

425 A. Michaelis und Th. Sudendorf: Ueber das *p*-Tolylmethylchlorpyrazol und die Antipyrin-*Bz*-carbonsäure¹⁾.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen am 13. August.)

Das *p*-Tolylmethylchlorpyrazol wird in ganz ähnlicher Weise wie die entsprechende Phenylverbindung erhalten, doch kann man zur Darstellung desselben auch das erste Condensationsproduct von *p*-Tolylphenylhydrazin und Acetessigester verwenden, indem man 1 Mol.-Gew. desselben mit 2 $\frac{1}{2}$ Mol.-Gew. Phosphoroxychlorid 8—9 Stdn. lang auf 130° erhitzt. Der Rohrinhalt wird in Wasser gegossen, neutralisirt und das Chlorpyrazol mit Wasserdämpfen überdestillirt. Dasselbe wird dem Destillat mit Aether entzogen, getrocknet und alsdann nochmals im luftverdünnten Raum destillirt.

Da das *p*-Tolylphenylhydrazin nicht immer im Handel zu haben und die Darstellung desselben mühsam ist, kann man sich zur Gewinnung des Chlorpyrazols sehr bequem auch des käuflichen Tolypyrins bedienen, indem man 1 Mol.-Gew. desselben längere Zeit mit 1 $\frac{1}{2}$ Mol. Gew. Phosphoroxychlorid am Rückflusskühler erhitzt. Es bildet sich dann ganz entsprechend der Einwirkung des Phosphoroxychlorids auf Antipyrin das Chlormethylat des Tolylmethylchlorpyrazols, welches aber bei längerem Erhitzen fast völlig in Chlormethyl und Chlorpyrazol zerfällt. Das Letztere wird, wie angegeben, isolirt. Den nicht zersetzten Rest des Chlormethylats erhält man durch Eindampfen der wässrigen Flüssigkeit unter Zusatz von Soda und Ausziehen des Rückstandes mit Alkohol. Bei der Destillation des trocknen Chlormethylats erhält man reines Chlorpyrazol.

0.1543 g Sbst.: 0.3605 g CO₂, 0.0763 g H₂O. — 0.1702 g Sbst.: 0.3982 g CO₂, 0.0830 g H₂O. — 0.1278 g Sbst.: 15.2 cem N (14°, 762 mm). — 0.2022 g Sbst.: 0.1420 g AgCl. — 0.1725 g Sbst.: 0.1192 g AgCl.

C₁₁H₁₁N₂Cl. Ber. C 63.95, H 5.33, N 13.59, Cl 16.99.

Gef. » 63.72, 63.81, » 5.50, 5.42, • 13.90, » 17.30, 17.15.

Das Tolylmethylchlorpyrazol bildet eine farblose Krystallmasse, schmilzt bei 30° und siedet unter 12 mm Druck bei 148°, unter 25 mm bei 172°. Auch unter gewöhnlichem Druck lässt es sich in reinem Zustande fast unzersetzt destilliren und geht bei 274° innerhalb weniger Grade über, ist dann aber schwach gelb gefärbt. Es ist leicht überschmolzen und erstarrt, wenn es nicht vollkommen rein ist, schwer. Der Geruch desselben ist eigenthümlich und charakteristisch.

¹⁾ Das Zeichen *Bz* soll andeuten, dass der Carboxylrest in den Benzolkern eingetreten ist.

Das Chlorpyrazol löst sich als schwache Base in concentrirter (20-procentiger) Salzsäure und liefert in einer solchen Lösung mit Platinchlorid ein Platindoppelsalz, das sich bei vorsichtigem, tropfenweisem Zusatz der Platinchloridlösung in hübsch ausgebildeten, orange-farbenen, nadelförmigen Krystallen ausscheidet, die nach dem Auswaschen mit Salzsäure analysenrein sind. Das Salz entspricht der Formel $(C_{11}H_{11}N_2Cl, HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$.

0.2684 g Sbst.: 0.0603 g Pt. — 0.3016 g Sbst.: Gewichtsverlust bei 110° 0.0130 g.

$C_{22}H_{24}N_4Cl_8Pt + 2H_2O$. Ber. Pt 22.70, H_2O 4.18.
Gef. » 22.48, » 4.32.

Es schmilzt bei 180° .

Das Tolylmethylchlorpyrazol ist in seinen Eigenschaften zunächst der Phenylverbindung ganz analog. Mit Halogenalkylen verbindet es sich leicht beim Erhitzen im Einschmelzrohr auf 110° bis 120° . Das Jodmethylat, $C_{11}H_{11}N_2Cl, CH_3J$, krystallisirt aus heissem Wasser oder verdünntem Alkohol in seidenglänzenden Nadeln, die bei 245° schmelzen.

0.1381 g Sbst.: 0.0933 g AgJ.

$C_{12}H_{14}N_2ClJ$. Ber. J 36.67. Gef. J 36.71.

Die Verbindung bildet sich auch bei gewöhnlicher Temperatur schon theilweise, indem sich ein Gemisch des Chlorpyrazols mit Jodmethyl beim Stehen mit Krystallen durchsetzt. Das entsprechende Pikrat, $C_{12}H_{14}N_2Cl.O.C_6H_2(NO_2)_3$, bildet gelbe, in Wasser schwer lösliche Nadeln, die bei 153° schmelzen.

Erhitzt man Tolylmethylchlorpyrazol mit Jodäthyl im Ueber-schuss 5—6 Stdn. lang im Einschmelzrohr auf 150° , so bildet sich das Jodäthylat des Tolylmethyljodpyrazols, indem gleichzeitig Chloräthyl entsteht. Das Jodäthylat wurde aus heissem Wasser umkrystallisirt und bildete farblose Nadelchen, die bei 231° schmelzen.

0.1384 g Sbst.: 0.0745 g AgJ (durch directe Fällung).

$C_{13}H_{16}N_2J_2$. Ber. J 27.97. Gef. J 28.14.

Das Brommethylat, $C_{11}H_{11}N_2Cl, CH_3.Br$, ist viel leichter in Wasser löslich und wird am besten durch Fällen der concentrirten, alkoholischen Lösung mit Aether krystallisirt erhalten. Es schmilzt bei 234° .

0.1621 g Sbst.: 0.1008 g AgBr.

$C_{12}H_{14}N_2ClBr$. Ber. Br 26.57. Gef. Br 26.63.

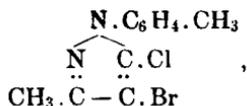
Das Chlormethylat, $C_{11}H_{11}N_2Cl, CH_3Cl + H_2O$, wird am besten aus Tolypyrin und Phosphoroxychlorid, wie angegeben, erhalten und aus Alkohol und Aether umkrystallisirt. Es ist sehr hygroskopisch und schmilzt wasserfrei bei 232° .

Durch Behandeln dieser Halogenmethylate in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Kali oder in wässriger Lösung mit Silberoxyd wurde leicht Tolypyrin erhalten, das nach dem Umkrystallisiren aus heissem Toluol bei 136° schmolz.

0.1369 g Sbst.: 16.2 ccm N 17°, 762 mm).

$C_{12}H_{14}N_2O$. Ber. N 13.85. Gef. N 13.94.

Durch Einwirkung von Brom auf das Chlorpyrazol in petrol-ätherischer Lösung und Zerstörung des zuerst sich bildenden Perbromids mit Natronlauge erhält man die Monobromverbindung,



die aus verdünntem Alkohol in langen, durchsichtigen Nadeln, welche 3—4 cm lang werden können, krystallisirt.

0.2120 g Sbst.: 0.2537 g Chlor- + Brom-Silber. Gewichtsverlust im Chlorstrom: 0.0322 g.

$C_{11}H_{10}N_2ClBr$. Ber. Br 28.07, Cl 12.49.

Gef. » 27.81, » 12.92.

Das 1-*p*-Tolyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol schmilzt bei 66° und besitzt einen charakteristischen, esterartigen Geruch. Die entsprechende Chlorverbindung bildet sich beim Einleiten von Chlor in das Chlorpyrazol oder besser durch Erhitzen des Letzteren mit Phosphorpentachlorid. Sie krystallisirt in Nadeln und schmilzt bei 57°.

0.1643 g Sbst.: 0.1962 g AgCl.

$C_{11}H_{10}N_2Cl_2$. Ber. Cl 29.87. Gef. Cl 29.67.

Die Nitrirung des Tolylmethylchlorpyrazols wird ganz so ausgeführt, wie es oben bei der Phenylverbindung beschrieben ist. Die Mononitroverbindung krystallisirt aus verdünntem Alkohol in weissen, seidenglänzenden Nadeln und schmilzt bei 81°.

0.2187 g Sbst.: 31 ccm N (16°, 766 mm).

$C_{11}H_{10}N_3ClO_2$. Ber. N 16.68. Gef. N 16.70.

Durch Bromiren dieser Nitroverbindung erhält man eine bei 136° schmelzende Monobromverbindung, die mit der durch Nitriren des 1-*p*-Tolyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazols erhaltenen identisch ist, so dass also die Nitrogruppe in den Benzolkern eingetreten sein muss. Die Dinitroverbindung schmilzt bei 167°.

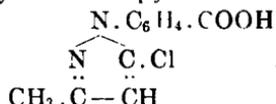
0.1768 g Sbst.: 29.0 ccm N (15°, 752 mm).

$C_{11}H_9N_4ClO_4$. Ber. N 18.80. Gef. N 19.05.

Durch Reduction des Tolylmethylchlorpyrazols mit der gleichen Menge amorphen Phosphors und der vierfachen Menge Jodwasserstoffsäure

bei 170--180° erhält man in sehr guter Ausbeute das *p*-Tolylmethylpyrazol,
$$\begin{array}{c} \text{N. C}_6\text{H}_4. \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{CH} \\ \vdots \quad \vdots \\ \text{CH}_3. \text{C} - \text{CH} \end{array}$$
, in weissen Blättchen, die entsprechend der Angabe von W. Hippmeyer¹⁾ bei 50° schmolzen.

1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-*Bz-p*-carbonsäure²⁾,



Während Pyrazole, welche Methylgruppen enthalten, gewöhnlich leicht durch wässrige oder alkalische Kaliumpermanganatlösung zu Carbonsäuren oxydirt werden, ist eine solche Lösung auf die Chlorpyrazole ganz ohne Wirkung, wahrscheinlich weil dieselben in Wasser nur wenig löslich sind. In essigsaurer oder schwefelsaurer Lösung tritt dagegen wohl Oxydation ein, doch werden fassbare Oxydationsproducte so nur in geringer Ausbeute und meistens nur sehr unrein erhalten. Sehr leicht und glatt verläuft dagegen die Oxydation in schwefelsaurer Lösung vermittelt Chromsäure. Man verfährt am besten in folgender Weise:

5 g Tolylmethylchlorpyrazol werden in 50 g concentrirter Schwefelsäure unter Kühlung gelöst und unter fortwährendem Umschütteln 20 g Chromsäure, in 30 g Wasser gelöst, hinzugefügt, wobei man Sorge dafür tragen muss, dass die Temperatur sich nicht über 30° erhöht. Die Lösung nimmt dabei eine schmutzig-grüne Färbung an; erst bei einem grossen Ueberschuss von Chromsäure ist eine bräunliche Färbung, namentlich an den Gefässwandungen, zu erkennen. Von der vollständigen Oxydation überzeugt man sich dadurch, dass eine Probe der Flüssigkeit, mit viel Wasser verdünnt, nicht milchig wird, sondern Flocken eines festen Körpers ausscheidet. Alsdann wird die ganze Reactionsflüssigkeit in die zwanzigfache Menge Wasser gegossen, wobei sich die rohe Säure gallertförmig abscheidet. Dieselbe wird auf einem Saugfilter so lange gewaschen, bis die anhaftende grüne Färbung verschwunden ist und der Rückstand aus verdünntem Eisessig umkrystallisirt. Die Analyse führte zu der Formel einer Carbonsäure, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{Cl. COOH}$.

0.1341 g Sbst.: 0.2745 g CO_2 , 0.0437 g H_2O . — 0.1827 g Sbst.: 0.1107 g AgCl. — 0.1131 g Sbst.: 11.5 ccm N (14°, 763 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$. Ber. C 55.93, H 3.47, N 11.88, Cl 14.83.

Gef. » 55.81, » 3.62, » 12.01, » 15.04.

¹⁾ Dissert. Jena 1894, 38; vgl. K. Steck, Dissert. Jena 1896, S. 26.

²⁾ Man kann diese Säure auch als 1-*p*-Carbonsäurephenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol oder 3-Methyl-5-chlorpyrazolbenzoësäure bezeichnen.

Die Ausbeute ist bei sorgfältigem Arbeiten sehr gut.

Die Säure krystallisirt aus Eisessig in verfilzten Nadeln, die bei 208° schmelzen, aus verdünntem Alkohol in sehr kleinen Nadeln vom Schmp. 206°. Auch lässt sich dieselbe sublimiren, wobei bei raschem Erhitzen baumwollartige Flocken, die aus feinen Krystallbüscheln bestehen, bei vorsichtigem Erhitzen lange farblose Nadeln erhalten werden. Die Säure ist unlöslich in Wasser und in Aether, leicht löslich in Alkohol, in concentrirten Säuren, sowie in verdünnten Alkalien.

Da in dem Tolylmethylchlorpyrazol eine Methylgruppe in dem Pyrazolkern und eine in dem Benzolkern enthalten ist, so war nun die Frage, welche dieser Methylgruppen oxydirt war. Wir suchten dies durch Abspaltung von Kohlensäure zu entscheiden, wodurch entweder 1-Tolyl-5-chlorpyrazol oder 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazol entstehen musste. Erhitzen der Säure im zugeschmolzenen Rohr auf 240—250° führte nicht zum Ziel. Es spaltete sich wohl etwas Kohlensäure ab und es trat der Geruch nach einem Chlorpyrazol auf, der grösste Theil des Rohrinhaltes bestand aber aus einer braunen, unansehnlichen Substanz, in der viel unveränderte Säure enthalten war. Dagegen führte trockne Destillation kleiner Mengen der Säure mit Aetzbaryt zum Ziel. Es wurde so ein schwach gelbliches Oel erhalten, das zwischen 260° und 270° überging. Durch Einwirkung von Jodmethyl ergab dieses Oel ein Jodmethylat, das nach dem Umkrystallisiren aus heissem Wasser den Schmp. 241° und die Zusammensetzung des Jodmethylats des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols besass.

0.1304 g Subst.: 0.0901 g AgJ.

$C_{11}H_{12}N_2ClJ$. Ber. J 38.04. Gef. J 37.82.

Entscheidend aber war, dass diese Verbindung durch alkoholisches Kali in Antipyrin überging, das, aus Toluol umkrystallisirt, den Schmelzpunkt und die charakteristischen Eigenschaften dieser Verbindung zeigte. Danach war das durch Aetzbaryt abgespaltene Chlorpyrazol unbedingt Phenylmethylchlorpyrazol, d. h. die Carboxylgruppe befand sich im Benzolkern. Bestätigt wird dies durch die Beobachtung, dass die Methylgruppe in dem Phenylmethylchlorpyrazol durch Chromsäure überhaupt nicht zu einer Carboxylgruppe oxydirt werden kann: bei gelinder Oxydation wird diese Verbindung überhaupt nicht angegriffen, bei stärkerer Oxydation völlig zerstört.

Phenylmethylchlorpyrazol-Bz-carbonsaures Baryum,
 $(C_{11}H_8N_2ClO_2)_2Ba + 3H_2O$.

Dies für die Säure sehr charakteristische Salz wird auf Zusatz von Chlorbaryum zu einer concentrirten, ammoniakalischen Lösung der Säure erhalten. Das Salz scheidet sich zuerst als flockiger Niederschlag aus, der sich beim Erhitzen völlig klar löst und beim

Erkalten in Form glänzender Nadeln wieder ausfällt. Nach dem Auswaschen mit kaltem Wasser und zweimaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser war das Salz rein.

0.1683 g Sbst.: 0.0600 g BaSO₄. — Gewichtsverlust bei 110°: 0.0149 g.

C₂₃H₁₆N₄Cl₂O₄Ba + 3 H₂O. Ber. Ba 20.82. Gef. Ba 20.98.

Phenylmethylchlorpyrazol-Bz-carbonsäureäthylester.

Der Ester wird leicht erhalten, indem man eine Lösung der Säure in absolutem Alkohol mit concentrirter Schwefelsäure (etwa derselben Gewichtsmenge wie die angewandte Carbonsäure) drei Stunden am Rückflusskühler erhitzt, alsdann mit Wasser verdünnt, mit Soda neutralisirt und mit Aether ausschüttelt. Der nach dem Verdunsten der getrockneten Lösung hinterbleibende Ester wird alsdann destillirt.

0.1553 g Sbst.: 0.3371 g CO₂, 0.0726 g H₂O. — 0.2180 g Sbst.: 20.00 ccm N (17°, 759 mm).

C₁₃H₁₃N₂O₂Cl. Ber. C 59.01, H 4.92, N 10.50.

Gef. » 59.19, » 5.20, » 10.68.

Der Ester bildet eine wasserhelle, dickliche, angenehm riechende Flüssigkeit, die bei 271° siedet. Durch Natronlauge wird er leicht verseift und aus der alkalischen Lösung durch Säure die Carbonsäure wieder gefällt.

Phenylmethylchlorpyrazol-Bz-carbonsäurechlorid.

Zur Darstellung des Säurechlorids wurde die Säure mit etwas mehr als der berechneten Menge Phosphorpentachlorid zusammengerieben, die breiig gewordene Masse etwas erwärmt und dann mit Benzol ausgewaschen. Aus dieser Lösung schieden sich lange Nadeln aus, die abgepresst und nochmals aus Benzol umkrystallisirt wurden.

0.1361 g Sbst.: 0.0767 g AgCl (durch Verseifen mit Natronlauge). — 0.2469 g Sbst.: 0.2744 g AgCl (durch Erhitzen mit HNO₃ und AgNO₃ auf 200°).

C₁₁H₃N₂OCl₂. Ber. Cl₁ 13.77, Cl₂ 27.55.

Gef. » 14.07, » 27.47.

Das Chlorid bildet, wie angegeben, weisse Nadeln und schmilzt bei 82°. Durch Wasser wird es leicht wieder in die Carbonsäure zurückverwandelt.

Anilid der Phenylmethylchlorpyrazol-Bz-carbonsäure.

Erhitzt man das Säurechlorid mit etwas mehr als der berechneten Menge Anilin, so erhält man eine klare Flüssigkeit, die beim Erkalten erstarrt. Die feste Masse wurde mit verdünnter Essigsäure ausgewaschen und der Rückstand aus Eisessig unter Zusatz von Wasser umkrystallisirt.

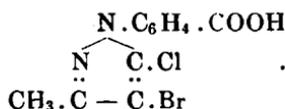
0.2162 g Sbst.: 21.0 ccm N (18°, 752 mm).

$C_{17}H_{14}ON_3Cl$. Ber. N 13.50. Gef. N 13.74.

Das Anilid bildet hübsche, seidenartige Nadeln, schmilzt bei 163° und ist löslich in Alkohol, Eisessig und Benzol.

1-Phenyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol-

Bz-carbonsäure,



Die Verbindung wird leicht und ohne dass sich ein Perbromid als Zwischenproduct bildet, erhalten, indem man eine Eisessiglösung der Säure mit Brom in geringem Ueberschuss versetzt, wobei sie sich reichlich in farblosen Nadeln ausscheidet.

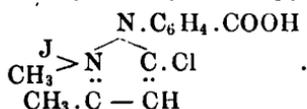
0.1201 g Sbst.: 0.1868 g CO_2 , 0.0292 g H_2O . — 0.2311 g Sbst.: 0.2409 g Chlor- + Brom-Silber. — Gewichtsverlust beim Erhitzen im Chlorstrom: 0.0322 g.

$C_{11}H_8N_2O_3BrCl$. Ber. C 42.57, H 2.58, Br 25.30, Cl 11.21.

Gef. » 42.41, » 2.70, » 25.11, » 11.06.

Die Säure bildet farblose Nadeln, die bei 246° unter Zersetzung schmelzen und in Alkohol und heissem Eisessig leicht löslich sind. Sie wird auch durch Oxydation des oben beschriebenen 1-*p*-Tolyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazols in Eisessiglösung mittelst wässriger Chromsäure erhalten.

Jodmethylat der Phenylmethylchlorpyrazolcarbonsäure,

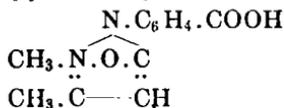


Die Carbonsäure des Phenylmethylchlorpyrazols löst sich noch leicht in concentrirter Salzsäure, verhält sich also gegen starke Mineralsäuren als Base; dementsprechend vermag sie sich noch mit Jodmethyl zu vereinigen, wenn sie mit einem Ueberschuss desselben 5 Stunden lang im Einschmelzrohr auf 130–140° erhitzt wird. Es ist zweckmässig, hierbei einige Cubikcentimeter Methylalkohol zuzusetzen. Das erhaltene, aus feinen Nadeln bestehende Reactionproduct wird mit Aether gewaschen und aus Alkohol unter Zusatz von Aether umkrystallisirt.

0.2176 g Sbst.: 0.1426 g AgJ.

$C_{12}H_{12}N_2O_2ClJ$. Ber. J 35.35. Gef. J 35.42.

Die Verbindung schmilzt bei 264° und ist in Alkohol leicht, in Wasser mässig leicht löslich.

Antipyrin-*Bz-p*-carbonsäure,

Ebenso wie man das Jodmethylat des Tolylmethylchlorpyrazols in Tolypyridin überführen kann, gelingt auch die Ueberführung dieses Jodmethylats der Carbonsäure in eine Antipyrin-*Bz*-carbonsäure. Man kann die Ueberführung sowohl mittelst alkoholischen Kalis als auch mittelst Silberoxyds ausführen, doch erhält man bei Anwendung des Letzteren die beste Ausbeute. Man verfährt in folgender Weise: Die wässrige Lösung des Jodmethylats wird mit einem Ueberschuss von Silberoxyd erhitzt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Uebergießt man nun den Rückstand mit kaltem Wasser, so geht das Chlormethylat der Phenylmethylchlorpyrazolcarbonsäure in Lösung, während (s. die erste Mittheilung) die Antipyrincarbonsäure als schwer lösliche Verbindung zurückbleibt:



Die Säure wurde dann durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Thierkohle ganz rein erhalten:

0.1002 g Sbst.: 0.2272 g CO₂, 0.0486 g H₂O. — 0.1371 g Sbst.: 0.3112 g CO₂, 0.0550 g H₂O. — 0.1100 g Sbst.: 11.4 ccm N (15°, 768 mm).

C₁₂H₁₂N₂O₃. Ber. C 62.07, H 5.17, N 12.07.
Gef. » 61.84, 62.15, » 5.39, 5.62, » 12.32.

Aus dem nebenbei erhaltenen Chlormethylat lässt sich durch Behandeln mit alkoholischem Kali noch mehr der Antipyrincarbonsäure gewinnen.

Die Säure bildet perlmutterglänzende Blättchen, die in heissem Wasser leicht, in kaltem schwer löslich sind und bei 246° schmelzen. In verdünnten Alkalien löst sich die Säure leicht. Mit Eisenchlorid giebt sie eine schwache Rothfärbung. Beim Erhitzen mit Natronkalk wurde ein beim Erkalten erstarrendes Destillat erhalten, das beim Lösen in Wasser mit Eisenchloridlösung starke Rothfärbung zeigte, also offenbar Antipyrin enthielt.

Rostock, 10. August 1900.