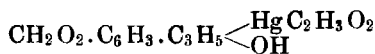


keit bleibt vollständig klar. Lässt man das Gemisch 4 Monate bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so gelingt es, eine Verbindung zu isoliren, der nach der Analogie die Zusammensetzung



zukommt. Der Körper scheidet sich in weissen, krystallinischen Krusten ab und ist unlöslich in Wasser und Aether, löslich in Alkohol. Fügt man Aether zur alkoholischen Lösung, so fällt die Verbindung aus, und darauf beruht die Methode zu ihrer Isolirung und Reinigung.

Lässt man Safrol nur 8—10 Tage mit Mercuriacetatlösung stehen, so erhält man eine Quecksilberverbindung von der gleichen Zusammensetzung wie die vorige, aber als blassgelben Syrup, der sich ein wenig in Wasser, leichter in Alkohol, nicht in Aether löst. Beide Verbindungen liefern, mit Säuren gespalten, Safrol zurück. Die Isomerie der beiden Producte kann ihren Grund haben in der gegenseitigen Stellung von Hydroxyl- und Quecksilberacetat-Rest, oder aber es kann Polymerie vorliegen. Später auszuführende Molekulargewichtsbestimmungen werden diese Frage entscheiden.

Auch bei den Terpenen haben wir einen dem Safrol ähnlichen Fall gefunden. Camphen, das Handelsproduct der Firma Schimmel & Co. in Leipzig, vom Sdp. 155—156°, reducirt Mercuriacetat nicht, sondern liefert eine krystallinische Quecksilberverbindung von complicirter Zusammensetzung.

Wir werden im nächsten Studienjahr unsere Untersuchungen auf das Caricol, das Allylisomere des Anethols, auf Eugenol und Isoeugenol, auf Apiol und Isoapiol und auf verschiedene Terpene ausdehnen.

Rom, Pharmaceutisches Institut der Universität, Juli 1902.

### 508. L. Knorr und H. Lange: Ueber die Bildung von Pyrrol-derivaten aus Isonitrosoketonen.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 11. August 1902.)

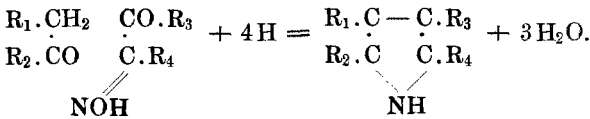
Vor längerer Zeit erhielt Knorr<sup>1)</sup> den 2.4-Dimethylpyrrol-3.5-dicarbonsäureester bei der Reduction eines molekularen Gemisches von Nitrosoacetessigester und Acetessigester mit Zinkstaub und Eisessig.

In ganz analoger Weise sind in der Folge noch einige andere Pyrrol-derivate dargestellt worden:

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 236. 296.

Die Combination von	mit	fürhte zum	
Isonitrosoacetessigester	Acetessigester	(2.4)-Dimethylpyrrol-(3.5)-dicarbonsäureester	Knorr, Ann. d. Chem. 236, 318
Isonitrosoacetessigester	Acetessiganilid	(2.4)-Dimethylpyrrol-3-carbonsäureanilid-5-carbonester	Knorr, Ann. d. Chem. 236, 327
Isonitrosoacetessiganilid	Acetessiganilid	(2.4)-Dimethylpyrrol-3.5-dicarbonsäureanilid	Knorr, Ann. d. Chem. 236, 331
Isonitrosoacetessiganilid	Acetessigester	(2.4)-Dimethylpyrrol-(5.3)-carbonestercarbonanilid	Knorr, Ann. d. Chem. 236, 330
Isonitrosoacetessigester	Acetylaceton	(2.4)-Dimethylpyrrol-3-acetylpyrrol-5-carbonsäureester	Zanetti, diese Berichte 26, R. 798 [1893]
Isonitrosoacetylaceton	Acetylaceton	(2.4)-Dimethyl-(3.5)-diacetylpyrrol	Zanetti, diese Berichte 26, R. 598 [1893]
Isonitrosoacetylaceton	Acetessigester	(2.4)-Dimethyl-5-acetylpyrrol-3-carbonsäureester	Zanetti, diese Berichte 27, R. 885 [1894]
Isonitrosoacetondicarbon-säureäthylester	Acetondicarbon-säure-äthylester	Pyrrol-(2.4)-diessig-(3.5)-dicarbonsäuretetramethylester <sup>1)</sup>	Feist, diese Berichte 35, 1557 [1902]

Die Bildung dieser Pyrrolabkömmlinge entspricht dem Schemata:



Bei dem erneuten Interesse, welches den Pyrrolverbindungen, namentlich auf Grund der schönen Arbeiten Willstätter's, zur Zeit entgegengebracht wird, hielten wir es für wünschenswerth, die Grenzen der Anwendbarkeit dieser Pyrrolsynthese genauer festzustellen.

Zu diesem Zwecke wurden vier Isonitrosoketone, nämlich das Isonitrosoacetophenon, das Isonitrosodesoxybenzoin, der Isonitrosoacetondicarbon-säuredimethylester und das Isonitrosoaceton, mit einer Reihe von  $\beta$ -Ketonsäureestern,  $\beta$ -Diketonen,  $\beta$ -Ketoaldehyden und Ketonen dieser synthetischen Methode unterworfen.

Es wurden combinirt:

1. Isonitrosoacetophenon oder in einzelnen Fällen auch Amidoacetophenon mit: Acetessigester, Oxallessigester, Acetondicarbon-säureester, Acetonoxalester, Acetylaceton, Benzoylaceton, Dibenzoylmethan, Formylaceton, Benzoylaldehyd, Phenylaceton, Diphenylaceton, Desoxybenzoin, Acetophenon und Aceton.

2. Isonitrosodesoxybenzoin mit: Acetylaceton und Desoxybenzoin.

<sup>1)</sup> Den entsprechenden Methylester hatten wir vor der Publication Feist's bereits dargestellt. Man vergl. die Dissertation von H. Lange, Jena 1901.

3. Isonitrosoaceton mit: Acetessigester, Acetylaceton, Benzoylaceton und Aceton.

4. Isonitrosoaceton dicarbonsäuredimethylester mit: Acetondicarbonsäuredimethylester.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in folgenden Tabellen übersichtlich zusammengefasst. Dabei möchten wir ausdrücklich bemerken, dass die angeführten Ausbeuten an Pyrrolderivaten nur aus je einem Versuch ermittelt worden sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich bei genauerer Durcharbeitung der einzelnen Versuche zum Theil erheblich günstigere Ausbeuten gewinnen lassen werden. Immerhin geben die angeführten Zahlen Aufschluss über den mehr oder weniger glatten Verlauf der Synthese.

## I.

Es ergaben	a) combinirt mit Isonitrosoacetophenon	b) combinirt mit Amidoacetophenon
1. Acetessigester	ca. 56 pCt. d. Pyrrolderivats	fast 100 pCt. d. Pyrrolderivats
2. Oxallessigester	{ kein durch die Fichtenspahnreaction nachweisbares Pyrrolderivat	Spuren von Pyrrolbildung durch Fichtenspahnreaction nachweisbar
3. Acetondicarbonsäureester		
4. Acetonoxalester	{ durch Fichtenspahnreaction kein Pyrrolderivat nachweisbar	{
5. Acetylaceton	ca. 40 pCt. d. Pyrrolderivats	fast 100 pCt. d. Pyrrolderivats
6. Benzoylaceton	ca. 4.5 » » »	ca. 38 » » »
7. Dibenzoylmethan	{ Pyrrolbildung durch Fichtenspahnreaction nicht nachweisbar. Dibenzoylmethan zum grössten Theile zurückgewonnen	{
8. Formylaceton	{ kein durch Fichtenspahnreaction nachweisbares Pyrrolderivat	{ Pyrrolbildung durch die Fichtenspahnreaction nachweisbar
9. Benzoylaldehyd	{	{ Pyrrolbildung durch Fichtenspahnreaction nicht nachweisbar
10. Aceton	{ eine Lösung, die erst nach dem Behandeln mit concentrirter Schwefelsäure die Fichtenspahnreaction zeigte	{
11. Phenylaceton	{ durch Fichtenspahnreaction kein Pyrrolderivat nachweisbar	{ Spuren von Pyrrolbildung durch Fichtenspahnreaction nachweisbar
12. Diphenylaceton	{ Pyrrolbildung durch Fichtenspahnreaction nicht nachweisbar. Diphenylaceton zum grössten Theile zurückerhalten	{
13. Desoxybenzoin	{	{ durch Fichtenspahnreaction keine Pyrrolbildung nachweisbar
14. Acetophenon	{ durch Fichtenspahnreaction kein Pyrrolderivat nachweisbar	{

## II.

Mit Isonitrosodesoxybenzoïn wurden combinirt:	Resultat:
1. Acetessigester 2. Acetylaceton 3. Desoxybenzoïn	ca. 25 pCt. des Pyrrolderivats ca. 50 » » » { durch die Fichtenspahnreaction keine Pyrrol- bildung nachweisbar. Desoxybenzoïn zum grössten Theile zurückerhalten

## III.

Mit Isonitrosoaceton wurden combinirt:	Resultat:
1. Acetessigester 2. Acetylaceton 3. Benzoylaceton 4. Aceton 5. Aethylmethylketon	ca. 50 pCt. des Pyrrolderivats ca. 33 » » » { Spuren von Pyrrol durch Fichtenspahn- reaction nachweisbar { Producte, die erst nach dem Behandeln mit concentrirter Schwefelsäure Pyrrolderivate gaben

## IV.

Acetondicarbonsäuredimethylester wurde combinirt mit Isonitrosoaceton-  
dicarbonsäuredimethylester.

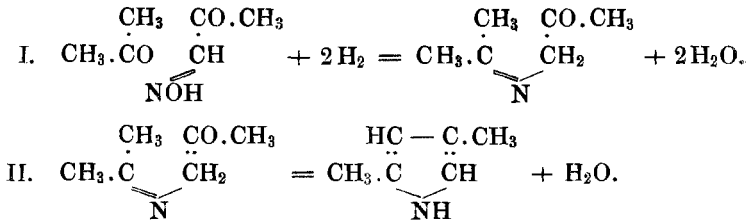
Isolirt wurde der Pyrroldicarbon-diessigsäuretetramethylester.

Das jetzt vorliegende Material lässt erkennen, dass sich die bis  
jetzt angewandten sieben Isonitrosoketone sämmtlich zum Aufbau von  
Pyrrolen nach der Synthese Knorr's verwenden liessen.

Die früher bereits von Knorr ausgesprochene Vermuthung, dass  
als Zwischenproducte bei der Synthese Amidoketone auftreten, findet  
eine Stütze in den Ergebnissen der Parallelversuche mit Isonitroso-  
acetophenon und Amidoacetophenon. Diese Versuche zeigen, dass in  
den Fällen, bei denen überhaupt ein Pyrrolderivat in reiner Form  
gefasst werden konnte, die Ausbeute bei Anwendung des Amidoketons  
stets erheblich stieg oder gar zu einer quantitativen wurde (Tabelle I,  
Versuche 1, 3, 5, 6). Ferner tritt bei einer weiteren Gruppe von Ver-  
suchen die Pyrrolbildung nur unter Verwendung von Amidoaceto-  
phenon ein. Bei diesen Versuchen konnte aber der Nachweis der  
Pyrrolbildung nur durch die Fichtenspahnreaction erbracht werden  
(Tabelle I, Versuche 4, 8, 11). In anderen Fällen versagte auch das  
Amidoacetophenon (Tabelle I, Versuche 7, 9, 12, 13). Unter den der  
Synthese unterworfenen Ketonen erwiesen sich die meisten  $\beta$ -Diketone  
und  $\beta$ -Ketonsäureester als verwendbar. Die Pyrrolbildung trat nicht  
ein bei Oxalessigester, Dibenzoylmethan, Benzoylaldehyd und Desoxy-  
benzoïn. Die gewöhnlichen Ketone zeigten sich im Allgemeinen un-  
brauchbar.

Nur in einzelnen Fällen (Tabelle I, Versuch 10, Tabelle II, Versuche 4 und 5) konnte die Bildung von Pyrrolderivaten nachgewiesen werden, wenn die zunächst gebildeten Zwischenproducte der Reaction der Behandlung mit concentrirter Schwefelsäure unterworfen wurden.

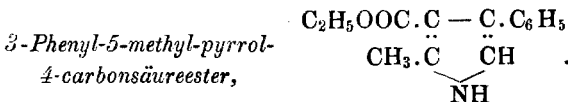
Diese Beobachtung macht es wahrscheinlich, dass die Pyrrolbildung sich in zwei Phasen abspielt. Beispielsweise dürfte die Synthese des 2.4-Dimethylpyrrols aus Aceton und Isonitrosoaceton (Tabelle III, Versuch 4) in folgender Weise verlaufen:



Diejenigen Combinationen, welche nach den Ergebnissen unserer Versuche zur Darstellung der betreffenden Pyrrolderivate verwendet werden können, sind in der folgenden Tabelle angeführt:

Es wurden dargestellt:	aus:	und:
3-Phenyl-5-methylpyrrol-4-carbonsäureester . . . . .	Isonitrosoacetophenon	Acetessigester
3-Phenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol . . . . .	»	Acetylaceton
3 Phenyl-4-benzoyl-5-methylpyrrol . . . . .	»	Benzoylaceton
3 Phenylpyrrol-4-carbonsäure-5-essigsäuredimethylester . . . . .	»	Acetondicarbonsäureester
(2.3)-Diphenyl-5-methylpyrrol-4-carbonsäureester . . . . .	Isonitrosodesoxybenzoin	Acetessigester
(2.3)-Diphenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol . . . . .	»	Acetylaceton
3.5-Dimethylpyrrol-4-carbonsäureäthylester . . . . .	Isonitrosoaceton	Acetessigester
(3.5)-Dimethyl-4-acetylpyrrol . . . . .	»	Acetylaceton
Pyrrol-2.4-dicarbonensäuremethyl-ester-3.5-diessigsäuremethyl-ester	Isonitrosoacetondicarbonensäuremethyl-ester	Acetondicarbonensäuremethyl-ester

Wir lassen eine kurze Beschreibung dieser neu gewonnenen Pyrrol-derivate folgen:



Die Verbindung kann sowohl durch gemeinschaftliche Reduction von Acetessigester mit Isonitrosoacetophenon, als auch durch Condensation des Acetessigesters mit Amidoacetophenon erhalten werden.

Die Condensation von Isonitrosoacetophenon mit Acetessigester wurde genau nach der von Knorr<sup>1)</sup> angegebenen Methode ausgeführt.

In eine Auflösung von 13 g Acetessigester und 14.9 g Nitrosoacetophenon<sup>2)</sup> in 100 g 75-procentigem Eisessig wurden allmählich 20 g Zinkstaub eingetragen. Da anfangs die Reaction unter starker Wärmeentwicklung verlief, so wurde zunächst mit Brunnenwasser gekühlt. Später wurde das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade erwärmt und schliesslich über freier Flamme aufgeköcht. Die dunkelgefärbte Lösung wurde vom unverbrauchten Zink abgesaugt und in Wasser hineinfiltrirt. Hierbei schied sich das Pyrrolderivat zum grössten Theil ölig ab. Zur Isolirung desselben wurde die essigsäure Lösung mit verdünnter Natronlauge neutralisirt und ausgeäthert. Aus der trocknen Aetherlösung hinterblieb das Pyrrolderivat als braunes Oel, welches durch Einbringen in eine Kältemischung zum Erstarren gebracht werden konnte. Die Rohausbeute betrug 12 g. Durch Umkrystallisiren aus Benzol wurden 10 g analysenreine Substanz erhalten.

0.1305 g Sbst.: 0.3517 g CO<sub>2</sub>, 0.0754 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 73.36, H 6.56.

Gef. » 73.50, » 6.47.

Durch Condensation von Amidoacetophenon mit Acetessigester lässt sich das Pyrrolderivat noch leichter gewinnen. Eine Mischung von 17.1 g salzsaurem Amidoacetophenon, 14 g Natriumacetat und 13 g Acetessigester in 100 g 75-procentiger Essigsäure wurde eine Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Eingiessen der essigsäuren Lösung in kaltes Wasser schied sich der 3-Phenyl-5-methylpyrrol-4-carbonsäureester krystallinisch ab. Die Ausbeute war fast quantitativ. Das aus Methylalkohol umkrystallisirte Präparat wurde analysirt.

0.2758 g Sbst.: 15 ccm N (13°, 758 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. N 6.11. Gef. N 6.41.

Der 3-Phenyl-5-methylpyrrol-4-carbonsäureester schmilzt bei 105°. Er ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien, leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. An der Luft nimmt das rein weisse Präparat allmählich einen gelblichen Farbenton an. Der Ester giebt die Fichtenspahnreaction.

Kochen mit wässrigem Alkali führt den 3-Phenyl-5-methylpyrrol-4-carbonsäureester nur sehr langsam in die 3-Phenyl-5-methylpyrrol-4-carbonsäure über. Besser gelingt die Verseifung mit alkoholischer Kalilösung. Dabei findet gleichzeitig eine Kohlensäureabspaltung

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 216, 718.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 20, 2194 [1887].



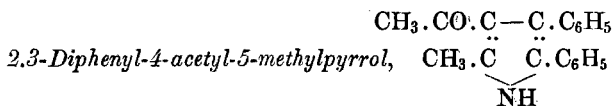




essigsäure Lösung des Pyrrolderivates wurde vom ungelösten Zink scharf abgesaugt und in Wasser einfiltrirt. Es entstand sofort ein voluminöser, schwach grün gefärbter Niederschlag. Derselbe wurde aus Methylalkohol umkrystallisirt. Ausbeute 1.6 g.

0.1558 g Sbst.: 0.4488 g CO<sub>2</sub>, 0.0866 g H<sub>2</sub>O. — 0.1731 g Sbst.: 7 ccm N (20°, 756 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 78.69, H 6.23, N 4.59.  
Gef. » 78.56, » 6.22, » 4.60.



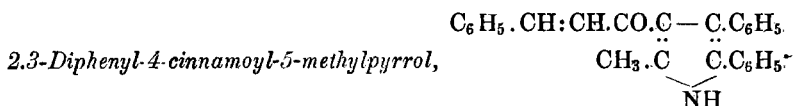
Bei der Reduction molekularer Mengen von Acetylaceton und Isonitrosodesoxybenzoïn mittels Zinkstaub und Eisessig erhielten wir das 2.3-Diphenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol in einer Ausbeute von 58 pCt. der Theorie.

Eine Lösung von 5 g Acetylaceton und 11.25 g Isonitrosodesoxybenzoïn in 60 g 75-procentiger Essigsäure wurde mit 10 g Zinkstaub reducirt. Ans der essigsäuren Lösung wurde durch Zusatz von Wasser das 2.3-Diphenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol als ein weisser, voluminöser Niederschlag ausgefällt und aus absolutem Alkohol umkrystallisirt.

0.1507 g Sbst.: 0.4604 g CO<sub>2</sub>, 0.0828 g H<sub>2</sub>O. — 0.1854 g Sbst.: 7.7 ccm N (15°, 762 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. C 82.91, H 6.18, N 5.09.  
Gef. » 83.32, » 6.15, » 4.87.

Das 2.3-Diphenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol giebt, ähnlich wie das 3-Phenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol, mit Benzaldehyd ein Condensationsproduct in fast quantitativer Ausbeute.



2.75 g 2.3-Diphenyl-4-acetyl-5-methylpyrrol, 1.2 g Benzaldehyd, 30 g absoluter Alkohol und 5 g einer 10-procentigen Natronlauge wurden eine halbe Stunde am Rückflusskühler erhitzt. Die erkalte Lösung wurde in 600 ccm kaltes Wasser unter Umrühren eingetragen. Das Cinnamoylderivat fiel als gelber Niederschlag aus und wurde durch Umkrystallisiren aus Methylalkohol gereinigt. Schmp. 215°.

0.1788 g Sbst.: 6.2 ccm N (20°, 749 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ON. Ber. N 3.86. Gef. N 3.91.



sich in Dimethylpyrazin verwandelt hatte. Eine Trennung der beiden Basen gelang bei der Aehnlichkeit ihrer Eigenschaften nicht. Der Versuch, die Pyrazinbildung durch Anwendung eines Ueberschusses von Aceton zurückzudrängen, ergab kein wesentlich besseres Resultat. Das Auftreten von Condensationsproducten des Acetons erschwert noch die Aufarbeitung.

8.7 g Isonitrosoaceton und 5.8 g Aceton wurden in 50 g Eisessig gelöst und in diese Lösung allmählich 20 g Zinkstaub unter Wasserkühlung eingetragen. Einer Probe des Reactionsproductes konnte nach dem Uebersättigen mit Natronlauge keine die Pyrrolreaction gebende Substanz entzogen werden. Die Hauptmenge der vom Zinkstaub befreiten essigsauen Lösung wurde mit der gleichen Gewichtsmenge concentrirter Schwefelsäure versetzt. Nach 24 Stunden wurde vorsichtig mit Alkali übersättigt und Wasserdampf eingeleitet. Das Destillat bläute Lakmuspapier und gab eine kräftige Pyrrolreaction. Das mit Salzsäure genau neutralisirte Destillat wurde abermals der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das nun gewonnene Destillat wurde mit Alkali übersättigt und mit Aether extrahirt. Es wurde so etwas Oel gewonnen, das bei 162—165° übergang, eine starke Pyrrolreaction gab und sich an der Luft allmählich gelb färbte. Der Siedepunkt des von Knorr dargestellten 2.4-Dimethylpyrrols liegt bei 171°, der des Dimethylpyrazins bei 153°. Die Analyse des Oeles weist auf ein Gemisch von wenig Dimethylpyrrol mit viel Dimethylpyrazin hin.

0.1176 g Sbst.: 23 ccm N (12°, 753 mm).

Dimethylpyrrol,  $C_6H_9N$ . Ber. N 14.7. Gef. N 23.00.

Dimethylpyrazin,  $C_6H_8N_2$ . » » 25.93.

Da das Dimethylpyrazin leichter in Wasser löslich ist als das Dimethylpyrrol, so suchten wir bei weiteren Versuchen das resultierende Gemenge beider Verbindungen dadurch zu trennen, dass wir die ätherische Lösung mit Wasser durchschüttelten. Wir erhielten so in kleiner Menge ein Präparat, das von 168—175° übergang und erheblich reicher an Dimethylpyrrol war als das zuerst erhaltene.

0.1252 g Sbst.: 21.2 ccm N (19°, 762 mm).

$C_7H_9N$ . Ber. N 14.7. Gef. N 19.35.

$C_6H_8N_2$ . » » 25.93.

Aehnliche Beobachtungen machten wir bei Verwendung von Methyläthylketon an Stelle des Acetons.

Wir beabsichtigen, diese Untersuchung fortzusetzen und namentlich auch die Verwendbarkeit des Amidoacetals zu der Pyrrolsynthese zu prüfen, da wir bei Vorversuchen unter Verwendung des Amidoacetals, combinirt mit Acetessigester und Acetylaceton, die Bildung von Pyrrolverbindungen nachweisen konnten.