

dem Vertreiben des Äthers blieb ein sirupöser Stoff zurück, der bei 0.005 mm und 140–150° Luftbad-Temperatur rasch übergang. Die Verbindung zeigt keine Tendenz zu krystallisieren und besitzt die erwartete Zusammensetzung.

8.560 mg Sbst.: 23.582 mg AgJ (Zeisel-Pregl). — $C_{13}H_{10}O_4N$. Ber. AgJ 23.820 mg.

Zur Durchführung des Ringschlusses wurden 0.89 g des carbäthoxylierten Homo-amins in 30 ccm trockenem Toluol gelöst, im Ölbade auf 140° erhitzt und nun so lange portionenweise Phosphorpentoxyd in kleinen Teilen eingetragen, bis eine neu hinzugefügte Partie auch bei weiterem Kochen der Lösung nicht mehr zusammenbackte. Nach 1-stdg. Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit Wasser versetzt, das Toluol von der wäßrigen Lösung abgetrennt und die letztere nach dem Alkalisieren mit Äther erschöpfend ausgezogen. Hierbei wurden 0.12 g einer krystallisierenden Verbindung erhalten, die nach dem Umlösen aus absol. Äther konstant bei 154–155° schmolz. Die Analyse und die vorgenommene Synthese beweisen, daß 5.6-Dimethoxy-1-keto-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin vorliegt.

3.732 mg Sbst.: 8.734 mg CO_2 , 2.121 mg H_2O .

$C_{11}H_{13}O_3N$. Ber. C 63.74, H 6.33. Gef. C 63.83, H 6.36.

Reduktionsversuche von Glaucin und Laurotetanin.

Glaucin wurde der Einwirkung von Zinn und Salzsäure unterworfen, während Laurotetanin an einer Bleikathode elektrolytisch reduziert wurde.

0.1 g Glaucin wurde mit einem Gemisch von 5 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Äthylalkohol gelöst und nach dem Hinzufügen von überschüssigem gefällttem Zinn 3 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nun wurden 5 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Alkohol eingetragen und weitere 3 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, der Alkohol vertrieben und die mit starker Kalilauge versetzte Lösung mit Äther ausgezogen. Der nach dem Vertreiben des Äthers gebildete Rückstand wurde durch 4-stdg. Einwirken von Essigsäure-anhydrid bei Zimmer-Temperatur von geringeren Mengen durch Aufspaltung entstandener sekundärer Basen befreit und die gewonnene tertiäre Base aus Petroläther krystallisiert. Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt bewiesen die Anwesenheit von unverändertem Glaucin.

Zur elektrolytischen Reduktion des Laurotetanins wurden 2 g dieser Base in 300 ccm 20-proz. Schwefelsäure mit einem Strom von 45 Volt und 23 Ampère 3 Stdn. bei 25° im Tafelschen Apparat reduziert. Beim Aufarbeiten des Reduktionsproduktes wurde die Hauptmenge des Laurotetanins unverändert zurückgewonnen.

373. K. v. Auwers und E. Cauer: Über Pyrazol-Derivate vom Typus der Diketo-piperazine.

(Eingegangen am 12. Oktober 1928.)

Im allgemeinen spalten Pyrazol-carbonsäuren beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt Kohlendioxyd ab und gehen glatt in die zugrunde liegenden Pyrazole über. Als wir auf diese Weise gewisse Pyrazole darstellen wollten, beobachteten wir, daß der Prozeß nicht einheitlich verlief, denn neben den gewünschten Basen entstanden in größerer oder geringerer Menge amorphe, hochschmelzende Substanzen. Unter Umständen

verlief die Reaktion sogar ausschließlich in diesem Sinne. Denselben Körpern begegnete man, gleichfalls unerwarteterweise, als man bestimmte Pyrazol-carbonsäuren am Stickstoff zu acylieren suchte.

Zusammensetzung und chemisches Verhalten dieser Verbindungen lassen kaum einen Zweifel darüber, daß sie nach dem Vorbild der Diketo-piperazine gebaut sind, sich also von einer Stammsubstanz nebenstehender Formel ableiten. Zwar wäre es theoretisch denkbar, daß die Verknüpfung der beiden Pyrazolringe durch die Carbonylgruppen nicht in 1,2-, sondern in 1,3-Stellung erfolge, doch ist die Bildung eines so entstehenden Achtringes an Stelle eines Sechsringes, zumal bei der Betrachtung am Modell, so unwahrscheinlich, daß diese Möglichkeit nicht ernstlich in Betracht gezogen werden kann. Eher könnte man wegen der hohen Schmelzpunkte und der geringen Löslichkeit dieser Substanzen daran denken, daß sie durch Verkettung von mehr als 2 Molekülen der ursprünglichen Pyrazol-carbonsäuren entstanden seien. Da jedoch durch eine Molekulargewichts-Bestimmung für einen dieser Körper die bimolekulare Formel erwiesen werden konnte, braucht auch diese Hypothese nicht weiter verfolgt zu werden.

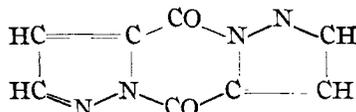
Die Bildungsweisen dieser Diketo-piperazine unterscheiden sich von denen der bekannten aliphatischen Vertreter dieser Körpergruppe recht erheblich; ferner hängt die Leichtigkeit ihrer Entstehung in bemerkenswerter Weise sowohl von der Struktur des Ausgangsmaterials wie von der Natur des einwirkenden Agens ab. Aus diesen Gründen haben wir uns etwas näher mit diesen Substanzen beschäftigt und teilen im Folgenden das Wesentliche unserer Beobachtungen mit.

Aliphatische α -Amino-säuren gehen im allgemeinen nicht ohne weiteres bei höherer Temperatur in Piperazin-Derivate über, sondern müssen zu diesem Zweck im Salzsäure-Strom oder in Gegenwart von Glycerin erhitzt werden. Auch die einfacher gebauten Pyrazol-carbonsäuren neigen, wie den Literatur-Angaben zu entnehmen ist, bei hoher Temperatur nicht zur Piperazin-Bildung, sondern spalten lediglich oberhalb ihres Schmelzpunktes Kohlendioxyd ab. Vollkommen glatt, wie bei den *N*-Alkylverbindungen dieser Säuren, findet dieser Zerfall allerdings nicht statt, denn bei der Destillation hinterbleibt regelmäßig ein kleiner Rückstand im Siedekolben. Art und Stellung von Substituenten scheint dabei nach unseren bisherigen Versuchen ohne wesentlichen Einfluß zu sein, denn im Kern methylierte und phenylierte Pyrazol-carbonsäuren von verschiedener Struktur verhielten sich beim Erhitzen ziemlich gleichartig.

Unterschiede bestehen dagegen zwischen den Acylderivaten der α -Amino-säuren einerseits und der Pyrazol-carbonsäuren andererseits. Bei den aliphatischen Verbindungen bewirkt der Eintritt eines Säurerestes kaum eine Änderung in ihrem Verhalten. Als wir z. B. Acetursäure über ihren Schmelzpunkt erhitzten, zersetzte sie sich nach einiger Zeit unter Schwarzfärbung, jedoch entstanden dabei keine alkali-unlöslichen Produkte. Ebenso wenig geht Hippursäure durch Erhitzen in ein Diketo-piperazin über, sondern zerfällt in Benzoesäure, Benzonitril, Blausäure und andere Stoffe¹⁾. Allerdings erhielten Hugouenq, Florence und Couture²⁾ durch Kochen von Acetursäure mit Anilin neben anderen Produkten

¹⁾ Limpricht und v. Usler, A. 88, 133 [1853].

²⁾ C. 1924, II 2642.



auch das einfachste Diketo-piperazin, offenbar infolge der verseifenden Wirkung des Anilins.

Tritt ein Säurerest an eines der Stickstoffatome einer Pyrazol-carbonsäure, so wird in der Regel die Neigung zur Piperazin-Bildung erheblich verstärkt, denn beim Erhitzen solcher Säuren kann, wie bereits bemerkt, dieser Prozeß die Abspaltung von Kohlendioxyd ganz zurückdrängen. Wir geben in der folgenden Tabelle einige Beispiele; die Zahlen sind abgerundet und erheben keinen Anspruch auf strenge Gültigkeit. Die Stellung des Säurerestes lassen wir in diesen und den späteren Formeln unbestimmt, wenn sich auch in vereinzelt Fällen darüber etwas aussagen ließe.

Tabelle I.

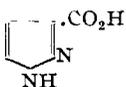
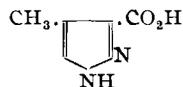
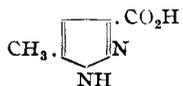
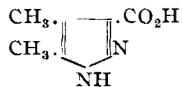
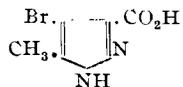
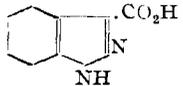
	Diketo-piperazin	Acyl-pyrazol
1. $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20 %	80 % ³⁾
2. $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ (o-)	60 %	40 %
3. $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ (o-)	90 %	10 %
4. $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO} \cdot \text{CH}_3$	100 %	0 %
5. $\text{Br} \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO} \cdot \text{CH}_3$	100 %	0 %
6. $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{CH}_3 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	50 %	50 % ³⁾
7. $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}_4\text{H}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{N} / \text{CO} \cdot \text{CH}_3$	100 %	0 %

Diketo-piperazine werden nicht nur durch Überhitzung der fertigen acylierten Pyrazol-carbonsäuren gebildet, sondern sie entstehen vielfach schon beim Versuch, diese Säuren darzustellen. Es macht dabei im allgemeinen wenig Unterschied, ob man die Acylierung durch Erhitzen

³⁾ Es hatte den Anschein, als ob nicht lediglich Kohlendioxyd, sondern in geringem Betrage auch die Carbäthoxygruppe abgespalten wurde.

der Pyrazol-carbonsäuren mit dem betreffenden Säure-chlorid zu bewirken sucht, oder ob man die Umsetzung in Pyridin vor sich gehen läßt. Bei diesen Reaktionen macht sich der Einfluß, den die Struktur des Pyrazol-Derivates und die Natur des Säurerestes ausüben, noch stärker geltend als beim Erhitzen der acylierten Säuren. Tabelle II bringt Beispiele dafür.

Tabelle II.

		Säure-chlorid	Acylierung in der Hitze		Acylierung in Pyridin	
			Diketo-piperazin	Acylderivat	Diketo-piperazin	Acylderivat
1.		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	wenig	viel	50%	50%
2.		$\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	0%	100%	—	—
		$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	0%	100%	0%	100%
		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	0%	100%	5%	95%
3.		$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	5%	95%	10%	90%
		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	95%	5%	100%	0%
4.		$\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	—	80% ⁴⁾	—	—
		$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	10%	90%	—	—
		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	100%	0%	100%	0%
5.		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	100%	0%	—	—
6.		$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	10%	90%	—	—
		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	100%	0%	100%	0%
7.		$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	0%	100%	—	—
		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	100%	0%	100%	0%
8.		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	100%	0%	100%	0%
9.		$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$	0%	100%	—	—

Deutlich tritt der Unterschied zwischen Acetylchlorid und *o*-Nitrobenzoylchlorid hervor, denn das aromatische Chlorid verursacht weit

⁴⁾ Als Nebenprodukt entstand ein Körper vom Schmp. 121.5—123°, dessen Natur noch nicht aufgeklärt worden ist.

stärkere Piperazin-Bildung als das aliphatische. Welche bemerkenswerte Rolle die Struktur des Pyrazols spielen kann, zeigen am besten die beiden Monomethyl-pyrazol-carbonsäuren der Tabelle (2 u. 3), denn das 4-Derivat läßt sich mit *o*-Nitro-benzoylchlorid glatt acylieren, während die 3(5)-Verbindung von demselben Chlorid nahezu vollständig in ein Diketo-piperazin verwandelt wird. Auch die Substitutionsprodukte der 3(5)-Isomeren (4–6) verhalten sich so. Etwas befremdend wirkt die Tatsache, daß die einfache 3(5)-Pyrazol-carbonsäure (1) bei der Behandlung mit *o*-Nitro-benzoylchlorid verhältnismäßig viel Diketo-piperazin liefert. Noch auffallender ist aber das entgegengesetzte Verhalten der Tetrahydro-indazol-carbonsäure (9), denn der in 4.5-Stellung angegliederte hydro-aromatische Ring sollte ähnlich wie 2 Alkyle oder sonstige Substituenten wirken, d. h. die Neigung zur Piperazin-Bildung verstärken, während er umgekehrt wirkt. Auch Thionylchlorid wirkt nicht anhydrierend auf diese Säure, während die nicht-hydrierte Indazol-3-carbonsäure durch dieses Mittel glatt in ein Diketo-piperazin übergeführt wird.

Eine sichere Erklärung vermögen wir für diese Erscheinungen noch nicht zu geben; immerhin möchten wir eine Vermutung aussprechen, die u. E. eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat: Man weiß, daß in ungesättigten ringförmigen Gebilden Substituenten einen Einfluß auf die Lage von Doppelbindungen ausüben können. Ist dies hier auch der Fall, so wird damit auch die Lage des Gleichgewichtes zwischen den möglichen tautomeren Formen der freien Pyrazol-carbonsäuren bis zu einem gewissen Grade von den Substituenten bestimmt, und je nachdem im einzelnen Fall dadurch die Imidogruppe in Nachbarschaft zum Carboxyl gelangt oder nicht, wird die Piperazin-Bildung erleichtert oder erschwert werden. Es soll versucht werden, diese Hypothese experimentell zu prüfen.

Von den bisher angewandten Säure-chloriden eignet sich Thionylchlorid am besten zur Überführung von Pyrazol-carbonsäuren in Diketo-piperazine. Beispielsweise wird auch die 4-Methyl-pyrazol-3(5)-carbonsäure, die beim Erhitzen mit *o*-Nitro-benzoylchlorid nur acyliert wird, durch einstündiges Kochen mit Thionylchlorid restlos anhydriert. Übrigens haben bereits Rojahn und Kühling⁵⁾ diese Wirkung bei der isomeren 3(5)-Methyl-pyrazol-carbonsäure festgestellt.

Über die Umwandlung von aliphatischen α -Amino-säuren in Diketo-piperazine durch Säure-chloride haben wir in der Literatur nichts finden können. Als wir zur Prüfung der Verhältnisse Glykokoll mit *o*-Nitro-benzoylchlorid erhitzen, setzte bei 135° eine lebhaft entwickelte Entwicklung von Chlorwasserstoff ein. Das Reaktionsprodukt, eine glasige Masse, schmolz nach dem Digerieren mit Äther unscharf zwischen 175° und 190° und war völlig in Soda löslich, enthielt also kein Piperazin-Derivat. Ein Gegenversuch in Pyridin ließ sich nicht durchführen, da Glykokoll hierin unlöslich ist. Auch beim 3–4-stdg. Kochen mit Thionylchlorid trat keine Umsetzung ein.

Kochen mit Essigsäure-anhydrid, wodurch α -Amino-säuren in Diketo-piperazine übergeführt werden, wirkt auf Pyrazol-carbonsäuren überwiegend acylierend ein. Beispielsweise entstanden auf diesem Wege sowohl aus der 4-, wie aus der 5-Methyl-pyrazol-3-carbonsäure quanti-

⁵⁾ Arch. Pharmaz. **264**, 342 [1926].

tativ *N*-Acetyl-Derivate, und auch von der zweifach methylierten Pyrazol-carbonsäure wurden nur etwa 10% anhydriert, während das Hauptprodukt der Reaktion wiederum aus der *N*-Acetyl-Verbindung bestand.

Ganz verschieden hinsichtlich der Piperazin-Bildung verhalten sich die Ester von α -Amino- und Pyrazol-carbonsäuren. Die Ester der aliphatischen Säuren gehen bekanntlich schon bei Zimmer-Temperatur mehr oder weniger leicht in Diketo-piperazine über⁶⁾, die Ester der Pyrazol-carbonsäuren sind dagegen bei gewöhnlicher Temperatur völlig beständig und spalten in der Hitze Kohlendioxyd ab ohne Bildung anhydrischer Produkte.

Um zu prüfen, ob vielleicht unter besonderen Bedingungen auch Pyrazol-carbonsäure-ester Diketo-piperazine liefern können, erhitzen wir den Äthylester der 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure längere Zeit im Rohr auf 180°. Ein Piperazin-Derivat befand sich unter den Reaktionsprodukten nicht, dagegen wurde die Anwesenheit von 1-Äthyl-5-methyl-pyrazol nachgewiesen. Es war also bei der Zersetzung des Esters in einem Teil des Materials das Äthyl an ein Stickstoffatom gewandert; ähnlich wie es früher für die *N*-Carbonsäure-ester von Pyrazolen festgestellt wurde⁷⁾. Neben dem genannten Pyrazol war noch eine zweite Base entstanden, deren Pikrat bei 126–128° schmolz. Die Vermutung, daß es zu dem 3,5-Methyl-äthyl-pyrazol gehöre, bestätigte sich nicht, wie ein Vergleich mit einem Präparat zeigte, dessen Base aus Acetyl-propionyl-methan und Hydrazin gewonnen worden war. Auf weitere Identifizierungs-Versuche wurde vorläufig verzichtet.

Ein zweiter Versuch verlief ähnlich; jedoch war auch 3(5)-Methyl-pyrazol entstanden, aus einem Teil des Materials also die Carbäthoxygruppe abgespalten worden.

Erwähnt sei noch, daß die in vielen Fällen beste Methode zur Darstellung von Diketo-piperazinen, nämlich Einwirkung von Ammoniak auf die *N*-Chloracetyl-Derivate von α -Amino-säure-estern, in der Pyrazol-Reihe nicht brauchbar ist, da die *N*-Acyl-Verbindungen der Pyrazole zu leicht verseift werden.

In ihren chemischen Eigenschaften ähneln die aus Pyrazol-carbonsäuren entstehenden Diketo-piperazine den aus aliphatischen Verbindungen gewonnenen Vertretern dieser Körpergruppe, namentlich werden sie, wie diese, durch Laugen aufgespalten. Während diese Reaktion bei den bekannten Diketo-piperazinen mitunter nur schwierig erfolgt und unter Umständen bei der Bildung von Dipeptiden stehen bleibt, genügt bei den Derivaten der Pyrazole regelmäßig 2–3 Min. langes Kochen mit Alkali, um völlige Aufspaltung zu den ursprünglichen Pyrazol-carbonsäuren herbeizuführen.

In physikalischer Beziehung unterscheiden sich unsere Diketo-piperazine von den einfacheren durch ihre viel geringere Löslichkeit, die praktisch zur Unlöslichkeit werden kann, und durch ihre sehr hohen Schmelzpunkte. Die erste Eigenschaft beschränkt die Reinigung dieser Substanzen meist darauf, daß man sie mit passenden Lösungsmitteln auskocht.

Beschreibung der Versuche.

Wir teilen im Folgenden eine Reihe von Beispielen für die verschiedenen Verfahren mit, nach denen sich Pyrazol-carbonsäuren in Piperazin-

⁶⁾ vergl. z. B. Abderhalden und Suzuki, Ztschr. physiol. Chem. **176**, 101 [1928].

⁷⁾ vergl. z. B. Auwers und Daniel, Journ. prakt. Chem. [2] **110**, 239 [1925].

Derivate umwandeln lassen. Von der Analyse dieser Substanzen haben wir im allgemeinen abgesehen, da sie sehr schwer verbrennlich sind und ihre charakteristischen Eigenschaften keinen Zweifel an ihrer Natur lassen.

Versuche mit 3(5)-Pyrazol-carbonsäure.

Die Säure wurde durch Oxydation des 3(5)-Methyl-pyrazols dargestellt und nach der Vorschrift von Buchner⁸⁾ über das basische Kupfersalz gereinigt.

Erhitzte man die Säure mit der $1\frac{1}{2}$ -fach molekularen Menge *o*-Nitrobenzoylchlorid in einem Reagensglas, das mit Steigrohr und Chlorcalcium-Röhrchen verschlossen war, auf 130–140°, so entstand nur eine geringe Menge eines Diketo-piperazins, das beim Behandeln des Reaktionsproduktes mit organischen Mitteln ungelöst blieb. Ging man mit der Temperatur über 150° hinaus, so erhielt man mehr Piperazin-Derivat. Arbeitete man in Pyridin, so bestand das Reaktionsgemisch etwa zur Hälfte aus dem Diketo-piperazin.

Das *N*-[*o*-Nitro-benzoyl]-Derivat der Säure scheidet sich aus Toluol als weißes, sandiges Pulver aus und schmilzt bei 195–196°. Mäßig löslich in Alkohol und Aceton, schwer in Äther, Benzol und Toluol.

0.0790 g Sbst.: 10.7 ccm N (10°, 750 mm). — $C_{11}H_7O_5N_3$. Ber. N 16.1. Gef. N 15.9.

Das Diketo-piperazin ist ein hellgelber Körper, der sich in heißem Eisessig etwas löst.

Versuche mit 3,5-Methyl-pyrazol-carbonsäure.

Beim Erhitzen der Säure mit Acetylchlorid bildete sich fast nur Acyl-Derivat. Dasselbe war der Fall, als man die Säure in Pyridin mit Acetylchlorid behandelte. Dagegen fand bei der Einwirkung von *o*-Nitrobenzoylchlorid unter beiden Versuchsbedingungen fast ausschließlich Anhydrierung statt, jedoch war daneben eine kleine Menge des Acyl-Derivates entstanden. Besonders leicht läßt sich, wie Rojahn und Kühling (a. a. O.) fanden, die Säure durch Kochen mit Thionylchlorid in ein Diketo-piperazin verwandeln. Ebenso entsteht dieses reichlich, wenn man das *o*-Nitro-benzoyl-Derivat der Säure auf hohe Temperatur erhitzt.

0.1195 g Sbst.: 26.8 ccm N (16°, 750 mm). — $C_{10}H_8O_2N_4$. Ber. N 25.9. Gef. N 25.7.

Den Schmelzpunkt des Diketo-piperazins gibt Rojahn zu 346° an. Daß der Körper aus 2 Mol. Methyl-pyrazol-carbonsäure entsteht, beweist die folgende, in siedendem Chloroform ausgeführte Molekulargewichts-Bestimmung.

0.1860 g Sbst. in 29.55 g $CHCl_3$: $\Delta = 0.123^\circ$. — Ber. Mol.-Gew. 216. Gef. Mol.-Gew. 199.

N-Chlor-acetyl-Derivat des Äthylesters: Man kochte 10 g Ester 2 Stdn. mit 15 g Chlor-acetylchlorid unter Rückfluß, preßte das beim Erkalten ausgeschiedene Reaktionsprodukt auf Ton ab und kristallisierte es 2-mal aus Ligroin um. Weiße, filzige Nadelchen vom Schmp. 127.5–129.5°. Leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, mäßig in Ligroin.

0.1031 g Sbst.: 11.15 ccm N (15°, 745 mm). — $C_9H_{11}O_3N_2Cl$. Ber. N 12.2. Gef. N 12.4.

⁸⁾ B. 35, 41 [1902].

Beim Erhitzen der Verbindung mit alkoholischem Ammoniak im Rohr auf 100° wurde der ursprüngliche Ester zurückgebildet.

Zersetzung des Äthylesters: 3 g Ester wurden 5 Stdn. im Rohr auf 180° erhitzt. Beim Öffnen zeigte sich starker Druck. Der Rohrinhalt, der eine dicke, in der Aufsicht grüne, in der Durchsicht rot erscheinende Flüssigkeit darstellte, wurde mit Äther herausgespült und nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum destilliert. Die bis 100° übergehenden Anteile lieferten ein Pikrat, das nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Benzol bei 139–141° schmolz. Der Misch-Schmelzpunkt mit reinem, bei 143° schmelzendem Pikrat des 1-Äthyl-5-methyl-pyrazols lag bei 139–141°; die Anwesenheit der genannten Base war damit nachgewiesen⁹⁾. Das Pikrat des isomeren 1-Äthyl-3-methyl-pyrazols, das bei 115° schmilzt, wurde nicht aufgefunden.

Aus den zwischen 100° und 145°, in der Hauptsache bei etwa 140°, übergehenden Anteilen wurde ein Pikrat vom Schmp. 126–128° gewonnen, das mit keinem bekannten Pikrat identisch war. Da es möglicherweise das Salz des 3,5-Methyl-äthyl-pyrazols sein konnte, stellte man diese Base dar, indem man Acetyl-propionyl-methan in Alkohol unter Kühlung mit der berechneten Menge Hydrazin-Hydrat versetzte, das Gemisch nach 2 Stdn. in Wasser goß, das Reaktionsprodukt in Äther aufnahm und zum Schluß im Vakuum rektifizierte. Farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 118°.

0.1910 g Sbst.: 42.6 ccm N (15.5°, 750 mm). — C₈H₁₀N₂. Ber. N 25.5. Gef. N 25.6.

Das Pikrat scheidet sich aus Benzol oder Wasser in citronengelben Nadelchen aus, die in Alkohol leicht, in Benzol mäßig und in Äther schwer löslich sind. Es schmilzt bei 137.5–139° und gibt mit dem Pikrat vom Schmp. 126–128° eine Depression.

Eine Wiederholung des Versuchs lieferte ein Produkt, das durch Destillation unter 15 mm Druck in 2 Teile zerlegt wurde. Bei etwa 64° ging ein farbloses Öl über, das in ätherischer Lösung mit der berechneten Menge Pikrinsäure sofort reines, bei 143° schmelzendes Pikrat vom 1-Äthyl-5-methyl-pyrazol gab. Trotz eifrigen Suchens konnte in der Mutterlauge keine Spur des Pikrates der isomeren 3-Methyl-Base gefunden werden.

Der zweite Teil des Reaktionsproduktes siedete bei etwa 130°. Das rohe Pikrat schmolz unscharf bei ungefähr 105°. Beim Auskochen mit Benzol hinterblieb ein Rückstand, der anfangs bei 134–136°, nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser bei 139–141° schmolz und mit reinem 3(5)-Methyl-pyrazol-Pikrat vom Schmp. 142° keine Erniedrigung gab. Aus dem benzolischen Filtrat schied sich ein Pikrat aus, das zwischen 105° und 115° schmolz und nicht identifiziert werden konnte.

Da bei der Zersetzung des Esters möglicherweise auch 3(5)-Methyl-4-äthyl-pyrazol entstehen konnte, versuchte man, ob sich vielleicht diese Verbindung neben 3(5)-Propyl-pyrazol durch Einwirkung von Hydrazin auf das rohe Kondensationsprodukt von Methyl-propyl-keton und Ameisensäure-ester gewinnen ließe. Man versetzte das nach der Vorschrift von Benary, Meyer und Charisius¹⁰⁾ dargestellte Oxymethylen-Derivat, das unter 16 mm Druck bei etwa 50° übergang, in wäßrig-alkoholischer Lösung mit einem Überschuß von Hydrazin-Hydrat, er-

⁹⁾ Auwers und Hollmann, B. 59, 605 [1926].

¹⁰⁾ B. 59, 110 [1926].

wärmte kurz, nahm die entstandene Base in Äther auf und rektifizierte nach dem Trocknen im Vakuum. Wasserklares Öl vom Sdp.₁₃ 117°.

0.1079 g Sbst.: 24.6 ccm N (21°, 755 mm). — C₆H₁₀N₂. Ber. N 25.5. Gef. N 25.6.

Das Pikrat war vollkommen einheitlich, denn es schmolz sofort konstant bei 150—152°. Safrangelbe Nadeln aus Wasser; leicht löslich in Alkohol, mäßig in Benzol und Wasser.

Die Kondensation zwischen Methyl-propyl-keton und Ameisensäure ester war demnach praktisch nur in dem von Benary festgestellten Sinne verlaufen, die Base also reines 3(5)-Propyl-pyrazol.

Versuche mit der 4-Methyl-pyrazol-3(5)-carbonsäure.

Daß diese Säure bei der Behandlung mit Acetyl- oder *o*-Nitro-benzoylchlorid unter verschiedenen Bedingungen ganz oder fast ausschließlich acyliert wird, ist bereits im allgemeinen Teil gesagt worden. Die betreffenden Verbindungen werden an anderer Stelle beschrieben werden. Glatt erfolgt dagegen die Umwandlung in ein Diketo-piperazin, wenn die Säure etwa 1 Stde. mit einem Überschuß von Thionylchlorid gekocht wird. Es ist eine hellgelbe Substanz von den üblichen Eigenschaften dieser Körpergruppe.

Das Verhalten der

disubstituierten Pyrazol-carbonsäuren

ist aus der Tabelle II (4—6) zu entnehmen. Über die dabei erhaltenen Acylverbindungen soll gleichfalls in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Das aus 3.4(4.5)-Dimethyl-pyrazol-5(3)-carbonsäure durch Einwirkung von *o*-Nitro-benzoylchlorid gewonnene Diketo-piperazin konnte durch Umkrystallisieren aus viel Alkohol gereinigt werden. Hellbraune Nadelchen vom Schmp. 285—286°. Mäßig löslich in Aceton.

0.1049 g Sbst.: 0.2265 g CO₂, 0.0477 g H₂O. — 0.0842 g Sbst.: 17.1 ccm N (18°, 744 mm).

C₁₂H₁₂O₂N₄. Ber. C 59.0, H 5.0, N 23.0. Gef. C 58.9, H 5.1, N 22.8.

Versuche mit 4-Phenyl-pyrazol-3(5)-carbonsäure.

Als man die Säure 2 Stdn. mit Acetylchlorid kochte, wurde sie glatt in ein *N*-Acetyl-Derivat verwandelt. Es fällt aus Toluol als sandiges Krystallpulver aus; in Alkohol ist es leicht löslich, mäßig in Wasser, schwer in Benzol und Toluol. Der Körper schmilzt bei 162.5—164.5° unter heftiger Gasentwicklung zusammen, jedoch wird die Schmelze erst bei höherer Temperatur klar, da ein Teil der Substanz bereits in das gelbgrün gefärbte Diketo-piperazin übergeht.

0.0828 g Sbst.: 9.1 ccm N (16°, 745 mm). — C₁₂H₁₀O₃N₂. Ber. N 12.2. Gef. N 12.5.

Beim Erhitzen der Säure mit *o*-Nitro-benzoylchlorid auf 150° entstand quantitativ das Diketo-piperazin; ebenso erhielt man ausschließlich diesen Körper, als man die Acylierung in Pyridin vornahm.

Versuche mit 3.5-Phenyl-pyrazol-carbonsäure.

Bei der Behandlung mit *o*-Nitro-benzoylchlorid in der Hitze oder in Pyridin verhielt sich die Verbindung wie die isomere Säure, d. h. sie wurde restlos in ein Diketo-piperazin übergeführt. Von siedendem Acetyl-

chlorid wurde sie wider Erwarten sehr schwer angegriffen, denn als man nach längerem Kochen das Chlorid verjagte und den Rückstand, eine glasige Masse, von Schmieren befreit hatte, erwies er sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Auch Chlor-ameisensäure-ester wirkte nur langsam ein, denn erst nach 7-stdg. Kochen war 1 g Säure völlig in Lösung gegangen. Die beim Eindampfen hinterbliebene Schmiere ließ, als man sie mit Äther verrieb, etwa 0.1 g des bekannten gelbgrünen Diketo-piperazins zurück. Das ätherische Filtrat dunstete zu einer allmählich erstarrenden Masse ein, die vermutlich ein *N*-Carbonsäure-ester der Säure war, denn durch Lauge wurde sie in die ursprüngliche Säure zurückverwandelt. Näher untersucht wurde die Substanz nicht.

Versuche mit Indazol-3-carbonsäure und ihrem
Bz-Tetrahydro-Derivat.

Als man die erste Säure mit Thionylchlorid kochte, entstand eine rötlich-gelbe Substanz, die — abgesehen von dieser Färbung — alle Eigenschaften eines Diketo-piperazins besaß, z. B. durch Natronlauge in die ursprüngliche Säure zurückverwandelt wurde.

Die hydrierte Säure lieferte dagegen bei der gleichen Behandlung einen weißen Körper, der zwischen 110° und 120° schmolz und weder ein Säure-chlorid, noch ein Piperazin-Derivat war. Näher untersucht wurde er nicht.

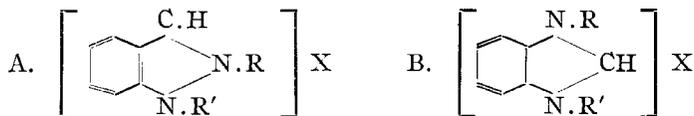
Marburg, Chemisches Institut.

374. K. v. Auwers und W. Mauss: Über die relative
Haltfestigkeit von Alkylen am Stickstoff.

(Eingegangen am 12. Oktober 1928.)

In zwei früheren Arbeiten¹⁾ über das gleiche Thema dienten quartäre Dialkyl-indazoliumsalze (A) als Versuchsmaterial. Da in diesen Verbindungen die beiden Stickstoffatome nicht gleichwertig sind, sondern das in 1-Stellung befindliche die Alkyle fester bindet, hängt der Verlauf der thermischen Spaltung dieser Salze sowohl von der Art der als *N*-Substituenten vorhandenen Alkyle wie von ihrem Ort ab. Die Ergebnisse der früheren Versuche stimmen im wesentlichen mit den Schlüssen überein, die v. Braun aus seinen bekannten Untersuchungen über die Einwirkung von Bromcyan und Phosphorpentachlorid auf gemischte tertiäre Amine gezogen hat.

Verschiebt man im Indazol ein Stickstoffatom, so gelangt man zum Benzimidazol. In den quartären Salzen dieser Base (B) sind die Stickstoffatome nach den jetzigen Anschauungen gleichwertig. Die Art des Zerfalls



¹⁾ B. 58, 1360 [1925], 61, 100 [1928].