

348. Ludwig Knorr und Kurt Heß:
Über einen Versuch zur Synthese des 2.3-Dimethyl-4-äthyl-
pyrrols (Hämopyrrols).

[Mitteilung aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 15. August 1912.)

Vor Jahresfrist haben wir eine Synthese des 2.4-Dimethyl-3-äthylpyrrols mitgeteilt¹⁾. Wir hofften, dieses Produkt der Synthese mit dem Hämopyrrol identifizieren zu können, dem nach Pilotys Auffassung²⁾ die gleiche Formel zukommen sollte. Dieser Erfolg ist nicht erreicht worden, denn die beiden Präparate erwiesen sich zwar als ähnlich, aber nicht als identisch.

Trotzdem ist unsere Synthese für die Hämopyrrol-Frage bedeutungsvoll geworden. Sie hat eine Anzahl wichtiger Arbeiten³⁾ auf diesem Gebiete angeregt und bildet die experimentelle Grundlage für jene Experimentaluntersuchungen und Schlußfolgerungen, welche die Entwirrung der vielen Widersprüche auf diesem Gebiete herbeigeführt haben.

Wir wissen jetzt dank der wichtigen Arbeiten von R. Willstätter und Asahina⁴⁾ und H. Fischer und E. Bartholomäus⁵⁾, daß das rohe Hämopyrrol ein Gemisch von mindestens drei Komponenten ist, von denen die eine, das von Willstätter und Asahina

¹⁾ B. **44**, 2758 [1911]. In dieser Mitteilung sind durch ein Versehen, das leider bei der Korrektur unbemerkt geblieben ist, einige Zahlen verwechselt worden.

Statt 2.5-Dimethyl-3-äthylpyrrol und 2.5-Dimethyl-3-propylpyrrol muß es S. 2759, 2763 und 2764 heißen: 3.5-Dimethyl-2-äthylpyrrol und 3.5-Dimethyl-2-propylpyrrol.

Die gleiche Korrektur gilt auch für die zu diesen Pyrrolen gehörigen Carbonsäuren und deren Ester.

Ferner ist bei der Beschreibung des 2.3.5-Trimethylpyrrols versäumt worden, die Arbeit von Korschun (R. A. L. **14**, 392—397 [1905]) zu zitieren. Es war diese Publikation unserer Aufmerksamkeit leider entgangen, da sie in Beilsteins Handbuch nicht angeführt ist.

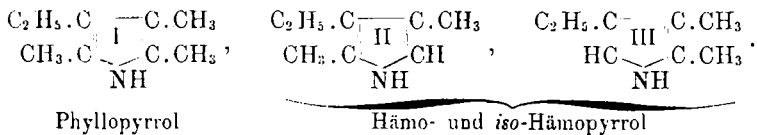
²⁾ A. **377**, 314 [1910].

³⁾ Hans Fischer und E. Bartholomäus, B. **44**, 3313 [1911]; R. Willstätter und Y. Asahina, B. **44**, 3707 [1911]; J. Grabowski und W. Marchlewski, B. **45**, 453 [1912]; H. Fischer und E. Bartholomäus, B. **45**, 466, 1979 [1912]; U. Colacicchi, C. **1912**, II, 122; G. Plancher, C. **1912**, II, 259.

⁴⁾ A. **385**, 188 [1911].

⁵⁾ l. c.

rein dargestellte Phyllopyrrol¹⁾ (I), ein tetrasubstituiertes Pyrrol ist. Die beiden anderen Komponenten, welche Willstätter und Asahina als Hämopyrrol- und Isohämopyrrol bezeichnen, müssen²⁾ isomere Dimethyl-äthyl-pyrrole der Formeln II und III sein.



Keines dieser beiden trisubstituierten Pyrrole erwies sich mit unserem synthetischen 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol identisch. Willstätter und Asahina³⁾ stellten deshalb eine Wiederholung ihrer Arbeit in Aussicht, um ihre offenbar noch nicht einheitlichen Präparate noch weiter zu reinigen. Inzwischen haben aber Fischer und Bartholomäus⁴⁾, ohne das Ergebnis dieser angekündigten Arbeit abzuwarten, aus dem Rohhämopyrrol eine mit unserem synthetischen 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol identische Komponente isolieren können, die sie Kryptopyrrol nennen. Ferner konnten sie unser synthetisches Produkt durch Methylierung in Phyllopyrrol überführen und damit auch dessen Konstitution völlig sicherstellen.

Da sie endlich auch aus der dritten Komponente des Rohhämopyrrols, für welche sie die Bezeichnung Hämopyrrol beibehalten wollen, durch Methylierung Phyllopyrrol⁵⁾ erhielten, so war für diesen dritten Bestandteil wenigstens indirekt die Konstitution als 2.3-Dimethyl-4-äthyl-pyrrol erwiesen.

¹⁾ Man vergl. auch Fischer und Bartholomäus, B. 44, 3314 [1911]. Die ersten Beobachter dieses Pyrrols sind Piloty und Quitmann, denen es zuerst gelang, aus dem Rohhämopyrrol durch fraktionierte Destillation ein krystallisiertes Präparat abzuscheiden. Sie haben das Phyllopyrrol freilich nicht in reinem Zustand in Händen gehabt. Der höchste von ihnen angegebene Schmelzpunkt ist 39°, während das reine Phyllopyrrol bei 66–67° (W. und A.), 69° (F. und B.) schmilzt.

Die Analysen, welche Piloty und Quitmann mit ihren in der Kälte erstarrenden höchsten Hämopyrrol-Fractionen ausgeführt haben, stimmen im Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt gut auf Trimethyl-äthyl-pyrrol, dagegen fanden sie den Stickstoff um ca. 1% zu hoch, und dies mag die Ursache gewesen sein, daß sie die Krystalle nicht als höheres Homologes erkannten, sondern für reinstes Hämopyrrol hielten.

²⁾ Küster, A. 346, 1 [1906].

³⁾ B. 44, 3707 [1911].

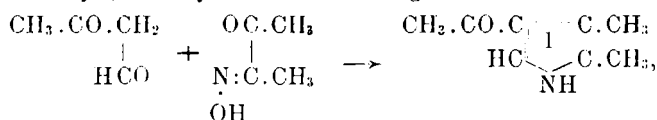
⁴⁾ B. 45, 1981 [1912].

⁵⁾ Man vergl. auch U. Colacicchi, C. 1912, II, 122.

So ist unsere Synthese des 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols der Ausgangspunkt für eine unerwartet rasche Lösung der Hämopyrrol-Frage geworden.

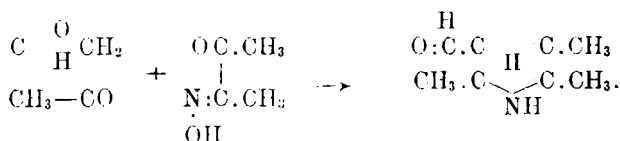
Das wichtigste Problem, das die Synthese auf diesem Gebiete nunmehr zu lösen hat, ist die Darstellung des 2,3-Dimethyl-4-äthyl-pyrrols (Hämopyrrols nach Fischer und Bartholomäus). Zur Gewinnung dieser Substanz bietet sich bei Verwendung der Knorr'schen Pyrrolsynthese folgender Weg dar.

Es konnte die Kombination von Formyl-aceton mit [Isonitroso-äthyl]-methyl-keton nach folgendem Schema:



zu dem 2,3-Dimethyl-4-acetyl-pyrrol (I) führen, welches das gesuchte Kohlenstoffskelett enthält und nach der Methode von Wolff durch Behandeln des Hydrazons mit Natriumäthylat das 2,3-Dimethyl-4-äthyl-pyrrol liefern mußte.

Neben diesem von uns erhofften Reaktionsverlauf war noch ein anderer denkbar, der zum 2,3,5-Trimethyl-pyrrol-4-aldehyd (II) führt:



Die erste Schwierigkeit, auf die wir bei der Durchführung dieses Planes stießen, liegt darin, daß das Formyl-aceton durch Säuren sehr leicht zum Triacetyl-benzol kondensiert wird¹⁾.

Es erwies sich deshalb als unmöglich, mit Hilfe von Eisessig und Zinkstaub nach der ursprünglichen Knorr'schen Methode zu arbeiten.

Nach zahlreichen Vorversuchen, bei denen natürlich zunächst als leicht zugängliche Komponenten Isonitroso-acetessigester und Acetessigester zur Verwendung kamen, fanden wir schließlich, daß sich der Reaktionsverlauf der Knorr'schen Synthese auch bei der Reduktion mit Natriumamalgam in alkoholischer Lösung herbeiführen läßt. In den meisten Fällen erhielten wir bei dieser Reduktionsmethode sogar bessere Ausbeuten an den betreffenden Pyrrol-Derivaten als mit Eisessig und Zinkstaub.

¹⁾ Claisen und Stylos, B. 21, 1145 [1888].

Mit Hilfe dieser abgeänderten Methode konnte nunmehr aus Formyl-aceton und [Isonitroso-äthyl]-methyl-keton ein Pyrrol-derivat erhalten werden.

Die nähere Untersuchung hat ergeben, daß dieses Pyrrol aber nicht das gesuchte Dimethyl-acetyl-pyrrol, sondern der nach dem zweiten Schema gebildete Aldehyd des 2.3.5-Trimethyl-pyrrols (II) ist. Da unseres Wissens bis jetzt bloß ein einziger Aldehyd der Pyrrolreihe, der α -Pyrrol-aldehyd von Bamberger¹⁾, beschrieben worden ist, so möchten wir uns die ausführliche Untersuchung des Trimethyl-pyrrol-aldehyds ausdrücklich vorbehalten.

Experimentelles.

Die Ausführung der Knorr'schen Pyrrolreaktion in alkalischer Lösung wollen wir zunächst an zwei einfachen Beispielen illustrieren.

1. Beispiel:

Darstellung des

2.4-Dimethyl-pyrrol-3.5-dicarbonensäureesters durch Kombination von Acetessigester und Isonitroso-acetessigester.

Zehntelmole Isonitroso-acetessigester und Acetessigester wurden in 150 ccm Alkohol gelöst und der Lösung 500 g fein zerstoßenes 2 $\frac{1}{2}$ -prozentiges Natriumamalgam in kleinen Portionen unter Turbinieren und Einleiten von Kohlensäure zugefügt. Die Reaktionstemperatur wurde möglichst nahe an 60° gehalten. Durch einen Rückflußkühler wurden Verluste an Alkohol vermieden. Nach ungefähr einer Stunde war die Reaktion beendet. Aus der Reaktionsmasse wurden die ausgeschiedenen Natriumsalze und das Quecksilber abgetrennt. Darauf wurde die Lösung im Vakuum vorsichtig bei 40° bis zur beginnenden Krystallisation eingedunstet und dann mit 250 ccm Wasser versetzt. In dicken Flocken schied sich der 2.4-Dimethyl-pyrrol-3.5-dicarbonensäureester in einer Ausbeute von 70% der Theorie²⁾ ab. Die Substanz wurde durch den Schmp. 134–135° mit dem von L. Knorr³⁾ in essigsaurer Lösung mit Zinkstaub erhaltenen 2.4-Dimethyl-pyrrol-3.5-dicarbonensäure-äthylester identifiziert.

Bei einem Versuch, bei dem das Einleiten von Kohlensäure in die Reaktionsmasse unterlassen worden war, erhielten wir nur ca. 50% Ausbeute. Es lag dies daran, daß ein Teil des Esters durch das Alkali verseift worden war. Beim Ausfällen des Esters blieb die

¹⁾ Bamberger und Djerdjian, B. 33, 538 [1900].

²⁾ Nach der Eisessig-Methode werden nur ca. 30% erhalten.

³⁾ A. 236, 318 [1888].

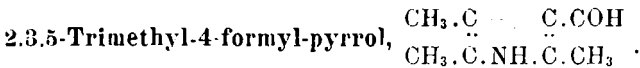
Säure als Natriumsalz in Lösung. Sie konnte aus dem eingengten Filtrat durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure gefällt werden. Wir erhielten so noch 2 g 2.4-Dimethyl-pyrrol-3.5-dicarbon-säure, die bei der trocknen Destillation in Kohlensäure und das von Knorr¹⁾ beschriebene 2.4-Dimethyl-pyrrol vom Sdp. 171° zerfiel.

II. Beispiel.

Darstellung des 3.5-Dimethyl-pyrrol-2.4-dicarbon-säure-ester-anilids durch Kombination von Acetessigsäure-anilid und Isonitroso-acetessigester.

Zehntelmole Isonitroso-acetessigester und Acetessigsäure-anilid wurden in der 20-fachen Menge Alkohol gelöst und mit 500 g 2½-prozentigem Natriumamalgam in der soeben beschriebenen Weise behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde in der angegebenen Weise aufgearbeitet, nur haben wir den beim Ausfällen mit Wasser aus der alkoholischen Lösung erhaltenen Niederschlag mit heißem Wasser ausgewaschen, um etwa darin vorhandenes unverändertes Anilid zu entfernen.

Die Ausbeute an reinem Dimethyl-pyrrol-dicarbon-säure-ester-anilid betrug 66% der Theorie. Die Substanz konnte durch den Schmp. 215° mit dem von Knorr früher nach der Eisessig-Methode erhaltenen Produkte identifiziert werden.



Zehntelmole Isonitrosoäthyl-methyl-ke-ton und Formylaceton-natrium wurden in ungefähr der zwanzigfachen Menge Alkohol gelöst und der Lösung 500 g fein zerstoßenes 2½-prozentiges Natriumamalgam in kleinen Portionen unter Turbinieren und Einleiten eines indifferenten Gasstromes (Stickstoff oder Wasserstoff) zugegeben. Die Reaktions-temperatur wurde während ungefähr einer Stunde auf 65° gehalten. Es wurde dann von den nicht in Lösung gegangenen Anteilen und dem Quecksilber abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 40° eingedunstet. Nachdem aller Alkohol abgetrieben war, wurde mit Wasser aufgenommen und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde im Stickstoffstrom abgedunstet und der Rückstand fraktioniert destilliert. Bei 752 mm Druck ging die Hauptmenge zwischen 180° und 190° über. Bei wiederholter Destillation wurde bereits ein Präparat von konstantem Sdp. 186.5° erhalten, das in der Vorlage kry-stallinisch erstarrte. Die Krystalle zeigten den Schmp. 80°. Sie

¹⁾ A. 236, 326 [1888].

geben keine deutliche Fichtenspan-Reaktion und reduzieren ammoniakalische Silberlösung in der Kälte sehr kräftig. Mit 25-prozentigem wäßrigem Ammoniak vereinigen sie sich unter heftiger Reaktion zu einem in feinen Nadelchen krystallisierenden Produkt.

In essigsaurer Lösung mit Phenylhydrazin erwärmt, geben sie ein in gelben Nadelchen krystallisierendes Phenylhydrazon.

Diese Eigenschaften lassen kaum einen Zweifel, daß die erhaltene Verbindung der Aldehyd des 2.3.5-Trimethyl-pyrrols ist. Da die Krystalle sich gegen den Luftsauerstoff sehr empfindlich erwiesen, so wurden sie gleich weiter auf das Phenylhydrazon verarbeitet und in Form dieses Derivates zur Analyse gebracht; diese bestätigte die Formel $C_8H_{11}NO$.

Phenylhydrazon des 2.3.5-Trimethyl-4-formyl-pyrrols.

Der Aldehyd wurde mit überschüssigem Phenylhydrazin in verdünnter Essigsäure erwärmt. Sofort begann sich das Hydrazon in gelblichen Nadelchen auszuschcheiden, die zur Analyse aus heißem Wasser umkrystallisiert wurden.

0.2140 g Subst.: 34.4 ccm N (19°, 752 mm).

$C_{14}H_{17}N_3$. Ber. N 18.50. Gef. N 18.59.

344. Ludwig Knorr und Kurt Heß: Beitrag zur Kenntnis der Acetyl-pyrrole.

[Mitteilung aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 15. August 1912.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ haben wir die Umwandlung des 2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrols in 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol beschrieben. Wir benutzten zu diesem Zweck eine von L. Wolff²⁾ aufgefundene Methode, nach welcher wir das Hydrazon des Dimethyl-acetyl-pyrrols mit Natriumäthylatlösung erhitzen. Das Hydrazon erhielten wir als Sirup, der sich einige Male bei längerem Aufbewahren mit Krystallen vom Schmp. 178—179° durchsetzte. Da die Menge dieser Krystalle für eine Analyse nicht ausreichend war, so blieb uns die wahre Natur dieser Substanz zunächst unbekannt, und wir hielten anfangs die Krystalle für erstarrtes Hydrazon.

¹⁾ B. 44, 2758 [1911].

²⁾ Privatmitteilung von Hrn. Prof. Wolff.