtskonstanz erreicht war, bei 190°. Die Substanz erwies sich als Methylenbistolpyrin.

0,3654 g lufttrockene Substanz verloren nach zweistündigem Erhitzen bei 120° 0,0299 g H₂O.

Berechnet für C ₂₅ H ₂₈ O ₂ N ₄ · 2 H ₂ O.	Gefunden:
7,97%	8,18

Analyse des wasserfreien Salzes:

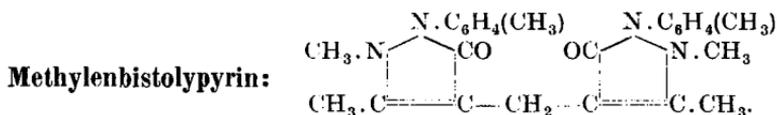
0,1249 g Substanz: 0,3292 g CO₂; 0,0750 g H₂O.

0,1325 g Substanz: 15,2 ccm N (753 mm, 15°).

Berechnet für C ₂₅ H ₂₈ O ₂ N ₄ :	Gefunden:
C 72,07%	71,91
H 6,78%	6,72
N 13,46%	13,47

Zum Vergleich wurde das bisher nicht bekannte Methylenbistolpyrin synthetisch aus Tolpyrin und Formaldehyd hergestellt, wobei sich völlige Uebereinstimmung ergab.

Bei der Spaltung des Tris-tolpyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren somit Methylenbistolpyrin, Formaldehyd und Ammoniak bzw. Chlorammonium beobachtet worden.



5 g p-Tolpyrin wurden in 40 g Wasser gelöst und auf dem Wasserbade mit 5 g Formaldehydlösung von 35% erhitzt. Innerhalb einer halben Stunde trat die Reaktion ein, indem das Ganze zu einem Krystallbrei erstarrte. Die Gesamtausbeute war fast quantitativ. Die aus der fünffachen Menge 80%igem Alkohol umkrystallisierte und an der Luft getrocknete Substanz schmolz zwischen 183—186°.

Das Produkt besteht aus feinen, weißen, verfilzten Krystallnadeln. Es ist leicht löslich in Salzsäure, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform und löst sich auch reichlich in heißem Aceton, Essigester und Benzol, so daß sich die drei letzteren Lösungsmittel gut zum Umkrystallisieren eignen. Völlig unlöslich ist es in Wasser und Aether. Im Vakuum über Schwefelsäure, ebenso wie beim Erhitzen im Trockenschrank nimmt die Substanz an Gewicht ab. Nach zweistündigem Erhitzen bei 120° ist Gewichtskonstanz erreicht.

Die vorher weichen Krystallnadeln sind spröde geworden und schmelzen nunmehr bei 190°.

Einheitliche salzsaure Salze konnten nicht erhalten werden.

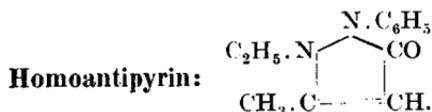
Unter denselben Bedingungen wie beim Methylenbisantipyridin wurde auch das Methylenbistolpyridin mit schwefliger Säure behandelt. Das Ergebnis war das gleiche; es trat trotz 24 stündiger Einwirkung von schwefliger Säure keine Veränderung des Methylenbistolpyridins ein.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-tolpyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-tolpyryl-tris-methylenamin wurden mit 20 g Natriumbisulfatlösung und 30 ccm wässriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der während des Siedens entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Bereits nach ca. 3 Stunden war eine fast klare Lösung entstanden. Diese wurde filtriert, auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen gelben sirupartigen, beim Reiben mit dem Glasstab erstarrenden Rückstand, der sich in viel heißem Benzin aufnehmen ließ. Durch fraktionierte Krystallisation konnte ein reines, weißes Produkt vom Schmelzpunkt 136—137° erhalten werden. Dasselbe erwies sich als Tolpyridin durch folgende Reaktionen:

1. Eisenchloridlösung färbte die wässrige Lösung tief rot.
2. Salpetrige Säure färbte die wässrige Lösung grün.

Der Mischschmelzpunkt mit Tolpyridin bestätigte weiterhin die Identität.



Knorr¹⁾ verweist für die Darstellung von Homoantipyridin auf die von ihm für Antipyridin gegebene Vorschrift. Er läßt also gleiche Gewichtsmengen Methyl-phenyl-pyrazolon und Aethyljodid mit Alkohol ca. 4 Stunden bei 130—160° im Autoklaven erhitzen. Die Ausbeute, die von uns nach dieser Vorschrift wiederholt erzielt wurde, betrug ungefähr 10% der Theorie. Nimmt man nun statt der gleichen die zweieinhalbfache Menge Aethyljodid und erhält man die Temperatur ca. 6 Stunden zwischen 140 und 160°, so steigt

¹⁾ Bulletin de la société chimique (3), 15, 520.

die Ausbeute ganz wesentlich. Es konnten aus einem in dieser Weise behandelten Gemisch von 40 g Methyl-phenyl-pyrazolon, 100 g Aethyljodid und 80 ccm Alkohol 22 g Homoantipyryn vom Schmelzpunkt 70—71° erhalten werden, was rund 50% der Theorie entspricht.



Es wurden Lösungen von 2 g Homoantipyryn in 4 g Wasser und 0,23 g Hexamethylentetramin in 2 g Wasser gemischt und mit 0,65 g Salzsäure von 38% versetzt. Dieses Gemisch blieb 24 Stunden stehen. Auf Zusatz von 2 g 15%iger Natronlauge entstand eine teils krystallinische Abscheidung, größtenteils aber fiel eine weiche, fast ölige Masse aus, die beim Reiben mit dem Glasstab allmählich zu einem festen Klumpen erstarrte. Nach dem Absaugen und Trocknen ließ sich das Produkt aus der zwanzigfachen Menge siedendem Methylalkohol umkrystallisieren. Die ausgeschiedenen Krystalle wogen nach dem Trocknen an der Luft 1,25 g und schmolzen bei 280°.

Der Körper stellt kleine, weiße, glänzende Krystalle dar, die sich ziemlich schwer in Chloroform, Alkohol und Methylalkohol lösen, und in Aceton, Essigester, Benzol, Aether und Wasser unlöslich sind.

0,1256 g Substanz: 0,3262 g CO₂; 0,0786 g H₂O.

0,1382 g Substanz: 0,3588 g CO₂; 0,0860 g H₂O.

0,1064 g Substanz: 13,2 ccm N (764 mm, 14°).

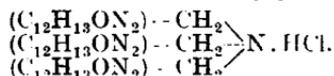
0,1277 g Substanz: 15,9 ccm N (769 mm, 15°).

Berechnet für C₃₉H₄₆O₃N₇:

	Berechnet	Gefunden:	
C	70,97%	70,85	70,81
H	6,88%	7,00	6,96
N	14,87%	14,89	14,93

Dieselbe Base konnte auch in der nachstehend beschriebenen Weise aus Homoantipyryn, Formaldehyd und Chlorammonium dargestellt werden:

Es wurden Lösungen von 2 g Homoantipyryn in 4 g Wasser und 0,55 g Chlorammonium in 2 g Wasser gemischt und mit 1 g Formaldehydlösung von 35% versetzt. Nach 24 Stunden fiel auf Zusatz von 2 g 15%iger Natronlauge ein teils krystallinischer, teils ölig-harziger Niederschlag aus, dessen Aufarbeitung in der vorstehend angegebenen Weise erfolgte. Der Schmelzpunkt der aus Methylalkohol umkrystallisierten Substanz lag bei 280°. Die Ausbeute betrug 1,5 g, war also nach diesem Verfahren um 20% größer als nach dem zuerst beschriebenen.

Salzsaures Salz des Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin:

2 g der vorstehend beschriebenen Base wurden in 2,3 g Salzsäure von 5% durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Es hinterblieb eine krystallinische Masse, die sich nach dem Zerreiben aus der fünfzigfachen Menge Aceton umkrystallisieren ließ. Nach dem Trocknen im Exsikkator schmolz das Salz bei 202°.

Es stellt ein feines, weißes, nur wenig hygroskopisches Krystallmehl dar, das sich sehr leicht in Wasser, Chloroform, Alkohol und Methylalkohol, wesentlich schwerer in Aceton und Essigester und garnicht in Aether löst.

0,1110 g Substanz: 0,2720 g CO₂; 0,0652 g H₂O.

0,1074 g Substanz: 12,7 ccm N (761 mm, 16°).

0,3701 g Substanz: 0,0750 g AgCl.

Berechnet für C₃₉H₄₆O₃N₇Cl:

Gefunden:

C	67,25%	66,84
H	6,66%	6,57
N	14,09%	13,99
Cl	5,10%	5,01

Einwirkung von Salzsäure auf Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin wurden in 40 g Salzsäure von 5% gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3 Minuten langem Kochen entstand der Geruch nach Formaldehyd. Der exakte Nachweis des Formaldehyds erfolgte in der Weise, daß ein Teil der Flüssigkeit abdestilliert und das Destillat mit Morphin und Schwefelsäure, sowie mit Resorcin und Schwefelsäure geprüft wurde. Aus dem Rückstand von der Destillation schied sich beim Neutralisieren mit Natronlauge sofort ein weißes Krystallmehl aus. In der davon abgesaugten Flüssigkeit ließ sich Ammoniak nachweisen. Der auf der Nutsche gesammelte und mit Wasser nachgewaschene Niederschlag schmolz lufttrocken zwischen 120—130°. Im Vakuum über Schwefelsäure nahm das Produkt langsam an Gewicht ab. Der Schmelzpunkt lag, als nach fünf Tagen das Gewicht konstant war, bei 105—106°. Die Substanz erwies sich als Methylbishomoantipyryrin.

Analyse der lufttrockenen Substanz:

0,1166 g Substanz: 0,2950 g CO₂; 0,0740 g H₂O.

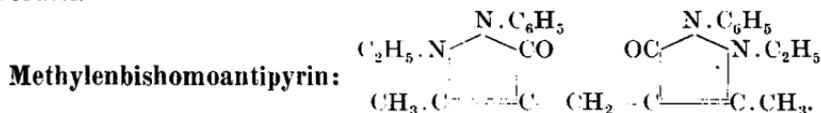
0,1240 g Substanz: 13,6 ccm N (766 mm, 15°).

0,2900 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0120 g.

Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4 \cdot H_2O$:	Gefunden:
C 69,08%	69,00
H 6,96%	7,12
N 12,90%	13,10
H ₂ O 4,15%	4,14

Zum Vergleich wurde das bisher nicht bekannte Methylenbishomoantipyrin synthetisch aus Formaldehyd und Homoantipyrin dargestellt, wobei sich völlige Uebereinstimmung ergab.

Bei der Spaltung des Tris-homoantipyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren mithin Methylenbishomoantipyrin, Formaldehyd und Ammoniak bezw. Chlorammonium beobachtet worden.



Es wurden 2 g Homoantipyrin in 2 g Formaldehydlösung von 35% und 4 g 15%iger Salzsäure gelöst und stehen gelassen. Nach 24 Stunden waren reichlich derbe Krystalle abgeschieden. Dies Produkt wurde in Wasser gelöst und mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es erfolgte sofort eine krystallinische Ausscheidung. Ausbeute 2,1 g. Schmelzpunkt zwischen 120 und 130°.

Aus Essigester krystallisiert das Produkt in kleinen Tafeln. Es ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Methylalkohol, Essigester und Aceton, schwerer in Benzol und sehr wenig in Aether. Allmählich nimmt es im Vakuum über Schwefelsäure an Gewicht ab; erst nach 5 Tagen ist Gewichtskonstanz erreicht. Der Schmelzpunkt sinkt mit der Wasserabnahme bis auf 105—106°. An der Luft nimmt die wasserfreie Substanz schnell ein Molekül Wasser auf und schmilzt dann wieder zwischen 120—130°.

Die 24 stündige Behandlung des Methylenbishomoantipyrins mit schwefliger Säure in der unter Methylenbisantipyrin angegebenen Weise endete gleichfalls mit dem Resultat, daß keine Veränderung eintrat.

Bichlorhydrat des Methylenbishomoantipyrins:



2 g Methylenbishomoantipyrin wurden in 10 cem Salzsäure von 10% heiß gelöst und stehen gelassen. Am nächsten Tage waren reichlich derbe Krystalle ausgeschieden, die sich aus 10%iger Salz-

säure umkrystallisieren ließen. Die Ausbeute war fast quantitativ. Das lufttrockene Salz schmolz zwischen 200—210°.

0,2082 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,75 ccm $n/_{10}$ KOH.

0,2078 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,7 ccm $n/_{10}$ KOH.

0,3054 g Substanz: 0,1610 g AgCl.

Berechnet für $C_{25}H_{30}O_2N_4Cl_2 \cdot 3 H_2O$:	Gefunden:		
Cl 13,06%	13,20	13,14	13,06

Das Salz stellt eine weiße lockere Krystallmasse dar. Es ist mit stark saurer Reaktion löslich in wenig Wasser. Auf Zusatz von viel Wasser tritt Dissoziation ein, so daß bei hinreichender Verdünnung die freie Base sich vollständig abscheidet. Das Chlor konnte infolgedessen acidimetrisch mit Phenolphthalein als Indikator bestimmt werden. Der Versuch, dem Salze das Krystallwasser im Vakuum über Schwefelsäure zu entziehen, mißlang. Es trat außer Wasser auch Salzsäure aus.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin.

1 g Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin wurde mit 15 g Natriumbisulfidlösung und 30 ccm wässriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der während des Siedens entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Nach ca. sieben Stunden war fast alles gelöst. Die nunmehr filtrierte und auf die Hälfte ihres Volumens eingedampfte Lösung wurde im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte beim Verdunsten einen dunkelroten Rückstand, der sich teilweise mit heißem Benzin aufnehmen ließ. Beim langsamen Verdunsten des Benzins krystallisierte nach einiger Zeit ein Produkt vom Schmelzpunkt 70—71°. Dasselbe erwies sich als Homoantipyridin durch folgende Reaktionen:

1. Eisenchloridlösung färbte seine wässrige Lösung tief rot.
2. Salpetrige Säure färbte die wässrige Lösung grün.

Der Mischschmelzpunkt mit Homoantipyridin bestätigte weiterhin die Identität.