

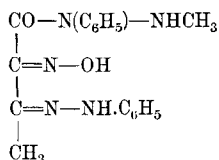
## II.

## Ueber die Constitution des Antipyrins;

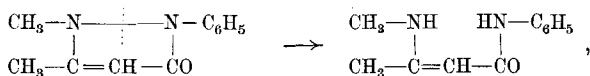
von Ludwig Knorr.

(Eingelaufen am 3. April 1903.)

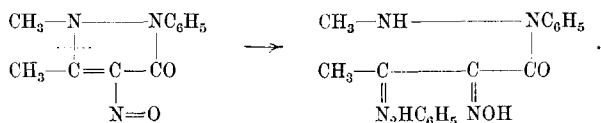
In der vorhergehenden Abhandlung „Ueber das Verhalten des Nitrosoantipyrins gegen Hydrazine“ ist gezeigt worden, dass bei der Einwirkung von Phenylhydrazin der Pyrazolring des Nitrosoantipyrins aufgesprengt wird unter Bildung des Phenylhydrazons vom Isonitrosoacetessigsäuremethylphenylhydrazid



Der Aufspaltung des Antipyrins durch Natrium und Kohlensäure, welche zum  $\beta$ -Methylamidocrotonsäureanilid<sup>1)</sup> führt,



stellt sich also nunmehr diese zweite Aufspaltung des Antipyrins zwischen den Ringgliedern 2 und 3 an die Seite:



Beide Aufspaltungen lassen Verbindungen vom Typus der Säureamide entstehen, sprechen also zu Gunsten der bekannten, bei den obigen Formulierungen benutzten Antipyrinformel mit der Gruppe  $-\text{N}-\text{CO}-$ .

Diese Formel ist von Michaelis<sup>2)</sup> neuerdings in Zweifel gezogen worden.

<sup>1)</sup> Knorr und Taufkirch, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **25**, 768.

<sup>2)</sup> Diese Annalen **320**, 45; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2398; **33**, 2595 und 2607. Man vergl. auch E. v. Meyer, Journ. f.

Er stellt auf Grund interessanter Untersuchungen über Antipyrin, Thiopyrin und Selenopyrin, welche eine eigenthümliche Beziehung des Sauerstoffs bezw. Schwefels und Selen in diesen Verbindungen zum 2-Stickstoff erkennen lassen, die Formel

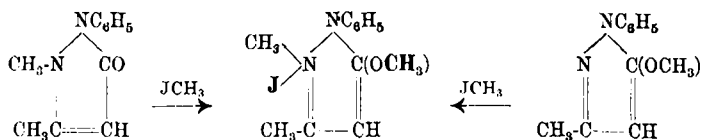


zur Discussion.

Diese „*Phenolbetaïnformel*“, welche Michaelis als „*2,5-Pyrazolformel*“ bezeichnet, ist von mir<sup>5)</sup> bereits im Jahre 1896 eingehend erwogen und experimentell auf ihre Richtigkeit geprüft worden.

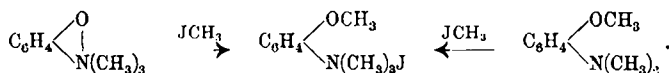
Die Veranlassung dazu gab die auffällige Beobachtung, dass Jodalkyle an das Antipyrin derart addirt werden, dass Jod an den 2-Stickstoff, das Alkyl aber an den Sauerstoff tritt.

Aus Antipyrin und Jodmethyl z. B. entsteht ein Antipyrin-„*pseudo*“jodmethylat, das mit dem Jodmethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-methoxypyrazols identisch ist:



In gleicher Weise vereinigen sich bekanntlich die inneren Salze der Phenolammoniumbasen, die sogenannten „*Phenol-betaïne*“ nach Griess bei Gegenwart von Kalilauge mit Jodalkylen.

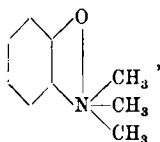
Es entstehen dabei die gleichen quaternären Jodide, welche auch aus den Dimethylamidoanisolen erhalten werden,



pract. Chem. **54**, 214 Anm.; M. Busch, ebenda **67**, 201 und Mayer und Michaelis, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 717.

<sup>5)</sup> Diese Annalen **293**, 27–34.

Der Vergleich des Antipyrins mit dem Griess'schen „*o*-Trimethylphenolammonium“,



ergab indessen für beide Verbindungen, abgesehen von der Addition der Jodalkyle, ein *durchaus verschiedenes Verhalten*, wie folgende Zusammenstellung einiger Eigenschaften beider Verbindungen deutlich erkennen lässt:

<i>o</i> -Trimethylphenolammonium	Antipyrin
wird durch trockne Destillation in <i>o</i> -Dimethylamidoanisol umgelagert $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\   \\ \diagdown \text{N}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \diagup \text{OCH}_3 \\   \\ \diagdown \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	siedet im Vacuum unzersetzt
wird sehr leicht hydrolytisch aufgespalten; nimmt an der Luft schon ein Mol. Wasser auf unter Regenerirung der Phenolammoniumbase	lässt sich nicht in eine Phenolammoniumbase überführen
reagirt alkalisch auf Lackmus und verlangt zur Neutralisation ein Aequivalent Mineralsäure	reagirt neutral auf Lackmus
kann wegen des Phenolcharakters der Ammoniumbase aus wässriger Lösung durch Alkali <i>nicht</i> abgeschieden werden.	wird durch Alkali aus concentrirter wässriger Lösung gefällt.

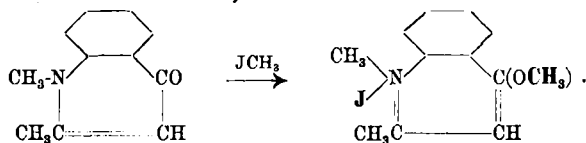
Auch die „*Pseudojodalkylate*“ beider Verbindungen zeigen ein *durchaus verschiedenes Verhalten*.

Das Pseudojodmethylat des Griess'schen Phenolbetäins ist beständig beim Kochen mit Natronlauge und liefert bei der trocknen Destillation Dimethylamidoanisol, während die Antipyrinpseudojodalkylate sowohl unter dem Einflusse der Natronlauge als auch bei der Destillation das Antipyrin regeneriren.

Diese Ergebnisse bestimmten mich damals, die „Phenol-betaïnformel“ zu verwerfen und sie bilden auch heute noch die überzeugendsten Beweise gegen diese Formulierung.

Aber selbst die zunächst auffällige Entstehung der „Pseudojodalkylate“ des Antipyrins durch 1,5-Addition spricht, im Lichte neuerer experimenteller Ergebnisse betrachtet, zu Gunsten der alten Antipyrinformel.

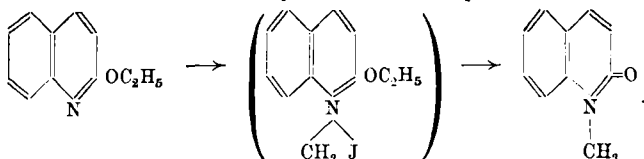
Im Jahre 1897 konnte ich feststellen<sup>4)</sup>, dass das *n*-Methyl- $\gamma$ -chinaldon ganz analog dem Antipyrin Jodmethyl durch 1,5-Addition aufnimmt unter Bildung des schon bekannten  $\gamma$ -Methoxychinaldinjodmethyllates<sup>5)</sup>,



Dieses zeigt im Verhalten die grösste Aehnlichkeit mit den Antipyrinpseudojodalkylaten, indem es beim Schmelzen sowohl, als auch bei der Behandlung mit Natronlauge das Methylchinaldon leicht regeneriert.

<sup>4)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 922.

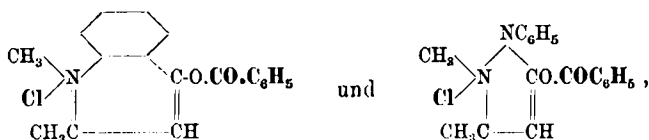
<sup>5)</sup> Bei den  $\alpha$ -Chinolonen liessen sich analoge Pseudojodalkylate zwar nicht isoliren, doch lässt die durch Jodmethyl bewirkte *Verwandlung der  $\alpha$ -Alkoxychinoline in *n*-Methyl- $\alpha$ -chinolone* das Auftreten solcher Pseudoalkylate als Zwischenphasen vermuthen:



In der Veröffentlichung jener Untersuchung „*Ueber das Verhalten der Sauerstoffester des Carbostryls und  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -lepidins gegen Halogenalkyle*“ (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 929 (1897)) habe ich die Vermuthung ausgesprochen, dass sich, analog dieser Umwandlung *cyklischer Imidoäther in Lactame*, wohl ganz allgemein *Imidoäther in Amide secundärer Basen* überführen lassen dürften.

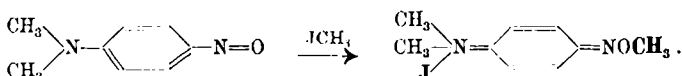
Diese Vermuthung ist inzwischen durch Wheeler und Johnson (Amer. chem. Journ. **21**, 185; **23**, 150) als richtig erwiesen worden.

Ebenso konnte nachgewiesen<sup>6)</sup> werden, dass *n*-Methylchinaldon und Antipyrin in ganz gleicher Weise *Benzoylchlorid* addiren unter Bildung sehr zersetzlicher *Pseudochlorbenzoylate*,



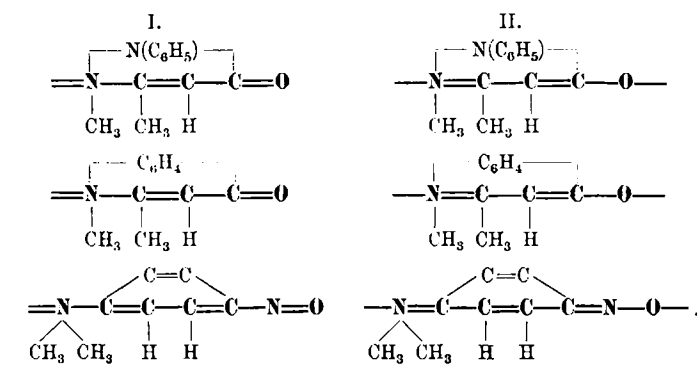
aus denen äusserst leicht Methylchinaldon bezw. Antipyrin zurückgebildet werden.

Weiter gelang es auch, die Entstehung eines Pseudojodmethylenates bei der Anlagerung von Jodmethyl an *Nitrosodimethylanilin* festzustellen<sup>7)</sup>,



Alle diese Reactionen haben das Gemeinsame, dass die Additionen an den Endpunkten längerer Ketten mit benachbarten Doppelbindungen erfolgen, unter gleichzeitiger Verschiebung dieser Doppelbindungen, ähnlich wie bei der Umlagerung desmotroper Formen tautomerer Substanzen.

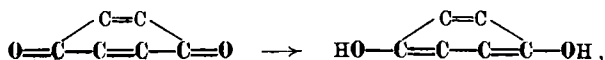
Die Verbindungen unter (I) addiren wie an den Endstellen 1,5- bzw. 1,7-ungesättigte Komplexe (II):



<sup>6)</sup> Knorr und Rabe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 933 (1897); diese Annalen **293**, 42 (1896).

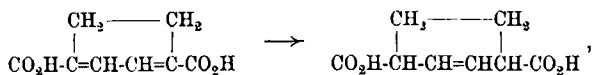
<sup>7)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 933 (1897).

Unter den bisher bekannten Additionsreactionen erinnern am meisten die 1,6-Additionen<sup>8)</sup> des Chinons und der mannigfaltigen chinoiden Verbindungen, z. B. die Reduction von Chinon zu Hydrochinon,

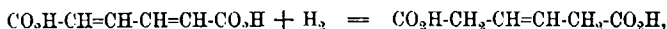


an die soeben besprochenen 1,5- und 1,7-Additionen.

Im Jahre 1899 hat dann Thiele<sup>9)</sup> in seiner bekannten interessanten Abhandlung „Zur Kenntniss der ungesättigten Verbindungen“ auf die „Allgemeinheit der 1,4-Addition bei benachbarten Doppelbindungen“ aufmerksam gemacht, nachdem bereits durch A. v. Baeyer derartige 1,4-Additionen in einzelnen Fällen, z. B. bei der Reduction der  $\Delta^{1,3}$ -Dihydroterephthalsäure zu  $\Delta^2$ -Tetrahydroterephthalsäure<sup>10)</sup>,

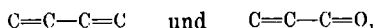


und der Muconsäure zu  $\Delta^{\beta\gamma}$ -Hydromuconsäure<sup>11)</sup>,



entdeckt worden waren.

v. Baeyer's und Thiele's 1,4-Additionen, bei denen Complexe mit zwei benachbarten Doppelbindungen



wie an den Endpunkten 1 und 4 ungesättigte Complexe



reagiren, sind offenbar durch ähnliche Ursachen<sup>12)</sup> bedingt, wie die oben erörterten 1,6- bzw. 1,8-Additionen bei den compli-

<sup>8)</sup> 1,6-Additionen sind neuerdings von Meisenheimer beim Nitroanthracen beobachtet worden; diese Annalen **323**, 205.

<sup>9)</sup> Diese Annalen **306**, 87 (1899).

<sup>10)</sup> Diese Annalen **251**, 278 (1889).

<sup>11)</sup> v. Baeyer und Rupe, diese Annalen **256**, 3 (1890).

<sup>12)</sup> Ich sehe in dem durch die intramolekulare Atombewegung verursachten „Fließen der Doppelbindungen“, das ja auch die Tautomerieerscheinung hervorruft, die Ursache aller dieser Additions-

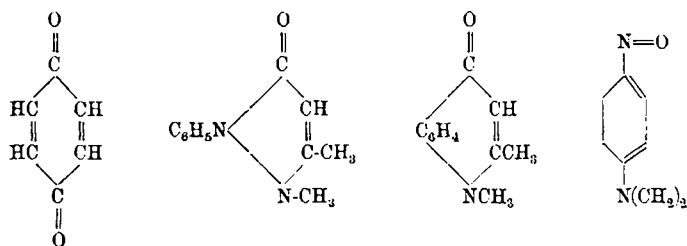
cirteren Systemen des Chinons, Antipyrins, Methylchinaldons und Nitrosodimethylanilins.

Dieser Erkenntniss muss aber bei der Formulirung dieser Verbindungen Rechnung getragen werden.

In gleicher Weise, wie v. Baeyer und Rupe durch die Analogie im Verhalten der Muconsäure und der entsprechenden Dihydroterephthalsäure veranlasst worden sind, dieser die Formel (I) und nicht (II)



zuzusprechen, so wird man auch gezwungen sein, für das Chinon, Antipyrin, Methylchinaldon und Nitrosodimethylanilin die Formeln

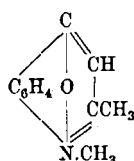
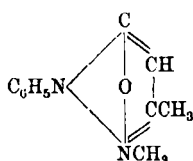
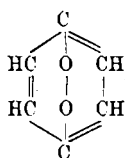


zu wählen, um der Analogie der sämtlichen oben erörterten Additionsreactionen Rechnung zu tragen.

reactionen. Meine diesbezüglichen Anschauungen habe ich im Jahre 1896 in diesen Annalen (**293**, 34–41) entwickelt. Ich stehe heute noch auf dem gleichen Standpunkte, denn die reichen Erfahrungen, welche ich seither bei dem Studium der Tautomerieerscheinungen sammeln konnte, haben meine damals entwickelten Anschauungen im Wesentlichen bestätigt, wie ich demnächst in einer weiteren Arbeit über die desmotrop-isomeren Diacetbernsteinsäureester näher darlegen werde.

Thiele hat sich zu meinen Ansichten nicht geäußert. Er vertritt einen ganz anderen Standpunkt, indem er bekanntlich die 1,4-Addition durch die hypothetische Annahme von „*Partialvalenzen*“ zu erklären sucht.

## Die Wahl der Concurrentzformeln



würde zu der Consequenz führen, dass in den Complexen, welche zur 1,4-Addition befähigt sind, leicht aufspaltbare Vierringe



und



anzunehmen wären.

Auf keinen Fall ist es zulässig, etwa mit Michaelis das Antipyrin als Phenolbetaïn, das Chinon dagegen entsprechend dem jetzt wohl allgemeinen Gebrauch als Diketon zu formuliren.

Es ist für die Beurtheilung ähnlicher Constitutionsfragen interessant, an dem Beispiel des Antipyrins zu sehen, dass diejenige Thatsache, welche zuerst die Veranlassung gab, die Phenolbetaïnformel für das Antipyrin in Betracht zu ziehen, jetzt im Lichte der seither gewonnenen reicheren Erfahrungen über den Verlauf von Additionsreactionen bei mehrfach ungesättigten Systemen ein Argument gegen diese Formulirung geworden ist.

Schliesslich möchte ich noch ausdrücklich bemerken, dass ich mich bezüglich des Thiopyrins und Selenopyrins, die ich nicht aus eigener Erfahrung kenne, jedes Urtheils enthalte, hoffe aber, dass Herr Michaelis bezüglich des Antipyrins meinen Ausführungen seine Zustimmung nicht versagen wird.

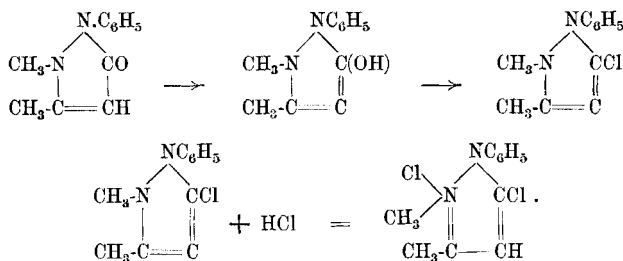
Sein Hauptargument gegen meine Antipyrinformel bildet die von ihm und Pasternack<sup>13)</sup> entdeckte interessante Thatsache, dass bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Antipyrin als Hauptproduct das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-

<sup>13)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2398.



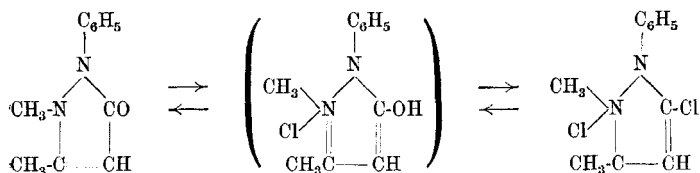
methyl-5-chlorpyrazols entsteht, aus dem durch Natronlauge Antipyrin regeneriert wird.

Michaelis und Pasternack sehen als einfachste Interpretation dieser Reaction auf der Grundlage der alten Antipyrinformel die folgende<sup>14)</sup> an:



Da sich diese Umsetzungen auf Grund der Phenolbetainformel unleugbar viel leichter erklären lassen, glaubt Michaelis dieser den Vorzug geben zu müssen.

Ersetzt man aber die obige Interpretation durch die folgende:



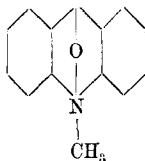
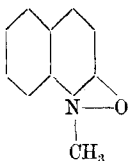
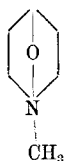
bei der als Zwischenstufe das salzsaure Antipyrin angenommen wird, dem Michaelis<sup>15)</sup> die gleiche Formel zuschreibt, die ich<sup>16)</sup> früher bereits befürwortet habe, so werden die Entstehung jenes Chlormethylates und seine Rückverwandlung in das Antipyrin auch auf Grund der alten Formel leicht verständlich.

<sup>14)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **32**, 2400.

<sup>15)</sup> Diese Annalen **320**, 46.

<sup>16)</sup> Diese Annalen **293**, 31 und 40.

Ganz ähnliche Gründe, wie sie Michaelis zu Gunsten der Phenolbetaïnformel des Antipyrins geltend gemacht hat, haben A. Claus und Otto Fischer<sup>17)</sup> veranlasst, für Pyridone, Chinolone und Acridone Phenolbetaïnformeln wie z. B. die folgenden



in Betracht zu ziehen.

Auch diese Formulierungen sind aus den oben erörterten Gründen unhaltbar.

---

<sup>17)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 609; **32**, 1297, 1307.

---