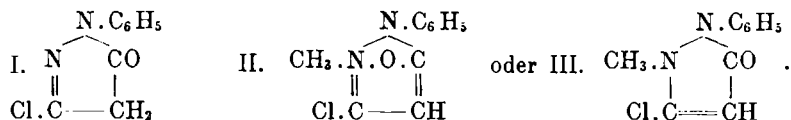


460. A. Michaelis und Ernst Kirstein: Über 1-Phenyl-2-methyl-3- und -5-monochlor-pyrazolone.

[Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock.]

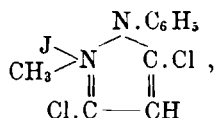
(Eingegangen am 5. November 1913.)

Durch Erhitzen von 1-Phenyl-3.5-pyrazolidon mit Phosphoroxychlorid auf Wasserbad-Temperatur erhielten Michaelis und Roemer¹⁾ das 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon (I), das also ganz dem Knorr'schen 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon entspricht und sich auch ebenso leicht wie dieses mit Benzaldehyd und mit salpetriger Säure kondensiert. Es war daher zu erwarten, daß dieses Pyrazolon auch einen dem Antipyrin analogen Körper (II oder III) geben würde, der in 3-Stellung statt Methyl Chlor enthielt.



Wir haben diesen in der Tat leicht unter Anwendung von Dimethylsulfat als eine gut krystallisierende bei 67° schmelzende Verbindung erhalten. Sie ist nicht giftig und wirkt nicht antipyretisch²⁾.

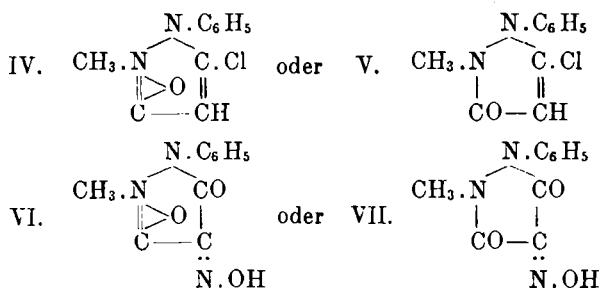
Erhitzt man das 1-Phenyl-3.5-pyrazolidon mit einem Überschuß von Phosphoroxychlorid auf 150°, so entsteht nach Michaelis und Roemer das 1-Phenyl-3.5-dichlor-pyrazol, das beim Erhitzen mit Dimethylsulfat ein Sulfatmethylat liefert, aus dem durch Umsetzung mit Jodkalium das Jodmethylat



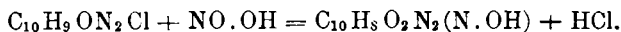
erhalten wurde. Beim Erhitzen mit Silberoxyd und Wasser gab dieses unter Ersatz des Jodatoms und 1 Atoms Chlor durch Sauerstoff ebenfalls ein 1-Phenyl-2-methyl-chlor-pyrazolon, das aber mit dem oben angeführten nicht identisch, sondern isomer war, indem es bei 117° schmolz. Es mußte daher das Jodatom nicht mit dem gegenüberstehenden, sondern mit dem benachbarten Chloratom ausgetreten sein, indem ein dem 3-Antipyrin analoger Körper (IV oder V) entstand.

¹⁾ B. **31**, 3003 [1898].

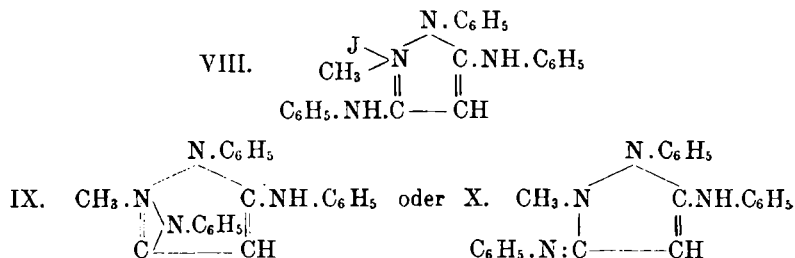
²⁾ Den Farbwerken Bayer & Co. sagen wir für die ausgeführte pharmakologische Untersuchung besten Dank.



Von besonderem Interesse ergab sich die Einwirkung von salpetriger Säure auf eine Lösung dieser Pyrazolone in Salzsäure oder Schwefelsäure. Es wurde in beiden Fällen dieselbe Verbindung (VI oder VII) gebildet unter Ersatz des Chloratoms durch Sauerstoff und unter Eintritt einer Isonitrosogruppe entsprechend der Gleichung:



Durch Einwirkung von Schwefelnatrium auf das oben angeführte Jodmethylat entstand die dem 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-2.3-pyrazolon entsprechende Thioverbindung, dagegen durch Einwirkung von Anilin schon bei Wasserbad-Temperatur ein völlig chlorfreier Körper, indem beide Chloratome durch den Anilinrest $\text{NH.C}_6\text{H}_5$ ersetzt wurden. Das so gebildete jodwasserstoffsäure Salz (VIII) gab mit Natronlauge eine halogenfreie Base, die wahrscheinlich als das 1-Phenyl-5-anilino-anilopyrin (IX oder X) betrachtet werden muß.



1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-2.5-pyrazolon (Formel II oder III).

10 g 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolon wurden mit 50 g Dimethylsulfat 6—8 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt und das Reaktionsprodukt mit etwa der fünffachen Menge Wasser so lange erwärmt, bis alles gelöst war. Man übersättigt die Lösung mit Natronlauge oder Soda und schüttelt sie dann mehrmals mit Chloroform aus. Die Chloroformlösung hinterläßt beim Verdunsten oder Abdestillieren das 2.5-Pyrazolon als braune, halbfeste Masse, die nach dem Trocknen im Exsiccator aus heißem Ligroin unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wird.

Die Verbindung scheidet sich beim schnellen Abkühlen in kleinen weißen Krystallen, bei langsamer Krystallisation in langen Nadeln oder monoklinen Zwillingskrystallen ab. Die Ausbeute beträgt 45–50% des angewandten 1-Phenyl-3-chlor-5-pyrazolons.

I. 0.1802 g Sbst.: 0.3779 g CO_2 , 0.0679 g H_2O . — 0.2070 g Sbst.: 0.1382 g AgCl . — II. 0.2904 g Sbst.: 0.6123 g CO_2 , 0.1160 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}$. Ber. C 57.55, H 4.38, Cl 17.00.

Gef. » I. 57.19, II. 57.50, » I. 4.21, II. 4.46, » 16.82.

Das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-2.5-pyrazolon schmilzt bei 67° und löst sich leicht in Chloroform, etwas schwerer in Äther, Alkohol und Wasser. In heißem Ligroin ist es im Verhältnis 1:30, in kaltem dagegen sehr schwer löslich. Im luftverdünnten Raum ist es unzersetzt destillierbar. Die wäßrige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid dunkel-rotbraun.

Salzsaures Salz, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}\cdot\text{HCl}$. Das Salz hinterbleibt beim Verdunsten der Lösung der Base in Salzsäure im Exsiccator und bildet derbe, gelblich weiße Krystalle, die bei 177° schmelzen und an der Luft zerfließen. Die Bestimmung des in Form von Salzsäure vorhandenen Chlors ergab:

0.2354 g Sbst.: 0.1421 g AgCl .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{Cl}_2$. Ber. Cl 14.49. Gef. Cl 14.92.

Platindoppelsalz, $(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl})_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$. Fällt aus konzentrierter Lösung als gelber, pulveriger Niederschlag, aus verdünnter Lösung langsam in gelbroten Prismen und wird aus salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert. Es schmilzt bei 216° unter Zersetzung.

1.1008 g Sbst.: 0.0234 g Pt.

Ber. Pt 23.56. Gef. Pt 23.21.

Golddoppelsalz, $(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl})_2\text{HAuCl}_4$. Versetzt man die salzsaure Lösung der Base in der Kälte mit einem Überschuß einer Lösung von Goldchlorwasserstoffsäure, so scheidet sich dies Golddoppelsalz in hellgelben Krystallen aus, die aus heißem salzsäurehaltigem Alkohol umkrystallisiert werden und bei 121° schmelzen. Die Goldbestimmung ergab, daß nicht ein, sondern zwei Moleküle der Base sich mit 1 Mol. Goldchlorwasserstoffsäure verbunden hatten.

0.2902 g Sbst.: 0.0749 g Au.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_6\text{Au}$. Ber. Au 26.05. Gef. Au 25.80.

Pikrat, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}\cdot\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3\text{OH}$. Fällt unter Anwendung von konzentrierten wäßrigen Lösungen der Komponenten als hellgelber krystallinierter Niederschlag und wird aus heißem Wasser umkrystallisiert.

0.1684 g Sbst.: 22.6 ccm N (17° , 758 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_5\text{Cl}$. Ber. N 15.94. Gef. N 15.74.

Das Salz bildet lange, gelbe Nadeln und schmilzt bei 130° .

1-Phenyl-2-methyl-4-isonitroso-3.5-pyrazolidon
(Formel VI oder VII).

Molekulare Mengen 1-Phenyl-2-methyl-3-chlorpyrazolon und Natriumnitrit werden in wäßriger Lösung zusammengebracht und das Gemisch mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure angesäuert. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der im ersten Augenblick weißlichgelb ist, bald aber eine bräunliche, zuletzt eine intensiv rote Farbe annimmt. Nach einigen Stunden, währenddessen die Abscheidung von Krystallen beendet ist, wird der Niederschlag abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die Verbindung enthält 1 Mol Wasser.

0.8649 g Subst.: 0.0645 g H₂O als Gewichtsverlust bei 98°.

C₁₀H₉O₃N₃ + H₂O. Ber. H₂O 7.60. Gef. H₂O 7.46.

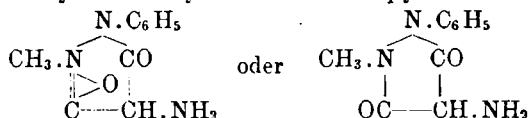
0.1570 g wasserfreie Subst.: 0.3158 g CO₂, 0.0662 g H₂O. — 0.1869 g wasserfreie Subst.: 30.5 ccm N (11°, 754 mm).

C₁₀H₉O₃N₃. Ber. C 54.78, H 4.14, N 19.16.

Gef. » 54.86, » 4.71, » 19.46.

Die 4-Isonitroso-Verbindung bildet intensiv rote Nadeln, schmilzt unscharf bei 180° unter Zersetzung und ist in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser und in Alkohol sowie in Äther leicht löslich. Ebenso löst sie sich leicht in wäßrigen Alkalien. Kocht man sie mit starker Salzsäure, so wird sie zersetzt, indem eine farblose Lösung entsteht, die Fehlings Lösung reduziert, also wahrscheinlich Hydroxylamin als Spaltungsprodukt enthält.

1-Phenyl-2-methyl-4-amino-3.5-pyrazolidon,



Zur Darstellung dieser Verbindung setzt man zu einer Lösung der Isonitrosoverbindung in einem warmen Gemisch von Alkohol und Eisessig tropfenweise eine konzentrierte Lösung von Natriumhydrosulfit, bis die Lösung farblos geworden ist. Man verdünnt dann mit Wasser, saugt die abgeschiedene Aminoverbindung ab und krystallisiert sie aus heißem, hydrosulfithaltigem Wasser um. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

0.2203 g Subst.: 0.4703 g CO₂, 0.1249 g H₂O. — 0.1397 g Subst.: 24.4 ccm N (16°, 765 mm).

C₁₀H₁₁O₂N₃. Ber. C 58.53, H 5.40, N 20.58.

Gef. » 58.23, » 6.34, » 20.80.

Die Aminoverbindung bildet weiße, glänzende Blättchen, die sich leicht gelb färben, schmilzt bei 181° unter Zersetzung zu einer braunroten Flüssigkeit. In kaltem Wasser und in Äther ist sie sehr schwer, in heißem Wasser und in Alkohol leicht löslich. Als basische Substanz ist sie auch leicht in Säuren löslich.

Salzsaures Salz, $C_{10}H_{11}O_2N_2 \cdot 2HCl$. Die Base wird in heißem Alkohol gelöst und diese Lösung mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure und etwas Wasser versetzt. Beim Erkalten krystallisiert ein großer Teil des Salzes aus, der Rest wird durch Eindampfen gewonnen. Das Salz ist leicht zersetzlich und gab bei der Analyse etwas zu viel Chlor.

0.3456 g Sbst.: 0.3848 g AgCl.

$C_{10}H_{13}O_2N_2Cl_2$. Ber. Cl 25.57. Gef. Cl 26.83.

Es bildet weiße Blättchen, die sich an der Luft sehr rasch braun färben und zersetzt sich beim Erhitzen ohne zu schmelzen.

Halogen-Derivate des 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-2.5-pyrazolons.

Versetzt man eine Lösung des genannten Pyrazolons in Chloroform mit einer Brom-Chloroform-Lösung bis zur schwachen Gelbfärbung, so scheidet sich nicht wie bei Anwendung von Antipyrin ein Niederschlag des Dibromides aus, sondern es findet sogleich Substitution, wahrscheinlich in 4-Stellung statt. Die klare Lösung wird verdunstet und der Rückstand mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert.

0.1449 g Sbst.: 0.1661 g Halogensilber; 0.1617 g desselben verloren im Chlorstrom 0.0224 g an Gewicht.

$C_{10}H_8ON_2ClBr$. Ber. Halogen 40.14, Cl 12.33, Br 27.81.

Gef. » 40.05, » 11.95, » 28.51.

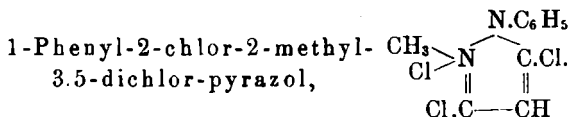
Die 4-Brom-Verbindung bildet glänzende, weiße Krystalle, schmilzt bei 152° und löst sich leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, sehr wenig in Wasser und in Ligroin.

Die entsprechende 4-Jod-Verbindung wird in ähnlicher Weise unter Anwendung einer Jod-Chloroform-Lösung erhalten, doch muß man hier die gemischten Lösungen eine Zeitlang erhitzen, bis die Einwirkung des Jods eintritt. Zuletzt verdampft man das Chloroform, löst den Rückstand in Alkohol, entfernt überschüssiges Jod mit Alkali und fällt die 4-Jodverbindung mit Wasser. Zur Reinigung wird dieselbe aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert.

0.1502 g Sbst.: 0.1713 g Halogensilber.

$C_{10}H_8ON_2ClJ$. Ber. Cl + J 48.55. Gef. Cl + J 48.94.

Die Verbindung bildet ebenfalls glänzende, weiße Krystalle und schmilzt bei 182° .



Diese dem Antipyrinchlorid entsprechende Verbindung wird erhalten, indem man das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-2.5-pyrazolon mit der doppelten Menge Phosphoroxychlorid $1\frac{1}{2}$ – 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt,

das Gemisch dann unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und die Lösung von nebenher durch Abspaltung von Chlormethyl gebildetem 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyrazol abfiltriert. Das Filtrat wird mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt, das Ganze auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Alkohol extrahiert. Bei dessen Verdunsten hinterbleibt das oben genannte Chlormethylat, das durch wiederholtes Auflösen in wenig Alkohol und Fällen mit Äther gereinigt wird. Die Verbindung enthält 1 Mol. Wasser, das bei 98° entweicht, wobei aber schon etwas Chlormethyl abgespalten wird. Der Gewichtsverlust bei 98—100° wird daher immer zu hoch gefunden.

0.1660 g der wasserhaltigen Sbst.: 0.2563 g AgCl (nach Carius).

$C_{10}H_9N_2Cl_3 + H_2O$. Ber. Cl 37.78. Gef. Cl 38.17.

0.3084 g der wasserfreien Sbst. gaben, in wäßriger Lösung mit Silbernitrat gefällt, 0.1618 g AgCl.

$C_{10}H_9N_2Cl_3$. Ber. Cl₁ 13.47. Gef. Cl₁ 12.97.

Das Chlormethylat des 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyrazols sintert bei 110° und schmilzt wasserfrei bei 155—158°. Es ist in Wasser und in Alkohol leicht löslich und spaltet, wie schon angeführt, leicht Chlormethyl beim Erhitzen ab, viel leichter als das Antipyrinchlorid.

Das Jodmethylat des 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazols fällt aus der wäßrigen Lösung des Chlormethylats auf Zusatz von Jodkalium als krystallinischer Niederschlag. Es läßt sich auch direct aus dem 1-Phenyl-3,5-dichlorpyrazol, jedoch nur vermittels Dimethylsulfats erhalten, da sich Jodmethyl an das Chlorpyrazol nur schwer anlagert. Man erhitzt 10 g des Phenyl-3,5-dichlorpyrazols mit 50 g Dimethylsulfat drei Stunden lang auf dem Wasserbade, löst das Reaktionsprodukt in Wasser, neutralisiert die Lösung mit Natriumcarbonat und versetzt mit einem Überschuß von Jodkalium in konzentrierter, wäßriger Lösung. Der größte Teil des Jodmethylats scheidet sich hierauf ab und wird abfiltriert, während der Rest am besten durch Ausschütteln mit Chloroform, weniger gut durch Eindampfen erhalten wird. Es wird zuletzt durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser oder durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Äther gereinigt. Das Jodmethylat krystallisiert mit 2 Mol. Wasser.

0.3899 g Sbst.: 0.0373 g H_2O als Gewichtsverlust bei 100°. — 0.2845 g Sbst.: 0.1743 g AgJ. — 0.2376 g Sbst.: 0.3173 g Halogensilber (nach Carius).

$C_{10}H_9N_2JCl_2 + 2H_2O$. Ber. H_2O 9.21, J 32.45, J + Cl 50.60.

Gef. » 9.31, » 33.15, » + » 50.61.

Das Jodmethylat bildet weiße Krystalle, schmilzt wasserfrei bei 166—167° und ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heißem Wasser und in Alkohol leicht löslich.

1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-2,3-pyrazolon (Formel IV oder V).

Dieses mit dem zuerst beschriebenen isomere Pyrazolon, das dem 3-Antipyrin entspricht, wird erhalten, indem man eine heiße, wäßrige Lösung des

dichlor-pyrazols mit überschüssiger Schwefelnatriumlösung versetzt. Sie scheidet sich beim Erkalten zum größten Teil aus und wird aus Alkohol umkrystallisiert.

0.1013 g Sbst.: 0.1984 g CO₂, 0.0388 g H₂O. — 0.2064 g Sbst.: 0.1299 g AgCl, 0.2199 g BaSO₄.

C₁₀H₉N₂ClS. Ber. C 53.45, H 4.04, Cl 15.78, S 14.25.

Gef. » 52.89, » 4.24, » 15.56, » 14.63.

Das Thiopyrazolon bildet weiße, glanzlose Krystalle, schmilzt bei 123° und löst sich schwer, auch in heißem Wasser, leicht in Alkohol, Äther und Chloroform. Es gibt mit schwefliger Säure die für Thiopyrine charakteristische Gelbfärbung.

Eine 4-Monobrom-Verbindung, $\text{CH}_3 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \text{C} \cdot \text{Cl} \\ \diagdown \text{C} \cdot \text{Br} \end{array} \text{S}$, wurde syn-

thetisch über das von Michaelis und Simon¹⁾ beschriebene 1-Phenyl-3.5-dichlor-4-brom-pyrazol dargestellt. Durch Erhitzen mit Dimethylsulfat bildet diese Verbindung ein aus heißem Wasser in weißen derben Prismen krystallisierendes, bei 210° schmelzendes Sulfatmethylat, C₉H₅N₂Cl₂Br, (CH₃)₂SO₄, das mit Jodkalium ein in

Wasser schwer lösliches Jodmethylat, $\text{CH}_3 \cdot \text{JN} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \text{C} \cdot \text{Cl} \\ \diagdown \text{C} \cdot \text{Br} \end{array} \text{S}$, liefert.

Es bildet aus Alkohol unter Zusatz von Äther umkrystallisiert weiße, filzige Nadeln und schmilzt bei 178°.

0.2351 g Sbst.: 0.1245 g AgJ.

Ber. J 29.26. Gef. J 28.62.

Versetzt man die heiße, wäßrige Lösung dieser Verbindung mit wäßrigem Schwefelnatrium, so fällt sofort das 4-Brom-thiopyrazolon in weißen Flocken aus und wird aus Alkohol umkrystallisiert.

0.1781 g Sbst.: 0.1419 g BaSO₄. — 0.1937 g Sbst.: 0.2103 g Halogensilber.

C₁₀H₈N₂ClBrS. Ber. Cl + Br 38.02, S 10.54.

Gef. » 37.81, » 10.94.

Die Verbindung bildet weiße, glanzlose Prismen und schmilzt bei 185°. Sie ist in Wasser schwer, in Alkohol, Äther, Chloroform leicht löslich²⁾.

¹⁾ A. 385, 55 [1911].

²⁾ Versetzt man die wäßrige Lösung des Jod- oder Sulfat-methylates mit Natronlauge, so scheiden sich lange, weiße Nadeln ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 97–98° schmelzen und nahezu die Zusammensetzung eines 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-4-brom-pyrazols besitzen. Dier eine 4-Bromverbindung des 5-Chlor-2.3-pyrazolons schmolz wie oben angegeben bei 112°.

Mit Jodmethyl verbindet sich sowohl das 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-2.3-thiopyrazolon als auch die eben beschriebene 4-Brom-Verbindung leicht, beim Erhitzen der methylalkoholischen Lösung mit dem Jodalkyl. Das Jodmethylat der ersten Verbindung bildet ein weißes, krystallinisches Pulver und schmilzt bei 190°, das der letzteren kleine, weiße filzige Nadeln und schmilzt bei 173°.

1-Phenyl-5-anilino-3-anilopyrin (Formel IX).

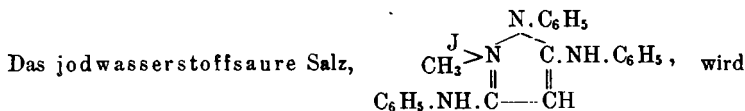
Man erhält diesen Körper leicht durch dreistündiges Erhitzen von 1 Mol. des Jodmethylates des 1-Phenyl-3.5-dichlor-pyrazols mit 2½ Mol. Anilin auf dem Wasserbade, wobei beide Chloratome durch Anilinreste ersetzt werden. Das Reaktionsprodukt, das jodwasserstoffsäure Salz obiger Verbindung, wird mit Wasser ausgewaschen und der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Auf Zusatz von Natronlauge fällt dann das 1-Phenyl-5-anilino-3-anilopyrin als gelblicher Niederschlag aus und wird nach Entfärbung der alkoholischen Lösung mit Tierkohle durch Zusatz von Wasser zum Filtrat rein erhalten.

0.1319 g Sbst.: 0.3734 g CO₂, 0.0720 g H₂O. — 0.1171 g Sbst.: 16.6 ccm N (19°, 770 mm).

C₂₂H₂₀N₄. Ber. C 77.65, H 5.88, N 16.47.

Gef. » 77.21, » 6.11, » 16.79.

Die Verbindung bildet ein weißes, voluminöses, krystallinisches Pulver, schmilzt bei 190° und ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser und besitzt ausgeprägt basischen Charakter.



leicht direkt aus dem oben beschriebenen Einwirkungsprodukt von Anilin auf das Jodmethylat des 1-Phenyl-3.5-dichlor-pyrazols durch Umkrystallisation aus heißem Wasser rein erhalten.

0.1511 g Sbst.: 0.0738 g AgJ.

C₂₂H₂₁N₄J. Ber. J 27.11. Gef. J 26.41.

Es bildet weiße Nadeln, die gegen 112° schmelzen.

Das salzsaure Salz, C₂₂H₂₀N₄, HCl, scheidet sich auf Zusatz von konzentrierter Salzsäure und etwas Wasser zu der konzentrierten alkoholischen Lösung der Base in glänzenden weißen Blättchen aus.

0.1630 g Sbst.: 0.6000 g AgCl.

C₂₂H₂₁N₄Cl. Ber. Cl 9.41. Gef. Cl 9.10.

Das Salz schmilzt bei 145°.