V.

Ueber das 4-Amidoantipyrin¹⁾;
 von *Ludwig Knorr* und *Friedrich Stolz*.

Darstellung des 4-Amidoantipyrins.

Zur Gewinnung grösserer Mengen von Amidoantipyrin ist das in der vorhergehenden Mittheilung beschriebene Verfahren zeitraubend und mühevoll. Man isolirt die Base am bequemsten in Form ihres Condensationsproductes mit Benzaldehyd, indem man ein ähnliches Verfahren einschlägt, wie es der Eine von uns für die Darstellung des Benzyliden-4-amido-1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolons beschrieben hat²⁾.

Das Benzylidenamidoantipyrin lässt sich durch Mineralsäuren leicht in die Componenten zerlegen und es können deshalb aus ihm leicht die Salze des Amidoantipyrins gewonnen werden.

Man verfährt dementsprechend bei der Darstellung des Amidoantipyrins zweckmässig in folgender Weise: In eine Emulsion von 217 Theilen Nitrosoantipyrin in 2000 Theilen

¹⁾ Die in der vorhergehenden Notiz mitgetheilten Versuche über das Amidoantipyrin sind bereits im Jahre 1890 ausgeführt worden (Dissertation von Th. Geuther, Jena 1893). Die nähere Untersuchung des Amidoantipyrins habe ich in der Folge allein weiter geführt, da sich Herr Th. Geuther wegen veränderter Lebensstellung gezwungen sah, die Untersuchung vor ihrer Vollendung plötzlich abzubrechen.

Inzwischen war auch Herr F. Stolz in dem Laboratorium der Höchster Farbwerke mit einer eingehenden Bearbeitung dieses Gebietes beschäftigt. Ihm gelang die Isolirung und Reindarstellung des Amidoantipyrins. (Vergl. D. R. P. 71261 vom 10. December 1892.)

Wir haben uns zu der Publication unserer sich gegenseitig ergänzenden Resultate vereinigt.

Bei den meisten von mir ausgeführten Versuchen erfreute ich mich der werthvollen Unterstützung des Herrn Dr. F. Scholl, dem ich auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank ausspreche.

Knorr.

²⁾ Diese Annalen **238**, 191.

30 procentiger Essigsäure und 1000 Theilen Weingeist wird unter Köhlen und Umrühren allmählich Zinkstaub eingetragen. Das Ende der Reaction kann an dem Farbenumschlag der Lösung erkannt werden. Die erst rothviolett gefärbte Lösung nimmt schliesslich einen schwach gelblichen Farbenton an. Die Reactionsflüssigkeit wird sodann in eine Lösung von 110 Theilen Benzaldehyd in 200 Theilen Alkohol einfiltrirt. Nach einiger Zeit wird das als Krystallbrei ausgeschiedene Benzylidenamidoantipyrin abgesaugt und erst zur Entfernung des überschüssigen Benzaldehyds mit 50 procentigem Alkohol, dann zur Entfernung der Zinksalze mit heissem Wasser ausgewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt.

Das Benzylidenamidoantipyrin wird im Scheidetrichter mit verdünnter Salzsäure und Aether (oder Benzol) geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die von der ätherischen Benzaldehydlösung getrennte salzsaure Lösung wird zweckmässig durch einen Dampfstrom von den letzten Spuren Benzaldehyd befreit und auf dem Wasserbade eingedampft. Aus der zur Syrupdicke eingedickten Lösung scheidet sich das salzsaure Amidoantipyrin allmählich in Prismen aus. Der Rest kann aus der Mutterlauge durch absoluten Alkohol und Aether gefällt werden.

Zur Gewinnung des Amidoantipyrins ist die Isolirung des Hydrochlorates aber nicht nöthig. Die concentrirte Lösung des Salzes wird direct mit einem Ueberschuss starker Natronlauge versetzt und mit thiophenfreiem Benzol ausgeschüttelt. Aus der eingeeengten Benzollösung krystallisirt das

4-Amidoantipyrin,

in hellgelben Spiessen vom Schmelzp. 109°.

0,2313 g gaben 0,5526 CO₂ und 0,1344 H₂O.

0,2284 g „ 39,9 ccm Stickgas bei 10° und 750 mm Druck.

	Berechnet für $C_{11}H_{13}N_3O$	Gefunden
C	65,02	65,16
H	6,40	6,46
N	20,69	20,64

Die Base ist schwer löslich in Aether, leicht löslich in Benzol, Alkohol und Wasser. Sie lässt sich aus der Hälfte ihres Gewichtes Wasser gut umkrystallisiren.

Sie ist in fester Form, wie in Lösung an der Luft beständig.

Im chemischen Verhalten gleicht sie den primären aromatischen Basen. Schüttelt man eine mit Natronlauge versetzte Chlorkalklösung mit einigen Körnchen Amidoantipyrin, so färbt sich die Lösung hellröthlich, eine Reaction, die an die Chlorkalkprobe des Anilins erinnert.

Wie schon aus obiger Darstellungsmethode ersichtlich ist, vereinigt sich das Amidoantipyrin mit Aldehyden in alkoholischer oder essigsaurer Lösung ausserordentlich leicht zu charakteristischen Condensationsproducten, die durch verdünnte Mineralsäuren wieder zerlegt werden. Aehnliche Condensationsproducte konnten auch mit Acetessigester und Brenztraubensäure erhalten werden.

Weiter lässt sich die Base, wie schon in der vorhergehenden Mittheilung angegeben, leicht in Diazo- und Azoverbindungen überführen. Die Salze des Diazoantipyrins sind ähnlich denen der Diazopyrazole³⁾ durch ihre ausserordentliche Beständigkeit ausgezeichnet.

Das *salzsaure Amidoantipyrin*, das bei der oben beschriebenen Darstellung des Amidoantipyrins als Zwischenproduct erhalten werden kann, ist schon in der vorhergehenden Mittheilung beschrieben. Es ist bemerkenswerth, dass das Salz nur ein Molekül Salzsäure enthält, während das im deutschen Reichspatent Nr. 61794 beschriebene 1-Amidophenyl-3-methyl-5-pyrazolon, das die Amidogruppe im Benzol-

³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 718.

kern enthält und ebenso das p-Amidoantipyrin (Stolz), zwei Moleküle Salzsäure zu binden vermögen.

Das *Amidoantipyrinsulfat*, $C_{11}H_{13}N_3O.H_2SO_4$, fällt auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure zur alkoholischen Lösung des Amidoantipyrins als Krystallpulver aus. Es ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und krystallisirt aus Wasser in derben Tafeln. Das Salz zersetzt sich bei circa 215° .

0,4632 g gaben 0,3731 $BaSO_4$.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{11}H_{13}N_3O.H_2SO_4$	
S	10,63	11,06

Das *Pikrat des Amidoantipyrins* krystallisirt in Blättchen vom Schmelzp. 144° . Es ist sehr schwer löslich in Wasser und Aether, leicht löslich in Alkohol.

0,1503 g gaben 24,7 ccm Stickgas bei 14° und 755,5 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{11}H_{13}N_3O.C_6H_5(NO_2)_3.OH$	
N	19,44	19,22

Das *Benzylidenamidoantipyrin*,

welches oben als Zwischenproduct bei der Gewinnung des Amidoantipyrins erwähnt worden ist, bildet sich aus den Componenten sehr leicht in essigsaurer oder alkoholischer Lösung. Es ist unlöslich in Wasser, sehr schwer löslich in Aether und Benzol, schwer löslich in Alkohol und krystallisirt aus Alkohol in glänzenden gelben Blättchen, die im Vacuum getrocknet den Schmelzp. 173° zeigen.

0,3 g gaben 0,8160 CO_2 und 0,1600 H_2O .

0,3 g „ 37,5 ccm Stickgas bei 20° und 744 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{18}H_{17}N_3O$	
C	74,22	74,2
H	5,84	5,9
N	14,08	14,2

o-Oxybenzylidenamidoantipyrin.

Dieses Condensationsproduct des Salicylaldehyds mit Amidoantipyrin wurde in derselben Weise wie das Benzylidenamidoantipyrin dargestellt. Es unterscheidet sich von dem letzteren durch seine dunklere Farbe, die geringere Löslichkeit in Alkohol und die Löslichkeit in Natronlauge. Schmelzp. 194°.

0,3 g gaben 0,7735 CO₂ und 0,1500 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	
C	70,35	70,3
H	5,53	5,6

Durch verdünnte Mineralsäuren wird die Verbindung ebenso wie das Benzylidenamidoantipyrin leicht aufgespalten.

m-Nitrobenzylidenamidoantipyrin

wurde durch Vermischen der alkoholischen Lösungen von *m*-Nitrobenzaldehyd und Amidoantipyrin gewonnen. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und krystallisiert aus viel heissem Alkohol in orangefarbenen Nadeln von Schmelzp. 213°.

0,2658 g gaben 37,7 ccm Stickgas bei 15° und 763 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	
N	16,67	16,68

Cinnamensylamidoantipyrin

wurde durch Erwärmen von Amidoantipyrin und Zimmtaldehyd in alkoholischer Essigsäure gewonnen. Es krystallisiert in gelben Blättchen, welche in Wasser unlöslich, in heissem Alkohol leicht löslich sind und am besten aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert werden. Schmelzp. 160°.

0,1948 g gaben 21,9 ccm Stickgas bei 18° und 746 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O	
N	13,25	12,74

Das Condensationsproduct des Amidoantipyrins mit Acetessigester kann durch Auflösen der Base in warmem Acetessigester oder durch Erwärmen der Componenten in alkoholischer Lösung ge-

wonnen werden. Es krystallisirt aus verdünntem Alkohol in fast farblosen Nadeln, die mit Aether gewaschen den Schmelzpunkt 158—160° besitzen. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Aether, schwer löslich in Alkohol, sehr schwer löslich in Benzol.

0,1748 g gaben 19,6 ccm Stickgas bei 10° und 754 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{17}H_{21}N_3O_3$	
N	13,33	13,32

Brenztraubensäure und Amidoantipyrin

condensiren sich ebenfalls leicht beim Erwärmen der Componenten in Alkohol oder Eisessig. Vermischt man die Componenten in concentrirter wässriger Lösung, so fällt das Condensationsproduct als öligler Niederschlag aus, der in Berührung mit Aether fest wird.

Die Verbindung ist unlöslich in Aether und Chloroform, sehr schwer löslich in Alkohol und Wasser, schwer löslich in Eisessig, leicht löslich in Natronlauge. Aus Alkohol krystallisirt sie in hellgelben, glänzenden Prismen, die bei 170° unter Zersetzung schmelzen.

Die Condensation des Amidoantipyrins mit der Brenztraubensäure dürfte nach der Gleichung

verlaufen, da die Analyse des Condensationsproductes auf die Formel $C_{17}H_{17}N_3O_5$ stimmende Zahlen lieferte. Wir geben diese Formel mit Vorbehalt, bis eine genauere Untersuchung der Verbindung Einblick in ihre Constitution gewährt haben wird.

0,2755 g gaben 0,6003 CO₂ und 0,1243 H₂O.

0,3252 g „ 34,5 ccm Stickgas bei 13° und 743 mm Druck.

	Berechnet für		Gefunden
	$C_{14}H_{15}N_3O_3$	$C_{17}H_{17}N_3O_5$	
C	61,54	59,48	59,43
H	5,50	4,96	5,01
N	15,38	12,24	12,25

Acetylamidoantipyrin, $C_{11}H_{11}N_2O.NH.COCH_3$,

wurde durch Kochen des Amidoantipyrins mit Eisessig gewonnen. Nach dem Wegdampfen der überschüssigen Essigsäure wurde der Rückstand in Alkohol gelöst und die Lösung mit Toluol versetzt. Nach dem Wegkochen des Alkohols krystallisirte das Acetylamidoantipyrin aus der Toluollösung aus. Die mit Aether gewaschenen Krystalle schmelzen bei 197° , sie sind leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Aether und Benzol.

0,3 g gaben 0,7000 CO_2 und 0,1660 H_2O .

	Berechnet für $C_{13}H_{15}N_3O_2$	Gefunden
C	63,67	63,6
H	6,12	6,15

Formylamidoantipyrin

bildet sich leicht beim Erwärmen von Amidoantipyrin mit Ameisensäure. Die aus Alkohol umkrystallisirte Substanz schmilzt bei 189° .

0,3 g gaben 46,8 ccm Stickgas bei 17° und 757 mm Druck.

	Berechnet für $C_{12}H_{13}N_3O_2$	Gefunden
N	18,18	18,0

Dibenzoylamidoantipyrin

entsteht, wenn Amidoantipyrin nach der Methode von Schotten-Baumann mit Benzoylchlorid und Natronlauge behandelt wird. Schmelzpunkt der aus Alkohol umkrystallisirten Verbindung 188° .

0,3 g gaben 0,8000 CO_2 und 0,1410 H_2O .

0,3 g „ 26,2 ccm Stickgas bei 18° und 752 mm Druck.

	Berechnet für $C_{25}H_{27}N_3O_3$	Gefunden
C	72,99	72,7
H	5,10	5,2
N	10,2	10,0

Die Verbindung wird leicht beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure auf 100° in Benzoësäure und Amidoantipyrin gespalten.

Antipyrilharnstoff,

entsteht beim Erwärmen äquivalenter Mengen von cyansaurem Kali mit salzsaurem Amidoantipyrin in wässriger Lösung. Die Verbindung krystallisirt in Blättchen vom Schmelzp. 245°. Sie ist schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in Eisessig.

0,3 g gaben 61,6 ccm Stickgas bei 24° und 750 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	
N	22,76	22,7

Symmetrischer Diantipyrilthioharnstoff,

Fünf Theile Amidoantipyrin und zwei Theile Schwefelkohlenstoff wurden in zehn Theilen Alkohol am Rückflusskühler erwärmt. Nach circa 20 Minuten erstarrte die Reaktionsmasse durch Ausscheidung des Thioharnstoffs. Derselbe krystallisirt aus verdünntem Alkohol in weissen Blättchen, die bei 248° unter Zersetzung schmelzen.

0,2603 g gaben 0,1398 BaSO₄.

0,2643 g „ 42,3 ccm Stickstoff bei 10° und 742 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$	
S	7,14	7,38
N	18,75	18,71

Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in Eisessig.

Antipyrylurethan,

Zu einer Auflösung von Amidoantipyrin in Sodalösung wurde unter Kühlen und Umrühren Chlorameisensäureester in geringem Ueberschuss zugetropft. Das Reactionsproduct wurde beim Umrühren bald fest und zeigte aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt den Schmelzp. 206° .

0,3 g gaben 41,7 ccm Stickgas bei 21° und 746 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	
N	15,27	15,5

Das Urethan ist schwer löslich in Wasser und Aether, leichter löslich in Alkohol. Es löst sich in verdünnten Säuren und wird daraus durch Soda wieder gefällt.

4-Dimethylamidoantipyrin.

8,5 g Amidoantipyrin, 14 g Jodmethyl und 5,5 g Aetzkali wurden mit 10 ccm Methylalkohol einige Stunden im Rohre auf 100° erhitzt. Die Reactionsmasse wurde nach dem Abdunsten des Methylalkohols in Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge übersättigt und mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der Benzollösung hinterblieb das Dimethylamidoantipyrin als Krystallmasse. Es wurde durch Umkrystallisiren aus einem Gemenge von Essigäther und Ligoïn in farblosen Krystallen vom Schmelzpunkt 108° gewonnen.

0,3 g gaben 0,7470 CO_2 und 0,2010 H_2O .

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	
C	67,53	67,9
H	7,35	7,4

Das Dimethylamidoantipyrin ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Aether und Wasser.

Eisenchlorid färbt die wässrige Lösung violett.

Erwärmt man die concentrirte wässrige Lösung, so trübt sie sich milchig und es scheidet sich die Base ölig aus. Beim Erkalten tritt zunächst wieder Lösung ein, dann krystallisirt die Base aus. Sie vereinigt sich mit Jodmethyl zum *Dimethylamidoantipyrinjodmethylat*. Die Verbindung wurde auch aus dem Amidoantipyrin direct in folgender Weise gewonnen. 5 g Amidoantipyrin, 3 g Aetzkali und 5 ccm Methylalkohol wurden mit einem Ueberschuss (10 ccm) Jodmethyl einige Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbade digerirt. Dann wurde der Holzgeist und das überschüssige Jodmethyl abdestillirt. Aus der wässrigen Lösung des Rückstandes wurde das Jodmethylat durch starke Natronlauge abgeschieden und aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt.

0,5 g gaben nach Carius 0,3238 AgJ.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{20}N_3OJ$	
J	34	35

Das Dimethylamidoantipyrinjodmethylat ist leicht löslich in Wasser, schwerer löslich in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Aether und Benzol. Durch langsames Verdunsten der wässrigen Lösung gewinnt man die Verbindung in Krystallen vom unscharfen Zersetzungspunkt circa 220°.

Diazoantipyrinchlorid,

Das Amidoantipyrin lässt sich, wie oben schon erwähnt, leicht und glatt wie eine primäre aromatische Base diazotiren.

4,060 g Amidoantipyrin erforderten 19,95 ccm Normal-Natriumnitritlösung.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{10}H_8N_2O.NH_2$	
NH ₂	7,88	7,86

Zu den im Folgenden beschriebenen Versuchen diente eine Diazoantipyrinchloridlösung, die durch Versetzen einer Auflösung von 20,3 Theilen Base in 250 Theilen Normalsalzsäure mit 6,9 Theilen Natriumnitrit in circa 20 procentiger Lösung unter Kühlen gewonnen wurde.

Um die Beständigkeit der Diazoantipyrinsalze zu erweisen, wurde eine Probe einer solchen Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Die Lösung des Rückstandes zeigte noch alle Reactionen der ursprünglichen Lösung. Eine andere Probe hatte sich nach $2\frac{1}{2}$ jährigem Aufbewahren nur wenig dunkler gefärbt und gab ebenfalls noch alle Reactionen in gleicher Weise wie die frisch bereitete Lösung.

Natronlauge fällt aus der Lösung des Diazoantipyrinchlorids ein schwarzes Harz, Soda einen chocoladebraunen, dicken Niederschlag.

Versetzt man die Diazoantipyrinchloridlösung mit Jodkaliumlösung, so entwickelt sich Stickstoff, und es scheidet sich ein Harz ab, aus dem Jodantipyrin bis jetzt nicht isolirt werden konnte.

Vermischt man die Lösungen äquivalenter Mengen von Diazoantipyrinchlorid und essigsaurem Anilin und fügt Natriumacetat oder Soda hinzu, so fällt ein gelber Niederschlag aus, der vermuthlich das

Diazoantipyrinamidobenzol

darstellt. Die mit Wasser ausgewaschene, nicht umkrystallisirte Verbindung besitzt den Zersetzungsp. $136-137^{\circ}$.

0,1982 g gaben 38,4 ccm Stickgas bei 12° und 743 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{17}H_{17}N_5O$	
N	22,80	22,48

Mit Phenolen kuppelt das Diazoantipyrin zu

Azofarbstoffen,

von denen in der vorhergehenden Mittheilung bereits das Antipyrin-azo- β -naphtol beschrieben worden ist.

Es wurden weiter die Azofarbstoffe dargestellt durch Kuppelung mit R-Salz, G-Salz, Salicylsäure und Chromotropsäure (1,8-Dioxynaphtalin-3,6-disulfosäure).

Auch mit dem 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon reagirt das Diazoantipyrinchlorid ganz ebenso wie Diazobenzolchlorid. Es resultirt das

Antipyrilhydrazon des 1-Phenyl-3-methyl-4-keto-5-pyrazolons,

Man gewinnt die Verbindung in quantitativer Ausbeute, wenn man die Eisessiglösung des Phenylmethylpyrazolons mit obiger Diazoantipyrinchloridlösung versetzt.

Auf Zusatz von Soda fällt das Hydrazon in rothen Flocken aus. Die Verbindung krystallisirt aus Alkohol in prächtigen rothen Nadeln, die sich bei 200—205° zersetzen.

0,2242 g gaben 42,2 ccm Stickgas bei 16° und 748 mm Druck.

	Berechnet für	Gefunden
	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$	
N	21,65	21,59

Diese charakteristische Verbindung kann zweckmässig zum Nachweis der Diazoantipyrinsalze dienen.

Wir beabsichtigen die Untersuchung des Amidoantipyrins fortzusetzen.