

Alfred Hanck

Notiz über die Synthese von 4-Methyl-2-carboxy-pyrrol

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 9. Dezember 1967)

Piloty und *Hirsch*¹⁾ beschreiben erstmals eine β -Methyl-pyrrol- β' (α')-monocarbonsäure vom Schmp. 149°, die durch Verseifung von 4-Methyl-2-carboxy-3-äthoxycarbonyl-pyrrol mit Natronlauge erhalten wird. Die Zuordnung der Carboxylgruppen wird offen gelassen. Den gleichen Weg beschreiten *Nicolaus*, *Mangoni* und *Misiti*²⁾, die dabei feststellen, daß die von *Piloty* und *Hirsch* beschriebene Substanz ein Isomerengemisch aus 4-Methyl-3-carboxy-pyrrol (**12**) und 4-Methyl-2-carboxy-pyrrol (**11**) ist. Sie trennen die Isomeren durch fraktionierte Kristallisation und finden für **12** den Schmp. 190—191°, für **11** 189—190°. Die Zuordnung der Carboxylgruppe zur 2- bzw. 3-Stellung am Pyrrolkern wird nur indirekt durch Papierchromatographie in Butanol/Ammoniak bzw. in Äthanol/Ammoniak vorgenommen. Die α -Pyrrolcarbonsäuren laufen nach *Nicolaus* et al.²⁾ in den genannten Laufmitteln schneller als die entsprechenden β -Pyrrolcarbonsäuren. In beiden Fällen liegt der Schmp. der Substanz unter dem von uns gefundenen Wert. Ein Vergleich der R_F -Werte ist nicht möglich, da die Autoren das Laufmittelgemisch nicht näher beschreiben.

Um nun präparativ zur Carbonsäure **11** eindeutiger Konstitution zu gelangen, wird als Ausgangsmaterial 2.4-Dimethyl-3.5-diäthoxycarbonyl-pyrrol (**2**)³⁾ gewählt.

Dieses wird nach *Corwin*, *Bailey jr.* und *Viohl*⁴⁾ in das 2-Carboxy-pyrrol **3** umgewandelt (Weg B), hieraus mit Phosphorpentachlorid das Säurechlorid **5** dargestellt, das mit Ammoniak zum Amid **8** reagiert. Durch Wasserabspaltung erhält man aus **8** das Nitril **7**. Trotz guter Ausbeuten wird zur Umgehung von **5** der bequemere Weg A (s. Reaktionsschema) zur Darstellung von **7** empfohlen, der ebenfalls von **2** ausgeht.

Knorr'sches Pyrrol wird nach *Corwin*, *Bailey* und *Viohl*⁴⁾ in 4-Methyl-2-formyl-3.5-diäthoxycarbonyl-pyrrol (**4**) übergeführt. Um konstante Ausbeuten zu erhalten (stets ca. 97%), wird **2** in Abänderung der Methode zuerst in das Dichlormethylpyrrol **1** übergeführt, das mit dem von *Corwin* und *Straughn*⁵⁾ beschriebenen Produkt übereinstimmt. Das leicht rötliche Derivat **1** wird in Gegenwart von Wasser zum Formylderivat **4** umgesetzt. Wird **1** in absol. Methanol gekocht, so erhält man das Vollacetal. **4** wurde in das Oxim **6** übergeführt, das mit dem von *Fischer* und *Halbig*⁶⁾ erhaltenen Produkt gut übereinstimmt. Wasserabspaltung aus **6** ergibt das Nitril **7**; es wurde von *Fischer* und *Halbig* auf ähnliche Weise gewonnen, jedoch gelang ihnen die Verseifung nicht. **7** wird durch Natronlauge glatt verseift, ohne daß die Nitrilgruppe angegriffen wird: man erhält das 4-Methyl-3.5-dicarboxy-2-cyan-pyrrol (**9**). Aus diesem wird durch Decarboxylierung das 4-Methyl-2-cyan-pyrrol (**10**) gewonnen.

1) *O. Piloty* und *P. Hirsch*, Liebigs Ann. Chem. **395**, 63 (1913).

2) *R. Nicolaus*, *L. Mangoni* und *D. Misiti*, Ann. Chimica [Roma] **46**, 847 ff. (1956).

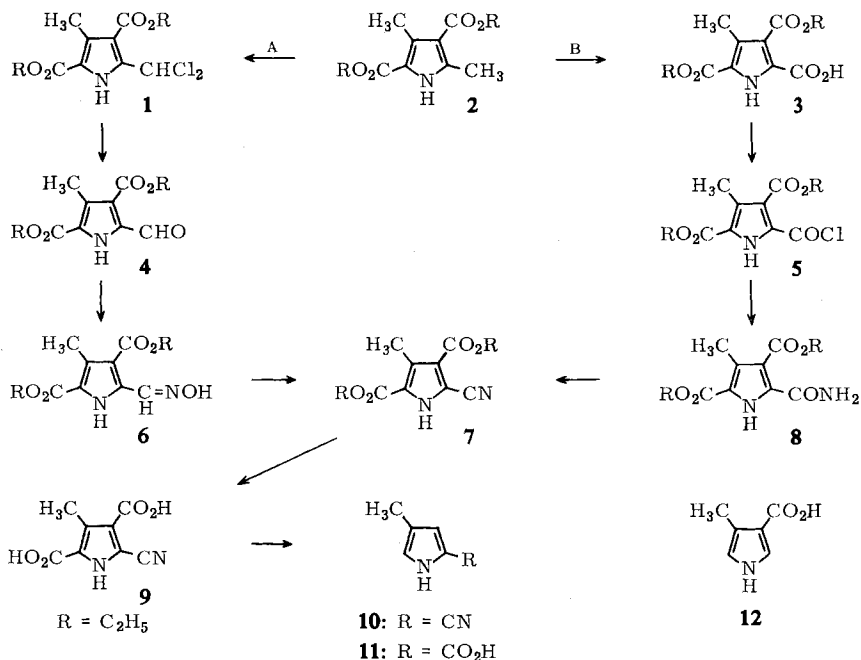
3) *Fischer-Orth*, „Chemie des Pyrrols“, Bd. I, S. 255, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1934.

4) *A. H. Corwin*, *W. A. Bailey jr.* und *P. Viohl*, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1267 (1942).

5) *A. H. Corwin* und *J. L. Straughn*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1416 (1948).

6) *H. Fischer* und *P. Halbig*, Liebigs Ann. Chem. **447**, 123 (1926).

Durch Verseifung der Nitrilgruppe gewinnt man mit 90proz. Ausbeute die Säure **11** mit Schmp. 198°, der nur im geschlossenen Rohr erhalten wird, da die Substanz bei 190° stark zu sublimieren beginnt. Sämtliche Reaktionsstufen verlaufen bis auf die Brenzreaktion mit 90–100% Ausbeute. Auffallend ist dabei die schwere Decarboxylierbarkeit der Pyrroldicarbonensäuren (die bei den Tricarbonensäuren sogar unmöglich wird) und die bei **7** gehemmte Verseifbarkeit der Nitrilgruppe, die sich nach der Decarboxylierung leicht verseifen läßt.



Beschreibung der Versuche

2,4-Dimethyl-3,5-diäthoxycarbonyl-pyrrol (**2**) wurde nach *Fischer-Orth*³⁾ dargestellt.

4-Methyl-2-formyl-3,5-diäthoxycarbonyl-pyrrol (**4**) wurde nach *Corwin* und Mitarbb.⁴⁾ aus **2** dargestellt. Dabei erzielt man konstant höhere Ausbeuten, wenn man mit wasserfreier Essigsäure arbeitet, das dabei anfallende **1** isoliert, anschließend in wäbr. Methanol löst und solange wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung zugibt, bis kein Kohlendioxid mehr entweicht. Der Aldehyd **4** fällt beim Verdünnen mit Wasser quantitativ aus.

4-Methyl-2-oximinomethyl-3,5-diäthoxycarbonyl-pyrrol (**6**): Zu 36 g *Hydroxylaminhydrochlorid* in Wasser werden 29,3 g wasserfreies Natriumcarbonat gegeben. Der klaren, heißen Reaktionslösung läßt man 90 g des Aldehyds **4** in siedendem Methanol zutropfen. Der anfänglich auftretende Niederschlag löst sich wieder auf; das *Oxim* **6** wird durch Wasserzusatz zur Kristallisation gebracht. Nach dem Auswaschen mit Wasser und Umkristallisation aus Methanol/Wasser erhält man 93,3 g (98%) farblose Nadeln vom Schmp. 137°.

*H. Fischer*⁶⁾ erhielt das gleiche Produkt durch 12stdg. Stehenlassen einer alkohol. Lösung von Aldehyd und Hydroxylamin.

4-Methyl-3,5-diäthoxycarbonyl-2-cyan-pyrrol (**7**) (s. auch *H. Fischer*⁶⁾): 105 g **6** werden zusammen mit 10 g wasserfreiem Natriumacetat in 750 ccm *Acetanhydrid* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Zu der noch heißen Lösung wird tropfenweise Wasser gegeben und darauf

geachtet, daß sich keine zwei Schichten bilden. Nach Beendigung der heftigen Reaktion gibt man bis zur beginnenden Trübung weiteres Wasser zu, worauf beim Abkühlen 7 in fadenförmigen Kristallen vom Schmp. 159° auskristallisiert. Ausb. 93 g (95%).

4-Methyl-3.5-dicarboxy-2-cyan-pyrrol (9): 10 g 7 werden in 40 ccm 2n NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, dann auf ca. -20° abgekühlt und mit 40 ccm gleich kalter 2n H₂SO₄ versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, sulfatfrei gewaschen und zeigt aus Eisessig Schmp. 281°. Ausb. 6.9 g (90%).

C₈H₆N₂O₄ (194.1) Ber. C 49.49 H 3.11 N 14.42 Gef. C 49.27 H 3.34 N 14.45

4-Methyl-2-cyan-pyrrol (10): 20 g feingepulverte, trockene Säure 9 werden in einer kleinen Destillationsapparatur durch rasches Erhitzen mit einem Bunsenbrenner pyrolysiert. Dabei scheidet sich im Kühler mit anderen Pyrolyseprodukten 10 ab. Es wird in Äther aufgenommen und i. Vak. destilliert: man erhält ca. 1.5 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp._{0.2} 110°, die in der Kälte zu farblosen Nadeln vom Schmp. 42° erstarrt. Bei größeren Ansätzen geht die Ausbeute zurück.

C₆H₆N₂ (106.1) Ber. C 67.90 H 5.69 N 26.39 Gef. C 68.20 H 5.98 N 26.68

4-Methyl-2-carboxy-pyrrol (11): 2.0 g des Nitrils 10 werden in 15 ccm 2n NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, auf ca. -20° abgekühlt und hierzu 15 ccm gleich kalter 2n H₂SO₄ gegeben. Der Niederschlag wird abgenutscht und gewaschen, die Kristalle werden aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: nach dem Trocknen Schmp. 198°. Die Säure läßt sich durch Sublimation sehr gut reinigen. Ausb. 2.1 g (90%).

C₆H₇NO₂ (125.1) Ber. C 57.59 H 5.63 N 11.19 Gef. C 57.85 H 5.86 N 11.46

4-Methyl-2-carboxy-3.5-diäthoxycarbonyl-pyrrol (3) wurde nach Corwin und Mitarbb.⁴⁾ dargestellt.

4-Methyl-3.5-diäthoxycarbonyl-pyrrol-carbonsäure-(2)-chlorid (5): 10.7 g pulverisierte und über Diphosphorpentoxid getrocknete Säure 3 werden in kleinen Portionen in die gekühlte Suspension von 9 g Phosphorpentachlorid in Chloroform gegeben. Die entstehende Chlorwasserstoffsäure läßt man durch eine Kapillare entweichen. Die dunkelbraune Lösung wird unterhalb +30° rasch i. Vak. eingedampft, der trockene Rückstand in Äther aufgenommen, unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert und i. Vak. unterhalb +20° auf ein kleines Vol. eingengt. Nach Zugabe von über P₄O₁₀ getrocknetem Ligroin wird die völlige Kristallisation im Kühlschrank erreicht. Ausb. 10.5 g (92%) helle Nadeln vom Schmp. 65°.

C₁₂H₁₄ClNO₅ (287.7) Ber. C 50.09 H 4.90 N 4.86 Gef. C 49.92 H 4.95 N 4.65

4-Methyl-3.5-diäthoxycarbonyl-pyrrol-carbonsäure-(2)-amid (8): Durch die Lösung von 20 g Säurechlorid 5 in absol. Äther leitet man in der Kälte einen schwachen, trockenen Ammoniakstrom. Nach beendeter Reaktion (Auftreten von freiem Ammoniak) wird noch 5 Min. länger NH₃ eingeleitet, dann vom ausgefallenen Ammoniumchlorid abgenutscht und das reine Säureamid 8 in einer Ausb. von 16.7 g (90%) durch Abdampfen des Äthers erhalten: farblose Kristalle vom Schmp. 172°.

C₁₂H₁₆N₂O₅ (268.2) Ber. C 53.72 H 6.01 N 10.44 Gef. C 53.90 H 6.27 N 10.59

4-Methyl-3.5-diäthoxycarbonyl-2-cyan-pyrrol (7) aus 8: 13.4 g Säureamid 8 werden zusammen mit 8 g Diphosphorpentoxid bis zum Ende des Schäumens erhitzt. Das entstandene Nitril 7 wird mit Äther aus dem Reaktionsgemisch extrahiert, nach Verdampfen des Lösungsmittels resultieren 11.4 g (91%) des gleichen, gut kristallisierten Produktes, wie oben unter 7 beschrieben.

Die Mikroanalysen wurden in der Mikroanalytischen Abteilung der Chemischen Institute der Universität Heidelberg ausgeführt, von allen dargestellten Pyrrolderivaten wurden IR-Spektren aufgenommen.