

Ergebnisse geliefert, welche keiner Formel entsprechen, aber jedenfalls auf ein Reactionsproduct von hohem Chlorgehalt hinweisen.

C 46.59, H 2.66, N 9.02, Cl 29.71.

Wir setzen unsere Untersuchungen über das Verhalten anderer Diphenylaminderivate beim Chloriren fort. Aber wir wollen diese Zeilen nicht schliessen, ohne den »Farbwerken Höchst« für die Gefälligkeit zu danken, mit der sie uns die für diese Studien nothwendigen Ausgangsproducte geliefert haben.

### 556. A. Michaelis und E. Hepner: Ueber Anilopyrin und Phenyl-methyl-anilino-pyrazol.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen am 1. October 1903.)

Durch Einwirkung von Antipyrinchlorid auf Anilin und auf kohlen-saures Ammonium bei hoher Temperatur erhielten Gunkel<sup>1)</sup> und der Eine von uns wohlcharakterisirte Körper, die als Anilo- und Imino-Pyrim bezeichnet wurden, da solche Verbindungen bei der Reaction entstehen konnten und die Analysen die angenommene Zusammensetzung bestätigten.

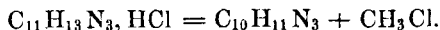
Es wurde nun von Hrn. Dr. Stolz dem Einen von uns mitgetheilt, dass er durch Erhitzen von wässrigem Ammoniak mit Antipyrinchlorid (s. d. folgende Mittheilung) ebenfalls eine Verbindung von der Zusammensetzung des Iminopyrim erhalten habe, die jedoch in ihren Eigenschaften von dem von Gunkel und dem Einen von uns erhaltenen Körper ganz verschieden sei, da sie stark alkalische Reaction besitze und an der Luft Kohlensäure anziehe. Es war danach nothwendig, die früher erhaltenen Verbindungen nochmals zu untersuchen.

Bezüglich des früher als Iminopyrim bezeichneten Körpers erkannte Hr. Dr. Stolz, dass dieser eine CH<sub>2</sub>-Gruppe weniger enthalte und mit dem von Walther<sup>2)</sup> beschriebenen 1-Phenyl-3-methyl-5-aminopyrazol (oder 1-Phenyl-3-methyl-5-imino-pyrazolon) identisch sei. Versuche im hiesigen chemischen Institut bestätigten diese Ansicht. Der aus Diacetonitril und Phenylhydrazin dargestellte Körper zeigte denselben Schmp. (116°) wie das vermeintliche Iminopyrim, und beide gingen durch salpétrigsaures Natrium in salzsaure Lösung in das von Knorr beschriebene Isonitrosoderivat des Phenylmethylpyrazolons über.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 34, 723 [1901].

<sup>2)</sup> Journ. für prakt. Chem. (2) 55, 143.

Danach war die Einwirkung des kohlensauren Ammoniums auf das Antipyrinchlorid bei 200–250° so verlaufen, dass zuerst Iminopyrin entstanden war, sich aber von diesem Chlormethyl abgespalten hatte:

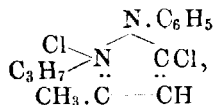


Die Ausbeute an dem 5-Amino-pyrazol ist eine zufriedenstellende. Hr. Brust erhielt bei Anwendung grosser Mengen Antipyrinchlorid und unter Benutzung eines Autoclaven in der Fabrik des Hrn. Dr. Witte hier erhebliche Mengen dieser Verbindung. Auch 5-Aminoderivate anderer Pyrazole lassen sich so erhalten.

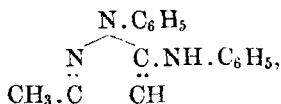
Schwieriger war es festzustellen, ob das Einwirkungsproduct von Anilin auf Antipyrinchlorid bei 200° Anilopyrin oder 1-Phenyl-3-methyl-5-anilino-pyrazol sei, da eine solche Verbindung in anderer Weise nicht herzustellen ist und die Analyse diese Frage nicht entscheiden konnte. Es zeigen nämlich beide Verbindungen eine nur wenig von einander abweichende procentische Zusammensetzung:

$C_{17}H_{17}N_3$ .	Ber.	C	77.57,	H	6.46,	N	15.97.
$C_{16}H_{15}N_3$ .	Ber.	»	77.11,	»	6.02,	»	16.87.
	Gef. <sup>1)</sup>	»	77.28,	»	6.24,	»	16.50.

Die früher gefundenen Zahlen lassen sich also mit den beiden Formeln vereinbaren. Dagegen war eine sichere Entscheidung möglich, wenn man Anilin auf ein höheres Antipyrinchlorid einwirken liess, als welches wir Propylantipyrinchlorid,



wählten. Wurden bei der Einwirkung die beiden Chloratome durch  $\text{N. C}_6\text{H}_5$  ersetzt, so musste ein Propylanilopyrin entstehen, ganz verschieden von dem Anilopyrin; wurde dagegen das in 5-Stellung gebundene Chloratom durch  $\text{NH. C}_6\text{H}_5$  ersetzt und vom 2-N-Atom Propylchlorid abgespalten, so musste dieselbe Verbindung entstehen wie bei der Einwirkung auf Antipyrinchlorid. Der Versuch ergab, dass Letzteres der Fall war: es entstand immer (bei 200°) derselbe bei 120° schmelzende Körper, der also als 1-Phenyl-3-methyl-5-anilino-pyrazol,

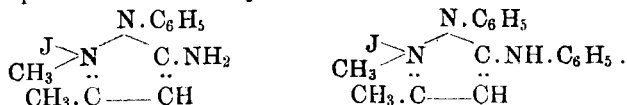


zu betrachten ist.

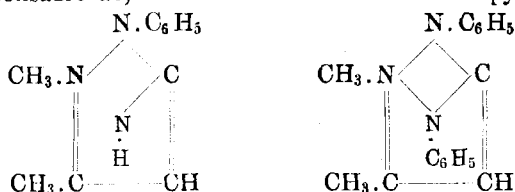
<sup>1)</sup> Siehe die Analyse diese Berichte 34, 724 [1901].

Darnach ist auch der von Silberstein<sup>1)</sup> durch Erhitzen von Antipyrin mit salzsaurem Anilin und Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentoxyd erhaltene Körper diese Verbindung.

Es ist aber leicht gelungen, die beiden genannten Körper, das Phenyl-methyl-amino-pyrazol und Phenyl-methyl-anilino-pyrazol in die entsprechenden Iminopyrine oder 2.5-Iminopyrazole überzuführen. Durch Einwirkung von Jodmethyl auf die 5-Aminopyrazole erhält man die entsprechenden Jodmethylate:

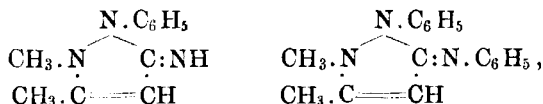


Werden diese mit Natronlauge<sup>2)</sup> behandelt, so spaltet sich glatt Jodwasserstoffsäure ab, und es entstehen die 2.5-Iminopyrazole:



Ebenso wie man Pyrazolone durch Jodmethyl in Antipyrine überführen kann, ebenso glatt lassen sich die 5-Aminopyrazole in die den Antipyrinen entsprechenden Iminopyrazole verwandeln.

Das Iminopyrin lässt sich der alkalischen Lösung durch Ausschütteln mit Benzol entziehen; das Anilopyrin fällt direct als Oel aus, das man mit Aether aufnimmt. Es erstarrt nach dem Verdunsten des Aethers sehr allmählich zu einer gelblich-weissen, festen Masse, die ebenso wie das Iminopyrin eine stark alkalische Reaction zeigt. Diese Thatsache scheint uns für die Beurtheilung der Constitution dieser Verbindungen von grosser Wichtigkeit zu sein. Nimmt man für dieselbe eine der Knorr'schen Antipyrinformel entsprechende Constitution an:

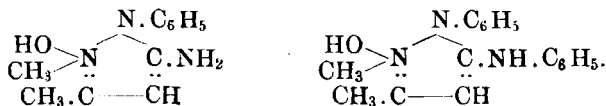


so ist eine alkalische Reaction derselben, namentlich des Anilopyrins und der Säurederivate des Iminopyrins, nicht zu verstehen, besonders

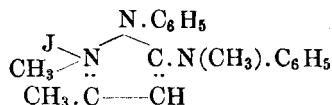
<sup>1)</sup> D. R.-P. No. 113384.

<sup>2)</sup> Kohlensaures Alkali hat diese Wirkung nicht. Es erklärt sich daraus die frühere Angabe, dass das Jodmethylat des Anilidopyrazols, mit alkoholischem Kali behandelt, nach dem Einleiten von Kohlensäure im Filtrat unverändert enthalten sei.

wenn man bedenkt, dass auch das 5-Aminopyrazol (oder 5-Iminopyrazolon) nicht auf Lakmus reagirt. Bei Annahme der 2.5-Pyrazolformel ergibt sich aber für die alkalische Reaction sehr leicht eine Erklärung, indem dann die Verbindungen Anhydride von Ammoniumhydroxyden, die immer starke Basen sind, darstellen:

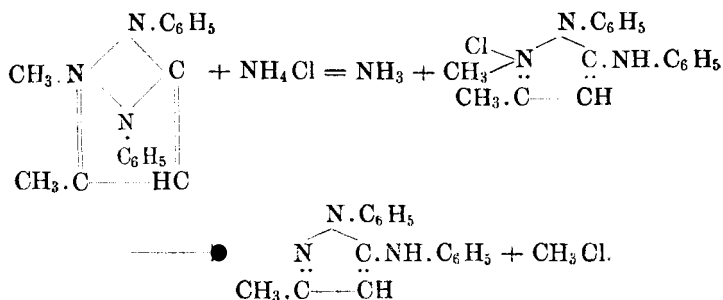


Für unsere Formel spricht auch das Verhalten des Anilopyrins gegen Jodalkyle. Diese verbinden sich mit demselben sehr leicht, das Jodmethyl schon in der Kälte so energisch, dass bei Anwendung grösserer Mengen explosionsartige Erscheinungen auftreten. Es erklärt sich dies leicht dadurch, dass zwischen den beiden Stickstoffatomen in 2.5-Stellung eine starke Spannung vorhanden ist, die bei Aufnahme des Jodalkyls gelöst wird, indem die offene Verbindung



entsteht. Die Leichtigkeit der Aufnahme der Jodalkyle vergrössert sich also von Antipyrin über das Thiopyrin zu dem Anilopyrin. Beim Erhitzen des Jodmethylates spaltet sich Jodmethyl ab, indem das Pseudoanilopyrin oder Phenyl-methylanilino-methyl-pyrazol entsteht.

Erhitzt man das salzsaure Anilopyrin oder einfacher das Anilopyrin mit Salmiak, so entsteht glatt, im letzten Fall unter Entweichen von Ammoniak, das 5-Anilinopyrazol:



Man kann also leicht das Anilinopyrazol in Anilopyrin und das Anilopyrin in Anilinopyrazol überführen. Danach erschien es sehr wahrscheinlich, dass die Bildung des 5-Anilinopyrazols bei der Einwirkung von Anilin auf Antipyrinchlorid bei 200° durch Zersetzung des bei niedriger Temperatur gebildeten Anilopyrins bedingt sei. Der Versuch ergab in der That, dass dies der Fall ist.

## Darstellung des Anilopyrins.

1 Mol.-Gew. Antipyrinchlorid wird mit 2 Mol.-Gew. Anilin 2 Stunden im Oelbade auf 125° erhitzt, das Reactionsproduct in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Natronlauge im Ueberschuss versetzt. Durch Destillation im Wasserdampfstrom wird dann das freie Anilin entfernt und das hinterbleibende Oel mit Aether ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Letzteren hinterbleibt das Anilopyrin als dickes Oel, das beim Abkühlen und namentlich beim Reiben allmählich zu einer harten gelblich-weissen Masse erstarrt. Auch aus allen Lösungsmitteln scheidet es sich immer zuerst als Oel aus. Wenn erforderlich, lässt es sich reinigen, indem man es in das unten beschriebene jodwasserstoffsäure Salz überführt, dieses umkrystallisirt und dann durch Alkali das Antipyrin wieder abscheidet.

0.1560 g Sbst.: 0.4421 g CO<sub>2</sub>, 0.0958 g H<sub>2</sub>O. — 0.1278 g Sbst.: 17.6 ccm N (22°, 769 mm).

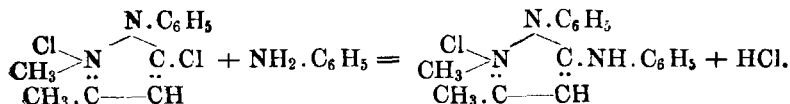
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 77.56, H 6.44, N 15.97.

Gef. » 77.29, » 6.86, » 15.79.

Das Anilopyrin schmilzt bei 58–59°, ist bei Atmosphärendruck nicht, wohl aber im stark luftverdünnten Raum unzersetzt flüchtig und löst sich schwer auch in heissem Wasser, leicht in Aether, Alkohol, Benzol, Ligroin, Chloroform und in den meisten verdünnten Säuren. Es ist, wie schon oben gesagt, eine starke Base, reducirt beim Kochen Silberlösung sowie, wenn auch langsam, Fehling's Lösung und bildet leicht eine Reihe schön krystallisirender Salze.

Das Anilopyrin ist nach Untersuchungen von Hrn. Professor Kobert, für deren Ausführung wir auch hier unseren besten Dank ausdrücken, für Kalt- und Warmblüter erheblich giftig und tödtet unter Erregung des Centralnervensystems mit folgender Lähmung bei Fröschen und unter primärer Lähmung bei Warmblütern. Blutgift ist es nicht, oder wenigstens kaum.

Die Bildung des Anilopyrins erfolgt augenscheinlich in der Weise, dass das in 5-Stellung gebundene Chloratom des Antipyrinchlorides durch den Anilinrest NH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ersetzt wird, sodass das salzsaure Anilopyrin entsteht, aus dem dann durch Alkali die freie Base abgetrennt wird:



Diese Beweglichkeit des 5-Chloratoms des Antipyrinchlorids ist sehr bemerkenswerth, da das Chloratom in dem 1-Phenyl-3-methyl-5-chloropyrazol sehr fest gebunden ist.

Salzsaures Salz. Dasselbe wird durch Eindampfen einer Lösung des Anilopyrins in verdünnter Salzsäure erhalten und bildet eine weisse, krystallinische Masse, die leicht an der Luft zerfliesst. Beim Erhitzen spaltet dieselbe Chlormethyl ab, indem 5-Anilino-pyrazol entsteht. Versetzt man die Lösung mit Platinchlorid, so entsteht ein gelber Niederschlag des Platindoppelsalzes,  $(C_{17}H_{17}N_3, HCl)_2PtCl_4$ , das aus salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisirt wird.

0.2736 g Sbst.: 0.0572 g Pt.

$C_{34}H_{36}N_6PtCl_6$ . Ber. Pt 20.83. Gef. Pt 20.91.

Das Doppelsalz bildet derbe, rothgelbe Krystalle und schmilzt bei  $203^\circ$ . Es ist identisch mit dem Platindoppelsalz des Chlormethylates des 1-Phenyl-3-methyl-5-anilino-pyrazols, wie besondere Versuche erwiesen.

Das Golddoppelsalz,  $C_{17}H_{17}N_3 \cdot HCl, AuCl_3$ , scheidet sich zuerst harzig aus, wird aber beim Umkrystallisiren aus salzsäurehaltigem Alkohol in rotgelben, feinen Nadelchen erhalten, die bei  $125^\circ$  schmelzen.

0.1516 g Sbst.: 0.0491 g Au.

$C_{17}H_{18}N_3AuCl_4$ . Ber. Au 32.67. Gef. Au 32.39.

Jodwasserstoffsäures Salz,  $\begin{array}{c} N \cdot C_6H_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 > N & C \cdot NH \cdot C_6H_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ CH_3 \cdot C & - CH \end{array}$ . Die-

ses durch grosses Krystallisationsvermögen ausgezeichnete Salz erhält man leicht durch Zusatz von concentrirter Jodkaliumlösung zu der salzsauren Lösung des Anilopyrins. Es scheidet sich sofort, meistens als krystallinischer Niederschlag, seltener als Oel aus, das beim Berühren mit einem Glasstab erstarrt. Aus heissem Wasser lässt es sich leicht umkrystallisiren.

0.2554 g Sbst.: 0.1516 g AgJ.

$C_{17}H_{18}N_3J$ . Ber. J 32.43. Gef. J 32.07<sup>1)</sup>.

Das jodwasserstoffsäure Salz bildet dicke, weisse, glänzende Krystalle, schmilzt bei  $174^\circ$  und ist in kaltem Wasser sehr schwer, in heissem viel leichter löslich, leicht löslich in Alkohol. Es ist identisch mit dem Jodmethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-anilino-pyrazols.

Pikrat,  $C_{17}H_{17}N_3 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$ . Beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Base mit einer ebensolchen kalt bereiteten Pikrinsäurelösung schiessen sofort gelbe Krystalle dieses Salzes an, die aus Alkohol umkrystallisirt wurden. Schmp.  $170^\circ$ .

0.1066 g Sbst.: 16 ccm N ( $20^\circ$ , 761 mm).

$C_{23}H_{20}N_6O_6$ . Ber. N 17.08. Gef. N 17.20.

<sup>1)</sup> Das Salz lieferte trotz wiederholten Umkrystallisirens immer etwas zu wenig Jod.

Chromat,  $(C_{17}H_{17}N_3)_2H_2Cr_2O_7$ . Fällt aus einer essigsäuren Lösung des Anilopyrins durch Kaliumbichromat als schmutziggelber Niederschlag aus und wird wiederholt aus Alkohol unter Zusatz von Aether umkrystallisirt.

0.1102 g Sbst.: 0.0223 g  $Cr_2O_3$ .

$C_{34}H_{36}N_6Cr_2O_7$ . Ber. Cr 13.98. Gef. Cr 13.85.

Das Salz bildet glänzende Blättchen und schmilzt bei  $185^{\circ}$  unter Zersetzung.

#### Jodalkylate des Anilopyrins.

Mit den Jodalkylen verbindet sich das Anilopyrin in derselben Weise wie das Thiopyrin, nur noch leichter. Das Jodatome tritt immer an den Stickstoff, das Alkyl an den Anilinrest.

Das Jodmethylat, 
$$\begin{array}{c} \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{C} \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \cdot \text{C} \text{---} \text{CH} \end{array}$$
 bildet sich

unter heftiger Reaction beim Zusammenbringen der Componenten und wird aus Alkohol oder Wasser umkrystallisirt.

0.1832 g Sbst.: 0.1048 g Ag J.

$C_{18}H_{20}N_3J$ . Ber. J 31.36. Gef. J 30.91<sup>1)</sup>.

Das Salz stellt rhombische, messbare Platten dar und schmilzt bei  $194^{\circ}$ .

Jodäthylat,  $C_{17}H_{17}N_3, C_2H_5J$ . Wird am besten durch Erwärmen der alkoholischen Lösung des Anilopyrins mit Jodäthyl auf dem Wasserbade erhalten und bildet messbare, weisse Krystalle vom Schmp.  $184\text{--}185^{\circ}$ .

0.2120 g Sbst.: 0.1174 g Ag J.

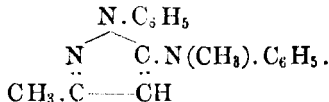
$C_{19}H_{22}N_3J$ . Ber. J 30.31. Gef. J 29.93.

Jodpropylat,  $C_{17}H_{17}N_3, C_3H_7J$ . Grosse, schön ausgebildete Krystalle. Schmp.  $134^{\circ}$ .

0.1618 g Sbst.: 0.0870 g Ag J.

Ber. J 29.33. Gef. J 29.06.

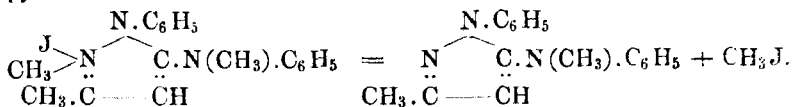
Pseudo-Anilopyrin (1-Phenyl-3-methyl-5-methylanilino-pyrazol),



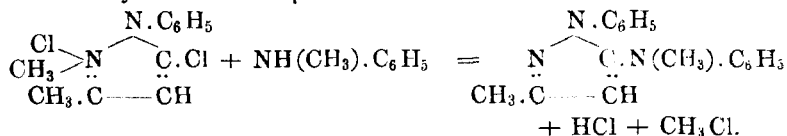
Ebenso, wie man durch Erhitzen des Thiopyrinjodmethylats unter Abspaltung von Jodmethyl das Pseudothiopyrin oder 1-Phenyl-3-methyl-

<sup>1)</sup> Wenn das Salz nicht häufig umkrystallisirt ist, wird der Jodgehalt leicht zu niedrig gefunden.

5-thiomethyl-pyrazol erhält, bildet sich aus dem Jodmethylat des Anilopyrins ein Pseudoanilopyrin oder 1-Phenyl-3 methyl 5-methylanilino-pyrazol:



Zur Ausführung wurde das Jodmethylat zuerst unter Atmosphären-druck erhitzt und dabei das Jodmethyl aufgefangen und dann die De-stillation unter 20 mm Druck fortgesetzt. Hierbei destillierte zwischen 220° und 228° ein klares, gelbes Oel über, das bald krystallinisch erstarrte. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol werden feine, wasser-helle Nadeln erhalten, die bei 88,5° schmelzen und obige Zusammen-setzung besitzen. Dieselbe Verbindung erhält man leicht durch Er-hitzen von Methylanilin mit Antipyrinchlorid auf 200°, wobei sich Chlormethyl deutlich abspaltet:



Die Isolirung der Verbindung erfolgt wie beim Anilopyrin an-gegeben.

0.1693 g Sbst.: 0.4820 g CO<sub>2</sub>, 0.1055 g H<sub>2</sub>O. — 0.1030 g Sbst.: 14.8 ccm N (22°, 759 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 77.56, H 6.46, N 15.97.

Gef. » 77.65, » 6.97, » 16.25.

Das Pseudoanilopyrin reagirt neutral und ist schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und in Säuren.

Das Platindoppelsalz, (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>, krystallisirt aus der alkoholischen Lösung der Verbindung auf Zusatz von etwas concentrirter Salzsäure und Platinchlorid in gelben, feinen Nadeln, die bei 208—212° unter Zersetzung schmelzen.

Ber. Pt 20.83. Gef. Pt 20.91.

Das Jodmethylat entsteht erst beim Erhitzen des Pseudoanilo-pyrins mit Jodmethyl im Einschmelzrohr auf 110—115° und bildet gut ausgebildete Krystalle, die bei 194° schmelzen. Sie erwiesen sich in jeder Beziehung als identisch mit dem Jodmethylat des Anilopyrins.

Die Untersuchung der höheren Homologen des Anilopyrins be-halten wir uns vor<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Auch die Einwirkung von primären und secundären aliphatischen Aminen, sowie von Benzylamin auf Antipyrinchlorid ist im hiesigen che-mischen Institut untersucht worden. Die Resultate werden später mitgetheilt werden.



Somit ist das Antipyrinchlorid der Ausgangspunkt einer ganzen Reihe von Körpern geworden, die alle dadurch entstehen, dass das in 5-Stellung gebundene Chloratom durch Radicale, wie OH, SH, SeH, NH<sub>2</sub>, NH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, ersetzt wird. Durch Abspaltung von Salzsäure entstehen aus diesen Verbindungen die Pyrine, sodass, während es früher nur einen solchen Körper, das Antipyrin, gab, jetzt zahlreiche analoge Körper bekannt sind.

Rostock, September 1903.

557. Friedrich Stolz: Ueber 1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-iminopyrin.

(Eingegangen am 1. October 1903.)

Als 1-Phenyl-2.3-dimethyl-2.5-iminopyrin haben Michaelis und Gunkel<sup>1)</sup> eine Verbindung vom Schmp. 116° beschrieben, die sie durch Einwirkung von Ammoniak, speciell von Ammoniumcarbonat, auf das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlor-pyrazols [= Antipyrinchlorid<sup>2)</sup>] erhalten haben. Ich hatte gelegentlich ebenfalls beobachtet, dass bei der Umsetzung von Antipyrinchlorid mit Ammoniak eine Verbindung von der Zusammensetzung des Phenyl dimethyliminopyrins entsteht; die erhaltene Verbindung hatte indess ganz andere Eigenschaften als die von Michaelis und Gunkel angegebenen. Hr. Prof. Michaelis hatte die Güte, mir ein Präparat der beschriebenen Verbindung zu übersenden, und ich konnte dieses mit dem von Walther<sup>3)</sup> beschriebenen 1-Phenyl-3-methyl-5-amino-pyrazol identificiren, von dem ich eine Probe Hrn. Geheimrath Claisen verdanke.

Michaelis und Gunkel geben l. c. an: Wässriges oder alkoholisches Ammoniak wirken auch bei sehr hohen Temperaturen nur wenig auf das genannte Chlorid ein. Nach meinen Beobachtungen wird Antipyrinchlorid schon bei 100° durch wässriges Ammoniak vollständig umgesetzt. Wie ein besonderer Versuch zeigte, findet die Umsetzung langsam schon bei gewöhnlicher Temperatur statt. Bei 33 tägigem Stehen einer Lösung von Antipyrinchlorid in concentrirtem wässrigem Ammoniak geht die Umsetzung zum grossen Theil vor sich. Als Reactionsproduct habe ich aber nicht den von M. und G. beschriebenen Körper vom Schmp. 116° aufgefunden; vielmehr erhielt ich, ausser etwas Antipyrin, eine starke Base, die sich der mit Natronlauge versetzten Lösung mit Aether oder Benzol entziehen und dann

<sup>1)</sup> Diese Berichte 34, 726 [1901]. Erich Gunkel, Diss., Rostock 1902.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 31, 3193 [1898]; diese Berichte 32, 2404 [1899].

<sup>3)</sup> Journ. für prakt. Chem. 55, 143 [1897].