

# ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

289./61. BAND

März 1956

Heft 3

1465. Günther Wagner

## Über die hydrolytische Zersetzung von Novalgin E. W. (Phenyldimethylpyrazolon-methylamino-methan-sulfon- saurer Natrium)

Aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Greifswald  
Direktor: Prof. Dr. *Pohloudek-Fabini*

(Eingegangen am 2. August 1955)

Vor kurzem berichteten wir über papierchromatographische und papierionophoretische Trennversuche in der Antipyrinreihe<sup>1)</sup>. Beim Chromatographieren von Novalgin E. W. und Melubrin E. W. auf gepufferten Papieren verschiedener  $p_H$ -Werte entstanden jedoch Schwierigkeiten. Die erwähnten Substanzen bildeten mehrere Flecke, die durch schwache Substanzablagerungen verbunden waren. Das Verteilungsverhalten dieser Verbindungen wird in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Verteilungsverhalten von Novalgin E. W. und Melubrin E. W. auf gepufferten Papieren mit wassergesättigtem n-Butanol (Papier WF I des VEB Papierfabriken Niederschlag/Erzgebirge)

Substanz	0,1 m Na-citrat/HCl			0,067 m Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> / KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>		0,1 m Glykokoll/ NaOH	
	$p_H$ 2,0	$p_H$ 3,0	$p_H$ 4,0	$p_H$ 5,0	$p_H$ 7,0	$p_H$ 9,0	$p_H$ 11,0
Novalgin E. W.	<u>0,32 bis</u>	<u>0,32 bis</u>	<u>0,34 bis</u>	<u>0,33 bis</u>	<u>0,35 bis</u>	<u>0,24 bis</u>	<u>0,30 bis</u>
	<u>0,50</u>	<u>0,52</u>	<u>0,66</u>	<u>0,87</u>	<u>1,0</u>	<u>0,95</u>	<u>1,0</u>
Melubrin E. W.	<u>0,24 bis</u>	<u>0,22 bis</u>	<u>0,24 bis</u>	<u>0,23 bis</u>	<u>0,26 bis</u>	<u>0,16 bis</u>	<u>0,21 bis</u>
	<u>0,53 bis</u>	<u>0,60 bis</u>	<u>0,77 bis</u>	<u>0,86 bis</u>	<u>1,0</u>	<u>0,90 bis</u>	<u>0,86 bis</u>
	<u>1,0</u>	<u>1,0</u>	<u>1,0</u>	<u>1,0</u>		<u>1,0</u>	<u>1,0</u>
	Teil: Start	Teil: Start	Teil: Start				
Methylamino- antipyrin	0,50	0,51	0,64	0,87			
Amino- antipyrin	0,50	0,60	0,77	0,88			

Alle Substanzablagerungen lassen sich durch Besprühen mit Millons Reagenz und anschließendes Erhitzen der Chromatogramme auf 95° C im Trockenschrank sichtbar machen. Unzersetztes Novalgin E. W. und Melubrin E. W., die auf Grund der

<sup>1)</sup> G. Wagner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289/61, 8 (1956).

vorhandenen  $\text{SO}_3^-$ -Gruppe im ganzen untersuchten  $p_{\text{H}}$ -Bereich ionisiert vorliegen und denen die unterstrichenen niedrigen  $R_f$ -Werte zukommen, geben nach dem Besprühen mit Millons Reagenz einen bald wieder verschwindenden blauen Fleck. Mit Dragendorffs Reagenz reagieren sofort nur die Substanzen mit basischem Charakter, d. h. hier die Umsetzungsprodukte mit den höheren unterstrichenen  $R_f$ -Werten. Auch die zwischen den einzelnen Flecken auftretenden Banden, die von Umsetzungsprodukten herrühren, die während des Chromatographierens entstehen, lassen sich mit Dragendorffs Reagenz entwickeln.

Extraktion der einzelnen Zonen des Papierses und erneute chromatographische Untersuchung der erhaltenen Fraktionen zeigt, daß unverändert gebliebenes Novalgin E. W. und Melubrin E. W. in gleicher Weise weiter aufgespalten werden, während die Umsetzungsprodukte mit höheren  $R_f$ -Werten keine weiteren Veränderungen erleiden.

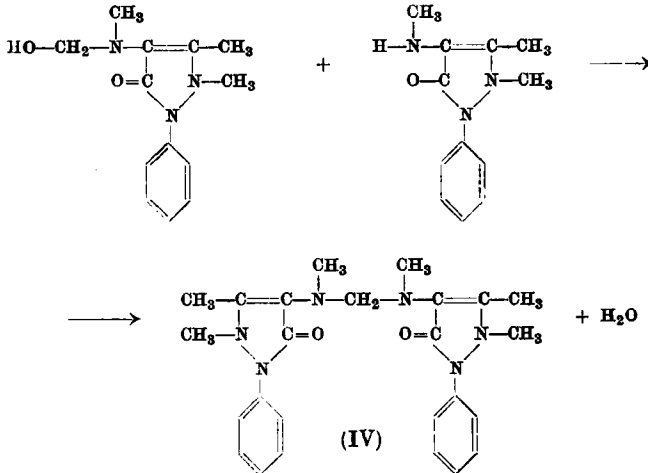
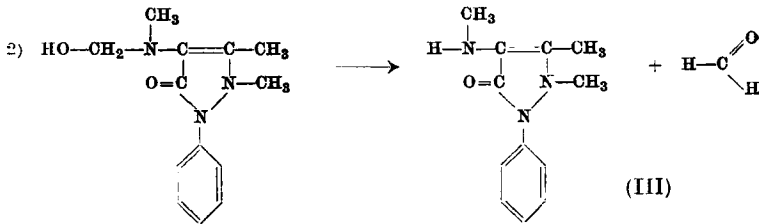
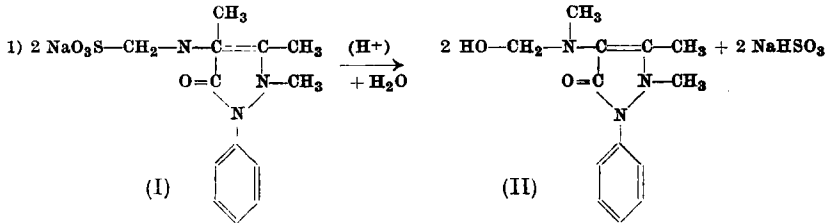
Auch bei ionophoretischen Versuchen kann im  $p_{\text{H}}$ -Bereich von 2,0—12,0 Zersetzung von Novalgin E. W. und Melubrin E. W. beobachtet werden. So treten z. B. mit 0,1 m Na-citrat/HCl-Puffer  $p_{\text{H}}$  3,0 bzw. 4,0 neben dem anodisch wandernden unveränderten Novalgin E. W. kathodisch wandernde Zersetzungsprodukte auf. Substanzablagerungen zwischen Novalginwanderungsfront und der kathodisch wandernden Fraktion lassen auch hier eine fortwährende Zersetzung während des Versuches erkennen. Aus diesem Grunde ist auch das von *Y. Kinoshita* und *S. Moriyana*<sup>2)</sup> angegebene Verfahren, Substanzen der Antipyriinreihe mit der  $\text{SO}_3^-$ -Gruppierung mit anodischer Wanderung von den anderen Verbindungen der gleichen Reihe bei  $p_{\text{H}}$  3 bzw. 4 abzutrennen, nicht mit Erfolg anwendbar.

Das aus Novalgin E. W. gebildete Umsetzungsprodukt zeigt bei allen  $p_{\text{H}}$ -Werten gleiches Verteilungsverhalten und gleiche ionophoretische Wanderungsgeschwindigkeiten wie Methylaminoantipyriin. Das aus Melubrin E. W. primär gebildete Umsetzungsprodukt besitzt unter allen Versuchsbedingungen gleiche  $R_f$ -Werte wie Aminoantipyriin.

Durch Erhitzen einer wäßrigen Novalginlösung mit verdünnter Mineralsäure wird quantitativ eine Substanz mit gleichen  $R_f$ -Werten wie das auf dem Papier aus Novalgin entstehende Umsetzungsprodukt gebildet. Die anfallende basische Substanz läßt sich aus Wasser und Benzol umkristallisieren, hat einen Fp. von 171—175° C und bildet ein Pikrat vom Fp. 171—173° C. Als weitere Umsetzungsprodukte lassen sich Natriumbisulfid bzw.  $\text{SO}_2$  und Formaldehyd nachweisen. Benutzt man zum Verseifen konzentrierte Säuren, so erhält man ein nicht kristallisierendes zähes Öl. Nach Behandlung des Novalginumsetzungsproduktes mit  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  kann Dimethylaminoantipyriin (Pyramidon) isoliert werden. Pyramidon entsteht zu ungefähr 50%. Daneben findet man zu ebenfalls 50% eine Substanz, die sich durch erneutes Behandeln mit  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  nicht mehr verändern läßt und sich unter allen papierchromatographischen und papierionophoretischen Versuchs-

<sup>2)</sup> *Y. Kinoshita, S. Moriyana, J. Pharm. Soc. Japan 74, 1032 (1954); ref. C. A. 49, 2032 (1955).*

bedingungen wie Methylaminoantipyrin verhält. Nach diesen Versuchsergebnissen und den Werten der Elementaranalyse nehmen wir folgenden Reaktionsmechanismus an:



Novalgin E.W. wird zunächst unter Bildung von Natriumbisulfit und Oxymethyl-methyl-aminoantipyrin (II) verseift. II bildet unter Abspaltung von Formaldehyd Methylaminoantipyrin (III). Das gebildete Methylaminoantipyrin kondensiert sich mit noch nicht umgesetztem Oxymethyl-methyl-aminoantipyrin zu Bis-(methylaminoantipyrin)-methan. Diese Verbindung kann bei der reduktiven Spaltung Dimethylaminoantipyrin und Methylaminoantipyrin liefern. Die Ergebnisse der Elementaranalyse stimmen mit den errechneten Werten der Summenformel  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_6$  \*9

überein. Die in verschiedenen Lösungsmitteln (Naphthalin, Benzol, Eisessig) kryoskopisch festgestellten Molekulargewichte zwischen 335 und 377 liegen tiefer als das für  $C_{25}H_{30}O_2N_6$  berechnete Molekulargewicht von 446,53 und dürften auf eine teilweise Zersetzung der Substanz in den Lösungsmitteln zurückzuführen sein.

### Versuchsteil

#### Darstellung des Novalginumsetzungsproduktes

5,0 g Novalgin E.W. wurden mit 15 ml 12,5%iger Salzsäure 1 Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Natriumbikarbonat neutralisiert und über Nacht stehengelassen. Das gebildete Kristallinat wurde abfiltriert und das Filtrat mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Chloroform wurde im Vakuum abdestilliert und der zurückbleibende Rückstand mit dem Kristallinat vereinigt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser und Benzol fiel ein weißes kristallines Pulver vom Fp. 171—175° C an.

Pikrat: Fp. 171—173° C.

Für Bis-(methylaminoantipyryl)-methan  $C_{25}H_{30}O_2N_6$  (446,53)

Ber.: C = 67,22%	H = 6,77%	N = 18,83%
Gef.: C = 67,10%	» = 6,76%	» = 18,67%

#### Behandlung des Novalginumsetzungsproduktes mit $SnCl_2/HCl$ und Isolierung von Dimethylaminoantipyrin

5,0 g Novalginumsetzungsprodukt wurden mit 25,0 g Zinn(II)-chlorid und 100 ml konz. Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Anschließend wurde mit 400 ml Wasser verdünnt. In die Lösung wurde bis zur vollständigen Ausfällung des Zinns Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene Zinnsulfid wurde abfiltriert. Die vom Schwefelwasserstoff befreite Lösung wurde im Vakuum auf ungefähr 150 ml eingeeengt, mit Natriumbikarbonat neutralisiert und mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum kristallisierte der Rückstand teilweise durch. Dieser Rückstand wurde längere Zeit mit konzentrierter Natriumbisulfidlösung geschüttelt. Der ungelöst gebliebene Anteil wurde abfiltriert, zu einer ungefähr 0,3%igen Lösung in Benzol gelöst und langsam durch eine  $Al_2O_3$ -Brockmann enthaltende Adsorptionssäule gesaugt. Die zuerst erhaltenen Fraktionen gaben nach Abdestillieren des Benzols eine bei 106° C schmelzende kristalline Masse, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser einen Fp. von 108° C zeigte, alle Pyramidonreaktionen ergab und sich bei allen papierchromatographischen Versuchen wie reines Pyramidon verhielt. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Pyramidon zeigte keine Depression.

Die papierchromatographischen Versuche wurden nach der bereits früher mitgeteilten Technik durchgeführt<sup>3)</sup>. Das gleiche gilt für die Papierionophorese<sup>4)</sup>.

Den Farbwerken Hoechst danken wir für die Überlassung von Novalgin und Melubrin.

### Zusammenfassung

Novalgin E.W. und Melubrin E.W. werden bei papierchromatographischen und papierionophoretischen Versuchen zersetzt. Es wird der Reaktionsmechanismus der Novalginzerersetzung diskutiert. Die Bildung von Bis-(methylaminoantipyryl)-methan als Endprodukt der Umsetzung wird angenommen.

<sup>3)</sup> G. Wagner, Pharmazie 9, 631 (1954).

<sup>4)</sup> G. Wagner, Pharmazie 9, 385 (1954).