

logischen Wirkung führt; so ist z. B. Neurin zirka zwanzigmal giftiger als Cholin, *p*-Conicein ein um vieles stärkeres Toxicum als Coniin usw. So erübrigte also nur noch die durch die lange Seitenkette noch vergrößerte Entfernung — Paraständigkeit von Carboxyl und Hydroxyl als strukturelle Trägerin der Wirkungslosigkeit unserer Paracumarsäure-Derivate. Daß dieser Umstand von Belang ist, geht schon aus dem Vergleich mit den weiter oben erwähnten benzoylierten Amino-salicylsäureestern hervor, welche ihrer Wirkung nach synthetische Cocaine von stark reizender Wirkung sind. Im allgemeinen scheint — den bisherigen praktischen Erfahrungen nach zu urteilen — die *ortho*-Stellung in diesem Spezialfalle physiologisch günstiger als die *para*-Gruppierung zu wirken. Doch sind noch zahlreiche synthetische und praktische Versuche nötig, um die Sachlage endgültig zu klären, und berechtigen die aus unseren — nach dem Cocainschema synthetisierten — Paracumar- und Vanillinsäure-Derivaten gezogenen Analogieschlüsse noch keineswegs zu einem endgültigen Urteil.

**98. Fritz von Konek und Richard Mitterhauser:  
Über Synthese einiger neuer Naphthyl-pyrazolone<sup>1)</sup>.**

[Aus dem III. Chemischen Institut der Universität Budapest.]

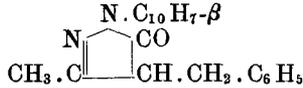
(Eingegangen am 22. Februar 1918.)

Während die Zahl der Aryl-pyrazolone und -pyrazole, seit ihrer ersten, im Jahre 1883<sup>2)</sup> bewerkstelligten Synthese, eine sehr große ist und dieses Gebiet mit zu den intensivst bearbeiteten Abschnitten der Heterocycla gehört, sind Pyrazole mit kondensierten Arylresten, Naphthyl-, Anthracyl- und Phenanthryl-Kombinationen verhältnismäßig nur noch recht wenig bekannt. Außer Knorr, dem Vater der Pyrazolchemie, der die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthyl-3-methyl-5-pyrazolone darstellte, finden sich in der einschlägigen Literatur nur ganz vereinzelte Nachfolger auf diesem Spezialgebiete.

Im Folgenden beschreiben wir kurz einige von uns synthetisch gewonnene neue Naphthyl-pyrazolone.

<sup>1)</sup> Vorgelegt der Akad. der Wissensch. Budapest. — Vergl. auch Ch. Z. 1914, 1195 und die gleichnamige Inaug.-Dissertat. von R. Mitterhauser, Budapest. 1914.

<sup>2)</sup> L. Knorr, B. 16, 2597 [1883].

1- $\beta$ -Naphthyl-3-methyl-4-benzyl-5-pyrazolon,

22 g Benzyl-acetessigester (Kahlbaum) werden mit 16 g  $\beta$ -Naphthyl-hydrazin — nach E. Fischer und V. Meyer durch Diazotieren des entsprechenden Amins und Reduktion des Diazoniums mit  $\text{SnCl}_2$  selbst dargestellt — im Bechergläschen innig vermengt. Die Temperatursteigerung der einsetzenden Hydrazonbildung ist lange nicht so bedeutend wie in der Phenylreihe und beträgt beiläufig  $35^\circ$ . Nach  $\frac{1}{4}$ -stündigem Rühren ist die Hydrazonbildung beendet. Zur Ringbildung setzt man das Becherglas in ein Paraffinbad und erwärmt anfangs auf  $90^\circ$ , wobei lebhaftes Schäumen eintritt; erst wenn dieses vorüber, steigert man die Temperatur auf  $130\text{--}135^\circ$ . Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde hat die Blasenbildung aufgehört und ist das Schmelzprodukt vollkommen homogen. Man gießt in 100 ccm warmen Äther, wobei sich ein schmutzig-grauer, pulveriger Niederschlag abscheidet. Dieses noch unreine Pyrazolon löst man in überschüssiger, verdünnter Natronlauge, filtriert und übersättigt mit 10-prozentiger Salpetersäure, wobei sich das Produkt als käsiger, schwach rosa getönter Niederschlag abscheidet. Zum Umkrystallisieren eignet sich siedender Äthylalkohol; beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels kommt das Pyrazolon in feinen, zu Rosetten gruppierten, schwach rosafarbenen Nadeln heraus, die bei  $153^\circ$  schmelzen, in Wasser und Äther unlöslich, in Alkohol und Benzol aber gut löslich sind.

0.2289 g Sbst.: 0.6720 g  $\text{CO}_2$ , 0.1215 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1021 g Sbst.: 7.9 ccm feuchten N ( $18^\circ$ , 764 mm).

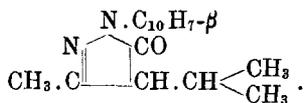
$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ . Ber. C 80.25, H 5.73, N 8.92.  
Gef. » 80.05, » 5.93, » 9.02.

Das Pyrazolon ist in Säuren unlöslich; konzentrierte Schwefelsäure löst zwar etwas, aber unter chemischer Veränderung. Salze waren aus diesem Grunde nicht darstellbar. Der im Vergleich zu der entsprechenden Phenylverbindung noch ganz wesentlich abgeschwächte basische Charakter rührt wahrscheinlich von dem Eintritt des indifferenten, aber schweren Naphthalinrestes her, welcher sich bei all diesen Verbindungen recht sehr in den Vordergrund schiebt. Dementsprechend gibt es auch mit Pikrinsäure in weingeistiger Lösung ein schön krystallisiertes Doppelsalz. Zu seiner Abscheidung ist es ratsam, in ganz verdünnten Lösungen zu arbeiten, da man sonst keine analysereinen Produkte erhält. Satt kanariengelbe, verfilzte Nadeln.

0.1018 g Sbst.: 11.5 ccm feuchten N (22°, 769 mm).

$C_{21}H_{18}ON_2$ ,  $C_6H_2(NO_2)_3.OH$ . Ber. N 12.89. Gef. N 13.03.

1- $\beta$ -Naphthyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,



Darstellung wie die vorhergehende Verbindung. 33 g Isopropylacetessigester (Kahlbaum) und 30 g  $\beta$ -Naphthylhydrazin werden zu gleichmäßigem Brei verrührt und im Paraffinbade  $\frac{1}{2}$  Stunde lang auf 135—140° erhitzt. Nach Beendigung des Schäumens wird die Schmelze durch Macerieren mit Äther gereinigt und das Rohpyrazolon in Natronlauge aufgenommen, wiedergefällt und schließlich aus Methyl- oder Äthylalkohol umkrystallisiert. Kleine, gelbliche Nadeln, die sich gut in Alkohol und Benzol lösen, in Äther und Wasser jedoch unlöslich sind. Schmp. 160°.

0.2010 g Sbst.: 0.5652 g  $CO_2$ , 0.1251 g  $H_2O$ . — 0.0959 g Sbst.: 8.9 ccm feuchten N (20°, 754 mm).

$C_{17}H_{18}ON_2$ . Ber. C 76.70, H 6.77, N 10.53.

Gef. » 76.51, » 6.69, » 10.83.

Die Lösung des Pyrazolons in Natronlauge gibt, nach genauem Neutralisieren der überschüssigen Lauge durch Salpetersäure, mit Kupfer-, Kobalt- und Silbersalzen — ähnlich wie die Benzylverbindung — gefärbte käsige Niederschläge der entsprechenden Metallsalze, in welchen aller Wahrscheinlichkeit nach basische Salze variabler Zusammensetzung vorliegen. In alkoholischer Lösung entsteht mit Pikrinsäure ein Monopikrat in gelben, verfilzten Nadeln.

0.0858 g Sbst.: 10.3 ccm feuchten N (23°, 770 mm).

$C_{17}H_{18}ON_2$ ,  $C_6H_5O_7N_3$ . Ber. N 14.04. Gef. N 13.85.

1- $\alpha$ -Naphthyl-3-methyl-4-benzyl-5-pyrazolon.

Die größere Empfindlichkeit, die schwierigere Reindarstellbarkeit der  $\alpha$ -Naphthyl-derivate gegenüber denjenigen der  $\beta$ -Reihe, wiederholt sich auch bei den Naphthylpyrazolonen. So gelingt die Darstellung obiger Verbindung nur weit schwieriger als die der entsprechenden  $\beta$ -Verbindung und überhaupt nicht, wenn man nicht von den allerreinsten Ausgangsmaterialien ausgeht und im übrigen auch, nicht mit der größten Vorsicht zu Werke geht. Das  $\alpha$ -Naphthylhydrazin muß absolut rein sein, sonst erhält man statt krystallisierter Kondensationsprodukte nur unerquickliche Schmierer. Das Erhitzen darf nicht über seine Zeit ausgedehnt werden, was man am besten durch zeit-

weises Probeziehen und Prüfen der Probe mit Äther kontrolliert; läßt dieser bereits genügend feste Substanz ungelöst, so unterbricht man das Erhitzen. Man kann jedoch bei etwas höherer Temperatur, nämlich bei 155—160°, kondensieren. Hält man diese Bedingungen inne, so kann man aus 28 g krystallisiertem, reinsten  $\alpha$ -Hydrazin und 38 g frisch destilliertem Benzyl-acetessigester leicht bis zu 50 g rohes Kondensationsprodukt erhalten. Dieses wird wiederum durch sein Natriumsalz hindurch gereinigt; doch empfiehlt es sich, die natralkalische Lösung zuvor mit Tierkohle zu behandeln und erst nach dieser Reinigung mit Säure zu fällen. Trotz aller Vorsichtsmaßregeln gelingt es nicht, die  $\alpha$ -Pyrazolone aus ihren alkalischen Lösungen in gleichem Reinheitsgrade wie die  $\beta$ -Verbindungen zu erhalten, was wohl darin begründet sein dürfte, daß der  $\alpha$ -Naphthylrest seine Leichtoxidabilität auch auf das Pyrazolon überträgt.

Die aus ihrer natralkalischen Lösung abgeschiedene Verbindung krystallisierten wir aus Alkohol um und erhielten sie so in schwachgelblichen Krystallosetten, welche bei 168° schmelzen. Die Löslichkeitsverhältnisse sind dieselben wie bei der korrespondierenden  $\beta$ -Verbindung.

0.0617 g Sbst.: 0.1811 g CO<sub>2</sub>, 0.0330 g H<sub>2</sub>O. — 0.0984 g Sbst.: 7.9 ccm feuchten N (21°, 752 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 80.25, H 5.73, N 8.92.

Gef. » 80.05, » 5.94, » 9.10.

Die weingelbige Lösung des Pyrazolons liefert mit alkoholischer Pikrinsäure bei langsamem Verdunsten ein aus schönen Nadeln bestehendes kanariengelbes Pikrat, welches mit Ausnahme von Äther in allen organischen Lösungsmitteln gut löslich ist.

0.0839 g Sbst.: 9.5 ccm feuchten N (22°, 768 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 12.89. Gef. N 13.06.

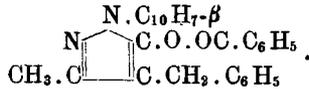
Auch dieses Pyrazolon bildet Metallsalze, gleich den Vorangehenden.

#### 1- $\alpha$ -Naphthyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon.

Diese Strukturformel können wir der Verbindung nur aus Analogieschlußfolgerung erteilen, da sie von hartnäckig anhaftenden Verunreinigungen nicht befreit und daher auch nicht analysiert werden konnte. Wir gedenken ihrer trotzdem mit einigen Worten, da gerade sie die auch für die  $\alpha$ -Naphthyl-pyrazolone charakteristische Oxidabilität in höchstem Grade zeigt. Trotz allerreinsten Ausgangsmaterialien blieben die Ätherproben negativ, d. h. das gesamte Schmelzgut löste sich restlos auf, und beim Verdunsten blieben nur schmierige Harze zurück, die aus Natronlauge bräunliche Fällungen gaben, aus denen sich nichts Krystallisiertes herausarbeiten

ließ. Selbst Pikrinsäure fällt kein reines Doppelsalz, da es bereits bei längerem Stehen, schon in der alkoholischen Mutterlauge vollständig verharzt. Wobingegen das Pikrat der entsprechenden  $\beta$ -Verbindung unter gleichen Bedingungen schöne, gelbe, licht- und luftbeständige, unveränderliche Krystalle darstellt.

Benzoylderivate. — 1- $\beta$ -Naphthyl-3-methyl-4-benzyl-5-[benzoyl-oxy]-pyrazol,



Bekanntlich lassen sich die 5- und 3-Phenyl-pyrazolone in natralkalischer Lösung mit Benzoylchlorid in *O*-Benzoate überführen, wobei das Pyrazolon in seiner Enolform, also als Oxy-pyrazol, reagiert. Die Naphthyl-pyrazolone zeigen ein analoges Verhalten. Obigen Benzoeester stellten wir in der Weise dar, daß wir 3 g des entsprechenden Pyrazolons mit 1.5 g Natronlauge in 100 g Wasser lösten, erwärmten und zu der heißen Lösung 4 g Benzoylchlorid hinzufügten. Nach kurzem Schütteln wird das anfänglich ölig abgeschiedene Produkt fest, läßt sich abfiltrieren und aus Alkohol umkrystallisieren. Kleine, gelbe Nadeln, die sich in Alkohol, Äther und Benzol leicht lösen und bei 138° schmelzen.

0.1880 g Sbst.: 11.3 ccm feuchten N (21°, 751 mm).

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2$ . Ber. N 6.69. Gef. N 6.89.

Benzoylderivate der  $\alpha$ -Naphthyl-pyrazolone konnten in krystallisierter und analysenreiner Form nicht erhalten werden.

Einwirkung von salpetriger Säure auf das 1- $\alpha$ -Naphthyl-3-methyl-4-benzyl-5-pyrazolon. Entstehung einer Bisverbindung.

Läßt man naszierende salpetrige Säure auf 4-substituierte Pyrazolone einwirken, so findet unter Aboxydation des in Stellung 4 noch vorhandenen Wasserstoffes aus zwei Molekülen deren Verkettung zum entsprechenden Dipyrazolon statt. Die Naphthyl-pyrazolone verhalten sich ähnlich. Wir lösten 2 g obigen Pyrazolons in 50 ccm Alkohol, suspendierten in der Lösung 3 g feinpulveriges  $\text{NaNO}_2$  und fügten tropfenweise konzentrierte Salzsäure hinzu. Vom Nitrit muß Überschuß vorhanden sein, da Verluste an gasförmiger  $\text{HNO}_2$  unvermeidlich sind. Bald beginnt die Abscheidung eines festen, bräunlich gefärbten Körpers, welcher filtrierbar und aus Alkohol krystallisierbar ist. Schmp. 215°. Unlöslich in Äther, schwerlöslich in Alkohol,

Benzol. Wie die Analyse besagt, liegt in ihm das zu erwartende, durch oxydative Kondensation entstandene, entsprechende Dipyrazolon vor.

0.1710 g Sbst.: 12.40 ccm feuchten N (22°, 762 mm).

$C_{42}H_{34}O_2N_4$ . Ber. N 8.35. Gef. N 8.20.

1- $\beta$ -Naphthyl-3-methyl-5-pyrazolidon,

Die entsprechende Verbindung der aromatischen Reihe, das 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolidon stellten zuerst Knorr und Duden <sup>1)</sup> durch kurzes Erhitzen von Phenylhydrazin mit Crotonsäure dar. Wir versuchten diese Kondensation mit  $\beta$ -Naphthylhydrazin und erhitzen zu diesem Zwecke 25 g reinstes Hydrazin mit 14 g fester Crotonsäure vorsichtig bis auf 135°. Die Reaktion vollzieht sich unter starkem Schäumen. Das Schmelzgut löst man in Weingeist, kocht mit Tierkohle und filtriert. Das Pyrazolidon scheidet sich in kleinen, bräunlichen Krystallen ab, die man durch öfteres Umlösen reinigt, bis der Schmelzpunkt von 107° erreicht ist.

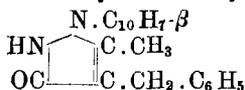
0.1710 g Sbst.: 0.4651 g CO<sub>2</sub>, 0.0982 g H<sub>2</sub>O. — 0.2304 g Sbst.: 25.3 ccm feuchten N (21°, 743 mm).

$C_{14}H_{14}ON_2$ . Ber. C 74.34, H 6.19, N 12.39.

Gef. » 74.20, » 6.42, » 12.57.

Die Verbindung ist löslich in Alkohol, Äther, Benzol, unlöslich in Wasser und Laugen. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure löst sie sich, wenn auch schwierig, doch vollständig, und kann aus der Lösung durch Lauge oder Ammoniak wieder gefällt werden. Die Oxydation mit Eisenchlorid in alkoholischer Lösung zum entsprechenden Pyrazolon gelingt nur teilweise und lange nicht so glatt wie beim entsprechenden Phenylderivat

1- $\beta$ -Naphthyl-4-benzyl-5-methyl-3-pyrazolon,



Das zur Darstellung dieses Pyrazolons erforderliche  $\beta$ -Acetylnaphthylhydrazin stellten wir uns nach dem Verfahren von Just <sup>2)</sup> aus  $\beta$ -Naphthylhydrazin und Acetamid dar; dieses scheint geeigneter zu sein als das von Hauff <sup>3)</sup>, welches in dem Kochen des Hydrazins mit Eisessig besteht. 10 g dieses Acet- $\beta$ -naphthylhydra-

<sup>1)</sup> Knorr und Duden, B. 25, 762 [1892].

<sup>2)</sup> Just, B. 19, 1202 [1886].

<sup>3)</sup> Hauff, A. 253, 25.

zins vermischten wir mit 11 g Benzyl-acetessigester und fügten nach dem Verfahren von Michaelis und Mayer<sup>1)</sup> 7 g Phosphortrichlorid in drei Portionen hinzu. Die Masse erwärmt sich, wird dünnflüssig und Ströme von Salzsäuregas entweichen; man beendet die Reaktion auf dem Wasserbade und erwärmt so lange, bis keine Salzsäure mehr entweicht. Das dunkelbraun gefärbte Schmelzgut zerfällt beim Digerieren mit Ammoniak zu einem gelben, pulverigen Körper. Dieses rohe Pyrazolon läßt sich gleichfalls nur nach dem weiter oben beschriebenen Natron-Reinigungsverfahren der 5-Pyrazolone von hartnäckig anhaftenden Harzen und Schmierungen befreien. Das aus seiner natralkalischen Lösung durch Salpetersäure wieder ausgefällte Pyrazolon stellt ein gelblichweißes Pulver dar, welches in Äther ganz unlöslich, in Alkohol und Benzol nur schwierig löslich ist. Zum Umkrystallisieren eignet sich Xylol. Aus diesem Medium erhält man es in kleinen, gelben Nadeln, die bei 208° schmelzen.

0.2623 g Sbst.: 0.7695 g CO<sub>2</sub>, 0.1323 g H<sub>2</sub>O. — 0.1020 g Sbst.: 7.8 ccm feuchten N (20°, 764 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 80.25, H 5.73, N 8.92.

Gef. » 80.01, » 5.62, » 8.84.

4.4'-Diphenylen-bis-(3-methyl-4-benzyl-5-pyrazolon),



Dieses dipyrazolsubstituierte Biphenyl gewannen wir aus dem von R. Arheidt<sup>2)</sup> beschriebenen *p,p'*-Dihydrazino-diphenyl, indem wir dieses Doppelhydrazin mit 2 Mol. Benzyl-acetessigester durch Schmelzen bei 160° kondensierten. Das feste Schmelzgut wurde derselben Reinigung mit Äther und Natron unterworfen. Sättigt man die natralkalische Lösung mit Kohlensäure, so fällt das Bispyrazolon als gelbliches Pulver aus. In allen niedrig siedenden Solvenzien unlöslich, hingegen leicht löslich in Anilin und Pyridin.

0.1210 g Sbst.: 10.7 ccm feuchten N (20°, 757 mm).

C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 10.89. Gef. N 10.50.

<sup>1)</sup> Michaelis und Mayer, A. 338, 273.

<sup>2)</sup> Arheidt, A. 239, 206.