

**308. Eiji Ochiai, Kyosuke Tsuda und Susumu Ikuma:
Synthese von C-substituierten Pyridyl-pyrrol-Derivaten.**

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität, Tokio.]

(Eingegangen am 3. Juli 1935.)

Über die C-substituierten Pyridyl-pyrrole ist bis jetzt nur wenig bekannt. Die meisten von ihnen wurden durch Umwandlung von N-Pyridyl-pyrrolen¹⁾ dargestellt; J. P. Wibaut hat erstmalig durch Kondensation des α -Picoloyl-essigesters mit Dichlor-äther nach Benary²⁾ das 2-[α -Pyridyl]-pyrrol kern-synthetisiert. Wir wollten Alkyl-Derivate der C-substituierten Pyridyl-pyrrole darstellen und konnten nach der Knorrschen Methode einige dieser Verbindungen erhalten.

Die Kondensation des α -Picoloyl-essigesters mit Diacetylmonoxim nach Knorr verläuft äußerst schwer. Die Reduktion des Gemisches der beiden Komponenten in 75-proz. Essigsäure mit Zinkstaub lieferte an isolierbaren Produkten ein Dihydro-Derivat des Esters neben Tetramethyl-pyrazin. Das Dihydro-Derivat, $C_{10}H_{13}O_3N$, farblose, nadelförmige Krystalle, Schmp. 35—37°, Sdp._{0.003} 115—117°, ist der [α -Pyridyl]-äthylmilchsäure-äthylester. Um diese Reduktion des α -Picoloyl-essigesters zu vermeiden, wurde der Ester der direkten Kondensation mit 3-Amino-butanon-(2)-Hydrochlorid in 75-proz. Essigsäure-Lösung unterworfen, wobei neben Tetramethyl-pyrazin das gewünschte Pyrrol entstand. Das 2,3-Dimethyl-5-[α -pyridyl]-4-carbäthoxy-pyrrol bildet farblose Prismen vom Schmp. 76—77° und liefert ein nadelförmiges Pikrat vom Schmp. 219°, das zur Reinigung der Base besonders geeignet ist.

Um Pyrrol-Derivate mit β -ständigem α -Pyridyl-Kern darzustellen, wurde der α -Picoloyl-essigester in sein Isonitroso-Derivat übergeführt; bei der Einwirkung von Natriumnitrit-Lösung auf den α -Picoloyl-essigester in eis-gekühlter essigsaurer Lösung schied sich der Isonitrosopicoloyl-essigester aus, welcher, aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, nadelförmige Prismen vom Schmp. 142—143° bildete.

Die Reduktion des Esters in Gegenwart von Acetessigester bzw. Acetyl-aceton durch Zinkstaub in Essigsäure-Lösung verläuft in gewohnter Weise, so daß sich aus dem Reaktionsprodukt die gewünschten Pyrrole, 2-Methyl-4-[α -pyridyl]-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol bzw. 2-Methyl-3-acetyl-4-[α -pyridyl]-5-carbäthoxy-pyrrol, isolieren ließen.

Das 2-Methyl-4-[α -pyridyl]-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol bildet rhombische Prismen vom Schmp. 129—130°; seine Verseifung mit konz. Schwefelsäure bei 50° lieferte immer nur das unveränderte Ausgangsmaterial zurück, während bei 90° unter Kohlendioxyd-Abspaltung 2-Methyl-4-[α -pyridyl]-pyrrol vom Schmp. 93° entstand. Die Verbindung gab die rote Ehrlichsche Farbreaktion mit Dimethylamino-benzaldehyd.

Das 2-Methyl-3-acetyl-4-[α -pyridyl]-5-carbäthoxy-pyrrol scheidet sich aus Essigester in kurzen Prismen vom Schmp. 117° aus; es enthält ein Mol. Krystallwasser und bildet ein in Prismen krystallisierendes Semicarbazon vom Zers.-Pkt. 245°. Dieser Pyrrol-ester wird von alkohol. Kalilauge leicht zur entsprechenden Säure verseift, die, aus Alkohol um-

¹⁾ Pictet u. Crépieux, B. 28, 1905 [1895]; Tschitschibabin u. Bylinkin, B. 56, 1747 [1923]; Wibaut u. Dingemans, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 42, 1033; Emmert u. Brandl, B. 60, 2211 [1923].

²⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 45, 662—670.

krystallisiert, farblose Prismen vom Zers.-Pkt. 233° bildet. Bei der Hochvakuum-Destillation erfolgte unter Kohlendioxyd-Abspaltung Übergang in 2-Methyl-3-acetyl-4-[α -pyridyl]-pyrrol: prismatische Krystalle aus Essigester, Schmp. 198°. Die Verbindung zeigte die rote Diazoreaktion in alkalischem Medium, gab keine Ehrlichsche Farbreaktion in Salzsäure-Lösung, jedoch eine rötliche Färbung in Essigsäure-Lösung.

Beschreibung der Versuche.

α -Picoloyl-essigester: Nach der Vorschrift von J. P. Wibaut³⁾, dargestellt: Sdp._{0.006} 100—105°.

1-[*p*-Nitro-phenyl]-3-[α -pyridyl]-pyrazolon: Aus α -Picoloyl-essigester durch Kondensation mit [*p*-Nitro-phenyl]-hydrazin in verd. Essigsäure, gelbe Nadeln vom Schmp. 169°.

2.079 mg Sbst.: 0.343 ccm N (11°, 753 mm).

$C_{14}H_{16}O_3N_4$. Ber. N 19.92. Gef. N 19.65.

Synthetische Versuche mit α -Picoloyl-essigester und Diacetylmonoxim nach Knorr.

3.2 g Ester und 1.92 g Diacetylmonoxim wurden in 19 g 75-proz. Essigsäure gelöst und unter kräftigem Umschütteln und Erwärmen auf dem Wasserbade 3.8 g Zinkstaub portionsweise hinzugefügt. Nach Zugabe des Zinkstaubes wurde noch 1 Stde. erwärmt, dann mit Wasser digeriert und abfiltriert; der wäßrige Auszug wurde mit Kaliumhydroxyd neutralisiert, mit Äther ausgeschüttelt und der Äther-Rückstand nochmals mit Petroläther extrahiert. Das Tetramethylpyrazin, welches der Petroläther-Rückstand in beträchtlicher Menge enthielt, wurde nach Entfernen des noch anhaftenden Petroläthers im Hochvakuum destilliert; der Hauptteil ging unter 0.008 mm bei einer Badtemperatur von 120—200° über und betrug 1.6 g. Die in Wasser, Äther und Petroläther leicht lösliche Substanz erstarrte beim starken Abkühlen zu nadelförmigen Krystallen.

Die ganze Masse wurde in Wasser gelöst, mit Tierkohle entfärbt, mit Pottasche gesättigt und in Äther aufgenommen; die ätherische Lösung wurde, nach Trocknen mit Pottasche und darauffolgendem Abdestillieren des Lösungsmittels, im Hochvakuum destilliert, wobei der [α -Pyridyl]-äthylenmilchsäure-äthylester bei 115—117°/0.003 mm übergang und zu nadel-förmigen Krystallen erstarrte.

4.422 mg Sbst.: 9.978 mg CO₂, 2.596 mg H₂O. — 3.803 mg Sbst.: 8.644 mg CO₂, 2.274 mg H₂O. — 5.107 mg Sbst.: 0.320 ccm N (9°, 758 mm).

$C_{10}H_{13}O_3N$. Ber. C 61.5, H 6.7, N 7.2.
Gef. „ 61.54, 61.99, „ 6.57, 6.69, „ 7.58.

2.3-Dimethyl-4-carbäthoxy-5-[α -pyridyl]-pyrrol.

2 g Natrium-[α -picoloyl]-essigester, 2 g α -Amino-butanon-Hydrochlorid und 2 g Natriumacetat wurden in 25 ccm 75-proz. Essigsäure gelöst, 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 ccm Wasser verdünnt, mit Pottasche alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische

³⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 45, 662—670.

Lösung wurde mit Pottasche getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Hochvakuum in 2 Teile zerlegt, wobei unter 0.003 mm Druck der 1. Teil bei einer Badtemperatur von 100—130° und der 2. Teil oberhalb 200° übergang. Die 1. Fraktion färbte sich mit Eisenchlorid-Lösung kirschrot, gab das [*p*-Nitro-phenyl]-[α -pyridyl]-pyrazolon vom Schmp. 169° und erwies sich als identisch mit α -Picoloyl-essigester: Die 2. Fraktion wurde als Pikrat gereinigt, das, aus Aceton-Essigester umkrystallisiert, feine Nadeln vom Schmp. 219° bildete.

3.323 mg Sbst.: 6.194 mg CO₂, 1.027 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₂N₂, C₆H₅O₇N₃. Ber. C 50.72, H 4.04. Gef. C 50.84, H 3.46.

Dieses Pikrat wurde in konz. Ammoniak aufgeschwemmt und erschöpfend mit Äther durchgeschüttelt; die ätherische Lösung gab nach dem Trocknen mit Glaubersalz einen sirupösen Rückstand, der beim Anreiben bald erstarrte. Die Krystallmasse, aus Äther-Petroläther umgelöst, bildete farblose, quadratische Prismen vom Schmp. 76—77°.

3.142 mg Sbst.: 7.947 mg CO₂, 1.775 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₂N₂. Ber. C 68.8, H 6.6. Gef. C 68.97, H 6.32.

Perchlorat: Seiden-artige, farblose Nadeln aus Essigester, Schmp. 218°.

3.664 mg Sbst.: 6.466 mg CO₂, 1.467 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₂N₂, HClO₄. Ber. C 48.76, H 4.97. Gef. C 48.13, H 4.48.

Isonitroso- α -picoloyl-essigsäure-äthylester.

2 g Natrium-picoloyl-essigester wurden in 4 ccm Eisessig gelöst und mit Eis-Kochsalz gekühlt; dann wurde unter Umschütteln eine konz. Lösung von 1.1 g Natriumnitrit eingetrofft. Nach einigen Minuten begannen sich Krystalle abzuscheiden, die nach dem Stehenlassen über Nacht im Eisschrank abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf einem Tonteller getrocknet wurden; nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gruppierte Nadeln vom Schmp. 142—143°; Ausbeute 1.5 g. Die Substanz ist ziemlich schwer löslich in verd. Essigsäure, leicht löslich in verd. Salzsäure und in Natronlauge.

4.785 mg Sbst.: 0.515 ccm N (12°, 756 mm).

C₁₀H₁₀O₄N₂. Ber. N 12.6. Gef. N 12.8.

2-Methyl-3.5-dicarbäthoxy-4-[α -pyridyl]-pyrrol.

0.5 g Isonitroso-picoloyl-essigester, 0.5 g Acetessigester und 1.5 g 75-proz. Essigsäure wurden vermischt und unter Umschütteln 1.2 g Zinkstaub portionsweise hinzugefügt. Dann wurde das Gemisch auf dem Wasserbade 4 Stdn. unter häufigem Umschütteln erwärmt und über Nacht stehen gelassen; hiernach wurde es mit Wasser digeriert, vom Zinkstaub abfiltriert, mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der getrocknete Chloroform-Rückstand wurde mit Äther digeriert und der Äther-Rückstand im Hochvakuum destilliert. Der Hauptteil, der unter 0.005 mm Druck bei einer Badtemperatur von 200—240° übergang, stellte ein schwach braunes, sirupöses Öl dar und bildete ein prismatisches Perchlorat (Schmp. 212—213°), ein nadelförmiges Pikrat (Schmp. 165°) und ein sandiges Styphnat (Zers.-Pkt. 210—211°).

Perchlorat: 4.238 mg Sbst.: 7.513 mg CO₂, 1.629 mg H₂O.

C₁₆H₁₈O₄N₂, HClO₄. Ber. C 47.69, H 4.76. Gef. C 48.34, H 4.30.

Das sirupöse Destillat wurde in Äther gelöst und nach dem Abdestillieren des Äthers mit viel Petroläther verrieben, wobei die zuerst sirupöse Masse krystallinisch erstarrte; nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther farblose, rhombische Prismen vom Schmp. 129°.

4.282 mg Subst.: 9.992 mg CO₂, 2.148 mg H₂O.

C₁₆H₁₆O₄N₂. Ber. C 63.6, H 5.9. Gef. C 63.64, H 5.62.

2-Methyl-4-[α-pyridyl]-pyrrol.

Eine Mischung von 0.3 g 2-Methyl-4-[α-pyridyl]-3.5-dicarbäthoxy-pyrrol und 1 g konz. Schwefelsäure wurde auf dem Wasserbade bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt, dann unter Kühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde mit Pottasche getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Hochvakuum (0.05 mm) destilliert. Der Hauptteil ging bei einer Badtemperatur von 250—280° über und wurde beim Anreiben mit einem Tropfen Äther krystallinisch. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther kurze, prismatische Krystalle vom Schmp. 93°. Die Substanz gab eine rote Färbung bei der Ehrlichschen Probe und bildete ein nadel-förmiges Perchlorat vom Schmp. 191—192°.

3.250 mg Subst.: 0.516 ccm N (18°, 748 mm).

C₁₀H₁₀N₂. Ber. N 17.7. Gef. N 18.34.

2-Methyl-3-acetyl-4-[α-pyridyl]-5-carbäthoxy-pyrrol.

Eine Mischung von 2 g Isonitroso-picoloyl-essigsäure-ester, 2 g Acetyl-aceton, 20 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser wurde unter Eis-Kühlung und Turbinieren portionsweise mit 4 g Zinkstaub versetzt und unter weiterem Turbinieren 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit Wasser versetzt, digeriert und vom Zinkstaub abfiltriert, das Filtrat unter Erhitzen auf dem Wasserbade mit Schwefelwasserstoff gesättigt und zentrifugiert, die vom Zinksulfid befreite Lösung mit Tierkohle gereinigt und unter vermindertem Druck bis auf etwa 10 ccm eingedampft. Nach dem Erkalten wurde die Lösung stark ammoniakalisch gemacht, wobei sich pulverige Krystalle abschieden; Ausbeute 0.9 g. Beim Umlösen entstanden sechseckige Blättchen, die gegen 113° sinterten und bei 117° schmolzen.

3.575 mg Subst.: 0.206 mg H₂O.

C₁₆H₁₆O₃N₂ + H₂O. Ber. H₂O 6.19. Gef. H₂O 5.76.

3.369 mg Subst. (krystallwasser-frei): 8.122 mg CO₂, 1.882 mg H₂O.

C₁₆H₁₆O₃N₂. Ber. C 66.2, H 5.9. Gef. C 65.75, H 6.25.

Pikrat: Seiden-artige Krystalle, Schmp. 201°.

3.898 mg Subst.: 7.084 mg CO₂, 1.197 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₃N₂, C₈H₃O₇N₃. Ber. C 50.28, H 3.82. Gef. C 49.54, H 3.44.

Perchlorat: Nadeln, Schmp. 159°.

Semicarbazon: Prismen aus Alkohol, Zers.-Pkt. 243°.

3.528 mg Subst.: 0.608 ccm N (13°, 763 mm).

C₁₈H₁₉O₃N₅. Ber. N 21.3. Gef. N 20.64.

2-Methyl-3-acetyl-4-[α-pyridyl]-pyrrol-5-carbonsäure.

Der Ester wurde in 25 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge gelöst, 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und die Lösung zur Trockne verdampft. Der Rückstand war in Wasser klar löslich; diese wäßrige Lösung wurde mit Kaliumbiphosphat gesättigt, wobei die sich zuerst ölig ausscheidende Masse krystalli-

nisch erstarrte. Die Krystalle wurden abgesaugt und bildeten nach dem Umlösen aus Alkohol farblose Prismen vom Zers.-Pkt. 233°; Ausbeute 0.7 g.

3.382 mg Sbst.: 7.959 mg CO₂, 1.452 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₃N₂. Ber. C 63.9, H 4.9. Gef. C 63.99, H 4.79.

Die Säure ist in verd. Salzsäure, sowie in verd. Natronlauge löslich; sie ließ sich auch aus Wasser umkrystallisieren.

2-Methyl-3-acetyl-4-[α -pyridyl]-pyrrol.

0.7 g Säure wurden im Hochvakuum destilliert. Der Hauptteil ging unter 0.002 mm Druck bei einer Badtemperatur von 200—250° über und erstarrte sogleich krystallinisch. Beim Umlösen aus Essigester wurden prismatische Krystalle vom Schmp. 198° erhalten; Ausbeute 0.4 g.

3.827 mg Sbst.: 10.099 mg CO₂, 1.945 mg H₂O. — 3.326 mg Sbst.: 0.394 ccm N (19°, 767 mm).

C₁₂H₁₂ON₂. Ber. C 72.0, H 6.0, N 14.0. Gef. C 71.98, H 5.70, N 13.98.

Perchlorat: Prismatische Nadeln aus Essigester, Schmp. 171°.

Für die freundliche Leitung von Hrn. Prof. H. Kondo und die Unterstützung der Japanischen Gesellschaft zur Förderung der Naturwissenschaften sind wir zu Dank verpflichtet.

309. G. Menschikoff: Über die Alkaloide von *Heliotropium lasiocarpum*, IV. Mitteil.: Abbau des Heliotridans zu einer Pyrrol-Base.

[Aus d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts in Moskau.]
(Eingegangen am 8. Juli 1935.)

In meiner zweiten Mitteilung¹⁾ habe ich den Abbau des Heliotrins zu einer gesättigten, sauerstoff-freien Base C₈H₁₅N — dem Heliotridan — beschrieben. Da letzteres eine tertiäre Base ist und keine Methylimidgruppe enthält, so muß ein bicyclisches Ringsystem vorliegen, in welchem der Stickstoff sich im Schnittpunkte beider Ringe befindet. Für eine solche Substanz läßt sich natürlich eine Reihe von Formeln aufstellen, die entweder Kombinationen von zwei Fünfringen, oder solche von einem Fünf- mit einem Sechsring, oder schließlich von zwei Sechsringen aufweisen. Um für die Frage nach der Natur dieser Ringe Anhaltspunkte zu gewinnen, habe ich folgenden Weg eingeschlagen: Im Heliotridan, C₈H₁₅N, sollte einer der beiden Ringe nach Hofmann aufgespalten, die entstandene Doppelbindung hydriert und das so erhaltene Dihydro-*des-N*-methyl-heliotridan der katalytischen Dehydrierung unterworfen werden. Bekanntlich lassen sich die *N*-substituierten Pyrrolidin-Derivate auf diese Weise glatt dehydrieren. So hat J. P. Wibaut²⁾ Nicotin in Nicotyrin übergeführt. Andererseits haben Zelinsky³⁾ und Ehrenstein⁴⁾ gezeigt, daß *N*-Alkyl-pyrrolidine sich ohne jede Ringveränderung dehydrieren lassen. Dagegen ist bei einem *N*-Methylpiperidin-Derivat eine derartige Dehydrierung nicht möglich. Aus dem Verhalten des Dihydro-*des-N*-methyl-heliotridans bei der katalyti-

¹⁾ B. 66, 875 [1933]. ²⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 47, 935 [1928].

³⁾ B. 62, 2589 [1929].

⁴⁾ B. 64, 1137 [1931].