

ALFRED TREIBS und FRANZ NEUMAYR

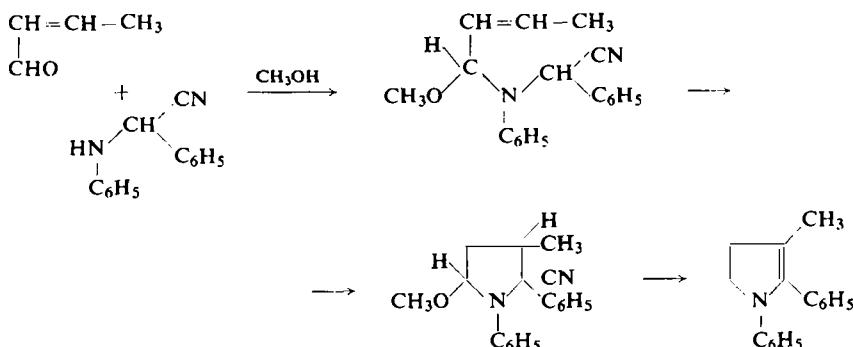
EINE NEUE PYRROLSYNTHESE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 12. Oktober 1956)

α, α' -Dibrom-adipinsäure-dinitril lässt sich mit primären Aminen in Pyrrole überführen.

Bei der v. MILLER-PLÖCHLSchen Pyrrolsynthese¹⁾ wird durch Umsetzung von Arylamino-phenylacetonitril mit Zimtaldehyd zunächst ein Hydroxypyrrolidinderivat erhalten.



Die Reaktion wurde kürzlich durch A. TREIBS und R. DERRA²⁾ auf aliphatische α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen ausgedehnt und der Reaktionsmechanismus klargestellt. Statt des Hydroxy-cyan-pyrrolidins kann auch unter Beteiligung des Lösungsmittels Alkohol ein Alkoxy-cyan-pyrrolidinderivat entstehen. Thermische Zersetzung führt unter Abspaltung von Wasser bzw. Alkohol und Blausäure zum Pyrrol. Nur Arylaminoaryldeivate des Acetonitrils kondensieren glatt zum Pyrrolidin, die Reaktion ist somit auf 1,2-Diaryl-pyrrole beschränkt.

Es sollte nun geprüft werden, ob auch die bisher noch nicht bekannten Dicyanpyrrolidine durch Abspaltung von 2 Moll. Blausäure in Pyrrol übergeführt werden können. Ein mögliches Ausgangsmaterial war das α, α' -Dibrom-adipinsäure-dinitril. Zur Synthese wählten wir das entsprechende Dicarbonsäurediamid, das bereits von A. W. BERNTON, H. R. ING und W. H. PERKIN jr.³⁾ dargestellt war. Das ziemlich umständliche, über Adipinsäure, Säurechlorid, Dibromsäurechlorid, Dibromester führende Verfahren haben wir wesentlich vereinfacht; ohne Isolierung der Zwischenstufen wurde über Säurechlorid, Dibromsäurechlorid mit wäßrigem Ammoniak direkt das Diamid er-

¹⁾ W. v. MILLER und J. PLÖCHL, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2718 [1898].

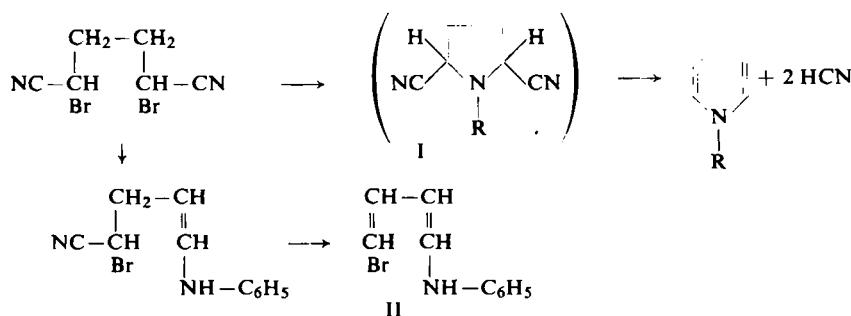
²⁾ Liebigs Ann. Chem. **589**, 176 [1954].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **125**, 1492 [1924].

halten. Für die Wasserabspaltung zum Dinitril erwies sich Thionylchlorid als geeignet; die Ausbeute, berechnet auf Amid, konnte auf mehr als 50% gebracht werden.

α, α' -Dibrom-adipinsäure-dinitril ist eine sehr reaktionsfähige Substanz, deren Lösungen auch schmerzhafte Hautreizungen verursachen.

Mit dem so erhaltenen Dinitril wurden nun durch Umsetzungen mit Ammoniak und Aminen Pyrrol bzw. *N*-Alkyl-pyrrole direkt gebildet. Die als Zwischenprodukt an zunehmenden Dicyanpyrrolidine (I) konnten nicht gefaßt werden, da sie unmittelbar durch Blausäureabspaltung in die Pyrrole übergehen. Infolge der möglichen Nebenreaktionen hängt die Ausbeute von der Natur der verwendeten Amine ab. Gute Ausbeute wurde nur mit Anilin und Benzylamin erzielt. Das kristallisierte *N*-Phenylpyrrol konnte durch Misch-Schmelzpunkt identifiziert werden, das flüssige *N*-Benzylpyrrol wurde ebenfalls rein erhalten.



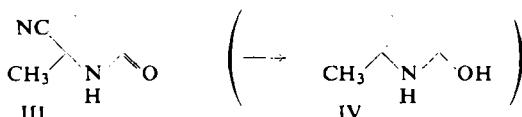
Ammoniak, Methylamin, α - und β -Naphthylamin reagierten zwar, die gebildeten Pyrrole ließen sich mit Hilfe der Ehrlich-Reaktion nachweisen, jedoch waren die Ausbeuten für eine Isolierung zu gering.

Die Pyrrolbildung gelang nur in Lösung, wobei sich Methanol in der Bombe als geeignet erwies, zweckmäßiger war jedoch Glykol, das ein Arbeiten ohne Druck erlaubt. Da die gebildete Blausäuremenge größer ist als die isolierbare Pyrrolmenge, muß das Dibromdinitril auch andere Zersfallsreaktionen erleiden. Der Bildungsmechanismus über II kommt daher ebenfalls in Betracht, wobei mehr Gelegenheit für Nebenreaktionen gegeben ist.

Auf der Suche nach weiteren Möglichkeiten einer Pyrrolbildung durch Blausäureabspaltung stießen wir auf das 2-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-nitril (III), das O. KÜHLING⁴⁾ durch Umsetzung von Lävulinsäure-äthylester mit Blausäure und Ammoniak erhalten hatte. Er stellte fest, daß beim Erhitzen mit wäßrigem Alkali statt Verseifung zur Carbonsäure Blausäureabspaltung erfolgte; Angaben über weitere Spaltstücke fehlen. Die Nacharbeitung der Versuche von Kühling ergab eine Bestätigung der Blausäurebildung, Pyrrol ließ sich dabei jedoch nicht nachweisen. Mit wäßr. Alkali tritt also offenbar auch eine Verseifung des Lactams ein.

Beim Behandeln des Nitrils III mit absol. alkoholischem Kaliumhydroxyd konnte jedoch bereits nach kurzem Kochen starke Pyrrolreaktion mit Ehrlich-Aldehyd nachgewiesen werden, ebenso bei der thermischen Zersetzung. Trotz vieler Versuche gelang die Isolierung des zu erwartenden Hydroxypyrrols IV nicht.

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2369 [1889].



Hydroxypyrrrole sind bekanntlich z. T. sehr empfindlich⁵⁾. Die prinzipielle Möglichkeit der Pyrrolsynthese auf diesem Weg ist jedoch damit aufgezeigt.

Weiterhin stellten R. WILLSTÄTTER und F. ETTLINGER⁶⁾ fest, daß das Pyrrolidin-dicarbon-säure-(2.2)-diamid beim Erhitzen Dämpfe bildet, die Fichtenspanreaktion zeigen. Die Autoren sprechen zwar nicht von Pyrrol, doch ist offenbar die Farbreaktion wegen der möglichen Pyrrolbildung durchgeführt worden. Nach unseren heutigen Kenntnissen darf man einen ähnlichen Zerfall annehmen, wie wir ihn für das nicht gefaßte Zwischenprodukt I aufgezeigt haben.

Die neue Pyrrolsynthese ist wohl noch zu verbessern; es dürfte sich um ein allgemeines Prinzip handeln, aus hydrierten Verbindungen durch Blausäureabspaltung zum aromatischen System zu gelangen.

Den FARBENFABRIKEN BAYER danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten mit wertvollen Präparaten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α,α'-Dibrom-adipinsäure-diamid: 480 g *Adipinsäure* (3.3 Mol) werden mit 1100 g *Thionylchlorid* (9.3 Mol) 1 Stde. auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der Gasentwicklung am Rückflußkühler gekocht. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids, das wieder Verwendung finden kann, wird das rohe Adipinsäure-dichlorid durch Erhitzen auf dem Wasserbad mit Rückflußkühler unter Zutropfen von 1100 g *Brom* (6.9 Mol) im Laufe von 1½ Stdn. bromiert; nach einer weiteren 1/2 Stde. ist die Bromfarbe verschwunden.

Nach dem Abkühlen läßt man das rohe Produkt in etwa 1 Stde. unter heftigem Turbinieren in 3/25-proz. Ammoniak eintropfen und hält mit Hilfe einer eingehängten Kühlslange auf 15–20°. Das rohe *Dibrom-adipinsäure-diamid* scheidet sich bereits nach kurzer Zeit schön kristallisiert ab. Ausb. 530 g (53% d.Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt die Substanz bei 196°, wie in der Literatur angegeben.

α,α'-Dibrom-adipinsäure-dinitril: 50 g des rohen *Amids* (0.16 Mol) werden mit 120 g *Thionylchlorid* (1 Mol) bis zur vollständigen Auflösung 8 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht, wobei gegen Ende Braunfärbung eintritt. Anschließend wird das überschüss. Thionylchlorid, zuletzt i. Vak., abdestilliert, das *Dibrom-adipinsäure-dinitril* aus Alkohol (Tierkohle) kristallisiert. Nach Aufarbeitung der Mutterlaugen erhielt man insgesamt 23 g (52% d. Th.). Schmp. 121° (nach Umkristallisieren aus Alkohol).

N-Phenyl-pyrrol: 4 g *Dibrom-adipinsäure-dinitril* (0.015 Mol) wurden mit 8.4 g *Anilin* (0.09 Mol) und 25 ccm Methanol in der Bombe 4 Stdn. auf 150–160° erhitzen. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit verd. Salzsäure zur Entfernung des überschüss. Anilins gewaschen. Nach dem Abdampfen wurde i. Vak. sublimiert, wobei man 350 mg eines teilweise kristallisierten farblosen Produktes erhielt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser zeigte das *N-Phenyl-pyrrol* den Schmp. 61° und gab keine Mischschmelzpunktsdepression mit dem nach H. SCHWANERT⁷⁾ aus Schleimsäure und Anilin erhaltenen Vergleichspräparat.

5) Vgl. dazu A. TREIBS und K. HINTERMEIER, Chem. Ber. **87**, 1167 [1954].

6) Liebigs Ann. Chem. **326**, 91 [1903]. 7) Liebigs Ann. Chem. **116**, 278 [1860].

Gleiche Ansätze wurden in 25ccm Glykol mit Steigrohr 4 Stdn. unter häufigem Umschütteln auf 150° erhitzt. Mit einem Luftstrom wurde die gebildete Blausäure ausgetragen und in verd. Lauge aufgefangen. Die Ausbeute an Pyrrol war 21 und 20%, während 40% Blausäure nach Volhard titriert werden konnten.

N-Benzyl-pyrrol: Auf gleiche Weise wurde *Dibrom-adipinsäure-dinitril* mit *Benzylamin* in Methanol und Glykol umgesetzt, wobei die Ausbeuten an *N-Benzyl-pyrrol* 30 und 40% betrugen. Bei der Destillation nach A. TREIBS und H. SCHERER⁸⁾ wurde die Fraktion vom Sdp.₁₅ 130 – 135°⁹⁾ aufgefangen.

C₁₂H₁₁N (157.2) Ber. C 84.00 H 7.05 N 9.95 Gef. C 84.02 H 7.11 N 9.55

ALFRED TREIBS, RUDOLF SCHMIDT und RUDOLF ZINSMEISTER

ÜBER DIE KNORRSCHE PYRROL-SYNTHESE

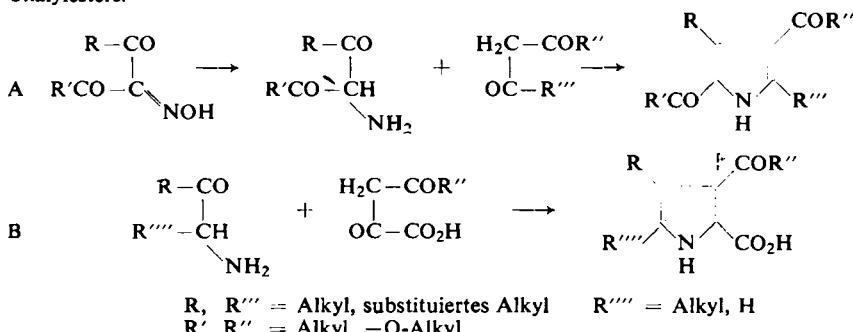
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 12. Oktober 1956)

Die Knorrsche Pyrrolsynthese gelingt mit Dithionit als Reduktionsmittel in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur. Statt der Isonitrosoverbindungen können Benzolazoderivate von β -Dicarbonylverbindungen zur Pyrrolsynthese dienen.

Die wichtige KNORRSche Pyrrolsynthese¹⁾ besteht bekanntlich in der Reduktion von Isonitrosoketonen mit Eisessig-Zinkstaub in Gegenwart von Ketonen mit reaktionsfähiger Methylengruppe. Präparativ ergiebig verläuft die Synthese nur mit β -Ketonsäureestern und β -Diketonen (A) als Keton- und auffälligerweise auch als Isonitroso-Komponente. Als Zwischenprodukte sind die nicht isolierbaren Amino-dicarbonylverbindungen anzusehen.

Die einfachen α -Aminoketone können nach der Variante von O. PILOTY mit Oxalyl-ketonen und -carbonsäureestern (B) auch in alkalischer Lösung zu Pyrrolen kondensiert werden²⁾. Dabei ist die maßgebliche kondensierende Gruppe ohne Zweifel das CO des verseiften Oxalylesters.



⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 577, 139 [1952].

⁹⁾ Vgl. Beilstein, Hauptwerk, Bd. XX, S. 164.

¹⁾ L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 236, 318 [1886].

²⁾ O. PILOTY und K. WILKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2586 [1912]; O. PILOTY und A. BLÖMER, ebenda 45, 3749 [1912]; O. PILOTY und P. HIRSCH, Liebigs Ann. Chem. 395, 70 [1913].