

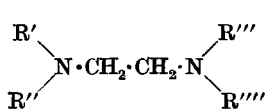
77. **Olaf Klamerth und Waldemar Kutscher: Über N-substituierte Pyrrole, II. Mitteil.*):** Notiz über Pyrryl-(1)-äthylamine

[Aus der Chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes der Universität Heidelberg]

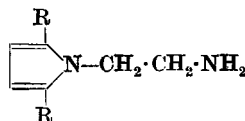
(Eingegangen am 8. Februar 1952)

Es wird die Darstellung von β -[Pyrryl-(1)]-äthylamin durch Reduktion von Pyrryl-(1)-acetamid mit Lithiumaluminiumhydrid und von substituierten β -[Pyrryl-(1)]-äthylaminen ausgehend von 2,5-Dimethyl-N-[β -brom-äthyl]-pyrrol beschrieben.

Vielen der bekannten Verbindungen mit Antihistamin-Wirkung kommt die allgemeine Struktur I



I

II: R = H III: R = CH₃

zu, wobei an Stelle zweier Reste R auch ein oder zwei aromatische bzw. heterocyclische Ringe treten können, wie dies zum Beispiel im Antistin der Fall ist. Derartige Verbindungen zeigen mitunter, wahrscheinlich infolge ihrer körperfremden Komponenten, unangenehme Nebenwirkungen. Auf Grund der Tatsache, daß der Pyrrolring Bestandteil einer Reihe körpereigener Stoffe ist, haben wir versucht, auch Pyrrol-Derivate in den Kreis der Synthese solcher Verbindungen aufzunehmen. Wir haben deshalb das β -[Pyrryl-(1)]-äthylamin (II) sowie sein im Ring zweifach methyliertes Homologes (III) und einige ihrer Derivate dargestellt. Die Verbindungen zeigen am überlebenden Meer-schweinchendarm (in Tyrode-Lösung) deutliche Antihistamin-Wirkung, wenn auch erst in höherer Konzentration (Verbindung II z. B. erst in einer Konzentration von etwa 1:3000), als dies z. B. bei Antistin der Fall ist; die Toxizität der Verbindungen ist jedoch wesentlich geringer. Die Ergebnisse der eingehenden physiologischen Prüfung, die im Gang ist, werden getrennt veröffentlicht.

Über den vergeblichen Versuch, die Verbindung I aus N-[β -Phthalimido-äthyl]-pyrrol (welches leicht aus Pyrrolkalium und α -Brom- β -phthalimido-äthyl zugänglich ist) darzustellen, haben wir in der I. Mitteil.*) berichtet.

Wir haben nun β -[Pyrryl-(1)]-äthylamin (II) in Analogie zu β -[Pyrryl-(2)]-äthylamin¹⁾ durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des entsprechenden Säureamides, welches aus Pyrryl-(1)-essigester und methylalkoholischem Ammoniak zugänglich ist, in fast 90 % Ausbeute erhalten.

Die Verbindung stellt eine wasserhelle aminartig riechende, stark basisch reagierende Flüssigkeit dar, die bei 12 Torr zwischen 75 und 80° siedet. Das zugehörige Hydrochlorid ist eine an der Luft äußerst leicht zerfließende, in weißen Nadeln kristallisierende Substanz, die bei 165–167° schmilzt und ebenso wie die Base selbst starke Ehrlich-Reaktion gibt.

*) I. Mitteil.: B. 84, 254 [1951].

¹⁾ W. Kutscher u. O. Klamerth, Ztschr. physiol. Chem. (im Druck).

Zur Darstellung eines Homologen von II gingen wir vom 2,5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol aus, welches aus β -Brom-äthylamin und Acetonyl-aceton leicht in guter Ausbeute erhältlich ist. Durch Erhitzen mit methylalkoholischem Ammoniak im Rohr bei 80–100° erfolgt fast quantitative Umsetzung zu III. Die Base stellt eine stark basische, wasserhelle Flüssigkeit dar; das Carbonat ist ein völlig beständiger Stoff.

In analoger Weise wurden das *N,N*-Dimethyl- und *N*-Benzyl-Derivat von III dargestellt.

Trotz vielfacher Variation der Versuchsbedingungen gelang es jedoch nicht, durch Umsatz von 2,5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol mit Phenothiazin das dem Phenergan entsprechende Analogon herzustellen; diese Reaktion bedarf offenbar der noch energischer verlaufenden Zuhilfenahme von Natriumamid als Kondensationsmittel²⁾, die wir nicht versucht haben.

Diese Untersuchung wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, der wir auch an dieser Stelle bestens danken.

Beschreibung der Versuche

Das Amid der Pyrrol-(1)-essigsäure wurde nach G. R. Clemo und G. R. Ramage³⁾ dargestellt: Schmp. 171–172° (aus Äther).

Hydrierung von Pyrrol-(1)-acetamid mit Lithiumaluminiumhydrid: 2.49 g (0.02 Mol) Pyrrol-(1)-acetamid wurden im Soxhlet-Apparat aus der Hülse mit absol. Äther, in dem sich 1.34 g (0.035 Mol) LiAlH₄ befanden, extrahierend hydriert. Nach 24 Stdn. war alles aus der Hülse herausgelöst, im Kolben des Extraktors befand sich die amorphe weiße Additionsverbindung, welche vorsichtig mit wenig Eiswasser zersetzt, mit *n* H₂SO₄ eben angesäuert (pH 3–4) und zur Entfernung nicht umgesetzten Amides mit Äther extrahiert wurde. Im Äther hinterblieben nur wenige mg Ausgangsprodukt. Hierauf wurde der Inhalt des Extraktors mit 10*n*KOH stark alkalisch gemacht, mit Kochsalz gesättigt und erschöpfend mit reinstem Äther extrahiert. Der nach Verdampfen des Äthers bei 40° hinterbliebene ölige Rückstand wurde bei 12 Torr aus der Kugel destilliert. Bei 75–80° Luftbad ging eine wasserhelle aminartig riechende Flüssigkeit (II) über, die in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich war, an der Luft begierig Kohlendioxyd anzog und eine stark blaustichige Reaktion nach Ehrlich zeigte; Ausb. 1.95 g (88.3% d.Th.).

C₆H₁₀N₂ (110.1) Ber. C 65.45 H 9.09 N 25.45 Gef. C 65.67 H 9.28 N 24.88

Das Hydrochlorid der Base II, bereitet durch allmähliches Fällen einer absol. äther. Lösung der Base mit der ber. Menge absol. Äther, in dem bei 0° trockener Chlorwasserstoff gelöst worden war, stellt ein weißes Pulver dar, das bei 165–167° schmilzt und starke Ehrlich-Reaktion gibt.

C₆H₁₀N₂·HCl (146.6) Ber. Cl 24.22 Gef. Cl 23.94

2,5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol: 20.5 g α -Brom- β -amino-äthylhydrochlorid (Schmp. 168–170°⁴⁾, 12.5 ccm (12.0 g) frisch dest. Acetonylaceton, 10.0 ccm Eisessig und 10.0 g wasserfreies Kaliumacetat wurden unter Durchleiten von trockenem Stickstoff 1 Stde. bei 20° belassen, dann 2 Stdn. auf 80° erwärmt. Nach dem Versetzen mit Wasser wurde dreimal ausgeäthert, die äther. Schicht mit Kochsalz-Lösung und 5% Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen und das nach Abdestillieren des Äthers hinterbliebene Öl bei 1 Torr destilliert. Fast ohne Vorlauf ging bei 80–90° Luftbad eine leicht bewegliche, wasserhelle Flüssigkeit von eigenartigem Geruch über, die sich am Licht alsbald dunkel färbte. Ehrlich-Reaktion stark positiv; Ausb. 14.2 g.

C₈H₁₂NBr (202.0) Ber. C 47.76 H 5.97 N 6.96 Br 39.55

Gef. C 47.64 H 6.02 N 6.82 Br 39.72

²⁾ Vergl. W. B. Reid u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. 70, 3100 [1948].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1931, 49 (C. 1931 I, 1757).

⁴⁾ Dargest. nach Journ. Amer. chem. Soc. 58, 191 [1936].

Umsetzung zum β -[2.5-Dimethyl-pyrrol-(1)]-äthylamin(III): 12.8 g der vorstehend beschriebenen Bromverbindung wurden bei 0° mit 10 ccm absol. Methanol, enthaltend 2.08 g NH_3 (ber. 1.12 g NH_3) im Rohr 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Der Bombeninhalt wurde mit Wasser versetzt, eben mit Salzsäure angesäuert und das Methanol bei 40° i. Vak. abgetrieben. Die schwachsaure, wäsr. Lösung wurde zur Entfernung von nicht Umgesetztem einmal mit Äther ausgeschüttelt, mit Kochsalz gesättigt und nach dem Versetzen mit überschüss. Kalilauge im Extraktor mit reinstem Äther ausgezogen. Der nach Abdampfen des Äthers bei tiefer Temperatur erhaltene Rückstand wurde i. Vak. (1 Torr) destilliert; Ausb. 8.0 g.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2$ (138.1) Ber. C 69.61 H 10.01 N 20.36 Gef. C 69.51 H 9.83 N 20.42

N,N-Dimethyl-amin-Derivat: 7.4 g frisch dest. 2.5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol wurden mit 20 ccm absol. Toluol, in dem 6.0 g Dimethylamin gelöst waren, im Rohr 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach erfolgter Aufarbeitung (wie oben beschrieben) wurde bei 1 Torr i. Vak. destilliert. Grünliches Öl vom Sdp.₁ 70–80° (Luftbad) bzw. Sdp.₁₂ 120–125°; Ausb. 4.3 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (166.2) Ber. C 72.29 H 10.80 N 16.80 Gef. C 73.18 H 10.06 N 16.84

Das Hydrochlorid der Base kristallisierte aus Methanol + Äther in feinen Nadeln vom Schmp. 229–230°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (202.7) Ber. Cl 17.51 Gef. Cl 17.48

Das Pikrat der Base kristallisierte aus Methanol in rotgelben Nadeln, die bei 163.5 bis 165° (Zers.) schmolzen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ (395.3) Ber. N 17.60 Gef. N 17.60

Benzylamin-Derivat: 5 ccm (6.62 g) frisch dest. 2.5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol wurden in 20 ccm absol. Toluol mit 15 ccm (14.7 g = 4 Moll.) Benzylamin 5 Stdn. auf 100° erhitzt und das Reaktionsprodukt wie oben aufgearbeitet. Erstarrendes Öl vom Sdp.₁ 140–150° (Luftbad); Schmp. 42–44°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (228.2) Ber. C 78.90 H 8.77 N 12.21 Gef. C 78.89 H 8.77 N 12.19

Das Hydrochlorid kristallisierte aus Methanol + Äther in langen Nadeln von Schmp. 181–182°.

Das Citrat wurde durch Fällen der absol. äther. Lösung der Base mit der ber. Menge Citronensäure dargestellt. Rosa Kristalle ohne scharfen Schmelzpunkt, sehr leicht wasserlöslich.

Umsetzung mit Phenthiazin: 5.4 g frisch dest. 2.5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol wurden im Bombenrohr mit 5.20 g (1 Mol.) Phenthiazin vom Schmp. 180–182° und 15 ccm absol. Toluol 8 Stdn. auf 160° erhitzt. Der schwarzgefärbte Bombeninhalt wurde nach Abdestillieren des Toluols i. Vak. aus Alkohol umgelöst, wobei weiße, schuppige Kristalle ausfielen, die bei 180–182° schmolzen und mit Phenthiazin keine Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die alkohol. Mutterlauge wurde nach Befreien vom Alkohol i. Vak. in wenig heißem Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd (nach Brockmann) chromatographiert. Aus dem Petroläther-Eluat konnten weiße Schuppen vom Schmp. 182–183° gewonnen werden, die sich als Ausgangsprodukt erwiesen. Das Petroläther + Äther-Eluat hinterließ eine krist. Substanz, die nach Analyse und Misch-Schmelzpunkt ebenfalls als Phenthiazin identifiziert werden konnte. Schmp. 175°, Misch-Schmp. mit Phenthiazin 172–178°.

Umsetzung mit Phenthiazin in Pyridin: 4.0 g 2.5-Dimethyl-*N*-[β -brom-äthyl]-pyrrol wurden in 10 ccm Pyridin und 10 ccm Methanol mit 4.0 g (1 Mol.) Phenthiazin im Rohr zuerst auf 120°, hierauf 6 Stdn. auf 140° erhitzt. Der Bombeninhalt wurde durch Zusatz von Methanol und Wasser gefällt; weiße Kristalle aus Methanol vom Schmp. 183–184°. Im Gemisch mit Phenthiazin trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf. Die Mutterlauge wurde nach dem Einengen i. Ölvak. bei 1 Torr destilliert. Bei 170–180° (Luftbad) ging ein erstarrendes Öl über, das sich nach Analyse und Schmelzpunkt sowie Misch-Schmelzpunkt ebenfalls als Phenthiazin erwies. Bei Steigerung der Temperatur verharzte der geringe Destillationsrückstand völlig.