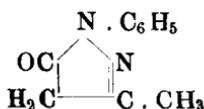


**150. Ludwig Knorr: Ueber Abkömmlinge der Phenolform des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons<sup>1)</sup>.**

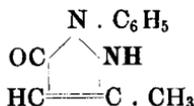
[Vorläufige Mittheilung<sup>2)</sup> aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingeg. am 25. März.)

Aus meinen früheren Arbeiten über das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon<sup>3)</sup> ergab sich, dass diese Substanz bei den allermeisten Reactionen im Sinne der »Methylenformel« reagirt.



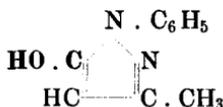
In gewissen Fällen bilden sich Derivate einer desmotropen Form, der »Iminform«



Die wichtigste Verbindung dieser Klasse ist das Antipyryn.

Es gehört das technische Pyrazolon also in die Gruppe der tautomeren Verbindungen.

In den letzten Jahren hat sich weiter die überraschende Thatsache ergeben, dass diese so überaus reaktionsfähige Substanz auch noch in einer dritten desmotropen Form, der »Phenolform«



zu reagiren vermag.

v. Rothenburg in dem 3ten Abschnitte seiner Abhandlung (Journ. f. prakt. Chem. 51, 163) kritisirt, in der Originalarbeit mit Fragezeichen und ausdrücklichem Vorbehalt gegeben sind.

v. Rothenburg scheint die von ihm kritisirte Arbeit nur im Referat gelesen zu haben, da er dieses zu bemerken unterlässt.

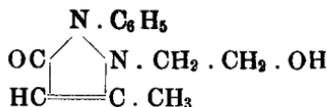
Das von Walker am Schluss seiner Abhandlung (Americ. Chem. Journ. 16, 472) beschriebene *o*-Tolylmethylpyrazolon ist längst bekannt (diese Ber. 17, 549) und schmilzt bei 183° und nicht, wie Walker angiebt, bei 143° bis 144°.

<sup>1)</sup> Im Folgenden der Kürze halber meist als »technisches Pyrazolon« bezeichnet.

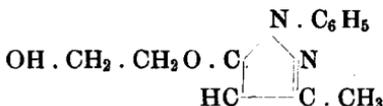
<sup>2)</sup> Auszug aus einer ausführlichen für die Ann. d. Chem. bestimmten Abhandlung. Man vergleiche die Verhandlungen der Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Aerzte Sept. 1893, 114.

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 238, 137—219.

So z. B. erhielt ich mit Hrn. Aldrich<sup>1)</sup> vor mehreren Jahren bereits durch Einwirkung von Aethylenchlorhydrin und Natriumäthylat auf das Phenylmethylpyrazolon neben dem zur Klasse der Antipyrine gehörigen 1-Phenyl-2-oxäthyl-3-methyl-5-pyrazolon

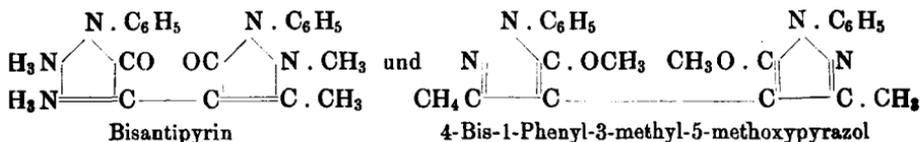


auch das 1-Phenyl-3-methyl-5-oxäthoxy-pyrazol



Wir fanden, dass diese Verbindung durch Methylierung in Antipyrin übergeführt werden kann, noch ehe wir ihre Constitution mit Sicherheit feststellen konnten.

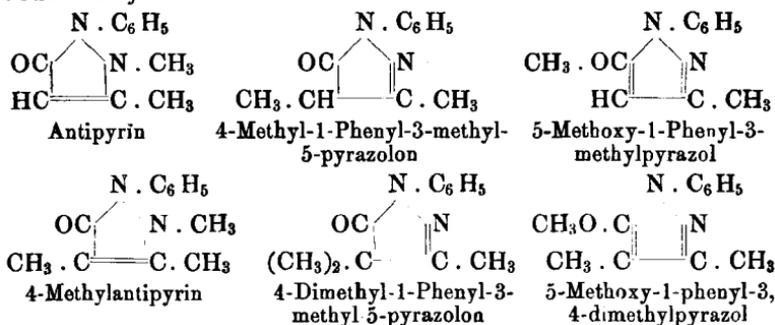
In ähnlicher Weise reagirt das Bis-phenylmethylpyrazolon mit Jodmethyl und Natriummethylat. Es entstehen die Derivate der Imin- und Phenolform



neben einander in etwa gleicher Menge.

Noch complicirter verläuft die Methylierung des technischen Pyrazolons selbst.

Erhitzt man 1 Mol. Phenylmethylpyrazolon mit 1 Mol. Natriummethylat und Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung am Rückflusskühler, bis die Lösung neutral reagirt, so entstehen durch Substitution der zwei Pyrazolonwasserstoffe neben einander folgende sechs Methylderivate:



<sup>1)</sup> Dissertation von Th. B. Aldrich, Jena 1892.

welche ich alle bestimmt nachweisen, je deren Mengenverhältniss ich bis zu einem gewissen Grade der Genauigkeit bestimmen konnte.

Es liegt hier also ein besonders merkwürdiger Fall von Tautomerie vor, den ich als »Doppeltautomerie«<sup>1)</sup> bezeichnen möchte: zu drei in der Constitution ganz verschiedenen Gruppen von Alkylderivaten kennen wir nur eine Muttersubstanz.

Die Abkömmlinge der Phenolform des technischen Pyrazolons sind wahre Pyrazole. Ihre Salze dissociiren in Berührung mit Wasser, die mit Natrium und Alkohol gewonnenen Reductionsproducte zeigen die bekannte Pyrazolinreaction.

---

<sup>1)</sup> Diese »Doppeltautomerie« des technischen Pyrazolons kann nach meiner Ansicht ebenso wie die Tautomerie des Pyrazols (Ann. d. Chem. 279, 188) durch die »Pseudomeriehypothese« nicht erklärt werden.

Es ist meines Erachtens nicht annehmbar, dass ein und dasselbe Reagens (hier Natriumäthylat) die stabile Form (Methylenform) des technischen Pyrazolons gleichzeitig in zwei labile Formen sollte umlagern können.

Dagegen erklärt Laar's Tautomeriehypothese, welche ich in meiner Abhandlung »Ueber die Constitution des Pyrazols« durch die Erörterungen über das Zustandekommen »fliessender Doppelbindungen« zu vertiefen suchte, das Verhalten des techn. Pyrazolons in befriedigender Weise.

Nach dieser Hypothese hätte man anzunehmen, dass die drei desmotropen Formen (Imin-Methylen- und Phenolform) Phasen der intramolecularen Atombewegung des Pyrazolons darstellen und zwar würde der Uebergang den des Imin in die Phenolform und umgekehrt stets durch die Methylenform als Zwischenphase hindurch stattfinden müssen, so dass die letztere den mittleren Schwingungszustand, die beiden ersteren die Grenzphasen darstellen müssten.

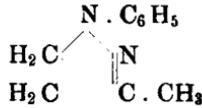
Da die Geschwindigkeit der Atombewegung ausserordentlich gross anzunehmen ist im Vergleich zu den Reaktionsgeschwindigkeiten, so müsste das Pyrazolon bei seinen Reactionen sich so verhalten, als ob alle drei Formen neben einander zugegen wären, was mit den Versuchsergebnissen in bester Uebereinstimmung steht.‡

Auch das genaue Studium anderer tautomerer Verbindungen, z. B. der Diacylbernsteinsäureester, deren Untersuchung ich mit Hrn. Schmidt fortgesetzt habe (Dissertation von J. Schmidt, Jena 1894) hat zu dem sicheren Ergebniss geführt, dass diese Substanzen gleichzeitig nach allen den Structurformeln, welche sich für sie aufstellen lassen, reagiren.

Ich bin dadurch zu der festen Ueberzeugung gekommen, dass diesen Verbindungen in Lösung keine bestimmten Structurformeln zukommen können.

In neuerer Zeit haben die Arbeiten von Walden (diese Berichte 24, 2025) und Mulliken (Americ. Chem. Journal 15, 523) ergeben, dass einige von

Es hat sich ergeben, dass bei dieser Reduction der Sauerstoff eliminirt wird, indem sich das 1-Phenyl-3-methylpyrazolin



bildet.

Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150—170° wird das technische Pyrazolon regenerirt, daneben entsteht Methylketol.

Beim Erhitzen mit Jodmethyl entstehen Producte, die durch Einwirkung von Alkalien in Antipyrin übergehen.

In den physiologischen Wirkungen zeigen diese Phenoläther ihrer Constitution entsprechend Aehnlichkeit mit dem Pyrazol. Antipyre-

ihnen untersuchte tautomere Verbindungen als solche oder in Form von Salzen Elektrolyte darstellen.

Diese Entdeckung scheint mir für das Verständniss der Tautomerie von grösster Bedeutung zu sein. Sie beweist, dass diese Verbindungen in Lösung einen theilweisen Zerfall in Ionen erleiden.

Bei der Alkylierung dieser Stoffe wird das Alkyl also in gewissem Sinne nicht substituierend für Wasserstoff eintreten, sondern direct an die freie Valenz des Anions fixirt werden.

Es kann dementsprechend auch aus den Alkylderivaten kein sicherer Rückschluss auf die Stellung des Wasserstoffatoms in der Muttersubstanz gezogen werden, ein Satz, der heute wohl von den meisten Chemikern, welche mit tautomeren Verbindungen gearbeitet haben, schon auf Grund der experimentellen Erfahrung anerkannt wird.

Dass die Alkylreste mit den Anionen in verschiedenen Weisen zusammen-treten können, z. B. beim technischen Pyrazolon gleichzeitig an Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff fixirt werden, erklärt sich leicht durch den Zustand der »fließenden Doppelbindungen« in den negativen Resten, welcher durch die früher (Ann. d. Chem. 279, 207 u. 208) näher erörterten Schwankungen der Atome bedingt ist.

Eine Reihe vorläufig von mir angestellter Versuche scheint mir sehr zu Gunsten der soeben dargelegten theoretischen Anschauungen zu sprechen. Ich konnte feststellen, dass das Pyrazol, das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon und das 1-Phenyl-3,4-dimethylpyrazolon sowohl im geschmolzenen Zustande als auch in Lösungen relativ gute Leiter sind (sie leiten unter gleichen Versuchsbedingungen etwa wie 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Kochsalzlösung und beträchtlich besser als der Acetessigester und das Acetylaceton, welche von Walden und Mulliken als Elektrolyte erkannt wurden).

Bei den folgenden Substanzen: 1-Phenylpyrazol, Antipyrin, 1-Phenyl-3-methyl-4-dimethylpyrazolon, 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol, bei welchen der labile Wasserstoff der tautomeren Muttersubstanzen durch Reste substituirt ist, konnte ich unter gleichen Versuchsbedingungen keine Leitfähigkeit constatiren.

Ich werde auf diese Versuche und ihre theoretische Bedeutung an anderem Orte ausführlich zurückkommen.

tisch wirken sie nicht, während ganz allgemein den Alkylderivaten der Imin- und Methylenform antipyretische Eigenschaften zukommen.

Hrn. Dr. Heinz, der auf meinen Wunsch diese vergleichenden Untersuchungen in meinem Laboratorium ausgeführt hat, spreche ich auch an dieser Stelle meinen Dank aus.

Solche Phenoläther des Pyrazols sind nun bekanntlich auch direct auf synthetischem Wege durch Condensation von Acetessigester mit Phenylhydrazin in saurer Lösung zugänglich.

P. Freer<sup>1)</sup> hat die Bildung des 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazols bei der Einwirkung von Acetessigester auf salzsaures Phenylhydrazin beobachtet, aber zunächst falsch interpretirt<sup>2)</sup>.

Gleichzeitig und unabhängig von Freer stellte Stolz<sup>3)</sup> in dem Laboratorium der Farbwerke Höchst durch Condensation von *p*-Aethoxyphenylhydrazin mit Acetessigester in saurer Lösung das 1-*p*-Aethoxyphenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol dar. Auch gelang es Hrn. Schmidt<sup>3)</sup> den Freer'schen Körper in Antipyrin<sup>4)</sup> zu verwandeln.

Den Versuch Freer's und die im D. R.-P. No. 72824 enthaltenen Angaben habe ich vor längerer Zeit nachgeprüft, da mir die Bildung des 5-Aethoxy-1-phenyl-3-methylpyrazols aus dem Acetessigesterhydrazon ein gewichtiges Argument gegen Nef's Auffassung letzterer Verbindung und des technischen Pyrazolons zu bilden schien.

Von meinem experimentellen Material beabsichtige ich hier nur soviel mitzuteilen, als zur Widerlegung der irrthümlichen Behauptungen v. Rothenburg's (man vergleiche die vorhergehende Mittheilung) nöthig ist.

#### 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol

entsteht stets neben dem technischen Pyrazolon, wenn Acetessigester und Phenylhydrazin in saurer Lösung auf einander einwirken. Die Reaction ist nicht an bestimmte Versuchsbedingungen gebunden. Es ist gleichgültig, ob man den Acetessigester in alkoholischer Lösung mit salzsaurem Phenylhydrazin (Nef) oder mit einer Lösung des Phenylhydrazins in überschüssiger verdünnter Schwefelsäure (D. R.-P. No. 27824) oder mit einer Lösung dieses Hydrazins in starker Salzsäure reagieren lässt.

Nach einigen vergleichenden Versuchen, die ich angestellt habe, um die beste Darstellungsmethode zu ermitteln, scheint die Ausbeute an 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol dann am Besten zu sein, wenn man das ölige Hydrazon des Acetessigesters, wie es beim Vermischen

1) Journ. für prakt. Chem. 45, 414; 47, 246.

2) Man vergleiche Walker, Americ. Chem. Journ. 15, 576—586; 16, 436 und diese Ber. 26, Ref. 549; 27, Ref. 794.

3) Gütige Privatmittheilung des Hrn. Dr. Vongerichten vom 14. Juli 1893.

4) D. R.-P. No. 72824.

äquivalenter Mengen der Componenten resultirt, mit überschüssigen Säuren digerirt.

Doch auch nach diesem Verfahren stieg die Ausbeute nie über 20—25 pCt. der Theorie. Als Hauptproduct entsteht immer das technische Pyrazolon.

Die Isolirung des Phenylmethyläthoxyppyrazols ist ungemein einfach.

Man versetzt die Reactionsmasse mit soviel überschüssiger Natronlauge, dass alles Phenylmethylpyrazolon in Lösung geht. Das Phenylmethyläthoxyppyrazol bleibt ungelöst und wird mit Aether gesammelt. Die mit Natronlauge und mit sehr verdünnter Schwefelsäure gewaschene ätherische Lösung hinterlässt nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat die Verbindung als Oel, welches durch Destillation im Vacuum oder mit Dampf leicht gereinigt werden kann.

Sdp. 293—295° (corr. 300—302°) bei 752 mm Druck, 258° bei 43 mm Druck. Schmp. unscharf gegen 40°.

Analyse: Ber. für  $C_{12}H_{14}N_2O$ .

Procente: C 71.29, H 6.93, N 13.86

Gef. » » 70.9, » 6.8, » 14.1

Die Verbindung erweist sich nach ihren Eigenschaften als echtes Pyrazol.

Sie zeigt die Pyrazolinreaction in schönster Weise, ist leicht löslich in Alkohol und Aether, unlöslich in Wasser und Alkalien, löslich in starken, wenig löslich in sehr verdünnten Säuren.

Der basische Charakter ist schwach ausgeprägt, die Salze dissociiren mit Wasser.

Das Chloroplatinat krystallisirt in Spiessen, die sich in charakteristischer Weise aneinander lagern. Schmp. bei langsamem Erhitzen 180°, bei raschem Erhitzen 195°.

Analyse: Ber. für  $(C_{12}H_{14}N_2O \cdot HCl)_2 PtCl_4$ .

Procente: Pt 23.86.

» • 23.89.

#### Verseifung des 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxyppyrazols mit Salzsäure<sup>1)</sup>.

5 g des Pyrazols wurden mit 20 g rauchender Salzsäure 8 Stunden auf 160—170° erhitzt. Beim Oeffnen des Rohres entströmte demselben viel Chloräthyl. Der Rohrinhalt roch stark nach Indolen und zeigte die Fichtenspahnreaction sehr stark.

Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Aether extrahirt. Der Aether hinterliess 0.5 g erstarrendes, fast reines Methylketol, welches nach dem Abblasen mit Wasserdampf durch seinen Schmelz-

<sup>1)</sup> Die gleiche Spaltung kann durch alkoholisches Kali bei hoher Temperatur bewirkt werden. Man vergleiche die vorhergehende Mittheilung.

punkt und den Schmelzpunkt seines Pikrates leicht identificirt werden konnte.

Die saure Lösung wurde zunächst alkalisch gemacht und nochmals mit Aether extrahirt, der wieder geringe Mengen des Methylketols hinterliess.

Der genau neutralisirten Lösung endlich wurden durch Aether 1.1 g einer Substanz entzogen, die nach dem Umkrystallisiren aus Wasser alle Eigenschaften des reinen 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolons zeigte.

Sie schmilzt bei 127°, liefert mit Eisenchlorid erwärmt Pyrazolonblau, erzeugt mit Salpetersäure erwärmt und dann mit Alkali versetzt die charakteristische blutrothe Färbung und reagirt mit salpetriger Säure und Diazobenzolchlorid in der bekannten Weise.

#### Umwandlung des 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazols in Antipyrin.

5 g 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol werden mit 10 g Methylalkohol und 6 g Jodmethyl 16 Stunden auf 115° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit schwefliger Säure versetzt, durch Kochen vom Methylalkohol befreit, mit Natronlauge übersättigt und gekocht<sup>1)</sup> und dann mit Aether mehrmals extrahirt.

Es wurden 4.7 g reines Antipyrin erhalten. Das aus Toluol umkrystallisirte Präparat besitzt den Schmp. 112°. Sein Nitrosoderivat verpufft wie Nitrosoantipyrin bei ca. 200°; sein Pikrat schmilzt ebenso wie Antipyrinpikrat bei 188°.

Analyse des Antipyrins: Ber. für  $C_{11}H_{12}N_2O$ .

Procente: N 14.89.

Gef. » » 14.83.

#### Reduction des 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazols mit Natrium und Alkohol.

6 g der Pyrazolbase wurden in der bekannten Weise mit 220 g Alkohol und 24 g Natrium reducirt. Es resultirte ein Oel, das

<sup>1)</sup> Wird die Lösung in der Kälte mit Natronlauge versetzt, so geht nicht alles ausgeschiedene Oel in den Aether. Ein Theil bleibt ungelöst und kann direct abgezogen oder mit Chloroform gesammelt werden.

Diese in Aether ganz unlösliche, in Wasser lösliche Verbindung zeigt die Reactionen eines Ammoniumjodids: Salpetrige Säure macht Jod frei, Silberoxyd bildet Jodsilber, wobei die Lösung stark alkalische Reaction annimmt.

Beim Kochen mit Natronlauge geht diese Substanz, welche vielleicht das Jodmethylat des Phenylmethyläthoxy-pyrazols darstellt, in Antipyrin über, sie entsteht also offenbar als Zwischenproduct bei der Umwandlung des Phenylmethyläthoxy-pyrazols in Antipyrin.

Man vergleiche D. R.-P. No. 27824.

durch Wasserdampf isolirt und durch Sdp. 289° und Schmp. 72—74° mit dem 1-Phenyl-3-methylpyrazolin<sup>1)</sup> identificirt wurde.

Analyse: Ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>.

Procente: C 75.0, H 7.5, N 17.5.

Gef. » » 74.5, » 7.7, » 17.6.

#### 1-Phenyl-3-methyl-5-methoxy-pyrazol

wurde in analoger Weise aus dem Acetessigsäuremethylester mit Phenylhydrazin in saurer Lösung dargestellt.

Es siedet bei 225 mm Druck bei 247—248° (F. bis 180° i. D.) und zeigt alle Reactionen genau wie das 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol: durch Salzsäure wird es in technisches Pyrazolon, durch Methylierung in das Antipyrin verwandelt.

Analyse: Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O.

Procente: C 70.21, H 6.38, N 14.89.

Gef. » » 70.37, » 6.59, » 14.68.

Das Chloroplatinat krystallisirt aus Salzsäure in linealartig geformten Lamellen vom Zersetzungsp. 180—182°.

Analyse: Ber. für (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O · HCl)<sub>2</sub> · PtCl<sub>4</sub> · 2 aq.

Procente: H<sub>2</sub>O 4.38, Pt 63.62.

Gef. » » 4.49, » 63.69.

Die Bildung dieses und des folgenden Pyrazolonderivates bei der Methylierung des technischen Pyrazolons wird an anderem Ort näher beschrieben worden.

#### 1-Phenyl-3, 4-dimethyl-5-methoxy-pyrazol

entsteht in analoger Weise, wenn Methylacetessigmethylester (Sdp. 174°) und Phenylhydrazin in saurer Lösung condensirt werden.

Die Verbindung stellt ein Oel dar, das bei 225 mm Druck bei 244—245° siedet.

Durch Erhitzen mit Salzsäure konnte aus dieser Verbindung das 1-Phenyl-3, 4-dimethylpyrazolon vom Schmp. 115—120°, durch Methylierung das 4-Methylantipyrin Schmp. 82° gewonnen werden.

#### 1-Phenyl-3-methyl-5-oxäthoxy-pyrazol<sup>2)</sup>

bildet sich neben dem entsprechenden Antipyrin bei der Einwirkung von Aethylenchlorhydrin und Natriumäthylat auf das technische Pyrazolon.

Darstellung, Eigenschaften und Derivate sollen an anderem Orte genauer beschrieben werden. Hier sei nur erwähnt, dass dieses Pyrazolderivat aus sehr verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln der Formel C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + aq krystallisirt und wasserhaltig bei 61—62°, wasserfrei bei 53—54° schmilzt, ferner dass durch Spaltung mit Salzsäure das technische Pyrazolon regenerirt, durch Methylierung das

<sup>1)</sup> Diese Berichte 26, 107 u. 108.

<sup>2)</sup> Dissertation von Th. B. Aldrich, Jena 1892.

Antipyrin, durch Reduction mit Natrium und Alkohol das 1-Phenyl-3-methylpyrazolin gewonnen wurden.

Diese Umwandlungsproducte wurden mit grosser Sorgfalt identificirt.

4-Bis-1-phenyl-2-methyl-5-methoxy-pyrazol

entsteht in analoger Weise aus dem Bisphenylmethylpyrazolon durch Einwirkung von Natriummethylat und Jodmethyl neben dem Bisantipyrin.

Die Verbindung schmilzt aus Alkohol umkrystallisirt bei 186 bis 187°.

Analyse: Ber. für  $C_{22}H_{22}N_4O_2$ .

Procente: N 14.97.  
Gef. » • 14.76.

Sie lässt sich in gleicher Weise wie die oben beschriebenen Verbindungen umwandeln. Z. B. entsteht bei der Reduction mit Natrium und Alkohol ein Pyrazolin (wohl das 4-Bis-1-phenyl-3-methylpyrazolin), welches bei 100 mm Druck bei circa 300° destillirt.

Analyse: Ber. für  $C_{20}H_{22}N_4$ .

Procente: N 14.46.  
Gef. » » 14.39.

Schliesslich sei bemerkt, dass auch eine schon vor sehr langer Zeit<sup>1)</sup> dargestellte Substanz (Schmp. 145°), nämlich das Condensationsproduct des Acetessigesters, mit dem technischen Pyrazolon nach einer inzwischen ausgeführten eingehenden Untersuchung diesen Abkömmlingen der »Phenolform« des genannten Pyrazolons zuzugehören scheint. Ich werde darauf an anderem Orte zurückkommen.

Bei diesen Untersuchungen erfreute ich mich der werthvollen Hülfe der Herren Dr. B. Reuter und Dr. P. Rabe. Ich spreche beiden Herren meinen besten Dank aus.

151. Ludwig Knorr: Ueber den aromatischen Charakter der Pyrazole.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 25. März.)

Buchner's<sup>2)</sup> und meine<sup>3)</sup> Arbeiten über das Pyrazol und seine Homologen zeigen die grosse Analogie im chemischen Verhalten des Pyrazols und Benzols. Ich habe in meiner ausführlichen Abhandlung (Ann. 279, 188) versucht, diese Erscheinung durch die gleichartige intramoleculare Atombewegung in beiden Ringsystemen zu erklären.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 238, 182.

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 273, 256.

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. 279, 188.