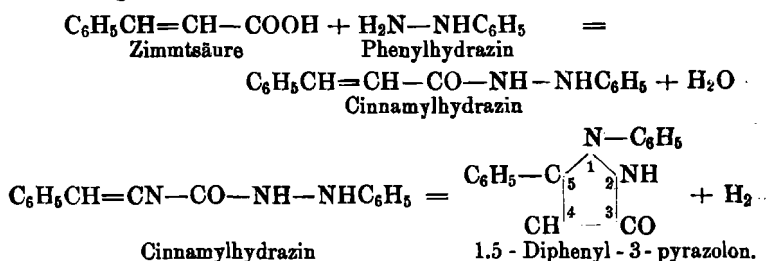


115. L. Knorr und P. Duden: Pyrazolderivate aus ungesättigten Säuren und Hydrazinen.

[I. Mittheilung.]

(Eingegangen am 29. Februar).

Der eine von uns hat früher<sup>1)</sup> an dem Beispiel der Einwirkung von Zimmtsäure auf Phenylhydrazin gezeigt, dass ungesättigte Säuren der Acrylsäurereihe mit Hydrazinen unter Bildung von Pyrazolderivaten reagiren können:



Das Pyrazolon aus Zimmtsäure ist inzwischen von uns eingehender untersucht worden. Wir werden über die Resultate an anderem Orte Mittheilung machen.

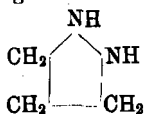
Weiter haben wir die allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode zu prüfen gesucht, und wollen in der folgenden Mittheilung an dem Beispiel der Krotonsäure (Schmp. 72°) zeigen, in welcher Weise die Reaction bei den aliphatischen Gliedern der Acrylsäurereihe verläuft.

Krotonsäure und Phenylhydrazin condensiren sich zu einer Verbindung der Formel  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}^2)$ , welche als 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolidon<sup>3)</sup> aufgefasst werden muss:

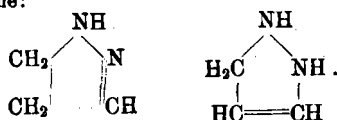
<sup>1)</sup> Diese Berichte XX, 1107.

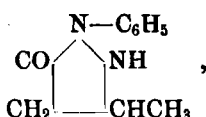
<sup>2)</sup> Diese Verbindung ist auch von Hrn. Dr. Vongerichten in den Höchster Farbwerken bereits dargestellt, aber nicht näher untersucht worden. Wir sind Hrn. Vongerichten für Ueberlassung von Material sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>3)</sup> In konsequenter Verfolgung meiner Nomenclatur der Pyrazolderivate bezeichne ich diesen Abkömmling des noch hypothetischen Pyrazolidins:

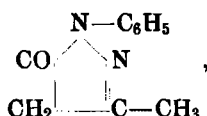


als Pyrazolidon, analog der Bezeichnung Pyrazolon für die entsprechenden Derivate der Pyrazoline:





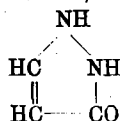
da sie durch Oxydationsmittel glatt in Knorr's 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon,



die Muttersubstanz des Antipyrins umgewandelt werden kann.

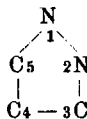
Die von Hrn. Lederer gebrauchte Bezeichnungsweise »Hydropyrazolon« ist dementsprechend in »Pyrazolidon« abzuändern.

Auch der von ihm neu eingeführte Name »Isopyrazolone« für die (3)-Pyrazolone (Ann. Chem. Pharm. 238, 146)

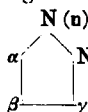


kann nicht wohl beibehalten werden.

Nach meinen Nomenclaturvorschlägen ist Lederer's Phenylmethylhydroisopyrazolon als 1-Phenyl-5-methyl-3-pyrazolidon, sein Phenylmethylisopyrazolon als 1-Phenyl-5-methyl-3-pyrazolon, sein Phenylmethylisopyrazolon (Isoantipyrin) als 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-pyrazolon zu bezeichnen. Ich kann mich im Interesse einer einheitlichen Bezeichnungsweise in der Pyrazolreihe nicht damit einverstanden erklären, dass jeder, der einen Beitrag zum Ausbau der Pyrazolreihe liefert, das Recht haben soll, ein neues Nomenclaturprincip einzuführen. Die heilloseste Verwirrung würde die unausbleibliche Folge sein. Auch dem Wunscho des Hrn. Claisen (diese Berichte XXIV, 3906), dass ich mein Schema zur Bezeichnung der substituierenden Radicale in den Pyrazolderivaten



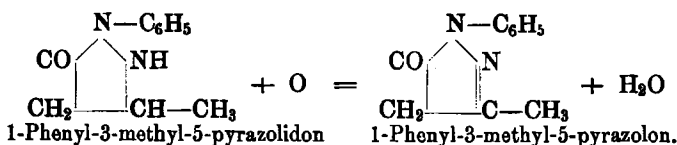
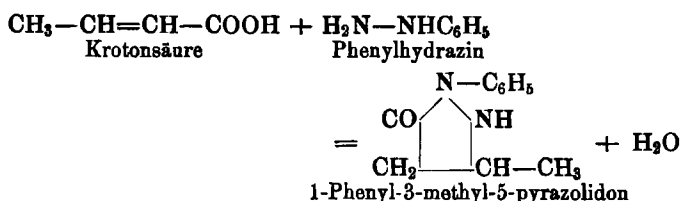
zu Gunsten des von ihm vorgeschlagenen Schemas



fallen lassen möchte, glaube ich nicht entsprechen zu dürfen. Ich halte die Bezeichnung der Substituenten durch Zahlen für die bei weitem einfachere und zweckmässigere, welche nach meiner Ueberzeugung mit der Zeit bei allen cyclischen Verbindungen und wohl auch in der Fettreihe zur Anwendung kommen wird. Nach Hrn. Claisen's Schema könnten überdies gewisse Pyrazolderivate, wie z. B. das Antipyrin, gar nicht bezeichnet werden.

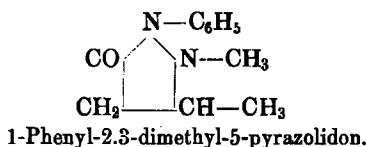
Knorr.

Die beiden Reactionen werden durch folgende Formelbilder illustriert:



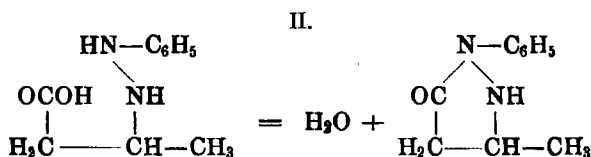
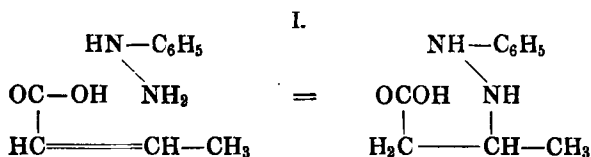
Es bedeuten diese Reactionen demnach einen neuen Weg zur Gewinnung des Antipyrens.

Aus dem Phenylmethylpyrazolidon selbst lässt sich durch Methylierung ein Phenyl-dimethylpyrazolidon darstellen, das wahrscheinlich als reducirtes Antipyren aufgefasst werden muss:



Nach den obigen Ausführungen unterscheidet sich der Reactionsverlauf bei der Condensation der Krotonsäure mit Phenylhydrazin wesentlich von dem bei der Zimmtsäure früher beobachteten. Während bei dieser die Hydrazidbildung der Pyrazolbildung vorangeht, liessen sich bis jetzt bei der Bildung des Phenylmethylpyrazolidons aus Krotonsäure einzelne Phasen der Reaction nicht unterscheiden.

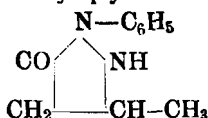
Es scheint aber, dass hier zuerst die Aethylengruppe und dann erst das Carboxyl mit dem Hydrazin reagiert:



da hier die Gesamtreaction offenbar in umgekehrtem Sinne verläuft wie dort, indem das Methyl der Krotonsäure die Stellung 3, das Phenyl der Zimmtsäure die Stellung 5 in dem fertigen Pyrazol-derivate einnimmt.

Während ferner die Umwandlung des Cinnamylhydrazins in das Pyrazolon nur beim Destilliren, also bei ziemlich hoher Temperatur, (über 200°) erfolgt, und unter Wasserstoffabspaltung verläuft, tritt die Condensation zwischen Krotonsäure und Phenylhydrazin schon bei Temperaturen von wenig über 100° ein und verläuft ganz glatt ohne Abspaltung von Wasserstoff. Ob diese recht wesentlichen Unterschiede sich durch den Einfluss von Phenyl gegenüber Methyl allein erklären lassen, oder ob dabei die räumliche Configuration dieser beiden Säuren eine wesentliche Rolle spielt, darüber können wir zur Zeit noch keine Vermuthung aussprechen.

#### Phenylmethylpyrazolidon.



Ein Gemisch gleicher Moleküle Krotonsäure und Phenylhydrazin wird im Oelbad erwärmt. Bei ca. 115° macht sich der Beginn einer Reaction bemerkbar durch Entwicklung von Wasserdampf. Man hält die Temperatur zweckmässig auf etwa 125° und steigert sie schliesslich, wenn die Reaction träge wird, noch kurze Zeit auf etwa 160°. Das Ende der Reaction wird daran erkannt, dass ein Pröbchen der Reactionsmasse beim Reiben mit dem Glasstab leicht und vollständig erstarrt. Bei Anwendung von 30 g Krotonsäure ist die Condensation in etwa einer halben Stunde beendet. Die Menge des dampfförmig entweichenden Wassers entspricht sehr annähernd der Gleichung:



17.4 g Krotonsäure und 21 g Phenylhydrazin verloren bei der Condensation 4 g Wasser, das etwas Krotonsäure enthielt. Aus der Gleichung berechnen sich 3.6 g.

Eine Abspaltung von Wasserstoff konnte bei der Condensation nicht beobachtet werden. Das rohe Condensationsproduct stellt einen gelb bis braungelb gefärbten Krystallkuchen dar, der zweckmässig aus heissem Weingeist umkrystallisirt wird. Das Phenylmethylpyrazolidon wird so in weissen Nadelchen vom Schmelzpunkt 84° gewonnen. Die Ausbeute betrug bis zu 77 pCt. der Theorie.

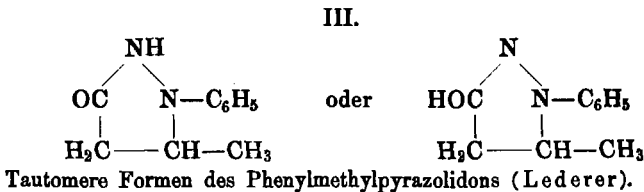
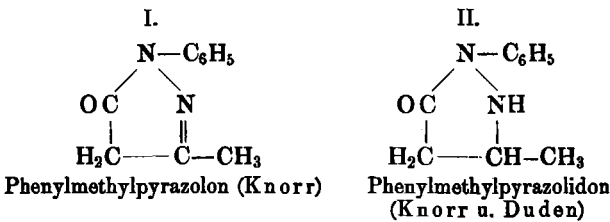
Analyse:

Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	Gefunden
C 68.18	68.36 pCt.
H 6.82	6.76 >
N 15.90	15.96 >

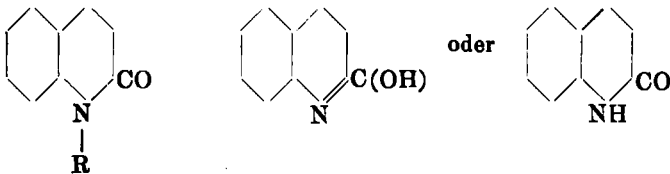
Das Pyrazolidon ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Toluol, Eisessig, ziemlich leicht in Aether; in heissem Wasser löst es sich ebenfalls reichlich und krystallisirt daraus in derben, gut ausgebildeten Prismen.

Es siedet ohne Zersetzung bei  $321^{\circ}$  (korr.). Mit Wasserdämpfen ist es nicht merklich flüchtig. Es besitzt noch den basischen Charakter des Phenylmethylpyrazolons, dagegen fehlen ihm vollständig die sauren Eigenschaften desselben. Aus seiner wässrigen Lösung wird es durch Natronlauge gefällt.

Durch den Mangel saurer Eigenschaften unterscheidet sich unser Pyrazolidon auch charakteristisch von dem isomeren Pyrazolidon, welches Lederer kürzlich durch Einwirkung von  $\beta$ -Halogenbuttersäuren auf Phenylhydrazin gewonnen hat. Dieses Verhalten der drei Verbindungen steht in vollkommener Uebereinstimmung mit ihrer Constitution:

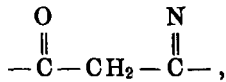


Die Formeln II und III drücken eine ähnliche Beziehung aus, wie sie etwa zwischen den nicht mehr sauren alkylierten Pseudocarbostyrylen und dem sauren Carbostyryl:



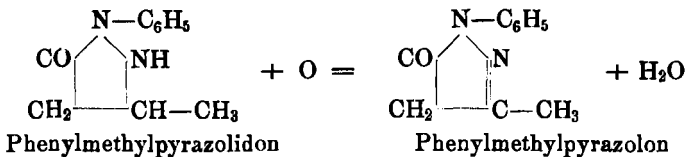
besteht. Während demnach II ebensowenig wie die alkylierten Pseudocarbostyryle saure Eigenschaften besitzen kann, muss III das Verhalten des Carbostyryls zeigen. Das Phenylmethylpyrazolon der

Formel I verdankt seine sauren Eigenschaften der Methylengruppe in der eigenthümlichen Atomgruppierung



wie das der eine von uns früher ausführlich dargelegt hat.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Phenylmethylpyrazolidons gegen Oxydationsmittel. Es wird durch dieselben ausserordentlich leicht in das Phenylmethylpyrazolon verwandelt:



Die meisten von den gebräuchlichen Oxydationsmitteln, wie ammoniakalische Silberlösung, Fehling'sche Lösung, Quecksilberoxyd, Eisenchlorid u. s. w. werden durch das Pyrazolidon leicht reducirt.

Verwendet man Oxydationsmittel, welche auf das Phenylmethylpyrazolon weiter einwirken können, wie salpetrige Säure, Salpetersäure, unterchlorige Säure, Eisenchlorid, Brom u. s. w., so erhält man direct die entsprechenden Derivate des Phenylmethylpyrazolons.

Als beste Methode zur Gewinnung des Pyrazolons selbst aus dem Pyrazolidon hat sich die Oxydation mit der berechneten Menge Eisenchlorid bewährt.

#### Ueberführung des Phenylmethylpyrazolidons in das Phenylmethylpyrazolon.

1 Molekül des Pyrazolidons wird in alkoholischer Lösung mit 2 Molekülen Eisenchlorid allmählich versetzt. Die durch das Eisenchlorid hervorgerufene Rothfärbung verschwindet beim Aufkochen.

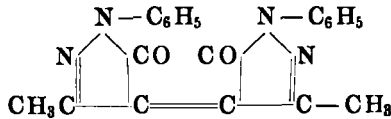
Man erhält eine gelbgefärbte Lösung, aus der nach dem Verjagen des Alkohols das Eisen durch überschüssige Natronlauge ausgefällt wird. Dem mit Salzsäure genau neutralisirten Filtrat vom Ferrohydroxyd entzieht Aether das Phenylmethylpyrazolon. Schmelzp. 127°.

Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	Gefunden
N 16.1	16.4 pCt.

Durch eine Reihe von charakteristischen Reactionen wurde die Identität dieser Verbindung mit dem Phenylmethylpyrazolon aus Acetessigester ausser Frage gestellt.

Ueberführung des Phenylmethylpyrazolidons in Derivate  
des Phenylmethylpyrazolons.

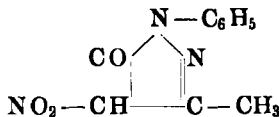
Pyrazolblau,



wird beim Eintragen des Pyrazolidons in überschüssige kochende, wässrige Eisenchloridlösung in Flocken ausgeschieden und kann in der bekannten Weise durch Ausschütteln mit Chloroform isolirt werden. Zersetzungspunkt ca. 230°.

Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	Gefunden
N 16.3	16.2 pCt.

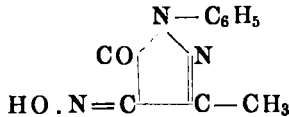
Nitrophenylmethylpyrazolon,



entsteht beim Auflösen des Phenylmethylpyrazolidons in warmer verdünnter Salpetersäure. Durch Wasserzusatz aus der sauren Lösung ausgefällt, erscheint es aus Alkohol in durchsichtigen Prismen, aus viel Wasser in farblosen Nadelchen, die rasch erhitzt bei 127° schmelzen.

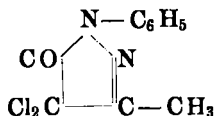
Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$	Gefunden
N 19.2	19.0 pCt.

*i*-Nitrosophenylmethylpyrazolon,



fällt beim Versetzen einer Lösung des salzsauren Phenylmethylpyrazolidons mit Natriumnitritlösung als rotbraunes erstarrendes Oel aus. Es wurde durch Ueberführung in die so charakteristische Rubazonsäure vom Schmelzpunkt 181° identificirt.

Phenylmethyldichlorpyrazolon,



entsteht glatt beim Versetzen einer salzsauren Lösung des Phenyl-

methylpyrazolidons mit Chlorkalklösung<sup>1)</sup>. Es wurde durch Destillation mit Wasserdampf gereinigt, aus verdünntem Alkohol oder Eisessig umkrystallisirt und durch den Schmelzpunkt 61°, sowie durch Analyse und Reduction zum Phenylmethylpyrazolon identificirt.

Ber. für	$C_{10}H_8N_2OCl_2$	Gefunden
C	49.4	49.4 pCt.
H	3.3	3.4 »

Die Einwirkung von Brom auf das Phenylmethylpyrazolidon erfolgt je nach der Menge des angewandten Broms in verschiedener Weise unter Bildung von Phenylmethylpyrazolon, Phenylmethylbrom-, dibrom- und tribrompyrazolon<sup>2)</sup>.

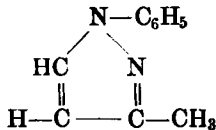
Analyse des Monobromids: (Schmelzpunkt 128°).

Ber. für	$C_{10}H_7N_2OBr$	Gefunden
Br	31.44	31.86 pCt.

Analyse des Tribromids: (Schmelzpunkt 83°).

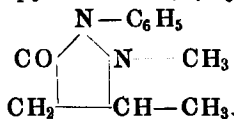
Ber. für	$N_{10}H_7N_2OBr_3$	Gefunden
Br	58.39	58.40 58.14 pCt.

Phenylmethylpyrazol (Schmp. 36°)



wird nach Andreocci's Methode bei der Einwirkung von Phosphor-pentasulfid auf das Phenylmethylpyrazolidon gewonnen.

Phenyldimethylpyrazolidon, (Hydroantipyrin),



Zur Darstellung empfiehlt sich folgendes Verfahren:

Phenylmethylpyrazolidon wird mit überschüssigem Jodmethyl und Methylalkohol im Einschlussrohr etwa 12 Stunden auf 110—140° er-

<sup>1)</sup> Nach einer noch nicht publicirten Beobachtung wird das Phenylmethylpyrazolon durch unterchlorige Säure glatt bei gewöhnlicher Temperatur in das Dichlorpyrazolon verwandelt. Es ist dies die bequemste Darstellungsmethode dieser Verbindung. Knorr.

<sup>2)</sup> Das Phenylmethyltribrompyrazolon ist zuerst von Hrn. Möllenhoff im hiesigen Laboratorium erhalten worden, bei der Einwirkung von Brom auf Phenylmethylpyrazolon oder auf die *p*-Sulfosäure desselben. Es ist deshalb als *p*-Brom-1-phenyl-3-methyl-4-dibrompyrazolon aufzufassen. (Möllenhoff, Inauguraldissertation: »Ueber Sulfosäuren des Phenylmethylpyrazolons und seiner Derivate«. Jena 1891.) Knorr.



hitzt. Die Reaktionsmasse wird mit Natronlauge durchgeschüttelt. Nach dem Abtreiben des Methylalkohols scheidet sich das Hydroantipyryn als erstarrendes Oel ab, das von der alkalischen Mutterlauge durch Extraction mit Chloroform getrennt wird. Nach dem Umkrystallisiren aus Wasser erscheint die Verbindung in centimeterlangen flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 107°.

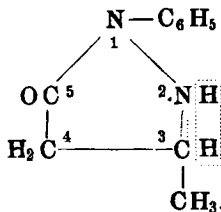
Ber. für $C_{11}H_{14}N_2O$	Gefunden
C 69.11	69.0 pCt.
H 7.33	7.5 »
N 14.66	14.67 »

Das Hydroantipyryn besitzt wie Antipyryn basischen Charakter. Das salzsaure Salz fällt beim Einleiten von Salzsäuregas in die absolut-ätherische Lösung der Base in feinen, äusserst hygroskopischen Nadelchen aus. Das Pikrat wird am besten beim Vermischen alkoholischer Lösungen von Base und Pikrinsäure gewonnen. Aus Weingeist umkrystallisirt, besitzt es den Schmelzpunkt 145—146°.

Ber. für $C_{17}H_{17}N_5O_3$	Gefunden
N 16.7	16.2 pCt.

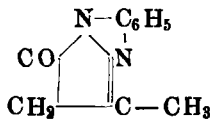
Oxydationsmitteln gegenüber ist das Hydroantipyryn ungleich beständiger als seine Muttersubstanz, das Phenylmethylpyrazolidon. Es wird z. B. von Quecksilberoxyd und Fehling'scher Lösung auch in der Hitze nur sehr allmählich angegriffen. Es ist uns deshalb bis jetzt nicht gelungen, die Base durch Oxydation in Antipyryn überzuführen. Trotzdem kann es nach der Entstehung der Base aus 1-Phenyl-3-dimethyl-5-pyrazolidon kaum zweifelhaft sein, dass ihr die oben angegebene Constitutionsformel zukommt. Wir werden uns bemühen dafür directe Beweise zu erbringen.

Das verschiedene Verhalten des Phenylmethylpyrazolons und des Hydroantipyryns gegen Oxydationsmittel lässt sich nur erklären, wenn man annimmt, dass bei der Oxydation des Phenylmethylpyrazolidons zwei Wasserstoffatome an den Stellen 2 und 3 unter Herabsetzung der Doppelbindung zwischen C und N abgetrennt werden:

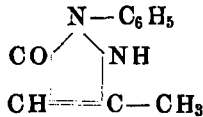


Wollte man annehmen, dass die Wasserstoffatome an den Stellen 3, 4 abgespalten würden, so liesse sich nicht verstehen, warum das Hydroantipyryn gegen Oxydationsmittel so viel beständiger ist.

Es dürfte darin eine Stütze für die Knorr'sche Pyrazolonformel



gegenüber der in jüngster Zeit von Hrn. Nef<sup>1)</sup> bevorzugten Formel



gesehen werden<sup>2)</sup>.

Diese Untersuchungen werden fortgesetzt.

Jena, im Februar 1892.

## 116. L. Knorr und H. Taufkirch: $\beta$ -Methylamidokrotonsäureanilid und seine Beziehung zum Antipyrin.

### 1. Mittheilung.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Jena.]

(Eingegangen am 29. Februar.)

Herr Brühl hat durch gleichzeitige Einwirkung von Kohlensäure und Natrium auf Antipyrin eine Verbindung von der Zusammensetzung eines Dihydroantipyrins  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  erhalten, welche er am 5. Januar, d. J. durch die Höchster Farbwerke als »Antipyrinalkohol« zu Patent anmelden liess.

Eine Mittheilung über diesen »Antipyrinalkohol« findet sich in der Chemiker-Zeitung No. 2 vom 10. Februar 1892. Nach Abschluss der Untersuchung, über welche wir im Folgenden berichten wollen, geht uns soeben im dritten Hefte der Berichte die Mittheilung des Hrn. Brühl »Ueber einen Alkohol des Antipyrins« zu, welche gegenüber der Patentschrift vom 5. Januar d. J. und dem Referat in der Chemiker-Zeitung nichts wesentlich Neues enthält.

Wie schon der Titel der Mittheilung zeigt, hält Hr. Brühl in derselben die Auffassung der fraglichen Verbindung als Antipyrinalkohol noch aufrecht.

<sup>1)</sup> Nef, Ann. Chem. Pharm. 266, 124.

<sup>2)</sup> Ich werde die Ausführungen des Hrn. Nef an anderer Stelle eingehender besprechen. Knorr.