

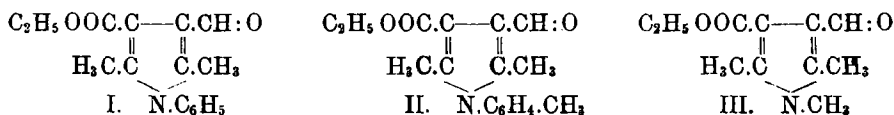
#### 404. Hans Fischer und Karl Smeykal: Einige neue am Stickstoff substituierte Pyrrol-aldehyde und über Oxindol-aldehyde.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 12. Oktober 1923.)

Pyrrol-aldehyde, welche am Stickstoff einen Alkylrest tragen, sind bereits von zwei Forschern dargestellt worden. So stellte E. Fischer<sup>1)</sup> den *N*-Methyl- $\alpha$ -pyrrol-aldehyd durch Behandeln des  $\alpha$ -Pyrrol-aldehyds mit Dimethylsulfat dar. L. Alessandri<sup>2)</sup> erhielt durch Methylierung der entsprechenden Pyrrol-aldehyde mit Jodmethyl den 1.2.5-Trimethyl-pyrrol-4-aldehyd und den, ein unreines Öl darstellenden 1.2.4-Trimethyl-pyrrol-5-aldehyd, der nur durch sein Oxim festgelegt werden konnte. Diese verhältnismäßig schwer zugängliche Klasse von Pyrrol-Derivaten haben wir nun um 3 weitere Pyrrol-aldehyde vermehrt, die sich außer ihrer großen Beständigkeit und ihrem beträchtlichen Krystallisationsvermögen noch durch ihre ziemlich einfache Darstellungsweise auszeichnen. Als Ausgangsmaterial benutzten wir am Stickstoff substituierte Pyrrol-Derivate.

Die Einführung der Formylgruppe in diese Verbindungen erfolgte auf dem Wege der Gattermannschen Aldehyd-Synthese mit wasserfreier Blausäure und trockenem Chlorwasserstoff in absol.-ätherischer Lösung, eine Methode, welche zum ersten Male von H. Fischer und W. Zerweck<sup>3)</sup> mit durchschlagendem Erfolge in die Pyrrol- und Indol-Reihe<sup>4)</sup> eingeführt und hier seither des öfteren mit dem gleichen Resultat angewandt wurde.



Auf diese Weise wurden neu erhalten: das 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (I), ferner das 1-*p*-Tolyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (II) und schließlich das 1.2.5-Trimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (III).

Die Aldehyde geben gut krystallisierende Phenyl-hydrazone, Oxime und Semicarbazone. Außerdem erweisen sie sich als kondensationsfähig mit Hippursäure zu Azlactonen. Bei dem Versuch, aus dem Oxim des Aldehyds II durch Wasserabspaltung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zu dem entsprechenden Nitril zu gelangen, wurde nicht dieses, sondern ein acetyliertes Oxim erhalten. Kocht man die Aldehyde mit Laugen, so tritt Verseifung der Carbäthoxygruppe ein, und beim Ansäuern fällt die entsprechende Aldehyd-carbonsäure aus. Mit starken Mineralsäuren gekocht, geben die Aldehyde wohl intensive Gelbrot-Färbung, aber kein faßbares Kondensationsprodukt.

Der Hauptgrund, warum wir auf die Gewinnung stickstoff-substituierter Aldehyde hinarbeiteten, war der, daß die Untersuchung dieser neuen Aldehyde einen Beitrag zur Struktur der Pyrrol-aldehyde liefern würde.

<sup>1)</sup> B. 46, 2508 [1913].      <sup>2)</sup> R. A. L. [5] 24, II 194—199 [1915].

<sup>3)</sup> B. 55, 1942—1949 [1922].

<sup>4)</sup> Patentanmeldung K. 91992 IV, 1922; vergl. auch Seka, B. 56, 2060 [1923] bzw. H. Fischer und Pistor, B. 56, 2313 [1923].

Angeli<sup>5)</sup> und Alessandri<sup>6)</sup> haben für die Pyrrol-aldehyde eine Oxymethylen-Formel vorgeschlagen, und hierfür spricht auch die Tatsache, daß Angeli und seine Mitarbeiter verschiedene Pyrrol-aldehyde nach der Claisenschen Reaktion als Natriumsalze isoliert haben. Der  $\alpha$ -Pyrrol-aldehyd gibt mit Dioxy-ammoniak keine Hydroxamsäure, während der *N*-Methyl- $\alpha$ -pyrrol-aldehyd nach diesem Autor eine Hydroxamsäure gibt und ebenso der 1.2.5-Trimethyl-pyrrol-4-aldehyd<sup>7)</sup>. Beim 1.2.4-Trimethyl-pyrrol-5-aldehyd scheint die Reaktion nach demselben Autor nur schlecht zu verlaufen.

Es wurde nun versucht, auch die zuletzt nach der Blausäure-Methode dargestellten Pyrrol-aldehyde mit Benzol-sulphydroxamsäure in Reaktion zu bringen, mit dem Ergebnis, daß weder das 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol<sup>8)</sup>, noch das 2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-formyl-pyrrol<sup>9)</sup> mit Benzol-sulphydroxamsäure reagierte. Dies würde also für eine Oxymethylen-Formel dieser Aldehyde sprechen. Überraschenderweise geben jedoch die von uns neu dargestellten *N*-substituierten Pyrrol-aldehyde auch keine Hydroxamsäure-Reaktion, so daß die Oxymethylen-Formel für die oben erwähnten  $\beta$ -Pyrrol-aldehyde zweifelhaft ist. Diese Aldehyde unterscheiden sich auch sonst durch keine entscheidende Reaktion von den am Stickstoff substituierten Aldehyden, eine Tatsache, welche also für das Vorliegen echter Aldehyde spricht. Diese Annahme erhält noch dadurch eine Stütze, daß Pyrrol-aldehyde mit Verbindungen, die eine reaktionsfähige Methylengruppe enthalten, z. B. Cyan-essigester und Nitroessigsäure, Kondensationen eingehen, welche eine echte Aldehydgruppe im Molekül wahrscheinlich machen. Schließlich sei noch erwähnt, daß Pauly und v. Buttlar<sup>10)</sup> eine Anzahl von Phenol-aldehyden anführen, deren wahre Aldehyd-Natur feststeht und bei denen trotzdem oftmals typische Aldehyd-Reaktionen ausbleiben.

Wir halten es für wahrscheinlich, daß bei den Pyrrol-aldehyden ein Gleichgewichtszustand zwischen Aldehyd- und Oxymethylen-Form besteht, und daß dieses Gleichgewicht sich jedoch leicht nach der Aldehyd-Seite hin stark verschiebt. Hierfür spricht auch die Farblosigkeit der Verbindungen.

Auch von E. E. Lubrzynska<sup>11)</sup> wurde gezeigt, daß der  $\alpha$ -Pyrrol-aldehyd mit Ketonen glatt kondensierbar ist und demgemäß wohl auch eine freie Aldehydgruppe enthalten muß.

Von Fischer und Weiß war gezeigt worden, daß verschiedene Pyrrol-aldehyde mit Nitro-methan und Cyan-essigester unter Wasseraustritt glatt reagieren (Veröffentlichung erfolgt demnächst), und wir versuchten dieselbe Reaktion auch bei den *N*-substituierten Aldehyden. Mit Nitro-methan trat keine Reaktion ein, dagegen gelang sie glatt mit der reaktionsfähigeren Nitro-essigsäure, wobei Kohlendioxyd-Abspaltung eintrat und die entsprechenden, schön krystallisierenden Nitrovinyl-pyrrole erhalten wurden. Im Hinblick auf die Konstitution des Blut- und Gallenfarbstoffes, deren Pyrrol-Bausteine teilweise Vinylgruppen tragen, ist die weitere

<sup>5)</sup> R. A. L. [5] 17, II 360—366 [1908]; C. 1909, I 148.

<sup>6)</sup> R. A. L. [5] 23, II 93—96 [1914]; C. 1915, I 609.

<sup>7)</sup> R. A. L. [5] 24, II 194—199 [1915]; C. 1916, I 1072.

<sup>8)</sup> H. Fischer und W. Zerweck, B. 55, 1943, 1947 [1922].

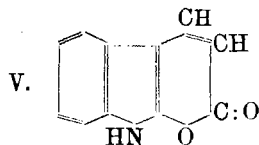
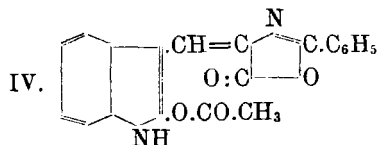
<sup>9)</sup> H. Fischer und B. Weiß, B. 56, 1195, 1200 [1923].

<sup>10)</sup> A. 383, 230. <sup>11)</sup> H. 49, 241—245 [1917].

Untersuchung von großem Interesse. Mit Cyan-essigester trat gleichfalls Kondensation ein, und es wurden die entsprechenden in  $\omega, \omega'$ -Stellung durch die Nitril- bzw. Carbäthoxygruppe substituierten Vinyl-pyrrole erhalten. Nähere Mitteilung über die Umsetzungen dieser erfolgt demnächst. Wir hoffen, durch Verseifung und Reduktion sowohl die entsprechenden Propionsäuren als auch besonders die Dicarbonsäuren zu erhalten. Die Dicarbonsäuren sind besonders wichtig, weil sie als Bausteine des carboxylierten Koproporphyrins, des Uroporphyrins, in Betracht kommen.

Im Anschluß an diese Untersuchungen berichten wir über einige Umsetzungen des Oxindol-aldehyds bzw. *N*-Methyl-oxindol-aldehyds. Der Oxindol-aldehyd wurde entdeckt von Friedländer<sup>12)</sup> und ihm die Aldehyd-Formel zuerteilt. Grünacher und Mahal<sup>13)</sup> dagegen kommen zu dem Resultat, daß dem Aldehyd die tautomere Oxymethylen-Formel zukommt. Sie schließen dies aus den relativ stark sauren Eigenschaften des Aldehyds, der sehr beständige Salze und nach Schotten-Baumann Acyl-derivate gibt. Diese Untersuchungen bilden eine Bestätigung unserer älteren Versuche, die festgelegt sind in der Dissertation von Noemi Russo, Wien 1921.

Der Zweck dieser Untersuchung war weniger die Untersuchung des Oxindol-aldehyds, als die Synthese des Oxy-tryptophans, welches Abderhalden und Kempe<sup>14)</sup> als Spaltprodukt des Caseins entdeckt haben. Eine analytische Untersuchung der genannten Autoren hat über die Konstitution des Körpers keine Auskunft gegeben, jedoch erscheint es bei der außerordentlichen Reaktionsfähigkeit des Indolkernes als wahrscheinlich, daß, wenn das Tryptophan die Muttersubstanz des Oxy-tryptophans ist, dann bei der Oxydation der reaktionsfähigere Pyrrolkern zuerst angegriffen wird. In diesem Sinne verwertbar ist auch eine Beobachtung von Sasaki<sup>15)</sup>, der bei der Fäulnis des Tryptophans Anthranilsäure gefunden hat. Es ist also auch hier der Abbau des Tryptophans unter Sprengung des Pyrrolkernes erfolgt. Der Weg zum Oxy-tryptophan schien ohne weiteres gegeben zu sein durch die von Ellinger und Flaman<sup>16)</sup> durchgeführte Tryptophan-Synthese, ausgehend vom Indol-aldehyd, und man hätte eigentlich annehmen sollen, daß die Synthese in analoger Weise durch Kondensation mit Hippursäure zum entsprechenden Azlacton, Aufspaltung zur ungesättigten Säure, Reduktion und Abspaltung des Benzoylrestes zum Oxy-tryptophan führen sollte. Wohl gelang die Kondensation mit Hippursäure glatt zu einem schön krystallisierten, roten Azlacton, welches acetyliert war und dem die Formel IV zukommen sollte. Die Aufspaltung des acetylierten Az-



lactons zur ungesättigten Säure stieß jedoch auf unerwartete Schwierigkeiten. Hier gelang eine Einwirkung erst mit konz. Natronlauge oder mit Alkohol und Schwefelsäure. In beiden Fällen wurde lediglich die Acetylgruppe abgespalten. Auffallenderweise entstand jedoch eine starke Farb-

<sup>12)</sup> B. 43, 1974 [1910].

<sup>13)</sup> Helv. 6, 470 [1923].

<sup>14)</sup> H. 52, 207 [1907].

<sup>15)</sup> Journ. Biochemistry 2, 252 [1923].

<sup>16)</sup> B. 40, 3031 [1907].

änderung, während das Azlacton eine hellrosa Farbe besaß. Wir hielten es deshalb für möglich, daß die Acetylierung im Stickstoff eingetreten war und die Hydroxylgruppe an der Anhydridisierung beteiligt sei. An den Analysen änderte dies natürlich nichts.

Wir untersuchten aus diesem Grunde den *N*-Methyl-oxindol-aldehyd, der auch schon von Friedländer<sup>17)</sup> erhalten worden ist aus dem *N*-Methyl-thioindigoscharlach. Auch hier wurde mit Hippursäure eine schön krystallisierte Verbindung erhalten, die ebenfalls acetyliert war und wohl nur das *N*-Methylderivat der Verbindung IV sein kann. In den Eigenschaften ist dieses Derivat durchaus analog dem oben geschilderten Azlacton. Auch hier gelang wohl die Abspaltung der Acetylgruppe, aber nicht die Aufspaltung. Wegen dieses abnormen Verhaltens bekamen wir Zweifel an der Konstitution der beiden Aldehyde und charakterisierten beide durch Benzoylverbindungen und Acetylverbindungen. Dadurch, daß beide Aldehyde sich gleich verhalten, ist es ausgeschlossen, daß die Acetylierung am Stickstoff erfolgt, dagegen ist es fraglich, ob die Acetylierung bzw. Benzoylierung an der Aldehydgruppe oder an der Oxygruppe erfolgt. Bei der Kondensation der Verbindungen mit Hippursäure wurde in beiden Fällen das Azlacton IV erhalten, das nicht dafür benutzt werden kann, um zu entscheiden, wo der Acetyl- bzw. Benzoylrest eingetreten ist, da dieser ja leicht verdrängt worden sein kann (vergl. später).

Merkwürdigerweise reagiert das Azlacton mit Phenyl-hydrazin unter Wasseraustritt, während das Azlacton aus Benzaldehyd und Hippursäure mit Phenyl-hydrazin glatt aufgespalten wird unter Bildung des Phenyl-hydrazids der *o*-Benzoylamino-zimtsäure. Bei uns ergab sich kein Anhaltspunkt für eine solche Reaktion, und alle zahlreichen Versuche, das Azlacton aufzuspalten, mißlangen.

Um Klarheit in die Reaktion zu bringen, versuchten wir auch die Perkinsche Zimtsäure-Synthese, die bei beiden Aldehyden in verschiedener Weise verlief. Beim Oxindol-aldehyd entsteht eine indifferente Verbindung, so daß angenommen werden muß, daß die Carboxylgruppe mit der Oxygruppe unter Wasseraustritt zu einem dem Cumarin analogen Körper V geführt hat. Die Aufspaltung dieses Körpers ist nicht gelungen, jedoch gibt er mit primären Aminen schön krystallisierte Molekülverbindungen, die durch intensive Farbe ausgezeichnet sind. Phenyl-hydrazin scheint unter Wasseraustritt zu reagieren; die geringe Ausbeute gestattete keine nähere Untersuchung.

Auch der *N*-Methyl-oxindol-aldehyd reagiert nach Perkin zu einem schön krystallisierten Körper, der andere Eigenschaften besitzt, als das eben beschriebene Produkt. Hierüber ist die Untersuchung noch nicht abgeschlossen.

Mit Essigsäure-anhydrid bzw. Benzoylchlorid reagiert der *N*-Methyl-oxindol-aldehyd in analoger Weise wie der Oxindol-aldehyd. Auch hier sind die Verbindungen gefärbt, und wir halten deshalb auch die Gränachersche Auffassung, daß die Reste an der Oxymethylengruppe eingetreten sind, für wahrscheinlicher. Die Farbe dieser Verbindungen würde durch den Eintritt der genannten Reste an der Oxygruppe nicht verständlich erscheinen. Bemerkenswert ist, daß bei der Umsetzung der acetylierten bzw. benzoylierten Oxymethylenverbindung einfach die Reste abgesprengt werden unter Bildung des Azlactons, das dann an der Oxygruppe acetyliert wird.

<sup>17)</sup> B. 44, 3098 [1911].

### Beschreibung der Versuche.

#### 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (I).

1 g 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol, nach Feist<sup>18)</sup> dargestellt, wird in 10 ccm absol. Äther gelöst und 1 ccm wasserfreie Blausäure zugegeben. Hierauf leitet man in das Flüssigkeitsgemisch unter intensiver Kühlung einen mäßigen Strom von trockenem Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht stehen und gießt von etwa ausgeschiedenem Formimidchlorid ab. Der Äther, welcher in diesem Falle das Reaktionsprodukt gelöst enthält, wird im Vakuum abgesaugt, und es hinterbleibt das salzsaure Imid des Aldehyds, entweder in Form eines braunen Pulvers oder eines dicken Sirups. Beide Produkte lösen sich leicht in kaltem Wasser auf. Man filtriert die wäßrige Lösung und erwärmt ganz kurze Zeit auf dem Wasserbad. Die trübe Lösung läßt man bei Zimmertemperatur stehen, wobei nach etwa 10—12 Stdn. die Abscheidung des Aldehyds in körnig-krystalliner Form beendet ist. Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in Alkohol und versetzt mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Farblose Krystalle vom Schmp. 82°; Ausbeute 80—90%. Der Aldehyd ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich, fast unlöslich in Wasser. Ehrlichsche Reaktion nur beim Kochen positiv.

0.1012 g Sbst.: 0.2621 g CO<sub>2</sub>, 0.0572 g H<sub>2</sub>O. — 0.1288 g Sbst.: 6.1 ccm N (15° 717 mm).  
C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 70.80, H 6.32, N 5.17. Gef. C 70.66, H 6.33, N 5.30.

#### Derivate des Aldehyds.

Verseifung der Carbäthoxygruppe: Man löst den Aldehyd in Alkohol, fügt einige ccm Kalilauge (1:1) hinzu und kocht 1/2 Stde. unter Rückflußkühlung. Man verdünnt mit dem doppelten Volumen kalten Wassers und säuert mit verd. Schwefelsäure in der Kälte an. Es fällt ein farbloser Niederschlag, welcher abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert wird. Die Aldehyd-carbonsäure ist ein beständiger Körper vom Schmp. 240°.

0.1260 g Sbst.: 6.6 ccm N (14°, 719 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 5.76. Gef. N 5.89.

Phenyl-hydrazon: Das Phenyl-hydrazon des Aldehyds bildet sich beim 3-stdg. Kochen desselben in absol.-alkohol. Lösung mit Phenyl-hydrazin. Nach beendeter Reaktion verdünnt man mit Wasser. Es erfolgt dann Abscheidung des Phenyl-hydrazons in fast farblosen Krystallen, Schmp. 156—160°.

0.1248 g Sbst.: 13.3 ccm N (18.5°, 718 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Ber. N 11.64. Gef. N 11.81.

Oxim: 1 Mol. Aldehyd wird in wenig Alkohol gelöst, ferner werden 2 Mol. Hydroxylamin-Chlorhydrat in sehr wenig Wasser gelöst und mit fester, trockner Soda neutralisiert. Beide Lösungen werden vereinigt und 1 Stde. auf dem Wasserbad auf 70° erwärmt. Beim Verdünnen mit Wasser krystallisiert das Aldoxim in rein weißen Krystallen vom Schmp. 150° aus.

0.1045 g Sbst.: 9.2 ccm N (17°, 722 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 9.79. Gef. N 9.85.

Kondensation mit Hippursäure: 0.6 g Aldehyd, 0.9 g Hippursäure, 1.1 g wasserfreies Natriumacetat werden in 5.4 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und 40 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf gießt man in viel kaltes Wasser, wobei ein Öl ausfällt, das zu einer gelben Masse erstarrt. Nach öfterem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man hellgelbe Krystalle vom Schmp. 161°.

0.1127 g Sbst.: 6.7 ccm N (16°, 727 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 6.76. Gef. N 6.72.

<sup>18)</sup> B. 35, 1547 [1902].

1-*p*-Tolyl-2,5-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol.

Die Darstellung erfolgte analog der des entsprechenden Phenylderivates. 100 g *p*-Toluidin, 25 g Chlor-aceton und 35 g Acetessigester werden in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben zunächst gelinde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einigen Minuten tritt unter Erwärmung Reaktion ein, die manchmal sehr stürmisch wird und dann durch Kühlen mit kaltem Wasser gemildert werden muß. Nach dem Ausklingen der Hauptreaktion wird noch 1—2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich *p*-Toluidin-Chlorhydrat ab. Man versetzt das dunkelbraune, ölige Reaktionsprodukt unter Kühlung mit konz. Chlorwasserstoffsäure, wodurch alles überschüssige *p*-Toluidin als Chlorhydrat gefällt wird. Den Krystallbrei extrahiert man mit Äther, der beim Verdampfen ein Öl zurückläßt. Man schickt durch dieses einen lebhaften Wasserdampfstrom, der Acetessigester und Chlor-aceton fortführt. Den zähen Destillationsrückstand nimmt man mit wenig Äther auf, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat, verdampft den Äther und unterwirft das zurückbleibende dicke Öl der Destillation im Vakuum. Nach einem geringen Vorlauf geht die Hauptmenge des Pyrrol-esters unter einem Druck von 16 mm bei 210—215° als schwachgelbliches Öl über, das beim Einstellen in Eis fast ganz zu Krystallen erstarrt. Man preßt diese tüchtig auf Ton ab, krystallisiert aus wenig Methylalkohol und erhält so farblose Krystalle vom Schmp. 55°.

0.1343 g Sbst.: 6.7 ccm N (16°, 721 mm).

$C_{16}H_{19}O_2N$ . Ber. N 5.43. Gef. N 5.59.

1-*p*-Tolyl-2,5-dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure.

Man löst den Ester in Alkohol, versetzt mit Kalilauge (1:1), und kocht 3—4 Stdn. lebhaft am Rückflußkühler. Dann wird mit Wasser verdünnt, die Lösung filtriert und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die Carbonsäure fällt dabei in Form weißer Flocken aus, die abfiltriert und aus siedendem Alkohol krystallisiert werden. Man erhält große, derbe Krystalle, die den Schmp. 240° zeigen.

0.1183 g Sbst.: 6.6 ccm N (16°, 717 mm).

$C_{14}H_{15}O_3N$ . Ber. N 6.09. Gef. N 6.22.

Durch Destillation der Carbonsäure erhält man das bereits bekannte, schön krystallisierte 1-*p*-Tolyl-2,5-dimethyl-pyrrol, Schmp. 46°.

1-*p*-Tolyl-2,5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (II).

In eine Lösung von 5 g des Pyrrol-esters in 25 ccm absol. Äther und 4 ccm wasserfreier Blausäure leitet man unter starker Kühlung trocknes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Man verfährt sonst genau wie beim entsprechenden Phenylderivat. Die wäßrige Lösung des Imidchlorids erwärmt man etwa 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Die Abscheidung des Aldehyds ist meist in 5—6 Stdn. beendet. Aus wenig Alkohol scheidet sich das Rohprodukt in schneeweißen, glänzenden Krystallen ab, die bei 133° schmelzen. Ausbeute 80—90%. Leicht löslich in warmem Alkohol und Äther, unlöslich in Wasser. Ehrlichsche Reaktion erst beim Kochen positiv.

0.1095 g Sbst.: 0.2862 g  $CO_2$ , 0.0681 g  $H_2O$ . — 0.1362 g Sbst.: 6.2 ccm N (16°, 725 mm).

$C_{17}H_{19}O_3N$ . Ber. C 71.53, H 6.72, N 4.91. Gef. C 71.31, H 6.96, N 5.13.

Derivate des Aldehyds.

Phenyl-hydrizon: Das Phenyl-hydrizon des Aldehyds wurde durch 2—3 stdg. Erwärmen seiner absol.-alkohol. Lösung mit Phenyl-hydrazin erhalten. Man verdünnt mit Wasser, ohne daß eine Fällung entsteht, und läßt in einer Porzellan-

schale langsam verdunsten. Man erhält farblose, stark lichtbrechende Krystalle vom Schmp. 92—96°.

0.1122 g Stbst.: 11.3 ccm N (16°, 720 mm).

$C_{23}H_{25}O_2N_3$ . Ber. N 11.20. Gef. N 11.27.

Oxim: Man löst 0.280 g Aldehyd in Alkohol auf und gibt dazu eine wäßrige Lösung von Hydroxylamin, die man sich dadurch bereitet, daß man 0.140 g Hydroxylamin-Chlorhydrat in sehr wenig Wasser löst und mit trockner Soda neutralisiert. Darauf erwärmt man eine Stunde auf dem Wasserbad. Die noch heiße Lösung verdünnt man mit Wasser und läßt in einer flachen Schale erkalten. Nach einigen Stunden ist die Krystallisation beendet. Das Oxim bildet farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 138°.

0.1007 g Stbst.: 8.5 ccm N (17°, 721 mm).

$C_{17}H_{20}O_3N_2$ . Ber. N 9.33. Gef. N 9.43.

Verseifung der Carbäthoxygruppe: Man löst den Aldehyd in Alkohol, gibt zu der Lösung Kalilauge (1:1) und kocht  $\frac{1}{2}$  Stde. am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser, filtriert und säuert mit verd. Schwefelsäure an. Die Aldehyd-carbonsäure wird aus Alkohol krystallisiert und bildet farblose Nadeln vom Schmp. 212°.

0.1146 g Stbst.: 5.8 ccm N (17°, 721 mm).

$C_{15}H_{15}O_3N$ . Ber. N 5.45. Gef. N 5.69.

Kondensation mit Hippursäure: 0.6 g Aldehyd, 0.9 g Hippursäure, 1.1 g wasserfreies Natriumacetat, gelöst in 5.4 ccm Essigsäure-anhydrid, erwärmt man 40 Min. auf dem Wasserbad. Man gießt in viel kaltes Wasser und krystallisiert das erstarrende Öl mehrmals aus Alkohol um. Das Azlacton bildet schöne, gelbe Krystallblättchen vom Schmp. 191°.

0.1113 g Stbst.: 6.7 ccm N (16°, 727 mm).

$C_{26}H_{24}O_4N_2$ . Ber. N 6.54. Gef. N 6.80.

Semicarbazon: 0.30 g Aldehyd löst man unter Erwärmen in Alkohol auf, fügt dazu 0.23 g Semicarbazid-Chlorhydrat in wenig Wasser und ferner 0.20 g Kaliumacetat, in Alkohol gelöst, hinzu. Nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung und erstarrt alsbald zu einem Krystallbrei. Aus reichlich Alkohol krystallisiert, erhält man das Semicarbazon in farblosen Nadeln vom Schmp. 240°.

0.1124 g Stbst.: 16.9 ccm N (17°, 713 mm).

$C_{18}H_{22}O_3N_4$ . Ber. N 16.37. Gef. N 16.60.

Einwirkung von Essigsäure-anhydrid auf das Aldoxim.

0.6 g des Aldoxims, 1 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 10 ccm Essigsäure-anhydrid übergossen und auf dem Wasserbad 1 Stde. erhitzt. Man gießt in kaltes Wasser, wobei das ausfallende Öl nach kurzer Zeit erstarrt. Man preßt das Produkt auf Ton ab und krystallisiert mehrmals aus Alkohol um, wodurch farblose, stark lichtbrechende Krystalle vom Schmp. 124° erhalten werden.

0.1071 g Stbst.: 0.2610 g  $CO_2$ , 0.0628 g  $H_2O$ . — 0.1050 g Stbst.: 7.7 ccm N (16°, 727 mm).

$C_{19}H_{22}O_4N_2$ . Ber. C 66.63, H 6.48, N 8.19. Gef. C 66.48, H 6.56, N 8.29.

Die Analysenzahlen stimmen nicht auf das zu erwartende Nitril, sondern auf ein acetyliertes Oxim.

### 1.2.5-Trimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol.

Dieses Pyrrol-Derivat ist bereits von Korschun<sup>19)</sup> erhalten worden. Für die Zwecke der vorliegenden Arbeit wurde es auf dem Wege der Hantzschschen Synthese aus Chlor-aceton, Acetessigester und Methylamin dargestellt, wobei folgendermaßen verfahren wurde. 1 g Chlor-aceton wird mit 1.5 g Acetessigester vermischt und in ca. 12 ccm einer 33-proz. wäßrigen Methylamin-Lösung eingegossen. Es erfolgt zunächst Lösung der

<sup>19)</sup> C. 1903, II 1281.

Flüssigkeit, nach kurzer Zeit jedoch erwärmt sich das Gemisch und es tritt eine farblose Trübung auf. Um die Reaktion zu mildern, wird daher schon beim Eingießen des Flüssigkeitsgemisches mit kaltem Wasser gekühlt. Als Reaktionsprodukt erhält man ein am Boden des Gefäßes befindliches Öl. Durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbad klärt sich die überstehende, trübe Schicht und wird abgehoben. Den öligen Rückstand schüttelt man mit verd. Chlorwasserstoffsäure, wobei er fest wird. Durch Abpressen auf Ton werden ölige Beimengungen entfernt, und man erhält einen fast farblosen Körper, der nach Umkrystallisieren aus Methylalkohol den auch von Korschun gefundenen Schmp.  $48^{\circ}$  zeigt.

#### 1.2.5-Trimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (III).

1 g des Pyrrol-esters wird in 15 ccm absol. Äther gelöst und 1 ccm wasserfreie Blausäure zugefügt. Man leitet dann unter starker Kühlung trocknes Chlorwasserstoffgas in die ätherische Lösung. Ist der Äther mit Chlorwasserstoff gesättigt, so scheidet sich ein rötlich gefärbter, krystallisierter Niederschlag ab, welcher abfiltriert und im Exsiccator über Natronkalk getrocknet wird. Das salzsaure Imid löst man in kaltem Wasser auf, filtriert die Lösung und erwärmt einige Minuten auf dem Wasserbad. Sobald sich Krystalle abscheiden, nimmt man den Kolben vom Wasserbad und läßt langsam erkalten. Der Aldehyd scheidet sich dann in feinen, fast farblosen Nadeln ab. Ausbeute ca. 90 %. Zur Analyse wurde der Aldehyd in heißem Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Man erhält den Aldehyd in schneeweißen, langen Nadeln vom Schmp.  $97^{\circ}$ . Löslich in Alkohol und viel heißem Wasser. Ehrlichsche Reaktion in der Kälte schwach, beim Erwärmen stark positiv.

0.1106 g Sbst.: 0.2555 g  $\text{CO}_2$ , 0.0727 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.125 mg Sbst.: 0.245 ccm N ( $17^{\circ}$ , 727 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 63.13, H 7.23, N 6.70. Gef. C 63.02, H 7.35, N 6.69.

Phenyl-hydrazon: Das Phenyl-hydrazon des Aldehyds erhält man ähnlich wie bei den vorhergehenden Aldehyden durch Kochen der absol.-alkohol. Lösung des Aldehyds mit Phenyl-hydrazin. Man erhält feine Nadeln vom Schmp.  $159\text{--}161^{\circ}$ .

0.1098 g Sbst.: 13.6 ccm N ( $16^{\circ}$ , 728 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$ . Ber. N 14.09. Gef. N 14.01.

#### Kondensationen von *N*-substituierten Pyrrol-aldehyden mit Nitro-essigsäure.

##### 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-nitrovinyl-pyrrol.

0.27 g (1 Mol.) 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-4-aldehyd werden in wenig absol. Alkohol gelöst und dazu einige Körnchen Methylamin-Chlorhydrat, sowie eine Messerspitze voll wasserfreies Natriumcarbonat gegeben. Zu dieser Lösung fügt man jetzt 0.105 g (1 Mol.) Nitro-essigsäure, welche sich unter leichter Gasentwicklung auflöst. Die Lösung färbt sich alsbald gelblich. Nach etwa 12-stdg. Stehen erstarrt die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei von langen, gelben Nadeln. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol befreit man sie von beigemengtem Natriumcarbonat und erhält so das Kondensationsprodukt in schönen, gelben Krystallen vom Schmp.  $130\text{--}132^{\circ}$ .

0.1102 g Sbst.: 0.2619 g  $\text{CO}_2$ , 0.0598 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1093 g Sbst.: 8.9 ccm N ( $18^{\circ}$ , 720 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. C 64.93, H 5.77, N 8.92. Gef. C 64.83, H 6.02, N 9.07.

##### 1-*p*-Tolyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-nitrovinyl-pyrrol.

0.280 g des Aldehyds werden unter Erwärmen in so viel absol. Alkohol gelöst, daß beim Erkalten alles in Lösung bleibt. Hierauf fügt man etwas



Methylamin-Chlorhydrat und trocknes Natriumcarbonat zu. Zu der auf Zimmertemperatur abgekühlten Lösung gibt man jetzt 0.105 g Nitro-essigsäure, die unter den gleichen Erscheinungen wie beim vorigen Versuch in Lösung geht. Die Abscheidung des gelben Kondensationsproduktes erfolgt in diesem Falle etwas langsamer und ist in der Regel nach 1—2 Tagen beendet. Man reinigt durch Krystallisation aus Alkohol und erhält so glänzende, gelbe Krystallblättchen, die zwischen 125° und 133° schmelzen.

0.1083 g Sbst.: 0.2614 g CO<sub>2</sub>, 0.0610 g H<sub>2</sub>O. — 0.1052 g Sbst.: 8.2 ccm N (18°, 719 mm).  
C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 65.82, H 6.14, N 8.54. Gef. C 65.67, H 6.29, N 8.63.

#### Kondensationen von Pyrrol-aldehyden mit Cyan-essig-ester.

##### 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-[ω-cyan-ω'-carbäthoxy-vinyl]-pyrrol.

1.9 g des Aldehyds werden in 20—30 ccm absol. Alkohol gelöst und nach Zugabe von je einer Messerspitze voll Methylamin-Chlorhydrat und trockenem Natriumcarbonat mit 1.1 g Cyan-essigester versetzt. Die Lösung läßt man nun bei gewöhnlicher Temperatur 12—24 Stdn. stehen. Je nach der Menge des zur Lösung des Aldehyds angewandten absol. Alkohols krystallisiert nach dieser Zeit ein Teil des Kondensationsproduktes in schneeweißen Nadeln aus. Ist keine Krystallisation erfolgt, so versetzt man das Reaktionsgemisch vorsichtig tropfenweise mit kaltem Wasser, wobei sich dann das Kondensationsprodukt in Form eines farblosen, voluminösen Krystallbreies abscheidet. Diese Operation muß auch dann ausgeführt werden, wenn ein Teil des Reaktionsproduktes auskrystallisiert ist, weil dieses in Alkohol ziemlich leicht löslich ist. Man reinigt den so erhaltenen Körper durch Lösen in Alkohol und vorsichtiges Füllen mit Wasser und erhält so weiße Nadeln vom Schmp. 139°. Ehrlichsche Reaktion erst nach sehr langem Kochen positiv.

0.1128 g Sbst.: 0.2560 g CO<sub>2</sub>, 0.0642 g H<sub>2</sub>O. — 0.1100 g Sbst.: 9.6 ccm N (19°, 722 mm).  
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 62.04, H 6.25, N 9.66. Gef. C 61.91, H 6.37, N 9.69.

##### 1-Phenyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-[ω-cyan-ω'-carbäthoxy-vinyl]-pyrrol.

2.7 g des Aldehyds werden in wenig absol. Alkohol gelöst, hierauf Methylamin-Chlorhydrat und trocknes Natriumcarbonat als Katalysator zugegeben und alsdann 1.1 g Cyan-essigester hinzugefügt. Nach 12-stdg. Stehen scheiden sich weiße Nadeln des Kondensationsproduktes ab. Weitere beträchtliche Mengen desselben gewinnt man durch Zusatz von Wasser zur filtrierten Mutterlauge. Der erhaltene Körper wird aus wenig Alkohol umkrystallisiert, und man erhält so farblose Nadeln vom Schmp. 110°. Ehrlichsche Reaktion nur nach langem Kochen sichtbar.

0.1073 g Sbst.: 0.2701 g CO<sub>2</sub>, 0.0596 g H<sub>2</sub>O. — 0.1282 g Sbst.: 9.0 ccm N (19°, 721 mm).  
C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 68.82, H 6.06, N 7.65. Gef. C 68.67, H 6.22, N 7.79.

##### 1-p-Tolyl-2.5-dimethyl-3-carbäthoxy-4-[ω-cyan-ω'-carbäthoxy-vinyl]-pyrrol.

2.8 g Aldehyd werden in absol.-alkohol. Lösung mit 1.1 g Cyan-essigester ganz analog wie beim vorigen Versuch in Reaktion gebracht. Man erhält als Kondensationsprodukt feine, weiße Nadeln, die, aus Alkohol umkrystallisiert, den Schmp. 121° zeigen. Die Ehrlichsche Aldehyd-Reaktion gelingt hier ebenfalls nur nach längerem Erhitzen.

0.1066 g Sbst.: 0.2710 g  $\text{CO}_2$ , 0.0627 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1194 g Sbst.: 8.0 ccm N ( $19^\circ$ , 722 mm).  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. C 69.44, H 6.36, N 7.37. Gef. C 69.35, H 6.58, N 7.44.

### Versuche mit Oxindol-aldehyden.

(Bearbeitet von Frl. Noemi Russo.)

#### Kondensation von Oxindol-aldehyden mit Hippursäure.

3.2 g Oxindol-aldehyd, 2.4 g Hippursäure und 1.6 g entwässertes Natriumacetat werden innig vermischt und unter Zusatz von 10 g Essigsäure-anhydrid  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Die rote Schmelze wird dann in 2 l kaltes Wasser gegossen, wo sich das Reaktionsprodukt als dunkelrotes Öl ausscheidet, das beim längeren Auskochen mit viel Wasser erstarrt. Die rote, amorphe, gründlich ausgewaschene Masse wird abgesaugt und aus Eisessig umkrystallisiert. Derbe Prismen vom Schmp.  $185^\circ$ . Leicht in Eisessig und Essigester, schwer in Alkohol, Methylalkohol, Benzol und Chloroform löslich. Ausbeute 2.2 g. Für die Analyse wurde aus Essigester umkrystallisiert.

6.665 mg Sbst.: 1.70 mg  $\text{CO}_2$ , 0.2355 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 2.095, 3.605 mg Sbst.: 0.152, 0.257 ccm N ( $22^\circ$ , 748 mm;  $21^\circ$ , 741 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ . Ber. C 69.34, H 4.07, N 8.09. Gef. C 69.59, H 3.96, N 8.07, 8.26.

Abspaltung des Acetylrestes: Die Abspaltung der Acetylgruppe gelingt sowohl mit Alkohol und Schwefelsäure, sowie mit 10-proz. Natronlauge. Mit Natronlauge erhält man als Zwischenprodukt ein intensiv gelb gefärbtes Natriumsalz. Schmp. des reinen Produktes  $260^\circ$ .

2.805, 2.890 mg Sbst.: 0.235, 0.2225 ccm N ( $20^\circ$ , 745 mm;  $18^\circ$ , 749 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. N 9.21. Gef. N 9.20, 9.56.

Acetyl-oxindol-aldehyd: 0.5 g Oxindol-aldehyd werden mit 2 ccm Essigsäure-anhydrid 10 Min. gekocht. Es tritt vollständige Lösung ein, und beim Versetzen mit Wasser scheidet sich zunächst ein Öl ab, das nach 2—3 Stdn. zu hellgelben Prismen erstarrt. Umkrystallisation aus Alkohol. Schmp.  $185^\circ$ . In Eisessig, Essigester, Alkohol, Aceton sehr leicht löslich, schwerer in Chloroform, Benzol und Methylalkohol. Beim Behandeln mit Lauge erhält man den Oxindol-aldehyd zurück.

6.575 mg Sbst.: 0.408 ccm N ( $18^\circ$ , 749 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ . Ber. N 6.83. Gef. N 7.16.

Benzoyl-oxindol-aldehyd: Die Verbindung ist inzwischen von Grä-nacher (l. c.) beschrieben worden. Wir haben nicht in Alkali benzoyliert, sondern in Pyridin-Lösung. Der Schmelzpunkt wurde  $4^\circ$  höher gefunden,  $196^\circ$ .

7.32 mg Sbst.: 0.340 ccm N ( $18^\circ$ , 749 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. N 5.28. Gef. N 5.37.

#### Kondensation von Oxindol-aldehyd mit Natriumacetat:

5 g Oxindol-aldehyd, 3 g entwässertes Natriumacetat und 10 g Essigsäure-anhydrid werden im Ölbad ca. 1 Stde. auf  $120$ — $130^\circ$  erhitzt. Bei  $100^\circ$  beginnt die Reaktion und wird bei  $120^\circ$  lebhaft. Die Verarbeitung ist analog der des Azlactons, nur muß das Rohprodukt gründlich mit Alkohol ausgekocht werden. Aus Eisessig krystallisiert die Verbindung in hellgelben Tafeln vom Schmp.  $247^\circ$ . Die Ausbeute betrug 3.5 g. Schwer löslich in Alkohol, Methylalkohol, Benzol und Chloroform, leicht in Eisessig.

6.655 mg Sbst.: 1.7305 mg  $\text{CO}_2$ , 0.26 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 11.425 mg Sbst.: 0.765 ccm N ( $19^\circ$ , 752 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ . Ber. C 71.33, H 3.81, N 7.57. Gef. C 70.95, H 4.37, N 7.75.

Mit primären Aminen entstehen schön krystallisierende Molekülverbindungen.

**Anilinverbindung:** Die Anilinverbindung entsteht beim Erwärmen des Kondensationsproduktes mit der äquimolekularen Menge von Anilin. Gelber Krystallbrei, aus Alkohol umkrystallisierbar. Schmp. 160°.

6.885 mg Sbst.: 1.859 mg CO<sub>2</sub>, 0.303 mg H<sub>2</sub>O. — 7.225 mg Sbst.: 0.633 ccm N (19°, 748 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 73.74, H 5.07, N 10.07. Gef. C 73.66, H 4.92, N 10.07.

Aus der Mutterlauge scheiden sich nach längerem Stehen rote, stark glänzende Blättchen ab vom Schmp. 250°. Die Analyse ergab Werte, die einer Formel C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N entsprechen. Näher untersucht wurde das Produkt nicht.

Mit *o*- und *p*-Toluidin sind ebenfalls schön krystallisierende Additionsprodukte erhalten worden. Die Analysen sind in der Dissertation von Russo angegeben.

#### Kondensation des *N*-Methyl-oxindol-aldehyds mit Hippursäure:

Die Umsetzung des *N*-Methyl-oxindol-aldehyds wird ganz analog dem Oxindol-aldehyd durchgeführt, und man erhält tief dunkelrote, stark glänzende Nadeln vom Schmp. 205°. Ausbeute 50% der Theorie. Der Körper ist in allen Lösungsmitteln außer Eisessig, Essigester, Aceton sehr schwer löslich.

2.22, 4.30 mg Sbst.: 0.157, 0.289 ccm N (18°, 742 mm; 19°, 742 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 7.77. Gef. N 8.10, 7.67.

Die Abspaltung des Acetylrestes gelingt sowohl mit Alkohol und Schwefelsäure als auch mit Natronlauge, und man erhält aus Alkohol hellrote Nadeln vom Schmp. 287°.

Mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat gelingt die Kondensation des *N*-Methyl-oxindol-aldehyds glatt bei 120–130°. Aus Alkohol Umkrystallisation, Schmp. 245°. In Alkohol und Methylalkohol schwer löslich, leicht in Eisessig.

Der *N*-Methyl-oxindol-aldehyd gibt ein schön krystallisierendes Semicarbazon vom Schmp. 241°, während das des Oxindol-aldehyds bei 223° schmilzt. Analysen in der genannten Dissertation.

Unter denselben Bedingungen wie der Oxindol-aldehyd reagiert auch der *N*-Methyl-oxindol-aldehyd mit Essigsäure-anhydrid. Die Acetylverbindung krystallisiert aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 135°.

5.250 mg Sbst.: 0.307 ccm N (18°, 748 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 6.45. Gef. N 6.75.

Die Benzoylverbindung bildet gelb-grüne Nadeln vom Schmp. 147°.

7.415 mg Sbst.: 0.326 ccm N (20°, 759 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. N 5.02. Gef. N 5.11.