

0.1591 g Sbst.: 6.6 ccm N (17°, 770 mm).

$C_2H_5ONBr_3$. Ber. N 4.7. Gef. N 4.9.

Voraussichtlich wird sich diese elegante Umlagerungsoxydation auch in anderen Fällen bei halogenisirten Aethylderivaten bewähren.

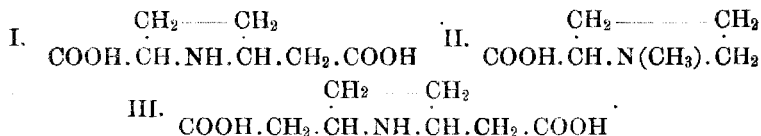
Kiel, Chemisches Universitäts-Laboratorium.

247. Franz Feist: Studien in der Furan- und Pyrrol-Gruppe.

[I. Abhandlung.]

(Eingegangen am 3. April 1902.)

Seitdem Atropin, Hygrin, die Cocaïne als Pyrrolidinderivate erkannt sind¹⁾, seitdem Pyrrolidin- α -carbonsäure²⁾ als Abbauprodukt des Eiweiss aufgefunden worden ist, erfreut sich das ziemlich lange etwas stiefmütterlich behandelte Gebiet der Pyrrollderivate wieder lebhafteren Interesses³⁾. — Anlass zu den vorliegenden Untersuchungen war der Wunsch, Tropinsäure (I) oder Hygrinsäure (II) — welche Letztere seitdem synthetisirt worden ist⁴⁾ — oder die Pyrrolidindiessigsäure (III) durch Hydrirung der entsprechenden echten Pyrrollderivate zu gewinnen.



Wenn auch die Hydrirung solcher Pyrrolcarbonsäuren bezw. ihrer Ester keine befriedigenden Erfolge ergab, so lieferten die Vorarbeiten doch Resultate, welche sowohl zum Ausbau der Pyrrolgruppe beitrugen als zum Theil die Untersuchung in ganz andere Bahnen lenkten.

Von Pyrrol- α -carbonsäuren kannte man bisher, ausser der Carbo-pyrrolsäure und der schwer zugänglichen Pyrrol-2.5-dicarbonensäure⁵⁾,

¹⁾ Willstätter, diese Berichte **31**, 1534 [1898]; Liebermann und Kühling, diese Berichte **24**, 433 [1891]; Liebermann und Cybulski, diese Berichte **29**, 2051 [1896].

²⁾ E. Fischer, Zeitschr. für physiolog. Chem. **33**, 151, 412 [1901].

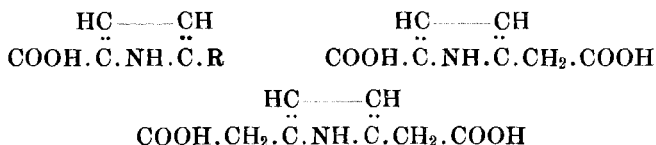
³⁾ Knorr, diese Berichte **33**, 3801 [1900]; **34**, 3491 [1901]; Ciamician, diese Berichte **34**, 3952 [1901]; Pauly und Rossbach, diese Berichte **32**, 2000 [1899].

⁴⁾ Willstätter, diese Berichte **32**, 1290 [1899]; **33**, 1160 [1900]; **34**, 1818 [1901].

⁵⁾ Ciamician, diese Berichte **19**, 1959 [1886].

nur die 2.4-Dimethylpyrrol-3.5-dicarbonssäure¹⁾, die 2.4-Dimethylpyrrol-5-monocarbonssäure²⁾ und den wenig studirten Ester der 2-Methylpyrrol-3-carboxyl-5-essigsäure³⁾.

Zur Gewinnung von Säuren, die sich auf die Typen



zurückführen lassen, erwies sich die Paal-Strasser-Knorr'sche Methode der Einwirkung von Ammoniak bezw. Aminen auf 1.4-Diketone als ungeeignet, da die erforderlichen 1.4-Diketodicarbonssäureester nicht zugänglich sind⁴⁾. Deshalb waren die übrigen bekannten Pyrrolsynthesen für den gedachten Zweck zu adaptiren, nöthigenfalls waren neue aufzufinden. Beides gelang. — In Betracht zu ziehen waren:

I. Die Methode von Hantzsch⁵⁾, die ihm durch Einwirkung von Ammoniak und Chloraceton auf Acetessigester den 2.5-Dimethylpyrrol-3-carbonsäureester geliefert hatte. Ganz analog entsteht, bei Anwendung von Anilin, statt Ammoniak, der 1-Phenyl-2.5-dimethylpyrrol-3-carbonsäureester. Werden dagegen an Stelle des Acetessigesters andere β -Ketonsäureester herangezogen, so wird die Bildung von Pyrrolderivaten erheblich eingeschränkt (geringe Mengen bilden sich immer), während die Reaction in der Hauptsache einen anderen Verlauf nimmt, der jeweils von der Natur des Ketonsäureesters abhängt.

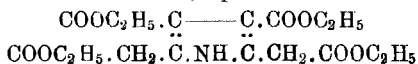
Mit Benzoylessigestern entstehen ziemlich geringe Ausbeuten an 2-Phenyl-5-methylpyrrol-3-carbonsäureester, welcher, verseift, die

¹⁾ Knorr, Ann. d. Chem. 236, 317 [1886].

²⁾ Magnanini, diese Berichte 21, 38 [1888].

³⁾ Nef, Ann. d. Chem. 266, 85 [1891].

⁴⁾ Der beispielsweise zur Synthese von Pyrrol-2.5-diessigsäure bezw. der um zwei Carboxyle reicheren Säure (resp. Ester)

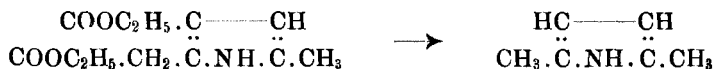


nothwendige Dimalonylbernsteinester lässt sich nicht aus Acetondicarbonssäureester — wie Diacetbernsteinester aus Natracetessigestern — darstellen. Weder führt die Einwirkung von Jod auf die Monokalium- oder Silber-Verbindung des Esters zum Ziel, noch die Reaction zwischen Brom und dem Kupfersalz oder diesem Letzteren mit Schwefel in benzolischer Lösung.

⁵⁾ Diese Berichte 23, 1474 [1890].

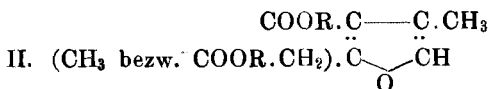
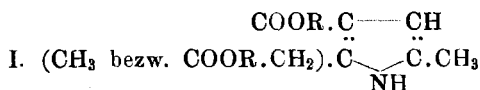
entsprechende, leicht in Phenylmethylpyrrol und Kohlendioxyd zerfallende Säure liefert.

Mit Acetondicarbon säureester, welcher ein Pyrrol mit α -ständiger Essigestergruppe erwarten liess, entsteht dies nur in geringen Mengen, die zu 2.5-Dimethylpyrrol abgebaut werden konnten.

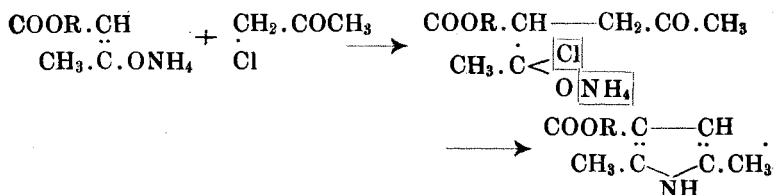


Hauptproduct ist vielmehr ein Furanderivat, dessen Constitution eindeutig als 2-Methylfuran-5-essig-4-carbonsäurediäthylester ermittelt wurde.

Jene Reaction, über welche Feist und Molz eine vorläufige Mittheilung¹⁾ veröffentlichten, ist von Hrn. Dr. B. Widmer²⁾ ausgearbeitet worden. — Es wurde nun die ursprüngliche Hantzsch'sche Reaction mit Acetessigester einer Revision unterworfen und festgestellt, dass neben dem 2.5-Dimethylpyrrol-3-carbonsäureester ebenfalls ein öliges Furanderivat entsteht, das sich durch Verseifung in die 2.4-Dimethylfuran-3-carbonsäure verwandeln lässt, die auch durch Abbau des Methylfurfuranessig-carbonsäurediäthylesters entsteht. Sowohl bei der Condensation des Acetessigesters als des Acetondicarbon säureesters bilden sich also neben einander Derivate des 2.5-Dimethylpyrrols (I) und des 2.4-Dimethylfurans (II).



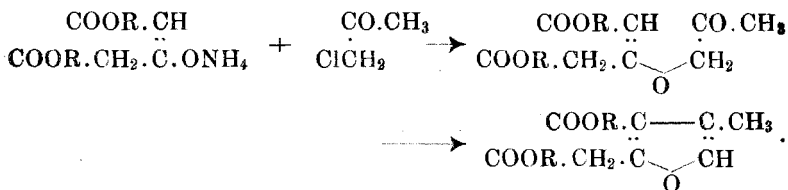
Zur Pyrrolbildung muss das Chloraceton in die Methylengruppe des β -Ketonsäureesters eingreifen und das intermediär entstehende 1.4-Diketon (*C*-Acetonderivat) schliesst sich mit Ammoniak zum Pyrrolcomplex, z. B.



¹⁾ Diese Berichte 32, 1766 [1899].

²⁾ Inaug.-Diss. Zürich 1901 (bei J. Leemann).

Zur Synthese der 2.4-Dimethylfurane dagegen reagiert das Chloraceton mit der Hydroxyl- (resp. ONH_4)-Gruppe des enolisirten Keton-säureesters, z. B.



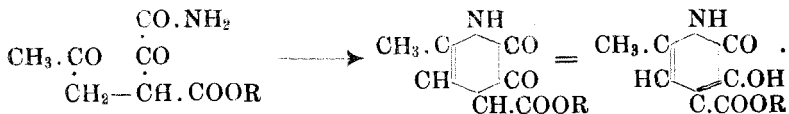
Es entsteht hierbei intermediär ein *O*-Acetonderivat des Keton-säureesters.

Da bei Acetessigestern erstere, bei Acetondicarbonsäureestern letztere Reaction weitaus überwiegt, könnte man vermuthen, dass in Folge des negativen Charakters des Restes $\text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, im Acetondicarbonsäureester — im Vergleich zur Methylgruppe des Acetessigesters — die Entstehung des Enoläthers günstig beeinflusst wird, oder mit anderen Worten, dass je beständiger das Ammoniumsalz des Keton-säureesters ist, um so mehr Furerivat gebildet wird. Dieser Schluss ist nicht stichhaltig, denn mit Oxalessigestern entstanden Furerivate gar nicht, Pyrrolverbindungen nur in sehr geringen Mengen; neben Oxamid entstehen vielmehr Verbindungen, die als Oxy- α -pyridonderivate aufzufassen sind.

Ihre Bildung lässt sich verschieden erklären. Entweder greift auch hier Chloraceton in die Methylengruppe des Oxalessigesters ein, und der *C*-Acetonoxalessigester liefert nun zum kleinen Theil mit Ammoniak 2-Methylpyrrol-4.5-dicarbonsäureester,

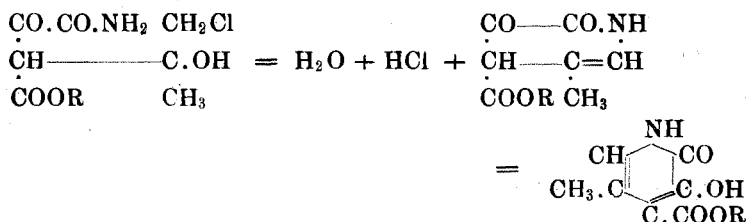


zum anderen Theil aber tritt Ammoniak amidbildend in den Oxalrest ein, und unter Wasserverlust entsteht 6-Methyl-3-oxy-pyridon-(2)-4-carbonsäureester.



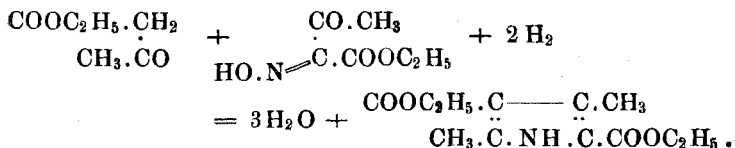
Oder aber der Process verläuft hauptsächlich so, dass die Methylengruppe des Oxalessigesters mit dem Carbonyl des Chloracetons sich

aldolartig condensirt, und dass dann das Chloratom mit dem Oxal-ester- oder Oxamid-Rest Ringschluss bewirkt:

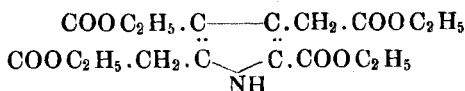


Welche von beiden Formeln, die sich nur durch die Stellung der Methylgruppe unterscheiden, dem Reactionsproduct zuzuertheilen ist, hat sich bisher noch nicht entscheiden lassen. Hr. R. Dubusc hat das Studium dieser Verbindung und ihrer Abbauproducte in Angriff genommen (vergl. folg. Mittheilung) und setzt es weiter fort.

II. Eine zweite bekannte Pyrrolsynthese rührt von Knorr¹⁾ her, nach welcher bei der gemeinsamen Reduction eines β -Ketonsäureesters und seines Isonitrosoderivats Pyrroldicarbonsäureester entstehen, z. B. aus Acetessigester und Nitrosoacetessigester mit Zinkstaub und Eisessig der 2.4-Dimethylpyrrol-3.5-dicarbonsäureester:



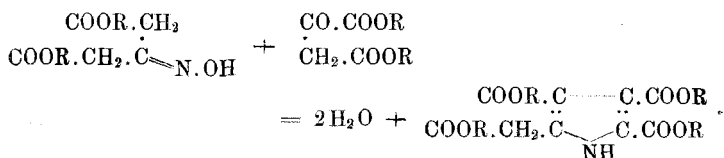
Dies Product enthält bereits ein α -Carboxyl. Durch Anwendung von Acetondicarbonsäureester, der zur Hälfte nitrosirt war, liess sich ebenso glatt der Pyrrol-2.4-diessig-3.5-dicarbonsäuretetraäthylester gewinnen:



Es gelang indessen nicht, allein die in β -Stellung stehenden Gruppen zu entfernen und so zur Pyrrol-2-essig-5-carbonsäure zu gelangen, die der Tropinsäure zu Grunde liegt. Partielle Verseifung des Esters war undurchführbar; die freie Tetracarbonsäure spaltet leicht alle vier Carboxylgruppen ab und hinterlässt 2.4-Dimethylpyrrol.

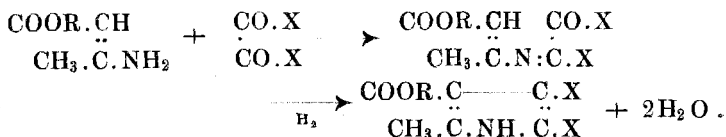
¹⁾ Ann. d. Chem. 236, 317 [1886].

III. Versuche, die Knorr'sche Synthese in der Weise abzuändern, dass anstatt Isonitrosoverbindungen der β -Ketonsäureester deren Oxime mit Keton-säureestern condensirt werden im Sinne des Schemas, z. B.:

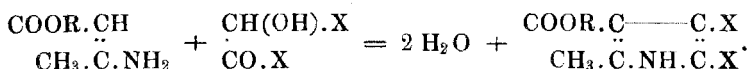


liessen sich nicht realisiren.

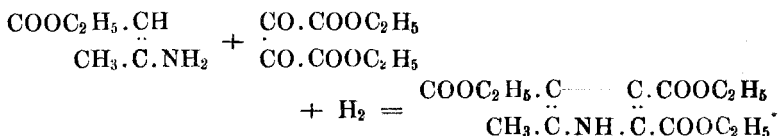
Da bei der Knorr'schen Synthese wohl primäre Reduction der Nitrosogruppe zur Aminogruppe anzunehmen ist, lag der Gedanke nahe, von vorn herein Aminoderivate von Keton-säureestern (z. B. Aminocrotonsäureester) anzuwenden, sie mit 1.2-Diketonen zu condensiren und die Producte zu reduciren:



Weiterhin schien es möglich, die Reduction ganz zu umgehen, indem die 1.2-Diketone durch Ketonalkohole vom Typus des Benzoin's ersetzt würden:



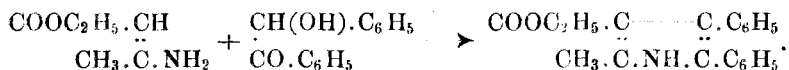
Ich habe beide Reactionen mit Hrn. Erich Stenger studirt und gefunden, dass 1.2-Diketone sich in der That durch nasc. Wasserstoff mit Aminoestern zu Pyrrolen kuppeln lassen, sowie beide Carbonyle derselben an negative Gruppen gebunden sind. So konnten wir aus Amidocrotonsäureester und Diketobernsteinsäureester (Dioxobernsteinsäureester¹⁾ den 2-Methylpyrroltricarbonsäureester gewinnen²⁾:



¹⁾ Anschütz und Parlato, diese Berichte 25, 1976 [1892].

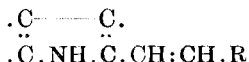
²⁾ Da aus Amidocrotonsäureester und 1.2-Diketonen Pyrrolfünfringe erzeugt werden können, lockte der Versuch, ebenso mit 1.3-Diketonen Pyridinsynthesen auszuführen, zumal da Knoevenagel (Diese Berichte 31, 771 [1898]) aus Amidocrotonsäureester und Malonsäureester Dioxypicolincarbon-säureester erhalten hatte. Es glückte indessen nicht, Acetylaceton mit Amidocrotonester derart zu condensiren (weder durch Kaliumbisulfat noch durch Natrium oder Natriumäthylat). Auch gemeinsame Behandlung von Acetessigester und

Ebenso reagirt Aminomaleinsäure-Ester (resp. -Amid) mit Diketo-bernsteinsäureester¹⁾. — Dagegen lässt sich weder Benzil noch Diacetyl mit Aminocrotonsäureester zum Pyrrolring verschweissen²⁾. Wird aber statt Benzil Benzoin verwendet, so entsteht leicht 2-Methyl-4.5-diphenylpyrrol-3-carbonsäureester



Versuche mit anderen Ketonalkoholen, namentlich die Synthese von Pyrrol-2.3-dicarbonensäure aus Aminomaleinsäureester und Glykolaldehyd, sollen weitergeführt werden.

IV. Nach Ansicht von Henrich³⁾ und Anderen ist der negative Charakter der Doppelbindung N:C im Pyridinring die Ursache der Reactionsfähigkeit der α -ständigen Methylgruppe im α -Picolin und im Chinaidin, die sich namentlich im Verhalten gegen Aldehyde äussert. Einen etwas schwächer acidificirenden Einfluss als die N:C-Gruppe hat, wie oft dargethan, die Gruppe C:C auf die Wasserstoffatome am benachbarten Wasserstoffatom. Im Pyrrol ist die Gruppe N:C nicht vorhanden, wohl aber zweimal die Aethylengruppe, deren gemeinsamer Einfluss die Ersetzbarkeit des Imidwasserstoffatoms verursachen und den Pyrrolen den phenolartigen Charakter verleihen soll. Es ist nun von vornherein nicht zu sagen, ob die Aethylenbindungen des Pyrrols nicht auch die Wasserstoffatome in α -Stellung befindlicher Methylgruppen labil machen und sie zur Condensation mit Aldehyden befähigen könnten. Es entstünden dann Condensationsproducte vom Typus



bezw. bei zwei α -Methylgruppen



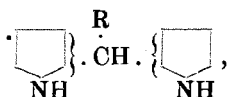
Acetylaceton mit Ammoniak unter den verschiedensten Bedingungen führte nicht zum Ziel, ebensowenig condensirt sich Acetessigester mit Benzoylacetimid (während dieses nach Beyer — diese Berichte 24, 1662 [1891] — mit Benzalacetessigester sich additiv verbindet und dann unter Austritt von einem Molekül Wasser Phenyllutidincarbonsäureester entsteht). Der Erfolg der Knoevenagel'schen Condensation mit Malonsäureester beruht eben darauf, dass dabei Säureamidbildung unter Alkoholabspaltung vor sich geht, während Wasserabspaltung aus 1.3-Diketonen nicht stattfindet.

¹⁾ Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen.

²⁾ Gemeinsame Reduction von Isonitrosoacetessigester und Benzil oder Benzoin mit Zinkstaub und Eisessig führt lediglich zu Reductionsproducten des Benzoin's, nämlich Desoxybenzoïnpinacou (Schmp. 213°) und Stilben.

³⁾ Habilit.-Schrift »Ueber die negative Natur ausgesättigter Radicale«. Erlangen 1900, S. 48; diese Berichte 32, 674 [1899].

deren ungesättigte und daher leicht oxydirbare Seitenketten sich durch Oxydation in Carboxylgruppen verwandeln lassen müssten. Nun tritt wohl Condensation mit Aldehyden glatt ein, doch greifen diese nicht in die α -Methylgruppen ein; auch die so begünstigte Imidgruppe bildet nicht den Angriffspunkt, sondern am Ringkohlenstoff haftende Wasserstoffatome — falls solche vorhanden — zweier Pyrrolmoleküle treten mit dem Aldehydsauerstoff als Wasser aus. Die Kuppelung kann sowohl in α - als in β -Stellung des Pyrrols erfolgen. Es entstehen Dipyrrol-aryl-methanderivate



die den Dithiophenarylmethanverbindungen von Töhl und Nahke¹⁾ oder den Producten der Knoevenagel'schen Aldehydcondensationen²⁾ an die Seite zu stellen sind. — Die Resultate der diesbezüglichen Untersuchungen, die ich z. Th. mit den Herren Benno Widmer und J. Sakowitsch ausführte, sowie die sich daran anknüpfenden theoretischen Schlussfolgerungen bilden den Inhalt einer nachfolgenden Abhandlung (V).

Die ausführlichere Begründung und das experimentelle Material der unter I—III skizzirten Reactionen wird in den drei folgenden Abhandlungen gegeben.

Bei Ausarbeitung der Versuche, die z. Th. im Laboratorium des Eidg. Polytechnicums in Zürich, z. Th. im chemischen Institut der Universität Kiel in den Jahren 1899—1902 ausgeführt wurden, unterstützten mich, ausser den bereits genannten Herren, meine früheren Assistenten HHrn. Dr. Molz, Dr. Tichvinsky und Dr. Brand, welchen ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Kiel, im März 1902.

¹⁾ Diese Berichte 29, 2205 [1896]. ²⁾ Ann. d. Chem. 281, 25 [1894].