

dem Schmelzpunkt. In den meisten organischen Mitteln leicht löslich, sehr schwer dagegen in niedrigsiedendem Ligroin und Wasser.

0.0913 g Sbst.: 12.8 ccm N (14°, 740 mm). —  $C_5H_7N_2Br$ . Ber. N 16.0. Gef. N 16.0.

Das Pikrat der Base fällt auch aus stark verdünnter ätherischer Lösung sofort aus und läßt sich aus Alkohol umkrystallisieren. Grünstichig hellgelbes, krystallinisches Pulver vom Schmp. 122—122.5°.

Dasselbe Brom-dimethyl-pyrazol wurde gewonnen, als man das oben beschriebene 1,5-Dimethyl-pyrazol — aus der Carbonsäure — in Eisessig mit Brom behandelte. Beim Eindunsten der Lösung hinterblieb das bromwasserstoffsaurer Salz, das nach dem Verreiben mit heißem Benzol bei 125—126° schmolz. Man setzte daraus die Base in Freiheit, nahm in Äther auf und fügte Pikrinsäure hinzu: das ausfallende Pikrat schmolz für sich und gemischt mit dem anderen Präparat bei 122°.

### 1.3-Dimethyl-4-brom-pyrazol.

Wurde analog dem Isomeren aus der zugehörigen Säure vom Schmp. 232° dargestellt. Leichtbewegliches, farbloses Öl, das unter 10 mm Druck konstant bei 75° siedet. Leicht mischbar mit den gewöhnlichen organischen Mitteln.

0.1138 g Sbst.: 15.9 ccm N (14°, 740 mm). —  $C_5H_7N_2Br$ . Ber. N 16.0. Gef. N 15.9.

Das Pikrat ist in Äther viel löslicher als das Isomere und scheidet sich daher erst aus konzentrierter Lösung beim Kratzen aus. Hellgelbes, krystallinisches Pulver, das bei 116° schmilzt.

Auch diese Verbindung wurde andererseits durch Bromierung des entsprechenden Pyrazols gewonnen und mit Hilfe ihres Pikrats identifiziert.

Marburg, Chemisches Institut.

## 96. C. A. Rojahn: Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol Reihe.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Techn. Hochschule zu Braunschweig.]

(Eingegangen am 19. Februar 1926.)

In einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> hatte ich gezeigt, daß bei der Alkylierung des Methyl-chlor-pyrazols stets zwei isomere Dimethyl-chlor-pyrazole entstehen. Da diese Beobachtungen sich nicht mit den bisherigen Anschauungen deckten, wonach sich bei der Alkylierung nur die 1,3-Dimethyl-derivate als konstitutionell bevorzugte bilden sollten<sup>2)</sup>, mußte man zu der Ansicht kommen, daß der Eintritt des negativen Cl-Substituenten die Stabilitätsverhältnisse im Pyrazol-Kern wesentlich beeinflusse. Ich hatte Hrn. v. Auwers seinerzeit die Bearbeitung dieses Gebietes überlassen, geriet aber in letzter Zeit ohne meine Absicht doch wieder in seine Interessenssphäre.

In der Absicht, die Rosenmundsche Aldehyd-Synthese auf die in 1-Stellung unsubstituierten und die 1-Alkyl-pyrazol-carbonsäuren zu übertragen, methylierte ich zum Teil in Gemeinschaft mit Hrn. H. E. Kühling<sup>3)</sup> verschiedene Pyrazol-3-, -4- und -5-carbonsäuren und erhielt in allen Fällen, in denen infolge der Anordnung der übrigen Substituenten überhaupt die Möglichkeit hierzu bestand, je zwei isomere Säuren. Es war also nach den oben gestreiften Anschauungen anzunehmen, daß wiederum

<sup>1)</sup> B. 55, 2959 ff. [1922]; C. 1923, I 439.

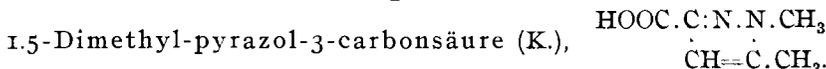
<sup>2)</sup> B. 55, 3880 [1922]; C. 1923, I 436.

<sup>3)</sup> Im Versuchsteil durch (K.) bezeichnet.

der negative Substituent, die Carboxylgruppe, den Pyrazol-Kern soweit stabilisiert hatte, daß nun beide Isomere beständig waren.

Auf meine bezüglichen Mitteilungen an Hrn. v. Auwers erfuhr ich, daß inzwischen von ihm und seinen Schülern die gleichen Beobachtungen gemacht wurden. In Übereinkunft mit ihm teile ich heute kurz die Ergebnisse der Versuche mit, die sich mit den seinen berühren. Ausführlicher wird hierüber in anderem Zusammenhang und an anderer Stelle berichtet werden.

### Beschreibung der Versuche.



20 g Natrium-Acetonoxalester wurden zusammen mit 18 g Methylhydrazin-Sulfat in Wasser gelöst und langsam ca. 25 ccm 33-proz. Natronlauge hinzugefügt. Unter mäßiger Erwärmung färbte sich die Lösung dunkelgelb. Als nach einigen Stunden angesäuert wurde, fiel nach kräftigem Schütteln ein weißer, krystallinischer Niederschlag aus, der nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser lange Nadeln vom Schmp. 176—178° darstellte.

0.0642 g Subst.: 11.4 ccm N (24°, 755 mm).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$  (140.1). Ber. N 20.01. Gef. N 20.27.

#### Methylierung der 3(5)-Methyl-pyrazol-5(3)-carbonsäure (K.).

I. Mittels Dimethylsulfats: 50 g der von Knorr und Macdonald dargestellten Säure<sup>4)</sup> vom Schmp. 236° wurden in ca. 200 ccm 20-proz. Natronlauge gelöst und nach und nach mit 100 ccm frisch destilliertem Dimethylsulfat durch Schütteln methyliert. Durch Zusatz von Alkali wurde für alkalische Reaktion gesorgt. Beim vorsichtigen Ansäuern der abgekühlten Lösung mit Salzsäure schieden sich Krystallblättchen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser den Schmp. 207° zeigten. Bei weiterem Zusatz von Säure entstanden neben Blättchen hauptsächlich Nadeln, die aus Wasser mehrmals umkrystallisiert, stets einen Schmelzpunkt von etwa 160° hatten. Als späterhin das aus dieser Säure dargestellte destillierte Säurechlorid zersetzt wurde, zeigte die Säure den Schmp. 176—178°. Da der Mischschmelzpunkt mit der vorstehend beschriebenen Säure keine Depression zeigt, ist sie als die 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure, und das Isomere vom Schmp. 207° als die 1,3-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure anzusprechen. Die Säure vom Schmp. 176—178° ist leichter in Wasser und Chloroform, schwerer in Äther und Benzol löslich als die isomere Säure vom Schmp. 207°. Die Trennung durch fraktionierte Krystallisation gelang nicht zur Zufriedenheit. Aus 50 g Ausgangsmaterial erhielten wir 20 g Säure vom Schmp. 207° und 21 g Säure vom Schmp. 176—178°.

I. 3-Carbonsäure (Schmp. 176—178°). 0.1002 g Subst.: 17.8 ccm N (24°, 756 mm).

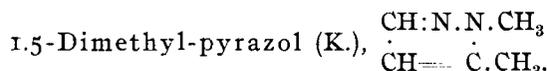
— II. 5-Carbonsäure (Schmp. 207°). 0.1139 g Subst.: 20.2 ccm N (24°, 756 mm).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$  (140.09). Ber. N 20.01. Gef. N (I) 20.31, (II) 20.27.

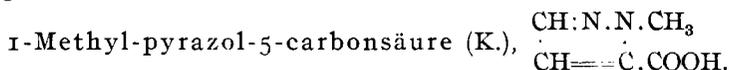
II. Mittels *p*-Toluolsulfonsäure-methylesters: 25 g Methylpyrazol-carbonsäure wurden in wenig Methylalkohol suspendiert, 100 ccm einer Natriummethylat-Lösung aus 4.6 g Na hinzugefügt, alsdann mit 75 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester versetzt und auf dem Wasserbade 2 Std.

<sup>4)</sup> A. 279, 217 [1894].

am Rückfluß erhitzt. Nach dem Absaugen des ausgeschiedenen Salzes wurde eingedampft, angesäuert und die alkylierte Säure mit Äther aufgenommen. Die beim Abdestillieren zurückbleibende ölige Masse erstarrte bald und zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Wasser den scharfen Schmp. 207°. Die isomere 3-Carbonsäure konnte in nennenswerter Menge nicht festgestellt werden.



5 g der 1.5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure vom Schmp. 176 bis 178° wurden bis zum Nachlassen der CO<sub>2</sub>-Entwicklung erhitzt und der Rückstand alsdann destilliert. Zwischen 145° und 155° ging ein öliges Destillat von typischem Pyrazol-Geruch über. Das daraus dargestellte Platinsalz zeigte einen Schmp. von 253°, das Jodmethylat von 251° und das Pikrat von 172°. Da der Schmelzpunkt des letzteren mit dem des von v. Auwers als das Pikrat des 1.3-Dimethyl-pyrazols beschriebenen übereinstimmte, hielten wir entsprechend der Auwersschen Umlagerungstheorie zunächst den Körper für das 1.3-Dimethyl-pyrazol. Wie Hr. v. Auwers mir mitteilt, hat sich die damalige Angabe aber als irrig erwiesen, so daß dem vorliegenden Pyrazol die obige Formel zukommt.



Durch Oxydation des im Vorhergehenden beschriebenen Pyrazols mittels wäßriger Permanganat-Lösung auf dem Wasserbade erhielten wir nach der üblichen Aufarbeitung eine Säure vom Schmp. 222°. Der Schmelzpunkt stimmt mit dem der in der Literatur<sup>5)</sup> ohne Konstitutionsbeweis als 1-Methyl-pyrazol-3-carbonsäure beschriebenen Verbindung überein. Möglicherweise handelt es sich dort ebenfalls um die 1-Methyl-pyrazol-5-carbonsäure.

#### Pikrat des 1.3-Dimethyl-pyrazols (K.).

Durch längeres Erhitzen der Säure vom Schmp. 207° über den Schmelzpunkt und nachfolgender Destillation erhielten wir in schlechter Ausbeute ein pyrazol-artig riechendes Öl, das ein Pikrat vom Schmp. 138° gab. Da jedoch nach früheren Angaben v. Auwers' der Schmelzpunkt des obigen Pikrates bei 172° liegen sollte, auch zwei Mikroanalysen schlechte Übereinstimmung mit den theoretischen Werten zeigten, wurde der Körper zunächst nicht weiter untersucht. Eine vor kurzem angefertigte Analyse ergab richtige Zahlen.

0.1042 g Sbst.: 19.7 ccm N (23°, 759 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub> (325.2). Ber. N 21.5. Gef. N 21.8.

#### Methylierung des 4-Methyl-pyrazol-3(5)-carbonsäure-esters (K.).

50 g Ester<sup>6)</sup> wurden mit 500 ccm 20-proz. NaOH und 100 g Dimethylsulfat unter Kühlung und Schütteln methyliert. Am nächsten Tage wurde mit HCl neutralisiert, wobei sich feine Krystallnadeln vom Schmp. 171° ausgeschieden. Da auch bei der Methylierung der freien Säure dieselbe Substanz entstand, mußte der Ester bei der Alkylierung gleichzeitig verseift worden sein. Bei einer Wiederholung des ersten Versuches erhielten wir ein sehr unscharf schmelzendes Gemisch, aus dem durch mühsame fraktionierte Krystallisation zwei Säuren vom gleichen Schmelzpunkt (171°) isoliert wurden.

<sup>5)</sup> P. Ch. S. 19, 56.

<sup>6)</sup> B. 33, 3593 [1900]; C. 1901, I 324.

Der Misch-Schmelzpunkt zeigte eine Depression von ca. 35°. Die eine Säure ist in Benzol leichter löslich, krystallisiert aus Wasser in Krystallblättchen und schmeckt weniger sauer als die andere, in feinen Nadeln krystallisierende, in etwa 6-facher Menge entstehende Säure. Da sich nach den bisherigen Erfahrungen die 3-Carbonsäuren bevorzugt bilden, soll vorläufig die in größerer Menge entstandene, in Nadeln krystallisierende Säure als die 1.4-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure bezeichnet werden. Über die sich stark voneinander unterscheidenden Derivate der Säuren soll später berichtet werden.

1.4-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure. 0.0969 g Sbst.: 17.4 ccm N (24°, 755 mm). — 0.0683 g Sbst.: 12.0 ccm N (24°, 755 mm).

$C_8H_8O_2N_2$  (140.1). Ber. N 20.0. Gef. N 20.5, 20.05.

1.4-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure. 0.0938 g Sbst.: 16.6 ccm N (22°, 754 mm). — 0.0807 g Sbst.: 14.4 ccm N (24°, 753 mm).

$C_8H_8O_2N_2$  (140.1). Ber. N 20.0. Gef. N 20.32, 20.30.

Pikrat des 1.4-Dimethyl-pyrazols (K.).

Durch mehrfaches trocknes Destillieren der beiden isomeren Säuren gelangten wir zu öligen Produkten von typischem Pyrazol-Geruch, die in beiden Fällen dasselbe Pikrat vom Schmp. 165° gaben. Aus heißem Wasser umkrystallisiert, gelbe Krystalle.

I. Aus der 1.4-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure. 0.0487 g Sbst.: 9.2 ccm N (21°, 761 mm). — II. Aus der 1.4-Dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure. 0.0502 g Sbst.: 9.4 ccm N (20°, 761 mm).

$C_{11}H_{11}O_7N_5$  (325). Ber. N 21.54. Gef. N 22.0, 22.04.

1.5-Dimethyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure,  $C_8H_5.C:N.N.CH_3$   
 $HOOC.\dot{C} \text{---} \dot{C}.CH_3$

23.5 g Benzoyl-acetessigester ( $\frac{1}{10}$  Mol.) wurden mit einer Lösung von 14.5 g Methyl-hydrazin-Sulfat ( $\frac{1}{10}$  Mol.) in 50 ccm  $H_2O$  und einer solchen von 10.6 g entwässertem Natriumcarbonat in 50 ccm Wasser längere Zeit geschüttelt und alsdann 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Es schied sich der Ester obiger Säure als öliger Körper aus, der abgetrennt und durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge verseift wurde. Beim Ansäuern der Flüssigkeit fiel die Säure aus, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus sehr verdünntem Alkohol Nadeln vom Schmp. 197—198° bildete. Aus Analogiegründen dürfte der Säure obige Formel zukommen.

0.1276 g Sbst.: 0.3130 g  $CO_2$ , 0.0659 g  $H_2O$ .

$C_{12}H_{12}O_2N_2$  (216.2). Ber. C 66.63, H 5.6. Gef. C 66.92, H 5.76.

1.5-Dimethyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure-ester.

10 g der nach Sjölema<sup>7)</sup> aus Benzoyl-acetessigester und Hydrazin-Hydrat dargestellten Säure vom Schmp. 254° wurden in alkalischer Lösung mittels Dimethylsulfats alkyliert. Es schied sich ein öliger Körper aus, der destillierbar war, und aus dem sich nach einigen Monaten kompakte Krystalle ausschieden. Da sie unlöslich in Natriumcarbonat waren, dürfte sich gleichzeitig die Carboxylgruppe verestert haben. Der Ester ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Petroläther. Aus letzterem umkrystallisiert, zeigt er den Schmp. 63—64°. Es gelang bei der kleinen Menge nicht, ihn analysenrein zu bekommen. Bei der Verseifung entstand die vorhergehend beschriebene Säure vom Schmelzpunkt 197—198°.

<sup>7)</sup> A. 279, 251 [1894].

### 1.3-Dimethyl-5-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure.

Der nicht krystallisierende ölige Anteil des obigen Kondensationsproduktes wurde mittels alkoholischer Kalilauge verseift und die Säure durch Ansäuern ausgefällt. Durch fraktionierte Krystallisation aus verd. Alkohol konnte neben der oben angegebenen Säure auch eine solche vom Schmp. 176° bis 177° isoliert werden.

0.0929 g Subst.: 0.2277 g CO<sub>2</sub>, 0.0528 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (216.2). Ber. C 66.63, H 5.6. Gef. C 66.75, H 6.2.

#### Pikrat des 1.5-Dimethyl-3-phenyl-pyrazols.

Wurde die 1.5-Dimethyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure einige Minuten über den Schmelzpunkt erhitzt, so entstand ein öliges, typisch riechendes Pyrazol, dessen Pikrat, aus verd. Alkohol krystallisiert, feine Nadeln vom Schmp. 182° bildete. 0.0758 g Subst.: 12 ccm N (19°, 748 mm). — C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub> (401.24). Ber. N 17.5. Gef. 17.8.

#### Pikrat des 1.3-Dimethyl-5-phenyl-pyrazols.

In analoger Weise aus der 1.3-Dimethyl-5-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure. Aus verd. Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 168—170°.

0.0923 g Subst.: 14.0 ccm N (18°, 757 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub> (401.24). Ber. N 17.5. Gef. N 17.72.

## 97. K. v. Auwers und H. Mauß:

### Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe, VII.:

#### Über Methyl-diphenyl-pyrazol und einige andere Pyrazol-Derivate.

(Eingegangen am 19. Februar 1926.)

Bei den Untersuchungen, die seit einigen Jahren im hiesigen Laboratorium über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe ausgeführt werden<sup>1)</sup>, ergab sich immer deutlicher, daß die Struktur verschiedener bekannter Pyrazole nicht mit der wünschenswerten Sicherheit festgestellt war. Denn sowohl bei ihrer direkten Bildung aus 1,3-Diketoverbindungen, wie auch bei ihrer Entstehung aus ungesättigten Ketonen auf dem Wege über die Pyrazoline ist in der Regel ein verschiedener Reaktionsverlauf denkbar; ganz abgesehen davon, daß, wie mehrfach nachgewiesen wurde, außerdem noch Verschiebungen der Substituenten im Pyrazol-Ring stattfinden können. Man muß daher, wenn man die Substitutionsregeln und die Stabilitätsverhältnisse in der Gruppe des Pyrazols ermitteln will, vor allem die Konstitution einer Reihe von Derivaten des Pyrazols einwandfrei feststellen.

Aus Gründen, die hier nicht dargelegt zu werden brauchen, haben wir uns zunächst mit den beiden Verbindungen beschäftigt, die in der Literatur als 3-Methyl-1.5-diphenyl-pyrazol und 5-Methyl-1.3-diphenyl-pyrazol beschrieben sind.

Aus Benzoyl-acetessigester und Phenyl-hydrazin erhielten Knorr und Blank<sup>2)</sup> ein Kondensationsprodukt, das bei seinem Abbau einen jener beiden Körper lieferte; sie mußten aber unentschieden lassen,

<sup>1)</sup> B. 55, 3880 [1922], 58, 528 [1925]; J. pr. [2] 110, 153, 204, 235 [1925]; B. 58, 2072 [1925].

<sup>2)</sup> B. 18, 311 [1885].