

## 188. Alfred Treibs und Karl Hintermeier: *tert.*-Butylester von Pyrrolcarbonsäuren\*)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München]  
(Eingegangen am 9. Juni 1954)

Acetessigsäure-*tert.*-butylester läßt sich allgemein für Pyrrol-Synthesen verwenden. Die *tert.*-Butylestergruppe zerfällt katalytisch unter Bildung der entsprechenden Pyrrolcarbonsäuren, die thermisch decarboxyliert werden können.

Carbalkoxyppyrrrole entstehen bei vielen Pyrrol-Synthesen, die  $\beta$ -Ketosäure-ester als Ausgangsmaterial erfordern, vor allem bei der Knorr'schen Pyrrol-Synthese. Die Eliminierung von Carboxygruppen aus dem Pyrrolkern ist eine vielfach angewandte, präparativ wichtige Methode, denn freie Carboxygruppen lassen sich allgemein abspalten, wobei die Haftfestigkeit von der Art und Stellung aller Substituenten im Pyrrolkern abhängt und sehr große Unterschiede zeigt. Ebenso spalten die freien Essigsäuren der Pyrrolreihe in der Hitze Kohlendioxyd ab. Auch die nachträgliche Einführung von  $\alpha$ -Carbäthoxygruppen in Alkylpyrrole, zur vorübergehenden Blockierung reaktiver  $\alpha$ -Stellungen und ihre Wieder-Eliminierung ist wichtig. Bei Pyrrolcarbonsäureestern stößt die selektive Verseifung einer bestimmten Kern-Estergruppe bei Anwesenheit von Estergruppen in der Seitenkette auf große Schwierigkeiten, da z. B. die Ester der Propionsäure- und Essigsäure-Seitenketten viel leichter verseifbar sind, als die der Kern-Carbonsäuren.

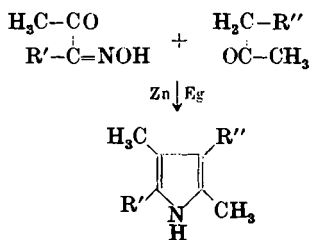
Eine Methode bestimmte Estergruppen zu zerlegen, während andere unverändert bleiben sollten, war daher die entscheidende Voraussetzung zur Synthese bestimmter Pyrrole, wie z. B. XXIV und XXVIII. Die Ester des *tert.*-Butanols werden bekanntlich<sup>1)</sup> unter der Wirkung saurer Katalysatoren sehr leicht in Carbonsäure und Isobutylen zerlegt. Daher konnte man bei Verwendung von Verbindungen mit *tert.*-Butylestergruppen zur Pyrrol-Synthese glatte Esterspaltungen und im Falle von Kern-Carbonsäuren Decarboxylierungen erwarten. Wir haben daher den nach A. Treibs und K. Hintermeier<sup>1)</sup> leicht herstellbaren Acetessigsäure-*tert.*-butylester in die Pyrrol-Synthese eingeführt und die Erwartungen in bezug auf die Spaltung der so dargestellten Pyrrolester in vollem Umfang bestätigt gefunden.

Acetessigsäure-*tert.*-butylester läßt sich genau wie der Äthylester mit Natriumnitrit in Essigsäure nitrosieren und bei der Pyrrol-Synthese nach Knorr ganz allgemein als Isonitrosokomponente, wie auch als Ketokomponente einsetzen. Auch die Kombination mit anderen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen und deren Isonitrosoderivaten gelingt ebenso wie beim Äthylester. Um das chemische Verhalten der *tert.*-Butylester von Pyrrolcarbonsäuren kennenzulernen, haben wir eine größere Anzahl gemischter und einheitlicher *tert.*-Butylester synthetisiert, die im folgenden Formelschema aufgeführt sind und ihr Verhalten bei der Spaltung durch katalytische Zersetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure

\*) Vorgetragen auf der Chemiedozenten-Tagung in Aachen 1. 5. 1953.

<sup>1)</sup> Vergl. die vorstehende Mitteil.

und Decarboxylierungsreaktion eingehend untersucht. Die zu erwartenden Verbindungen waren alle gut bekannt und wurden durch Vergleich mit Kontrollpräparaten identifiziert.



- |   |   |
|---|---|
| I: R' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , R'' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | X: R' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , R'' = CO·CH <sub>3</sub>    |
| II: R' = CO <sub>2</sub> H, R'' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                  | XI: R' = CO <sub>2</sub> H, R'' = CO·CH <sub>3</sub>                                    |
| III: R' = H, R'' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | XII: R' = H, R'' = CO·CH <sub>3</sub>   |
| IV: R' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R'' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | XIII: R' = CO·CH <sub>3</sub> , R'' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
| V: R' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R'' = CO <sub>2</sub> H                                  | XIV: R' = CO·CH <sub>3</sub> , R'' = CO <sub>2</sub> H                                  |
| VI: R' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R'' = H   | XV: R' = CO·CH <sub>3</sub> , R'' = H   |
| VII: R' = R'' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | XVI: R' = CO <sub>2</sub> H, R'' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>    |
| VIII: R' = R'' = CO <sub>2</sub> H  | XVII: R' = H, R'' = CO <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   |
| IX: R' = R'' = H  | XVIII: R' = CO·CH <sub>3</sub> , R'' = CO <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   |

Da  $\alpha$ -Carbonsäuren, wie z. B. II, thermisch leicht decarboxyliert werden, findet bei der Esterspaltung von I gleichzeitig die Decarboxylierung zu III statt; die Vakuumdestillation ergibt das 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III) mit großer Reinheit in einer Ausbeute von 95%. Bei der isomeren  $\beta$ -Carbonsäure V, die viel stabiler ist, gelingt es dagegen, den Zerfall völlig zu vermeiden. Durch stärkeres Erhitzen wird jedoch auch hier die Decarboxylierung bewirkt und das in  $\beta$ -Stellung unsubstituierte Pyrrol VI erhalten.

Die Esterspaltung kann auch durch Kochen mit wasserhaltiger Essigsäure erfolgen, wobei im Falle der  $\alpha$ -Pyrrol-carbonsäure II gleichzeitig Decarboxylierung zu III, bei der Dicarbonsäure VIII zum 2.4-Dimethyl-pyrrol (IX) eintritt, während die  $\beta$ -Pyrrol-carbonsäure V und ebenso XXIV und XXVIII (s. S. 1170) in besonders reiner Form anfallen. Herr Michl hatte bereits festgestellt<sup>1a)</sup>, daß die  $\alpha$ -Pyrrol-carbonsäure II durch eintägiges Kochen mit Wasser quantitativ zu III decarboxyliert wird. Bei der  $\beta$ -Pyrrol-carbonsäure V konnte dagegen erst durch mehrtägiges Kochen mit einer konz. Calciumchlorid-Lösung vom Sdp. 140° Decarboxylierung erreicht werden. Dieses Verhalten der Pyrrolcarbonsäuren gegen siedendes Wasser, bzw. wäßr. Salzlösungen, das zuerst von A. Treibs und R. Schmidt<sup>2)</sup> zur quantitativen Spaltung der Dicarbonsäure VIII ausgenutzt wurde, bildet eine Bestätigung der Ansicht Eisterts<sup>3)</sup>, wonach Decarboxylierungs-Reaktionen keine Abspaltungs-, sondern Substitutions-Reaktionen mit dem Proton des Solvens oder der katalysierenden Säure sind. Rascher und quantitativer Zerfall mit siedendem Wasser erfolgt bei allen Alkylmono- und Dicarbonsäuren, während ihre rein thermische Zersetzung mit oder ohne Lösungsmittel stets von Verharzungsvorgängen begleitet ist.

2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol-carbonsäure-(5)-*tert.*-butylester (X) und 2.4-Dimethyl-5-acetyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XIII) wurden mit

<sup>1a)</sup> unveröffentlicht.

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. Chem. 577, 105 [1952].

<sup>3)</sup> Bernd Eistert, *Chemismus u. Konstitution*, 1. Teil, S. 309 [1948].

Acetylaceton ganz entsprechend den bekannten Äthylestern<sup>3a)</sup> erhalten. Bei der Spaltung lieferte X unter Zerfall der  $\alpha$ -Carbonsäure XI unmittelbar XII, während die  $\beta$ -Carbonsäure XIV als Zwischenprodukt zu XV sich fassen ließ.

Die bei diesen Modellreaktionen beobachteten Ausbeuten entsprechen in jeder Stufe den besten in der Literatur angeführten mit den entsprechenden Äthylestern erhaltenen Ausbeuten. Bei Partialverseifungen der Äthylester waren jedoch bisher die Ausbeuten an Carbonsäuren wie II und V nicht quantitativ, so daß unsere neue Methode, abgesehen vom geringen Zeitaufwand und bequemer Durchführung, auch in der Gesamtausbeute überlegen ist und leicht sehr reine Verbindungen liefert.

Infolge der Labilität der tert.-Butylestergruppe ergeben sich weitere ungewöhnliche Reaktionen der neugewonnenen Pyrrolderivate. Die tert.-Butylester der  $\alpha$ -Pyrrol-carbonsäuren geben bereits bei gewöhnlicher Temperatur schwache, in der Wärme sehr starke Ehrlichsche Reaktion, während die der  $\beta$ -Pyrrol-carbonsäuren in der Wärme Rotfärbung geben. Durch Erhitzen von I mit Essigsäureanhydrid und einer Spur Schwefelsäure wird die tert.-Butylestergruppe unmittelbar durch den Acetylrest ersetzt. Dabei entsteht 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-acetyl-pyrrol (XVIII), das auch durch Acetylierung von III mittels Acetylchlorid und Aluminiumchlorid<sup>4)</sup> erhalten worden war. Die tert.-Butylester der Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäuren verhalten sich bei Kondensation unter sauren Bedingungen genau wie Pyrrole mit  $\alpha$ -unsubstituierten Methingruppen. Bei alkalischer Verseifung erwiesen sich die tert.-Butylester erwartungsgemäß als besonders widerstandsfähig, was präparativ von Bedeutung ist (Einzelheiten vergl. im Versuchsteil).

Zum Vergleich wurden noch die I entsprechenden 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-iso-propyl- und -sek.-n-butylester synthetisiert, die sich jedoch mit *p*-Toluolsulfonsäure nicht spalten lassen.

Mit den weiteren Versuchen (vergl. die Formeln S. 1170) war beabsichtigt, einige spezielle Probleme zu lösen, deren Bearbeitung mit den klassischen Methoden keine Aussicht auf Erfolg bot. Durch Umsetzung von Isonitroso-acetessigsäure-tert.-butylester mit Acetondicarbonsäure-diäthylester wurde der 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(5)-äthylester-carbonsäure-(2)-tert.-butylester (XIX) erhalten, dessen Spaltung glatt zum 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(5)-äthylester (XXI) führte. Die partielle Verseifung mit Alkali zu XX ist beim entsprechenden Triäthylester XXII unmöglich, da die Estergruppen in den Seitenketten leichter verseift werden, als die im Kern.

Die Umkehrung dieser Synthese, die Reaktion von Isonitroso-acetondicarbonsäure-diäthylester mit Acetessigsäure-tert.-butylester ergibt den 2-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(4)-äthylester-carbonsäure-(3)-tert.-butylester (XXIII). H. Fischer und A. Müller<sup>5)</sup> hatten den entsprechenden Triäthylester bereits hergestellt und sich vergeblich bemüht durch partielle Verseifung und Decarboxylierung die Carbonsäure XXIV und daraus das in  $\beta$ -Stellung

<sup>3a)</sup> C. U. Zanetti und E. Levy, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 585 [1894].

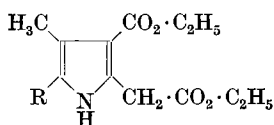
<sup>4)</sup> H. Fischer u. F. Schubert, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 155, 102 [1926].

<sup>5)</sup> H. Fischer u. A. Müller, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 246, 31 [1937].

unsubstituierte Pyrrol XXV darzustellen, welches für die beabsichtigte Synthese von Uroporphyrin von großer Bedeutung sein mußte.

S. F. MacDonald<sup>6)</sup> hat mit gleichem Ziel Acetessigsäure-benzylester in die Pyrrol-Synthese eingeführt und unter anderem den entsprechenden Monobenzyl-ester XXVI erhalten, der durch katalytische Hydrierung zu XXIV gespalten wurde. Über XXV gelang ihm dann nach Aufbau einer Propionsäure-Seitenkette in der freien  $\beta$ -Stellung nach den klassischen Methoden von Hans Fischer die Synthese eines Gemisches von Uroporphyrin-Isomeren<sup>7)</sup> und von Uroporphyrin I<sup>8)</sup>.

Die Spaltung des Esters XXIII zur Carbonsäure XXIV und deren Decarboxylierung zum Diäthylester XXV gelang glatt. Mit einem Vergleichspräparat, das wir Hrn. MacDonald<sup>6)</sup> verdanken, stimmte unsere Verbindung überein und ergab damit keine Misch-Schmelzpunkts-Erniedrigung. In ganz analoger Weise erhielten wir aus  $\beta$ -Keto-adipinsäureester die Propionsäure-derivate XXVII, XXVIII und XXIX. Ausgehend von XXVII konnte inzwischen die Synthese des Uroporphyrin III durchgeführt werden<sup>9)</sup>.

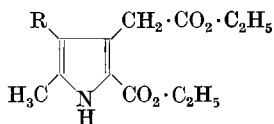


XIX: R = CO<sub>2</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

XX: R = CO<sub>2</sub>H

XXI: R = H

XXII: R = CO<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

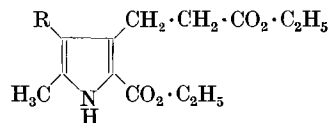


XXIII: R = CO<sub>2</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

XXIV: R = CO<sub>2</sub>H

XXV: R = H

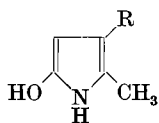
XXVI: R = CH<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



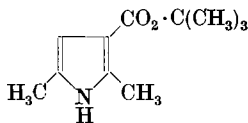
XXVII: R = CO<sub>2</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

XXVIII: R = CO<sub>2</sub>H

XXIX: R = H



XXX: = CO<sub>2</sub>·C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> XXXI: R = CO<sub>2</sub>H



XXXII

Von den anderen Pyrrolringsynthesen haben wir noch die nach Emery<sup>10)</sup> ausgeführt. 5-Oxy-2-methyl-3-carbäthoxy-pyrrol, das Emery aus Acetylbernsteinsäureester mit Ammoniak erhalten hatte, wird durch Alkalien und Säuren unter Ringspaltung hydrolysiert<sup>11)</sup>. Die Verseifung zur Carbonsäure XXXI und deren Decarboxylierung zum 5-Oxy-2-methyl-pyrrol war daher bisher unmöglich. Durch Umsetzung des Acetylbernsteinsäure-*tert.*-butyl-äthylesters mit Ammoniak gewannen wir den 5-Oxy-2-methyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XXX). Erwartungsgemäß läßt er sich katalytisch zur Carbon-

<sup>6)</sup> S. F. MacDonald, J. chem. Soc. [London] 1952, 4176.

<sup>7)</sup> S. F. MacDonald, J. chem. Soc. [London] 1952, 4184.

<sup>8)</sup> S. F. MacDonald u. R. J. Stedman, J. Amer. chem. Soc. 75, 3040 [1953].

<sup>9)</sup> A. Treibs u. W. Ott, Naturwissenschaften 40, 476 [1953].

<sup>10)</sup> W. O. Emery, Liebigs Ann. Chem. 260, 137 [1890].

<sup>11)</sup> H. Fischer u. M. Herrmann, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 122, 7 [1922]; H. Fischer u. J. Müller, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 132, 72 [1924].

säure XXXI spalten, während bei der Verseifung mit Säuren und Alkalien auch hier Spaltung des Pyrrolrings unter Freilegung von Ammoniak erfolgt.

Die Decarboxylierung der Carbonsäure XXXI zum 2-Methyl-5-oxy-pyrrol bereitet jedoch Schwierigkeiten. Da dieses sehr leicht polymerisiert, konnte es noch nicht rein erhalten werden.

Auch das 5-Oxy-3.4-dimethyl-pyrrol haben H. Fischer und W. Lautsch<sup>12)</sup> zunächst als dimere Verbindung erhalten, die thermisch zum Monomeren gespalten werden konnte. Beim 2-Oxy-3-methyl-4-äthyl-pyrrol erhielten H. Fischer und H. Reinecke<sup>13)</sup> eine höher molekulare Verbindung als Nebenprodukt, deren Konstitution noch nicht gesichert ist. Bei den  $\alpha$ -Oxypyrrolen mit freier Methingruppe liegen demnach besondere Verhältnisse vor, die noch einer eingehenden Bearbeitung bedürfen.

Die Pyrrolsynthese nach Knorr-Paal mit Acetonyl-acetessigsäure-tert.-butylester führt zum 2.5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure-tert.-butylester XXXII, woraus bei der Spaltung direkt 2.5-Dimethyl-pyrrol hervorgeht.

Für die Überlassung wertvoller Präparate und von Mitteln sprechen wir der Badischen Anilin & Sodafabrik und der Wackerchemie unseren ergebensten Dank aus.

#### Beschreibung der Versuche

2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-tert.-butylester (I): 158 g Acetessigsäure-tert.-butylester (1 Mol), gelöst in 200 ccm Eisessig, werden mit einer gesätt. wäbr. Lösung von 69 g Natriumnitrit unter Rühren bei 20° im Laufe von 1–2 Stdn. nitrosiert. Nach 3stdg. Stehen läßt man diese Lösung unter gutem Rühren zu einer Lösung von 130 g Acetessigsäure-äthylester (1 Mol) in 400 ccm Eisessig, die auf 60° vorgewärmt ist und worin 50 g Zinkstaub suspendiert sind, langsam zulaufen. Unter Zufügung von weiterem Zinkstaub, insgesamt 200 g, wird die Reaktion so geführt, daß stets überschüss. Zinkstaub vorhanden ist und durch Kühlung eine Temperatur von etwa 65° eingehalten wird. Danach wird noch 1 Stde. bei 70–75° gerührt, das Reaktionsgemisch in 5 l Wasser eingegossen und über Nacht stehengelassen. Das Rohprodukt zeigt bereits den Schmp. 124–127°, nach Umkristallisieren aus Methanol hat die rein weiße Verbindung den Schmp. 131°; Ausb. 71% d.Theorie.

Bei der Nitrosierung des Acetessigesters wird meist empfohlen, zur Lösung in Eisessig die wäbr. Lösung des Nitrits bei Temperaturen unter 7–12° zuzutropfen<sup>14)</sup>. Diese Vorsicht ist unnötig, man kann sowohl den Äthylester, wie auch den tert.-Butylester ohne weiteres bei Zimmertemperatur nitrosieren, sogar Temperaturen von 30–35° haben sich als nicht schädlich erwiesen. Bei der Pyrrolkondensation (die sonst oft in siedendem Eisessig vorgenommen wird) des tert.-Butylesters und seiner Isonitrosoverbindung ist jedoch Sorge zu tragen, daß die Kondensationstemperatur 60–65° nicht übersteigt, um Spaltungsreaktionen mit Sicherheit zu vermeiden. Die Ausbeute an Pyrrolen betragen durchschnittlich 65–75%. Auch beim Äthylester ist, wie kürzlich gezeigt wurde<sup>15)</sup>, eine längere Einwirkung hoher Temperaturen auf die Reaktionskomponenten schädlich.

2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol(III): 20 g des gemischten Esters I werden im Destillierkolben in ein Ölbad von 190–200° gebracht; bei Zugabe einer Messerspitze TS<sup>16)</sup> schäumt die Schmelze lebhaft auf und es entweichen Ströme von Kohlendioxyd und Isobutylen. Wenn die Reaktion nach etwa 15 Min. abflaut, destilliert man das entstandene Pyrrol III i.Vak. in den Schwertansatz; Sdp.<sub>10</sub> 159–160°. Das alsbald er-

<sup>12)</sup> H. Fischer u. W. Lautsch, Liebigs Ann. Chem. 528, 274 [1937].

<sup>13)</sup> H. Fischer u. H. Reinecke, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 259, 94 [1939].

<sup>14)</sup> Vergl. H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 256, 193.

<sup>15)</sup> A. Treibs u. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 577, 105 [1952].

<sup>16)</sup> TS = *p*-Toluolsulfonsäure.

starrende Pyrrol wird in einer Ausbeute von 12 g (95% d.Th.) bereits sehr rein erhalten. Aus Methanol-Wasser Schmp. 75–76°; keine Schmp.-Erniedrigung mit einem Vergleichspräparat.

In gleicher Weise wie I wurden 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-isopropylester (farblose Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 118.5°) sowie 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-*sek.*-butylester (farblose Nadeln aus Alkohol-Wasser vom Schmp. 96°) in Ausbeuten von 72 und 70% dargestellt. Die dazu nötigen Acetessigsäure-isopropylester Sdp.<sub>11</sub> 69°, und *sek.*-butylester, Sdp.<sub>11</sub> 79° wurden wie in der vorstehenden Mitteil. für den *tert.*-Butylester beschrieben, aus Diketen in sehr guter Ausbeute gewonnen.

2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (IV): Die Darstellung erfolgt ebenso wie die von I aus Isonitroso-acetessigsäure-äthylester und Acetessigsäure-*tert.*-butylester. Das Rohprodukt schmilzt bei 121–123°, die reine Verbindung (farblose Nadeln aus Methanol) hat den Schmp. 126–127°. Sie ist i. Hochvak. unzersetzt destillierbar; Ausb. 67% d.Theorie.

2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol (VI): Die Spaltung erfolgt ebenso wie im Fall des  $\alpha$ -*tert.*-Butylesters im Ölbad von 190° mit TS, wobei jedoch zum Unterschied die Schmelze vollständig zur Carbonsäure V erstarrt, welche z.Tl. absublimiert. Die Spaltung der Carbonsäure wird deshalb am besten so vorgenommen, daß die erstarrte Schmelze aus dem Ölbad entfernt wird und nach dessen Aufheizen auf 290° wieder eingetaucht wird. Im Verlauf von 5 Min. ist vollkommene Decarboxylierung eingetreten. Sdp.<sub>10.5</sub> von VI: 135–136°, aus Methanol-Wasser 122.5°; Ausb. 65% d.Theorie. Mit einem Vergleichspräparat tritt keine Misch-Schmp.-Erniedrigung ein.

2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(3) (V): 5 g des *tert.*-Butylesters IV werden in 20–25 ccm 80-proz. Essigsäure 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei bereits der Hauptteil der Carbonsäure sehr rein und farblos auskristallisiert. Schmp. 269–270° (Zers.). Gelöste Anteile werden mit Wasser gefällt; Ausb. quantitativ.

Bei der alkal. Verseifung zeigen die *tert.*-Butylester weitgehend das erwartete Verhalten entsprechend der allgemein schweren Angreifbarkeit von Estern tertiärer Alkohole. Während die Verseifung der  $\alpha$ -ständigen Äthylestergruppe im gemischten Ester IV mit alkohol. Natriumhydroxyd in 1 Stde. sehr glatt und quantitativ zum 2.4-Dimethylpyrrol-3.5-dicarboxy-*tert.*-butylester-(3) (XVI) führt, benötigt der Di-*tert.*-butylester VII 10–15 Stunden. Die Totalverseifung von VII zur Dicarbonsäure VIII trat dabei nicht ein. Die Estercarbonsäure XVI zerfällt bereits beim Erhitzen über den Schmelzpunkt ohne Katalysator vollständig zum 2.4-Dimethylpyrrol; offenbar ist die Estergruppe des primär zu erwartenden 2.4-Dimethylpyrrol-3-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylesters XVII durch die Asymmetrie des Moleküls besonders aktiviert. Beim gemischten Ester I gelingt die partielle alkal. Verseifung nicht, man erhält sofort die Dicarbonsäure VIII, ebenso wie auch bei der Behandlung mit starker Schwefelsäure. Beim Diäthylester wird in der Kälte nur die  $\beta$ -ständige Estergruppe durch Schwefelsäure angegriffen<sup>17)</sup>.

2.4-Dimethylpyrrol-3.5-dicarboxy-*tert.*-butylester-(3) (XVI): 5 g des gemischten Esters IV werden 1 Stde. mit 5 g Natriumhydroxyd in 50 ccm 70-proz. Äthanol gekocht, bis eine Probe mit Wasser keine Fällung mehr ergibt. Die mit verd. Schwefelsäure abgeschiedene Carbonsäure zeigte, aus Methanol-Wasser umkristallisiert, den Schmp. 165° (Zers.); Ausb. 90% d.Theorie. Ehrlichsche Reaktion in der Kälte positiv. In einem Ölbad von 170–180° erhitzt, findet vollkommene Spaltung statt unter Abdestillieren des gebildeten 2.4-Dimethylpyrrols.

2.4-Dimethylpyrrol-dicarbonsäure-(3.5)-di-*tert.*-butylester (VII): Die Darstellung erfolgte vollkommen analog dem gemischten Ester I. Farblose Nadeln vom Schmp. 155° (aus Methanol-Wasser). Ausb. 66% d.Theorie; Ehrlichsche Reaktion in der Kälte schwach, in der Hitze stark.

Die Spaltung zur Dicarbonsäure VIII unter deren teilweisem Zerfall erfolgte bei einer Badtemperatur von 200–210° unter der Einwirkung von etwas TS; Decarboxy-

<sup>17)</sup> H. Fischer u. B. Walach, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2820 [1925].

lierung bei 280–290°. Für die Darstellung von 2,4-Dimethyl-pyrrol kommt diese Methode natürlich nicht in Betracht. Die Verseifung zur 5-Carbonsäure XVI erfolgte durch 10–15-stdg. Kochen mit gesätt. Natronlauge in 70-proz. Äthanol.

2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol-carbonsäure-(5)-*tert.*-butylester (X): Aus Isonitroso-acetessigsäure-*tert.*-butylester und Acetylaceton erhielt man ein Rohprodukt vom Schmp. 139–141°. Aus Methanol-Wasser lange farblose Nadeln vom Schmp. 148°; Ausb. 78% d.Theorie.

2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol (XII): Die Spaltung von X erfolgte wie üblich im Ölbad bei 200–210° mit TS, wobei die intermediär gebildete Carbonsäure XI gleichzeitig zerfällt. Sdp.<sub>11</sub> 172–173°, Schmp. 139° (aus Methanol-Wasser umkrist.), Ausb. 89% d.Theorie.

2,4-Dimethyl-5-acetyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XIII): Darstellung aus Isonitroso-acetylaceton mit Acetessigsäure-*tert.*-butylester. Nadeln aus Methanol-Wasser vom Schmp. 157.5°; Ausb. 61% d.Theorie. Die Ehrlichsche Reaktion ist in der Kälte schwach, in der Wärme stark.

2,4-Dimethyl-5-acetyl-pyrrol (XV): Bei vorsichtiger Zersetzung des Esters XIII im Ölbad von 210–220° mit TS erstarrt die Schmelze bald zur Carbonsäure XIV. Beim Einbringen des Kolbens in das auf 265° aufgeheizte Ölbad tritt rasch Verflüssigung unter Kohlendioxyd-Abspaltung ein. Sdp.<sub>10.5</sub> 135°, aus Methanol-Wasser Schmp. 121°; Ausb. 86% d.Theorie.

2,4-Dimethyl-5-acetyl-3-carbäthoxy-pyrrol (XVIII): 2 g des Esters I wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure kurz zum Sieden gebracht, worauf nach Aufhören der Gasentwicklung mit etwas Wasser Kristallisation erzielt wurde. Aus Methanol-Wasser umkristallisiert Schmp. 139°.

3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(5)-äthylester-carbonsäure-(2)-*tert.*-butylester (XIX): Durch Umsetzung von 79 g Isonitroso-acetessigsäure-*tert.*-butylester mit 101 g Acetondicarbonsäureester in üblicher Weise bei 60 bis 65° erhielt man die Pyrrol-Verbindung XIX in einer Ausbeute von 110 g (65% d.Th.). Sie kristallisiert aus Methanol-Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 101°.

3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(5)-äthylester (XXI): Die Spaltung erfolgte bei einer Badtemperatur von 190–200°, wobei der Übergang in die Carbonsäure XX an vorübergehender Trübung der Schmelze zu erkennen war. Das Pyrrol XXI wurde mit Sdp.<sub>11</sub> 200° zunächst nur ölig erhalten, kristallisierte aber sofort beim Anreiben mit Petroläther. Silberglänzende Schüppchen aus Methanol-Wasser vom Schmp. 71–72°; Ausb. 80% d.Theorie.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N (239.4) Ber. N 5.88 Gef. N 6.23

Das Pyrrol gibt bereits in der Kälte die Ehrlichsche Reaktion, während die Probe mit dem *tert.*-Butylester XIX in der Kälte negativ verläuft.

2-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(4)-äthylester-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XXIII): 101 g Acetondicarbonsäureester versetzte man mit 1 ccm konz. Salzsäure und ließ bei 20° unter Köhlen und Rühren langsam 59 g Amylnitrit zutropfen. Nach mehrstg. Stehenlassen gab man diese Lösung tropfenweise zu einem Gemisch aus 79 g Acetessigsäure-*tert.*-butylester 300 ccm Eisessig, 70 g Ammoniumacetat (um die Zinksalze besser in Lösung zu halten) und 30 g Zinkstaub bei 60–65°, wonach noch weitere 70 g Zinkstaub so zugegeben wurden, daß immer überschüss. Zink vorhanden war. Ausb. 108 g (64% d.Th.); farblose Nadeln aus Methanol-Wasser vom Schmp. 117.5°.

Die Nitrosierung mit Natriumnitrit gelingt selbst bei höherer Temperatur (30–35°) nur unvollkommen; die Ausbeuten an Pyrrol betragen nur 45–50%. Auch MacDonald<sup>6)</sup> machte ähnliche Erfahrungen.

2-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(4)-äthylester (XXV): 40 g des gemischten Esters XXIII wurden im Ölbad von 210° mit einer Spur TS im Verlauf

<sup>18)</sup> U. Eisner, J. A. Elvidge u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1950, 2226.

von 15–20 Min. zur Carbonsäure XXIV gespalten. Im Ölbad von 260–265° decarboxylierte die Carbonsäure rasch unter Verflüssigung. Sdp., 179–180°, Schmp. 92°, Ausb. 60% d. Theorie. Die Verbindung gab mit einem Vergleichspräparat, das wir Hrn. MacDonald verdanken, keine Schmp.-Erniedrigung.

2-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-propionsäure-(4)-äthylester-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XXVII):  $\beta$ -Keto-adipinsäure-diäthylester<sup>18)</sup> wurde in gleicher Weise wie der Acetondicarbonsäureester mit Amylnitrit nitrosiert und mit Acetessigsäure-*tert.*-butylester umgesetzt. Lange Nadeln aus Methanol vom Schmp. 112.5°; Ausb. 68% d. Theorie.

2-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-propionsäure-(4)-äthylester (XXIX): Die Spaltung von XXVII wurde ebenso wie beim Essigsäure-äthylester XXIII vorgenommen; die Esterspaltung zur Carbonsäure XXVIII erfolgte bei 170°, die Decarboxylierung zu XXIX bei 240–250°; Sdp.,<sub>0.8</sub> 173°, Schmp. 66° aus Methanol, Ausbeute 79% d. Theorie. Die Verbindung ist identisch mit einem bereits vor längerer Zeit über den Triäthylester gewonnenen Präparat<sup>19)</sup> und gibt mit der von MacDonald über den Benzylester erhaltenen Verbindung keine Misch-Schmp.-Erniedrigung. Bei der wiedererstarteten Schmelze wurde nur der niedere Schmelzpunkt von 56° beobachtet, während MacDonald auch einen Schmelzpunkt von 69° infolge von Dimorphie feststellte.

2-Methyl-3-carboxy-5-carbäthoxy-pyrrol-propionsäure-(4)-äthylester (XXVIII): In quantitativer Ausbeute entstand die Carbonsäure durch 2stdg. Kochen von 5 g des *tert.*-Butylesters XXVI in 30 ccm 80-proz. Essigsäure. Die Carbonsäure kristallisierte direkt rein mit dem Schmp. 226° (Zers.) und gab keine Schmp.-Erniedrigung mit einer von MacDonald durch hydrierende Spaltung des Benzylesters gewonnenen Probe.

5-Oxy-2-methyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XXX): 50 g 2-Acetylbernsteinsäure-*tert.*-butylester-(1)-äthylester-(4) wurden in 100 ccm absol. Alkohol gelöst und unter Eiskühlung mit Ammoniak gesättigt. Am andern Tag wurde der Abdampfrückstand 2 Stdn. in Xylol gekocht. Das nach längerem Stehenlassen auskristallisierte Pyrrol wurde mit Petroläther gewaschen; Ausb. 16–17 g (36–38% d. Th.). Aus Wasser lange Nadeln vom Schmp. 146°. Der Ester ist i. Vak. gut sublimierbar und gibt kalt keine Ehrlichsche Reaktion, heiß starke Rotfärbung. Behandlung mit TS er gab die Carbonsäure XXXI, die bei der thermischen Spaltung ein i. Vak. destillierbares Öl gab, das z. Tl. kristallisierte, aber bald Polymerisationserscheinungen zeigte.

$C_{10}H_{15}O_3N$  (197.2) Ber. C 60.90 H 7.67 Gef. C 60.79 H 7.56

2.5-Dimethyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-*tert.*-butylester (XXXII): 10 g  $\alpha$ -Acetonyl-acetessigsäure-*tert.*-butylester wurden unter Eiskühlung einige Stunden mit 100 ccm konz. Ammoniak-Lösung gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht waren insgesamt 8.6 g (94% d. Th.) ausgefallen; aus Alkohol Schmp. 97.5°. Die Ehrlichsche Reaktion ist bereits bei Zimmertemperatur positiv.

Durch Spaltung mit einer Spur TS erhielt man 2.5-Dimethyl-pyrrol vom Sdp. 167 bis 168° in einer Ausbeute von 80–90% d. Theorie. Bei 130–135° läßt sich die Carbonsäure darstellen.

<sup>19)</sup> Unveröffentlichte Versuche von R. Schmidt.