

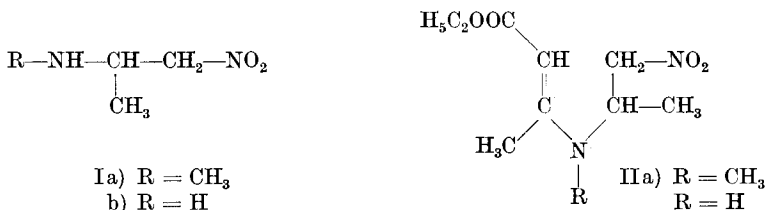
8. Eine neue Pyrrolring-Synthese

von C. A. Grob und K. Camenisch¹⁾.

(18. XI. 52.)

Zum Aufbau des Pyrrolringes liegen bis heute noch relativ wenige Methoden vor²⁾. Wir berichten im folgenden über ein neues Verfahren zur Synthese substituierter Pyrrole.

Den Ausgangspunkt bildete die Beobachtung, dass die Kondensation von Acetessigester mit dem früher beschriebenen 1-Nitro-2-methylamino-propan (Ia)³⁾ nicht zum erwarteten am Stickstoff substituierten β -Amino-crotonsäureester IIa führte, sondern zu einer neutralen Verbindung $C_{10}H_{15}O_2N$ vom Smp. 61⁰. Diese unterscheidet sich von IIa durch den Mindergehalt der Elemente der salpetrigen Säure und einer Molekel Wasserstoff. Das UV.-Spektrum der neuen Verbindung (Fig. 1, Kurve 1) glich auffallend dem des 3-Carbäthoxy-2-methylpyrrols⁴⁾. Es wurde daher zunächst vermutet, dass es sich um das 1,2,5-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III)⁵⁾ handle; letzteres könnte formal durch Ringschluss und Dehydrierung von IIa hervorgehen, was in Anbetracht der nucleophilen Reaktivität des α -Kohlenstoffatoms in β -Amino-crotonsäureestern⁶⁾ vom mechanistischen Standpunkt aus nicht unplausibel wäre. Der Vergleich der Smp. und der UV.-Spektren (Fig. 1, Kurve 2)⁷⁾ schloss dies aber aus.



Die Eigenschaften der neuen Verbindung $C_{10}H_{15}O_2N$ entsprachen jedoch auch jenen des ebenfalls beschriebenen 1,2,4-Trimethyl-3-

¹⁾ Auszug aus der Dissertation von K. Camenisch, Basel 1953.

²⁾ Die wichtigsten Pyrrolring-Synthesen wurden von H. Fischer & H. Orth (Die Chemie des Pyrrols, I. Band, Leipzig 1934) zusammengefasst.

³⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

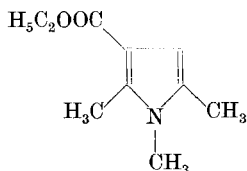
⁴⁾ C. A. Grob & P. Ankli, Helv. **32**, 2033 (1949).

⁵⁾ J. Ossipoff & G. Korschun, C. **1903**, II, 1281.

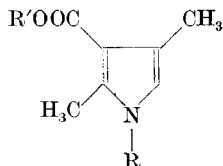
⁶⁾ Siehe beispielsweise R. Robinson, Soc. **1947**, 1297; E. Benary & A. Baravian, B. **42**, 3912 (1909).

⁷⁾ Es sei hier kurz auf den deutlichen Unterschied der UV.-Spektren von 1,2,4- und 1,2,5-trimethylierten 3-Carbäthoxy-pyrrolen hingewiesen.

carbäthoxy-pyrrols (IVa)¹). Ein direkter Vergleich bewies tatsächlich die Identität beider Verbindungen. Damit wurde klar, dass ein komplizierterer Reaktionsverlauf zur Bildung des Pyrrols IVa geführt hatte.



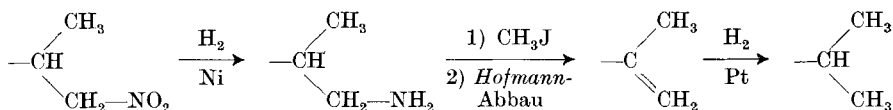
III



- IV a) R = —CH₃ R' = C₂H₅
 b) R = —CH—CH₂NO₂ R' = C₂H₅
 |
 CH₃
 c) R = —CH—CH₂NO₂ R' = H
 |
 CH₃
 d) R = —CH—CH₃ R' = H
 |
 CH₃
 e) R = —CH—CH₃ R' = C₂H₅
 |
 CH₃

Eine analoge Umsetzung zwischen Acetessigester und dem am Stickstoff unsubstituierten 1-Nitro-2-amino-propan (Ib)²) lieferte an Stelle des erwarteten β -Amino-crotonsäureester-derivates IIB ebenfalls eine Pyrrolverbindung C₁₂H₁₈O₄N₂ vom Smp. 118°, die unter Verbrauch zweier Molekeln des Nitroamins Ib in 55-proz. Ausbeute entstanden war. Da deren UV.-Spektrum mit jenem des 1,2,4-Tri-methyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVa) praktisch identisch war (Fig. 1, Kurve 1), wurde für diese vorläufig die Struktur eines 1-(1'-Methyl-2'-nitroäthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVb) angenommen.

Das Vorhandensein einer aliphatisch gebundenen Nitrogruppe ergab sich aus der Löslichkeit in verd. Alkalihydroxyden. Da die Synthese eines derart komplizierten N-substituierten Pyrrols nach bekannten Methoden aussichtslos schien, wurde die Nitrogruppe in folgender Weise durch Wasserstoff ersetzt.



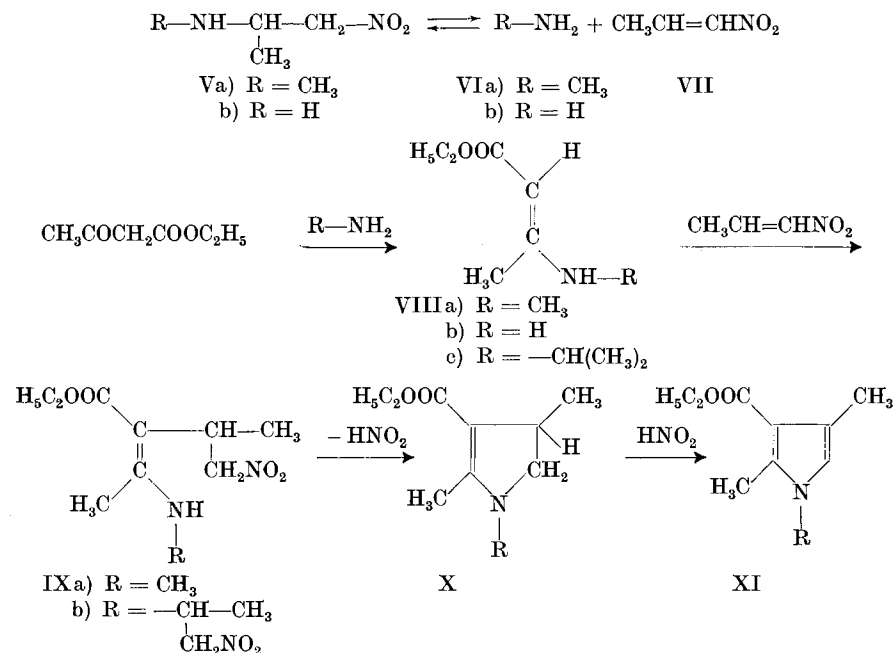
Die Nitrogruppe wurde über *Raney*-Nickel zum primären Amin hydriert, dieses mit Methyljodid quaternisiert und einem *Hofmann*'-schen Abbau unterworfen. Die Hydrierung des entstandenen Olefins führte zu einer substituierten Pyrrolcarbonsäure, Smp. 173°, deren Zusammensetzung mit der angenommenen Struktur IVd vereinbar

¹) A. H. Corwin & Wm. M. Quattlebaum jr., Am. Soc. **58**, 1085 (1936).

²) C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

war. Die Synthese letzterer Verbindung, ausgehend vom bekannten 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol¹⁾, gelang aber nicht, weil sich die Einführung der N-Isopropylgruppe unter Bedingungen, welche die Methylierung gestatten²⁾, als undurchführbar erwies. Die Identifizierung der durch Abbau gewonnenen Säure C₁₀H₁₅O₂N mit 1-Isopropyl-2,4-dimethylpyrrol-3-carbonsäure (IVd) musste deshalb zurückgestellt werden.

Die direkte Bildung von 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) aus Acetessigester und 1-Nitro-2-methylamino-propan (Ia) kann am besten unter Annahme einer Reaktionsfolge im Sinne des nachstehenden Schemas erklärt werden.



Beim Zusammengeben von 1-Nitro-2-methylamino-propan (Va) mit Acetessigester kommt es gar nicht oder nur in untergeordnetem Mass zur Bildung des β -Amino-crotonsäure-derivates IIa. Vielmehr setzt sich das dem Gleichgewicht $\text{Va} \rightleftharpoons \text{VIa} + \text{VII}$ entstammende Methylamin (VIa) zuerst mit dem Acetessigester zu β -Methylamino-crotonsäureester (VIIIa) um. Für den leichten Zerfall von 1,2-Nitroaminen im Sinne des Gleichgewichtes sprechen die bekannte Unstabilität dieser Verbindungen in Form der freien Basen³⁾ sowie eigene Beobachtungen⁴⁾. Ein nachträglicher Zerfall von gebildetem

¹⁾ L. Knorr, A. 236, 318 (1886).

²⁾ A. H. Corwin & Wm. M. Quattlebaum jr., Am. Soc. 58, 1085 (1936).

³⁾ R. L. Heath & J. D. Rose, Soc. 1947, 1486.

⁴⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. 36, 37 (1953).

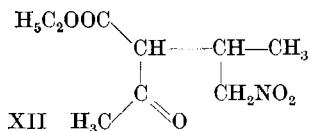
N-(α -Methyl- β -nitro-äthyl)-methylamino-crotonsäure-äthylester (IIa) ist unwahrscheinlich, weil sich ähnlich substituierte 1,2-Nitroamine praktisch unzersetzt destillieren lassen¹⁾.

Wir nehmen nun eine Anlagerung des durch Zerfall entstandenen α -Nitroolefins VII an das α -C-Atom des β -Methylamino-crotonesters (VIIIa), dessen nucleophile Reaktivität eingangs erwähnt wurde, nach Art einer *Michael*-Kondensation zu IXa an.

Bei Verwendung von 1-Nitro-2-amino-propan (Vb) liefert der durch Zerfall gebildete Ammoniak β -Amino-crotonsäureester (VIIIb). Dieser weist sowohl am α -C-Atom als auch an der Aminogruppe nucleophile Reaktivität auf²⁾, so dass es hier zur Addition zweier Molekel des Nitroolefins VII unter Bildung von IXb kommt.

Der nächste, in obigem Schema postulierte Schritt, nämlich die intramolekulare, nucleophile Substitution in IX zum Dihydropyrrol X unter Ausstossung von Nitrit-Ion ist ohne uns bekannte Analogie. Es wäre dies ein Beispiel für die Fähigkeit einer aliphatischen Nitrogruppe, als Anion ausgestossen zu werden, wie etwa die Halogene und andere anionogene Gruppen. Der letzte postulierte Schritt, die Dehydrierung von X zum Pyrrol XI, stellt eine Dehydrierung durch die beim Ringschluss gebildete salpetrige Säure, resp. deren Zerfallsprodukte dar, was allerdings in der Pyrrolchemie ein Novum darstellen dürfte.

Es liess sich nun zeigen, dass die Annahme dieser zu Pyrrol-derivaten führenden Reaktionsfolge VIII \rightarrow XI berechtigt ist. Findet im Laufe der besprochenen Reaktionsfolge wirklich eine Anlagerung des Nitroolefins VII an den β -Methylamino-crotonsäureester (VIIIa) statt, so muss das 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) auch dann entstehen, wenn direkt von VII und VIIIa ausgegangen wird. Beim Stehenlassen äquivalenter Mengen von β -Methylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIa) und 1-Nitro-propen (VII) in Äther bei ca 20° entstand tatsächlich 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) in 70-proz. Ausbeute. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich der Ring an der angegebenen Stelle schliesst, indem α -Acetyl- β -methyl- γ -nitrobuttersäure-äthylester (XII), welcher durch Addition von 1-Nitropropen (VII) an Acetessigester gewonnen wurde, mit Methylamin in Äther bei 20° ebenfalls 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) lieferte.



¹⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

²⁾ C. A. Grob, Helv. **33**, 1787 (1950).

Die Aufklärung dieser Reaktionsfolge wies nun einen bequemen Weg zur Synthese des gesuchten 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVe). Damit ergab sich auch eine Gelegenheit, die Leistungsfähigkeit der neuen Synthese zu prüfen.

So wurde Acetessigester mit Isopropylamin zum noch unbekanntem β -Isopropylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIc) kondensiert. Mit 1-Nitropropen (VII) in Äther bei 20° ergab diese Verbindung glatt 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe), dessen UV.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 1) mit jenem des 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols (IVa) praktisch identisch ist. Die daraus durch alkalische Verseifung erhaltene Säure IVd vom Smp. 173° war mit der durch Abbau der Verbindung $C_{12}H_{18}O_4N_2$ erhaltenen Säure $C_{10}H_{15}O_2N$ identisch, was somit deren Struktur sichert.

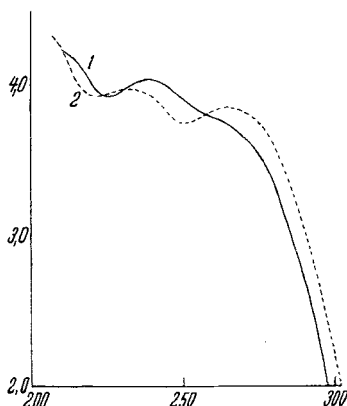


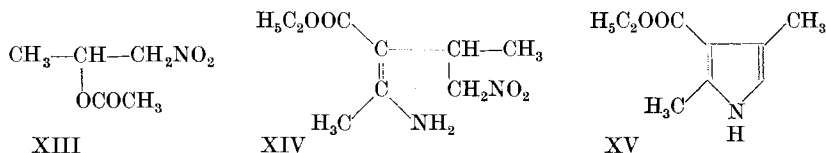
Fig. 1.

UV.-Spektrien: aufgenommen in 95-proz. Äthanol.

1. ——— 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa), λ_{\max} 239,5 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,04.
1-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVb),
 λ_{\max} 237 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,06.
1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe), λ_{\max} 240 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,07.
2. - - - - 1,2,5-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III), λ_{\max} 233 und 265 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3,97
bzw. 3,85.

Die oben beschriebenen Pyrrol-Ringschlüsse waren alle von N-substituierten β -Aminocrotonestern aus erfolgt. Wir untersuchten nun, ob die analoge Umsetzung des β -Amino-crotonsäureesters (VIIIb) zu N-unsubstituierten Pyrrolen führen würde. Da die Umsetzung von VIIIb mit 1-Nitropropen (VII) träger verlief und die Polymerisation des Nitroolefins stärker ins Gewicht fiel, wurde das beständigere 1-Nitro-2-acetoxy-propan (XIII) verwendet, welches als potentielleres 1-Nitropropen wirkt, da es leicht Essigsäure abspaltet. Die Umsetzung mit β -Amino-crotonsäure-äthylester (VIIIb) in Äther bei 20° ergab nach der Aufarbeitung ein Gemisch, welches neben wenig α -substituiertem β -Amino-crotonester XIV und 1-(1'-Methyl-2'-nitro-

äthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVb) vorwiegend aus α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII) bestand. Letzterer war offensichtlich durch Hydrolyse der β -Aminogruppe in XIV bei der Aufarbeitung entstanden und liess sich dementsprechend durch längere Behandlung mit Ammoniak wieder in XIV zurückverwandeln.



Das am Stickstoff unsubstituierte Pyrrol XV konnte im Reaktionsprodukt nicht gefunden werden, was schliessen lässt, dass N-unsubstituierte β -Aminocrotonester wie XIV unter diesen milden Bedingungen nicht zum Ringschluss befähigt sind. Dies hängt vermutlich mit der geringeren Basizität resp. Nucleophilie¹⁾ der primären Aminogruppe im β -amino-erotonoiden System XIV zusammen. Die Behandlung von XIV mit überschüssigem Methylamin führte unter Umaminierung erwartungsgemäss zum 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa).

Die bis jetzt vorliegenden Resultate erlauben noch nicht, den Anwendungsbereich der hier geschilderten, unter ausserordentlich milden Bedingungen verlaufenden Pyrrolsynthese zu überblicken. Wir hoffen aber, diese Fragen durch weitere Versuche klären zu können.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

Alle hergestellten Pyrrole wurden mit *Ehrlich's* Reagens nach der Methodik von *Dutcher & Kjaer*²⁾ geprüft.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) durch Reaktion von Acetessigsäure-äthylester mit 1-Nitro-2-methylamino-propan (Ia). 3,9g (0,025 Mol) 1-Nitro-2-methylamino-propan-hydrochlorid³⁾ wurden mit 3,5 g CH_3COONa , $3\text{H}_2\text{O}$ in 25 cm^3 96-proz. Äthanol geschüttelt und mit 3,25 g (0,025 Mol) Acetessigsäure-äthylester versetzt. Die orangebraune Lösung wurde zwei Tage bei ca. 20° stehengelassen und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende rotbraune Öl (5,5 g) wurde mit 11 cm^3 2-n. NaOH unter Kühlen mit Eiswasser 15 Min. geschüttelt und anschliessend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes bei 0,06 mm lieferte 1,38 g Substanz, Sdp. $80-85^\circ$, welche spontan kristallisierte; nach Umlösen aus Isopropyläther Smp. $60-61^\circ$. Ausbeute an IVa 31% (bezogen auf Acetessigester). IVa wurde durch das UV.-Spektrum und durch Misch-Smp. mit 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol⁴⁾ identifiziert.

| | | | |
|--|--------------|--------|---------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ | Ber. C 66,27 | H 8,34 | N 7,73% |
| (181,23) | Gef. „ 66,52 | „ 8,10 | „ 7,61% |

¹⁾ Was nicht parallel zu gehen braucht.

²⁾ *J. D. Dutcher & A. Kjaer*, Am. Soc. **73**, 4140 (1951).

³⁾ *C. A. Grob & K. Camenisch*, Helv. **36**, 37 (1953).

⁴⁾ *A. H. Corwin & Wm. M. Quattlebaum jr.*, Am. Soc. **58**, 1085 (1936).

UV.-Spektrum: λ_{\max} 239,5 m μ , log ϵ 4,04.

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: intensiv violette Färbung.

1-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVb) durch Reaktion von Acetessigsäure-äthylester mit 1-Nitro-2-amino-propan (Ib). 8,1 g (0,055 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan¹⁾ wurden in 40 cm³ abs. Dioxan mit getrocknetem Ammoniak in 1-Nitro-2-amino-propan (Ib)²⁾ übergeführt. Nach Entfernen des ausgefallenen Ammoniumacetates wurde die Lösung mit 6,5 g (0,05 Mol) Acetessigsäure-äthylester versetzt, 24 Std. bei ca. 20° stehengelassen, dann 2 Std. auf 60° erwärmt und darauf vom Lösungsmittel bei 60° unter vermindertem Druck befreit. Der rotbraune, ölige Rückstand kristallisierte teilweise nach Anreiben mit etwas Äthanol und Kühlen auf –10°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol 1,4 g farblose, prismatische Nadeln vom Smp. 117–118° (bei 105° beginnende Sublimation).

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und dann bei 0,1 mm destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 135–150° (2,45 g) lieferte aus Äthanol ebenfalls prismatische Nadeln, Smp. 117–118°. Die Ausbeute an IVb betrug somit 55%, bezogen auf Nitroamin Ib.

| | | | | |
|---|--------------|--------|----------|------------------|
| C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₂ | Ber. C 56,68 | H 7,13 | N 11,02% | Mol. Gew. 254,28 |
| (254,28) | Gef. „ 56,70 | „ 7,05 | „ 10,98% | „ „ 240 |

UV.-Spektrum: λ_{\max} 237 m μ , log ϵ 4,06.

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: keine Färbung.

Die Verbindung IVb ist gut löslich in Äthanol, Benzol, Chloroform und Aceton, unlöslich dagegen in Äther, Petroläther und in 2-n. HCl. Durch 2-n. NaOH wird sie bei 20° langsam gelöst und mit 2-n. HCl unzersetzt wieder gefällt.

Verseifung von IVb. 1 g IVb wurde in 40 cm³ 10-proz. äthanolischer Kalilauge 4 Std. unter Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel wurde im Vakuum grösstenteils entfernt und der Rückstand nach Ansäuern mit 2-n. HCl ausgeäthert. Die freie Säure wurde mit 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt, in Äther aufgenommen und die Ätherlösung nach Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach 4maligem Umkristallisieren aus Äthanol 0,74 g (83%) farblose Rhomben vom Smp. 156–157°.

| | | | |
|---|--------------|--------|----------|
| C ₁₀ H ₁₄ O ₄ N ₂ | Ber. C 53,09 | H 6,24 | N 12,38% |
| (226,23) | Gef. „ 52,90 | „ 5,99 | „ 12,46% |

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: violette Färbung.

1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrol-carbonsäure (IVd) aus IVb. a) *Hydrierung von IVb.* 1,27 g IVb in 40 cm³ Feinsprit wurden mit 100 mg *Raney-Nickel* hydriert. Nach Aufnahme von drei Mol. Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisierte nach Anreiben mit Äther-Petroläther und Kühlen auf –10° in leicht zerfliessenden Nadeln. Diese wurden in Äthanol mit gesättigter, äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt, wobei sich feine, gelbe Nadeln des Pikrates, Smp. 187–194°, ausschieden.

| | | | |
|---|--------------|--------|----------|
| C ₁₈ H ₂₃ O ₉ N ₅ | Ber. C 47,68 | H 5,11 | N 15,45% |
| (453,40) | Gef. „ 47,47 | „ 5,17 | „ 15,57% |

b) *Abbau des Amins.* 2,24 g (0,01 Mol) des vorigen Amins wurden in 20 cm³ abs. Methanol gelöst und nach *Enz & Leuenberger*³⁾ portionenweise mit 8,52 g (0,06 Mol) Methyljodid in 25 cm³ abs. Methanol sowie mit 1,06 g (0,01 Mol) fein pulverisiertem Natriumcarbonat versetzt. Nach 30stündigem Erwärmen auf 60–65° wurde bei 40° und 30 mm zur Trockne verdampft.

Zum Abbau des quaternären Ammoniumsalzes nach *Julian et al.*⁴⁾ wurde obiger Rückstand mit 8,0 g KOH in 8,5 cm³ Wasser und 30 cm³ Äthylenglykol 7 Std. unter

¹⁾ C. A. Grob & H. von Sprecher, Helv. **35**, 905 (1952).

²⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 37 (1953).

³⁾ W. Enz & H. Leuenberger, Helv. **29**, 1048 (1946).

⁴⁾ P. L. Julian, E. W. Meyer & H. C. Printy, Am. Soc. **70**, 887 (1948).

Rückfluss erhitzt (Badtemp. 150—160°). Das freiwerdende Trimethylamin wurde in einer Vorlage mit 100 cm³ 0,1-n. HCl aufgefangen und verbrauchte 45 cm³ dieser Säure (45% d. Th.). Die Äthylenglykol-Lösung wurde zwischen Äther (200 cm³) und Wasser (100 cm³) verteilt; die wässrige, alkalische Lösung wurde mit 2-n. HCl bis zu schwach kongosaurer Reaktion angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde 3mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach 4maligem Umkristallisieren aus Aceton 1,0 g des farblosen, kristallinen Olefins, Smp. 152—153°.

| | | | |
|--------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{10}H_{13}O_2N$ | Ber. C 67,02 | H 7,31 | N 7,82% |
| (179,21) | Gef. „ 67,05 | „ 7,23 | „ 8,01% |

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: purpurrote Färbung.

c) *Hydrierung zu 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrol-carbonsäure (IVd)*. 0,08 g des Abbauproduktes, Smp. 152—153°, wurden in 5 cm³ Feinsprit mit 0,04 g vorhydrierter Pd-Tierkohle hydriert. Nach Aufnahme von 12,10 cm³ (Theor. 11,72 cm³) Wasserstoff wurde vom Katalysator unter Zusatz von wenig Cellite abfiltriert, mit heissem Äthanol gewaschen und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand lieferte nach 4maligem Umkristallisieren aus Äthanol 0,08 g farblose Nadeln, Smp. 172—173°, die sich bei 130° in Rhomben umlagerten und mit 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrol-carbonsäure (IVd) keine Depression gaben.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) aus β -Methylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIa) und 1-Nitro-propen (VII). Eine Lösung von 5 g β -Methylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIa)¹⁾ in 10 cm³ abs. Äther wurde unter Köhlen mit Eiswasser mit 3,1 g 1-Nitro-propen (VII)²⁾ versetzt. Nach 20stündigem Stehen bei 22° wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und auf -10° abgekühlt, wobei der Rückstand grösstenteils kristallisierte. Nach sechsmaligem Umlösen aus warmem Äthanol 2,4 g farbloser Nadeln vom Smp. 60—61°, Misch-Smp. mit 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) ohne Depression. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 0,01 mm destilliert. Die Fraktion 78—83° kristallisierte spontan und lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol weitere 2 g farbloser Nadeln vom Smp. 60—61°, womit sich die Ausbeute an IVa auf 70% erhöhte.

Addition von 1-Nitro-propen (VII) an Acetessigsäure-äthylester zu α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII). 13 g (0,1 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 30 cm³ abs. Äther wurden mit 5 cm³ 2-proz. äthanolischem Natriumäthylat versetzt. Dazu wurden unter kräftigem Rühren und Köhlen mit Eiswasser 4,4 g (0,05 Mol) 1-Nitro-propen (VII) im Laufe von 40 Min. zugetropft. Es wurde 2 Std. bei 22° weitergerührt, 15 Std. bei 22° stehengelassen und nach Ansäuern mit wenig Eisessig das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt und die Ätherlösung nach dem Neutralwaschen mit KHCO₃-Lösung und Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieben 13,42 g gelbes Öl, das bei 10 mm destilliert wurde: a) Sdp. 62—65°, 7,87 g (60%), Acetessigester; b) Sdp. 145—148°, 3,40 g (31%); das gesuchte Additionsprodukt XII. Der Rest war undestillierbares Harz, vermutlich vorwiegend Di-Additionsprodukt sowie Nitroolefin-Polymerisate. XII wurde zur Analyse nochmals destilliert, Sdp. 146—147° bei 10 mm.

| | | | |
|-----------------|--------------|--------|---------|
| $C_9H_{15}O_5N$ | Ber. C 49,76 | H 6,96 | N 6,45% |
| (217,22) | Gef. „ 50,08 | „ 6,72 | „ 6,64% |

α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII) färbt sich innert eines Tages gelbbraun, auch wenn er nach dem Destillieren sogleich eingeschmolzen wird. Mit FeCl₃-Lösung blautichige bordeauxrote Färbung. Mit den üblichen Ketonreagenzien (Hydroxylamin, Semicarbazid, Phenylhydrazin, p-Nitro- und 2,4-Dinitro-phenylhydrazin) konnte kein kristallines Derivat erhalten werden.

¹⁾ O. Kuckert, B. **18**, 618 (1885).

²⁾ E. Schmidt & G. Rutz, B. **61**, 2146 (1928).

³⁾ N. H. Levy & C. W. Scaife, Soc. **1946**, 1104.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) aus α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII) und Methylamin. In die Lösung von 3,40 g XII in 50 cm³ abs. Äther wurde unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser während 1 Std. trockenes Methylamin eingeleitet. Die Ätherlösung wurde 6 Tage bei ca. 20° stehengelassen, mit 1-n. HCl und Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende, rotbraune Öl kristallisierte teilweise nach Anreiben mit wenig Äthanol und Kühlen auf 0°; nach 3maligem Umlösen aus Äthanol 0,5 g farblose Stäbchen, Smp. 60—61°, identisch mit IVa. Durch Destillation der eingedampften Mutterlaugen bei 0,03 mm wurde eine Fraktion vom Sdp. 87—92° erhalten, die sofort fest wurde und nach Umkristallisieren aus Äthanol weitere 0,76 g 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) gab. Die Ausbeute an IVa betrug somit 45%.

β -Isopropylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIc). In die Lösung von 65 g (0,5 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 150 cm³ abs. Äther wurden unter Kühlen mit Eiswasser und kräftigem Rühren 30 g (0,51 Mol) Isopropylamin im Laufe von 45 Min. aus einer Ampulle hineindestilliert. Die Ätherlösung wurde 2½ Tage bei ca. 20° stehengelassen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft. Die Destillation des Rückstandes bei 9 mm lieferte neben wenig Acetessigester 83,3 g (98%) VIIIc vom Sdp. 103—103,5°; $n_{20}^{\circ} = 1,4893$.

| | | | |
|-----------------|--------------|--------|---------|
| $C_9H_{16}O_2N$ | Ber. C 63,50 | H 9,48 | N 8,23% |
| (170,22) | Gef. „ 63,72 | „ 9,74 | „ 8,33% |

1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe) aus 1-Nitropropen (VII) und β -Isopropylamino-crotonsäure-äthylester (VIIIc). In die Lösung von 4,6 g (0,027 Mol) β -Isopropylamino-crotonester (VIIIc) in 10 cm³ abs. Äther wurde unter Kühlen mit Eiswasser eine Lösung von 2,4 g (0,0275 Mol) 1-Nitropropen in 5 cm³ abs. Äther eingetroffen. Die Ätherlösung wurde anschliessend 18 Std. bei 23° stehengelassen, 2 Std. unter gelindem Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen mit ges. $KHCO_3$ -Lösung und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum hinterblieben 4,66 g orangefarbenes Öl, das beim Abkühlen auf -10° teilweise kristallisierte. Viermaliges Umlösen aus Isopropyläther ergab 2,24 g farblose Rhomben vom Smp. 58—58,5°. Die Destillation der zur Trockne verdampften Mutterlaugen bei 0,05 mm gab eine Fraktion vom Sdp. 85—95°, die sogleich fest wurde und nach Umkristallisieren aus Isopropyläther weitere 0,76 g farblose Rhomben vom Smp. 58° lieferte. 1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVe) war somit zu 54% entstanden.

| | | | |
|--------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{12}H_{16}O_2N$ | Ber. C 68,86 | H 9,15 | N 6,69% |
| (209,28) | Gef. „ 69,12 | „ 8,85 | „ 6,71% |

UV.-Spektrum: λ_{max} 240 m μ , $\log \epsilon$ 4,07.

Ehrlich's Reagens gab keine Färbung.

1-Isopropyl-2,4-dimethyl-3-pyrrolcarbonsäure (IVd) durch Verseifung von VIe. 0,5 g des obigen Esters IVe wurden in 20 cm³ 10-proz. äthanolischer KOH 5 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschliessend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 2-n. HCl angesäuert, zwischen Äther und Wasser verteilt und die gebildete Pyrrol-carbonsäure mit 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt. Der Soda-Auszug wurde mit 2-n. HCl angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterliess nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 0,25 g (58%) einer kristallinen Verbindung, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Nadeln vom Smp. 172—173° lieferte, welche sich bei 130° in schiefe, rhombische Prismen umlagerten und mit dem oben beschriebenen Abbauprodukt IVd identisch waren.

| | | | |
|--------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{10}H_{15}O_2N$ | Ber. C 66,27 | H 8,34 | N 7,73% |
| (181,23) | Gef. „ 66,49 | „ 8,28 | „ 7,60% |

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: purpurrote Färbung.

Der Neutralteil enthielt 0,2 g unverseiftes Ausgangsmaterial vom Smp. 58°.

Reaktion von β -Amino-crotonsäure-äthylester (VIIIb) mit 1-Nitro-2-acetoxypropan (XIII). Die Lösung von 4,65 g (0,036 Mol) β -Amino-crotonsäure-

äthylester (VIIIb)¹⁾ in 10 cm³ abs. Äther wurde mit 5,30 g (0,036 Mol) 1-Nitro-2-acetoxypropan (XIII) versetzt und bei ca. 20° 6 Tage stehengelassen. Es wurden weitere 20 cm³ Äther zugegeben und die dunkelrotbraune Ätherlösung mit gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum hinterblieben 8,20 g braunrotes Öl, das durch Destillation in vier Fraktionen getrennt wurde. a) Sdp. 55—65°/9 mm, 1,14 g, vorwiegend Acetessigester. b) Sdp. 97—103°/0,05 mm, 3,70 g (48%), α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII), was durch Umsetzen mit Methylamin zu 1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) erwiesen wurde. c) Sdp. 112—118°/0,05 mm, 1,15 g (15%), kristallisierte nach längerem Stehen bei -10° und lieferte nach viermaligem Umlösen aus Äthanol farblose Nadeln des 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-amino-3-pentens (XIV), Smp. 56—58°. d) Sdp. 125—135°/0,05 mm, 0,36 g (4%), kristallisierte aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Smp. 117—118°, Misch-Smp. mit dem Pyrrolderivat C₁₂H₁₈O₄N₂ (IVb) ohne Depression.

1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-amino-3-penten (XIV) durch Reaktion von Ammoniak mit α -Acetyl- β -methyl- γ -nitro-buttersäure-äthylester (XII). In 1 g XII wurde während 12 Std. ein trockener Ammoniakstrom eingeleitet, das resultierende Öl wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung nach dem Waschen mit Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vakuum hinterblieb ein gelbbraunes Öl, das bei 0° kristallisierte; nach dreimaligem Umlösen aus Äthanol 0,85 g (85%) farblose Nadeln vom Smp. 56—58°, Misch-Smp. mit der oben beschriebenen Verbindung XIV ohne Depression.

| | | | |
|--|--------------|--------|----------|
| C ₉ H ₁₆ O ₄ N ₂ | Ber. C 49,99 | H 7,46 | N 12,95% |
| (216,23) | Gef. „ 50,00 | „ 7,30 | „ 12,81% |

Reaktion mit *Ehrlich's* Reagens: keine Färbung.

Hydrolyse von XIV. 0,1 g XIV wurden bei 20° in 2 cm³ 1-n. HCl gelöst. Dabei trübte sich die Lösung nach wenigen Min. durch ein ausgeschiedenes Öl, das dieselben Eigenschaften wie XII besass.

Ringschlussversuche mit XIV. Mehrstündiges Erwärmen in Dioxan auf 60—80° rief keine Veränderung hervor. Erhitzen in Pyridin während 45 Min. auf 90° führte zu einem braungelben Öl, woraus keine einheitliche Verbindung isoliert werden konnte.

1,2,4-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVa) durch Umaminierung von XIV mit Methylamin. Die Lösung von 0,1 g 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-amino-3-penten (XIV) in 10 cm³ abs. Äther wurde bei 0° mit trockenem Methylamingas gesättigt und 2 Tage bei ca. 20° stehengelassen. Die Ätherlösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft; der Rückstand, ein hellgelbes Öl, kristallisierte grösstenteils bei -10°. Aus Isopropyläther farblose Nadeln, Smp. 60—61°, die mit IVa keine Depression gaben.

Die Mikroanalysen wurden durch Herrn *E. Thommen* ausgeführt.

SUMMARY.

The *Michael*-type addition of 1-nitropropene to the N-substituted esters of β -aminocrotonic acid VIIIa and VIIIc leads directly to N-substituted 2,4-dimethyl-4-carbethoxy-pyrroles IVa and IVd in good yields.

This new synthesis of substituted pyrroles can be varied. Thus condensation of 1-nitropropene and ethyl acetoacetate affords the α -substituted ethyl acetoacetate XII, which on treatment with methylamine is also converted into the substituted pyrrole IVa.

Evidence is presented for the proposed mechanism involving a novel nucleophilic displacement of nitrite ion and subsequent dehydrogenation.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ *M. Conrad & W. Epstein*, B. **20**, 3055 (1887).