

Die Analyse bewies, daß das Cinchol nicht 20, sondern 29 Kohlenstoffatome enthält.

4.440, 4.835 mg Subst.: 11.570, 12.605 mg CO₂, 3.400, 3.720 mg H₂O. — 6.290 mg Subst.: 0.262 ccm N (21°, 749 mm).

C₂₉H₄₉·O·CO·C₆H₃(NO₂)₂. Ber. C 71.01, H 8.62, N 4.60.
Gef. „ 71.06, 71.11, „ 8.57, 8.61, „ 4.77.

Die Formel von Hesse, die 4% Kohlenstoff weniger und 1.2% Stickstoff mehr verlangt, ist also gänzlich ausgeschlossen.

Der Dinitro-benzoesäure-ester des Cinchols unterscheidet sich weder in der Analyse, noch in der Drehung und dem Schmelzpunkt (Misch-Schmelzpunkt) von demjenigen des Rhamnols.

Das durch Verseifung des Esters erhaltene Cincholschmilzt bei 136—137° und zeigt für $[\alpha]_D^{16}$ die Drehung -33.5° in Chloroform; der bei 100° getrocknete Alkohol hält Krystallwasser zurück und gibt bei der Analyse 1—2% zu wenig Kohlenstoff.

Das mit Essigsäure-anhydrid bereitete Acetylderivat gibt dagegen richtige Analysen-Zahlen; es schmilzt bei 123° und zeigt für $[\alpha]_D^{16}$ die Drehung -38.3° in Chloroform.

4.283 mg Subst.: 12.790 mg CO₂, 4.410 mg H₂O.

C₃₁H₅₂O₂. Ber. C 81.51, H 11.49. Gef. C 81.45, H 11.52.

Für eine Formel C₂₂H₃₆O₂ berechnen sich dagegen nur 79.45% C und 10.92% H.

Das Cinchol gehört daher in die Gruppe der Sitosterine von der Formel C₂₉H₅₀O.

346. K. v. Auwers und O. Ungemach: Über Methylierung von Pyrazolen mit Diazo-methan.

(Eingegangen am 13. Oktober 1933.)

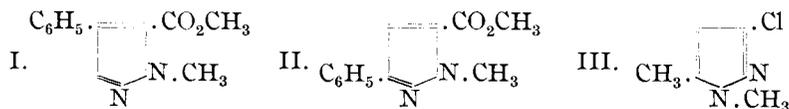
Bei den zahlreichen Kondensationen von aliphatischen Diazoverbindungen mit ungesättigten Säure-estern, die im Laufe der Zeit von verschiedenen Autoren ausgeführt wurden, sind anscheinend stets nur Pyrazole mit freier Iminogruppe erhalten worden. Bei Versuchen mit Phenyl-propionsäure-estern und Diazo-methan machten wir jedoch Beobachtungen, die darauf hindeuteten, daß die zunächst entstandenen Pyrazol-carbonsäure-ester z. T. am Stickstoff methyliert worden waren. Eine genaue Untersuchung bestätigte diese Vermutung; auch beim Arbeiten mit Tetrolsäure-estern begegnete man derselben Erscheinung¹⁾. Auffallend ist sie nicht; sie beweist nur, daß diese Pyrazol-Derivate genügend sauer sind, um mit Diazo-methan zu reagieren. Wenn man bei früheren Synthesen nichts davon gemerkt hat, so liegt dies vermutlich daran, daß man die Diazoverbindungen nicht im Überschuß verwendete, und ihre Anlagerung an die Doppelbindung im allgemeinen rascher verläuft als ihre Einwirkung auf die Iminogruppe.

Bekanntlich hat man Diazo-methan des öfteren verwendet, um die Struktur von Substanzen, die der Tautomerie fähig sind, zu ermitteln. Wir haben daher geprüft, ob die Umsetzung von Diazo-methan mit Pyrazol-carbonsäure-estern, im Gegensatz zu anderen Methylierungsmethoden,

¹⁾ B. 66, 1208 [1933].

in einer Weise verläuft, die einen Rückschluß auf die Konstitution des Ausgangsmaterials gestattet.

Die Versuche wurden mit den Estern der 4-Phenyl-pyrazol-3(5)-carbonsäure und der 3(5)-Phenyl-pyrazol-5(3)-carbonsäure angestellt. Bei der Methylierung des Äthylesters der ersten Säure mit Dimethylsulfat und Natronlauge entstanden die beiden strukturisomeren *N*-Methyl-derivate in ungefähr gleicher Menge. Entsprechendes hatte sich bereits früher für die Methylierung des Äthylesters der zweiten Säure mit Jodmethyl und Alkali ergeben²⁾. Dagegen erhielten wir bei der Einwirkung von Diazo-methan auf die Methylester der beiden Säuren so gut wie ausschließlich die beiden Verbindungen I und II.



Es liegt nahe, daraus den Schluß zu ziehen, daß auch die beiden Stamm-Pyrazole eine bestimmte Struktur besitzen, die derjenigen ihrer Methylverbindungen entspricht, zumal auch andere Beobachtungen dafür sprechen³⁾. Warum bei anderen Arbeitsweisen die Methylierung zu einem Gemisch der Struktur-isomeren führt, soll hier nicht erörtert werden.

Was für jene Phenyl-pyrazol-carbonsäure-ester festgestellt wurde, gilt jedoch keineswegs allgemein für Pyrazol-Derivate, wie das Beispiel des 3(5)-Methyl-5(3)-chlor-pyrazols zeigt⁴⁾. Ebenso wie bei der Behandlung mit Alkali und Dimethylsulfat oder Jodmethyl liefert der Körper mit Diazo-methan beide *N*-Methylverbindungen nebeneinander, während aus seinem Natriumsalz und Jodmethyl bei völligem Ausschluß von Feuchtigkeit nur die Verbindung III entsteht. Das freie Methyl-chlor-pyrazol scheint darnach ein Gemisch der beiden Isomeren zu sein, während das Natriumsalz nur in einer Form besteht.

Dem Marburger Universitäts-Bund danken wir ergebenst für die gewährte Beihilfe.

Beschreibung der Versuche.

Es sollen nur die Hauptversuche beschrieben werden. Dazu sei folgendes vorweg bemerkt: Um die Methylierungsprodukte von etwa unverändert gebliebenem Ausgangsmaterial zu befreien, verrieb man sie mit eiskalter dünner Natronlauge oder schüttelte sie damit in ätherischer Lösung durch. Die sauren Iminverbindungen wurden dabei von der Lauge aufgenommen. Mitunter wurde hierbei eine geringe Menge der Ester verseift. Diese Verunreinigung konnte durch Behandlung mit Soda entfernt werden. Die Pyrazol-carbonsäure-ester werden von Alkalicarbonaten nicht aufgenommen. — Die Zerlegung der Gemische von Methylderivaten geschah, wo es möglich war, mit Hilfe des V. Meyerschen Esterifizierungs-Gesetzes.

²⁾ Auwers u. Ch. Mausolf, B. **60**, 1730 [1927].

³⁾ Hierüber wird demnächst an anderer Stelle näher berichtet werden.

⁴⁾ Auwers u. Niemeier, Journ. prakt. Chem. [2] **110**, 158 [1925].

Methylierung des 4-Phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-
äthylesters.

Man behandelte den Ester bei 40–60° mit Dimethylsulfat und Natronlauge und kochte 5 g des entstandenen Gemisches der am Stickstoff methylierten freien Säuren 3 Stdn. mit 3-proz. alkohol. Salzsäure. Beim Schütteln des Rohproduktes mit Sodalösung blieben 2.7 g ungelöst; aus der Soda fielen beim Ansäuern 1.5 g einer Säure, die roh bei 209–210°, nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol konstant bei 210–211° — unter Gasentwicklung — schmolz. Diese 1-Methyl-4-phenyl-pyrazol-5-carbonsäure bildet glasglänzende, derbe Krystalle und ist in Aceton mäßig löslich, ziemlich schwer in Methyl- und Äthylalkohol, schwer in Äther, Benzol und Wasser.

0.0494 g Sbst.: 6.1 ccm N (22.5°, 747 mm). — $C_{11}H_{10}O_2N_2$. Ber. N 13.9. Gef. N 14.0.

Als man diese Säure (1.5 g) nochmals 2½ Stdn. mit 3-proz. alkohol. Salzsäure unter Rückfluß kochte, wurde eine geringe Menge, etwa 0.1–0.2 g, verestert. Auch durch Kochen mit absol. Alkohol und konz. Schwefelsäure läßt sich die Säure nur schwer verestern, denn nach 2-stdg. Sieden waren von 1.5 g Säure noch 1.1 g unverändert. Der Äthylester läßt sich aus niedrigsiedendem Petroläther umkrystallisieren und schmilzt in reinstem Zustand bei 52.5–53.5°. Meist wurde jedoch der Schmelzpunkt ein wenig tiefer gefunden. Kleine, derbe, glasglänzende Prismen. In organischen Mitteln leicht löslich.

0.0404 g Sbst.: 4.3 ccm N (22°, 745 mm). — $C_{13}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 12.2. Gef. N 12.1.

Der oben erwähnte soda-unlösliche Rückstand schmolz zwischen 67° und 83°. Die nähere Untersuchung ergab, daß er im wesentlichen aus dem 1-Methyl-4-phenyl-pyrazol-3-carbonsäure-äthylester bestand, dem ein wenig — etwa 0.1 g — des oben beschriebenen isomeren Esters (53°) beigemischt war. Die zu jenem Ester gehörige freie Säure krystallisiert aus Wasser in flachen, glänzenden Nadeln, die Krystallwasser enthalten und unscharf bei etwa 100° schmelzen. Nach vorsichtiger Entwässerung liegt der Schmelzpunkt bei 132°. Aus Alkohol scheidet sich die Säure in dünnen Blättchen vom gleichen Schmelzpunkt aus. Leicht veresterbar.

0.0331 g Sbst.: 4.0 ccm N (21°, 745 mm). — $C_{11}H_{10}O_2N_2$. Ber. N 13.9. Gef. N 13.8.

Bei einem anderen Versuch wurde das aus dem 4-Phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-äthylester durch Methylierung mit Dimethylsulfat erhaltene Säure-Gemisch (7.1 g) mit 1-proz. methylalkohol. Salzsäure behandelt. Von dem Rohprodukt gingen 2.8 g in Soda hinein und erwiesen sich als die 1-Methyl-5-carbonsäure vom Schmp. 210–211°. Der soda-unlösliche Rückstand (2.4 g) schmolz anfangs bei 118–122°; nach dem Auskochen mit Äther lag der Schmelzpunkt scharf und konstant bei 122–123°. Die Substanz war der Methylester der 1-Methyl-4-phenyl-pyrazol-3-carbonsäure. Aus Benzol glasglänzende, derbe, flächenreiche Krystalle. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, schwer in Äther und Benzol.

0.0429 g Sbst.: 4.95 ccm N (23°, 748 mm). — $C_{12}H_{12}O_2N_2$. Ber. N 13.0. Gef. N 13.1.

Als die 1-Methyl-5-carbonsäure nochmals 3 Stdn. mit 1-proz. methylalkohol. Salzsäure gekocht wurde, blieb sie unverändert. Um ihren Methylester zu gewinnen, leitete man in eine siedende Lösung von 0.8 g Säure in 15 ccm absol. Methylalkohol 12 Stdn. trocknen Chlorwasserstoff ein.

Trotz dieser energischen Behandlung wurden annähernd $\frac{4}{5}$ der Säure zurückgewonnen; der Rest war in den gewünschten Ester verwandelt worden. Die Substanz kommt aus Petroläther in Krystallen heraus, die denen des Isomeren sehr ähneln. Schmp. 69° .

0.0290 g Subst.: 3.35 ccm N (24° , 748 mm). — $C_{12}H_{12}O_2N_2$. Ber. N 13.0. Gef. N 13.1.

Methylierung des 4-Phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-methylesters mit Diazo-methan.

5 g des in Äther schwer löslichen Esters überschichtete man mit reichlich Äther, leitete die 1.1 Molen entsprechende Menge Diazo-methan ein und ließ das Gemisch unter häufigem Umschütteln bis zur Entfärbung stehen, was 2–3 Tage dauerte. Nachdem man von einem Rest unveränderten Materials abfiltriert hatte, dampfte man die Lösung auf $\frac{1}{5}$ ihres Volumens ein, schüttelte sie 15-mal je 10–15 Sek. lang mit eiskalter 3-proz. Natronlauge durch und verrieb zum Schluß nach dem Verjagen des Äthers das erhaltene Produkt noch 4-mal mit der gleichen Lauge. Diese Substanz schmolz bei 63 – 66° und gab mit reinem 1-Methyl-4-phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-methylester (69°) keine Depression, war also dieser Ester in annähernd reinem Zustand.

Um zu ermitteln, ob das Produkt auch etwas von dem isomeren 1-Methyl-3-carbonsäure-ester enthielt, verseifte man es zunächst durch Kochen mit Salzsäure 1:1. Die erhaltene Säure, die bei 190 – 194° schmolz, kochte man 2 Stdn. mit 1-proz. methylalkohol. Salzsäure und behandelte das Reaktionsprodukt mit Soda. Fast alles ging in Lösung und wurde als 1-Methyl-5-carbonsäure vom Schmp. 210 – 211° erkannt. Ein ganz geringer, unscharf von 98 – 115° schmelzender, soda-unlöslicher Rückstand, der nicht weiter gereinigt werden konnte, deutete darauf hin, daß bei der ursprünglichen Methylierung auch Spuren des 1.3-Derivates entstanden waren.

Methylierung des 3-Phenyl-pyrazol-5-carbonsäure-methylesters mit Diazo-methan.

Die Methylierung geschah in derselben Weise wie die des isomeren Esters. Nach einigen Tagen war fast alles in Lösung gegangen, jedoch ergab sich bei der Behandlung des Rohproduktes mit Natronlauge, daß ein Teil des Ausgangsmaterials unangegriffen geblieben war. Das Methylierungsprodukt lieferte bei der Verseifung mit Salzsäure 1:1 eine Säure vom Schmp. 180 – 183° . Reine 1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-5-carbonsäure schmilzt bei 183 – $184^{\circ 5)}$. Im Verseifungsprodukt lag also diese Säure in nahezu reinem Zustand vor.

Obwohl diese Säure nur in einer der beiden *ortho*-Stellungen substituiert ist, wird sie doch von 1-proz. methylalkohol. Salzsäure nur schwer angegriffen, während beispielsweise die 1-Methyl-4-phenyl-pyrazol-3-carbonsäure leicht verester wird. Ein Alkyl am benachbarten Stickstoffatom wirkt somit anscheinend stärker hemmend als ein Substituent am Nachbar-Kohlenstoffatom.

⁵⁾ Auwers u. Ch. Mausolf, B. **60**, 1733 [1927].

Die bei diesem Esterifizierungsversuch zurückgewonnene Säure schmolz etwas tiefer als das ursprüngliche Produkt. Man kochte sie mit Wasser aus, um eine etwa vorhandene kleine Beimengung der in Wasser leichter löslichen, isomeren 1-Methyl-5-phenyl-pyrazol-3-carbonsäure auszuziehen, jedoch gingen nur so geringe Mengen in das Wasser hinein, daß eine Identifizierung des Eindampfungs-Rückstandes nicht möglich war.

Marburg, Chemisches Institut.

347. Josef Pirsch: Organische Verbindungen mit hohen molaren Schmelzpunkts-Erniedrigungen.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Universitäts-Laborat. in Wien.]

(Eingegangen am 11. Oktober 1933.)

In einer Reihe von Untersuchungen¹⁾ konnten zahlreiche Verbindungen mit hohen molaren Schmelzpunkts-Erniedrigungen von mir aufgefunden werden. Diese Verbindungen, die alle der bicyclisch aufgebauten hydroaromatischen Körpergruppe angehören, haben das Merkmal gemeinsam, daß ihr Molekül-Bau in räumlicher Anordnung nach allen drei Raum-Richtungen fast gleich stark entwickelt ist. Im Gegensatz zu den übrigen organischen Verbindungen nähern sich Brückenring-Systeme vom Campher-Typus stereo-formal am stärksten der Kugelform, besitzen also die relativ geringste Oberfläche. Es ist daher nicht von der Hand zu weisen, daß gerade dieser Umstand eine geringere Kontakt-Möglichkeit der Moleküle untereinander bewirkt, während mehr flächen-förmig oder gar faden-förmig gebaute Moleküle einer stärkeren gegenseitigen Beeinflussung ausgesetzt sind. Es wird daher bei kugelig geformten Molekülen die Energie-Zufuhr zum Lösen der raum-gerichteten Molekül-Verbände gering, also die Schmelzwärme klein sein.

Weiter wird bei den bicyclisch hydroaromatischen Verbindungen der Umstand zu berücksichtigen sein, daß diese Verbindungen mehr oder minder starre Moleküle darstellen. Erregte Zustände, wie diese etwa als durch Wärme-Bewegungen ausgelöste Drehungen und Schwankungen um die C-C-Achse bei Verbindungen mit normaler Kette denkbar sind, werden bei bicyclischen Systemen kaum in Erscheinung treten. Die Wärme-Zufuhr im Stadium des Schmelzens würde also auch nicht teilweise zu der vorhin erwähnten Zustands-Erregung verbraucht werden, weshalb die Schmelzwärme um diesen Betrag kleiner ausfallen könnte. Doch scheint die Starrheit der bicyclisch hydroaromatischen Moleküle in dieser Hinsicht kaum zum Ausdruck zu kommen. Hierfür spricht vorläufig die Tatsache, daß der bicyclische Kohlenwasserstoff Camphen keine Verminderung der spez. Wärme (flüssig) aufweist, wie sie aus dessen starrem Molekül-Bau zu folgern wäre. Für Camphen konnte ich folgende spez. Wärme feststellen:

$$C_{\text{fest}} (15-33^\circ) = 0.374^2), \quad C_{\text{flüssig}} (76-98^\circ) = 0.412.$$

Schließlich kann die Spannung, die bei Verbindungen vom Typus des Camphans sehr groß ist, für die Größe der molaren Schmelzpunkts-Erniedri-

¹⁾ Pirsch, B. **65**, 1227, 1839 [1932], **66**, 349, 815 [1933].

²⁾ W. A. Roth fand für festes Camphen zwischen 22—48° die spezif. Wärme mit $C = 0.38$.