

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.



ALFRED TREIBS, RUDOLF SCHMIDT und RUDOLF ZINSMEISTER

ÜBER DIE KNORRSCHE PYRROL-SYNTHESE

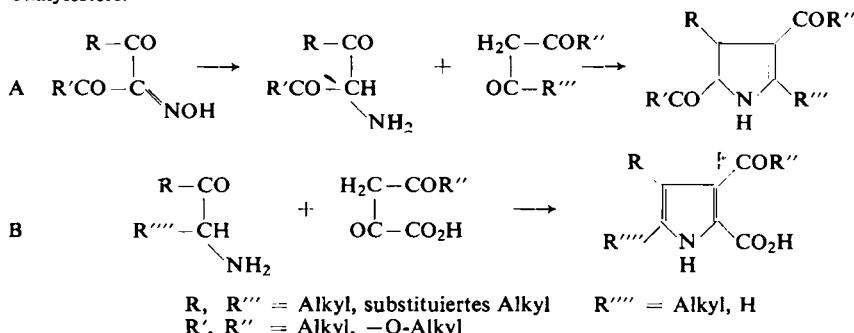
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(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.

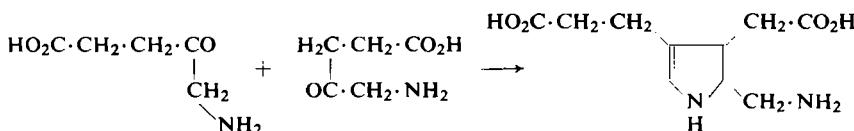
¹⁾ L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. **236**, 318 [1886].

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].

Eine dritte Ausführung der Synthese nach A stammt von C. F. WINANS und H. ADKINS³⁾, dabei werden Isonitrosoverbindung und Keton-Komponente bei neutraler Reaktion zusammen katalytisch reduziert; die Pyrrolsynthese erfolgt hier schon bei Zimmertemperatur^{4).}

Die Ringsynthese verlangt also gut aufeinander abgestimmte Komponenten und verläuft dann recht glatt, wenn auch niemals quantitativ.

Die Bildung des Porphobilinogens aus δ -Amino-lävulinsäure ist eine Pyrrolsynthese in vivo nach dem Prinzip von Knorr



mit einer Verbindung mäßiger Reaktionsfähigkeit, die zugleich Amin-, wie auch Keton-Komponente ist. Die Synthese sollte nach den bisherigen Erfahrungen in vitro nur schlecht gelingen, läßt sich jedoch enzymatisch durchführen^{4a)}.

Ausweitungen und Verbesserungen der Knorrschen Methode sind daher in theoretischer wie auch praktischer Hinsicht wichtig. In der Reduktion der Isonitrosokomponente mit Dithionit haben wir eine Methode aufgefunden, die Pyrrolsynthese bei gewöhnlicher Temperatur in wäßriger Lösung auszuführen⁵⁾. Die Pyrrolbildung geht sowohl bei schwach essigsaurer, neutraler wie auch alkalischer Reaktion vor sich. Da Dithionit neutral und sauer rasch zerfällt, alkalisch mit Luftsauerstoff reagiert, ist die anzuwendende Menge des Reduktionsmittels nicht genau definierbar: wir haben meist Überschüsse angewendet. Die Ausbeute an Pyrrol war auch bei möglichst gleichbleibenden Bedingungen sehr wechselnd, einigemale ausgezeichnet. Statt Dithionit konnte auch Rongalit und Natriumpolysulfid Verwendung finden. Ein besonderer Vorteil der Methode besteht darin, daß man auf Lösungsmittel verzichten und die Reaktion in wäßriger Lösung oder Suspension durchführen kann.

Recht gut reagieren alle β -Dicarbonylverbindungen sowohl als Isonitroso- wie auch als Keton-Komponente. Auch Isonitrosoketone (Vers. 5, 6 u. 7) und als Carbonylkomponente Acetessigsäure (Vers. 11), die nach der Zink-Eisessigmethode kein Pyrrol oder nur Spuren ergeben, lassen sich mit wechselnder Ausbeute zu Pyrrolen umsetzen. Die bessere Eignung der Isonitroso- β -dicarbonylverbindungen kann wohl nur mit dem Enolisierungsvermögen der daraus entstehenden Amino- β -dicarbonylderivate zusammenhängen.

Als besonders günstig hat sich die Kombination von Dithionit mit Polysulfid erwiesen; auf diese Weise konnte die durch Verseifung von Oxalessigester gebildete Carbäthoxybrenztraubensäure in gut reproduzierbarer Weise zur 3-Methyl-2,4-dicarboxy-pyrrol-carbonsäure-(5) umgesetzt werden (Vers. 12), während Dithionit allein nur sehr geringe Ausbeute ergab. Die Carbonsäure war durch A. H. CORWIN, W. A.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 55, 2051 [1933].

⁴⁾ A. TREIBS und R. SCHMIDT, Liebigs Ann. Chem. 577, 105 [1952].

^{4a)} R. SCHMID und D. SHEMIN, J. Amer. chem. Soc. 77, 506 [1955].

⁵⁾ A. TREIBS und R. SCHMIDT, Dtsch. Bundes-Pat. 892897, 10. 7. 1951; C. 1955, 218.

BAILEY jr. und P. VIOHL⁶⁾ nach der Methode des Methylgruppen-Abbaues bereits dargestellt.

Die Tabelle gibt die durchgeführten Synthesen wieder.

Übersicht über die durchgeführten Synthesen

Isonitroso-	Synthese-Komponenten	Carbonyl-	Pyrrol
1. -Acetessigester	Acetessigester		2.4-Dimethyl-3.5-dicarbäthoxy-pyrrol
2. -Acetylaceton	Acetessigester		2.4-Dimethyl-5-acetyl-3-carbäthoxy-pyrrol
3. -Acetessigester	Acetylaceton		2.4-Dimethyl-3-acetyl-5-carbäthoxy-pyrrol
4. -Acetylaceton	Acetylaceton		2.4-Dimethyl-3.5-diacetyl-pyrrol
5. -Aceton	Acetessigester		2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol
6. -Methyläthylketon	Acetessigester		2.3.5-Trimethyl-4-carbäthoxy-pyrrol
7. -Diäthylketon	Acetessigester		2.5-Dimethyl-3-äthyl-4-carbäthoxy-pyrrol
8. -Acetessigester	Acetondicarbonsäureester		3-Methyl-2.4-dicarbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(5)-äthylester
9. -Acetessigester	Acetessigsäureanilid		2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(4)-anilid
10. -Acetessigester	Acetessigsäureamid		2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(4)-amid
11. -Acetessigester	Acetessigsäure		2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(3)
12. -Acetessigester	Carbäthoxybrenztraubensäure		3-Methyl-2.4-dicarbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)

Als weitere neue Variante der Knorrschen Pyrrolsynthese haben wir statt der Isonitrosoderivate die *Benzolazoderivate* der β -Dicarbonylverbindungen bei der Arbeitsweise mit Eisessig-Zinkstaub verwendet. Azoverbindungen, oder die im Falle der Derivate von β -Dicarbonylverbindungen in Wirklichkeit vorliegenden tautomeren Phenylhydrazone, werden durch Reduktion bekanntlich zu Aminen gespalten. Benzolazo-oxalessigester, der im Gegensatz zur Isonitrosoverbindung sehr leicht isolierbar ist, konnte so glatt zum 2.4-Dimethyl-3.5-dicarbäthoxy-pyrrol umgesetzt werden. Dithionit ist als Reduktionsmittel nicht geeignet. Auch diese Methode dürfte noch sehr ausbaufähig sein.

Versuche, mit Benzolazo-dihydroresorcin auf diese Weise durch Kombination mit Acetessigester zum Keto-tetrahydroindolderivat zu gelangen, schlugen jedoch fehl, Pyrrolbildung war nur spurenweise zu beobachten. Dieses Versagen liegt jedoch nicht an der Methode, sondern ist im Verhalten des Amino-dihydroresorcins begründet, das auch als isolierte Verbindung *) wenig Neigung zur Pyrrolbildung zeigt.

6) J. Amer. chem. Soc. 64, 1272 [1942].

*) vgl. die folgende Mitteilung.

Mit der jetzt leicht zugänglichen 3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) haben wir noch einige Reaktionen durchgeführt. Die von CORWIN und BAILEY beobachtete extreme Stabilität können wir bestätigen. Siedende wäßrige Schwefelsäure greift nicht an, mit konz. Schwefelsäure entstand in der Hitze ein Gemisch der 3-Methyl-pyrrol-tricarbonsäure-(2,4,5) und ihres 5-Monoäthylesters, die ebenfalls sehr stabil sind und sich nicht decarboxylieren ließen.

Die von G. G. KLEINSPEHN und A. H. CORWIN⁷⁾ aufgefundene Decarboxyierungsmethode durch Halogenierung und Entfernung von Halogen durch katalytische Hydrierung mit Palladium konnten wir am Beispiel des 5-Brom-3-methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrols und 2,5-Dijod-3-methyl-4-carbäthoxy-pyrrols mittels Raney-Nickels durchführen. Das so gewonnene 3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol konnte nach H. FISCHER und B. WALACH⁸⁾ mit Schwefelsäure glatt zu 3-Methyl-2-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(4) verseift werden, die sich dann thermisch zu 3-Methyl-2-carbäthoxy-pyrrol decarboxylieren ließ.

Am Beispiel des 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(3)-äthylesters⁹⁾ wurde eine vereinfachte Ausführung des halogenierenden Abbaues der α -Methylgruppe zur 4-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(3)-äthylester-carbonsäure-(2) versucht. Günstiger verlief der gleiche Abbau an der entsprechenden Propionsäure¹⁰⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Knorr'sche Synthese mit Dithionit

2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol: 130 g Acetessigester werden in 120 ccm Eisessig mit 1 Mol Natriumnitrit in konz. wäßriger Lösung bei 20° isonitrosiert. Nach mehrstündigem Stehenlassen neutralisiert man mit starker Natronlauge unter Kühlung und gibt weitere 130 g Acetessigester zu. Durch Eintragen von 260 g technischem Dithionit und konz. Natronlauge in kleinen Anteilen, wobei die Temperatur auf 40° gehalten wird, führt man die Reduktion bei neutraler Reaktion durch. Wenn nach etwa 1 Stde. die Abscheidung von Kristallen beginnt, stellt man die Lösung schwach alkalisch gegen Phenolphthalein. Das auskristallisierte reine 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol wird nach etwa 24 Std. abgetrennt; Ausb. bis zu 85 % d. Th.

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol: Ein äquimolares Gemisch von Isonitrosoaceton und Acetessigester wird, in der 10-fachen Menge Wasser suspendiert, mit 3 Mol Dithionit in kleinen Anteilen versetzt, wobei durch Zugabe von Natronlauge schwach alkalische Reaktion aufrecht erhalten wird. 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol scheidet sich kristallisiert ab; Ausb. 75 % d. Th.

3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5): 10.4 g Acetessigester (0.8 Mol) werden in 120 ccm Eisessig mit einer konz. wäßrigen Lösung von 55 g Natriumnitrit bei 20° nitrosiert, dann mehrere Std. stehengelassen. Andererseits löst man 168 g Na-Oxalessigester (0.8 Mol) und 32 g Natriumhydroxyd in 3 l Wasser und fügt nach etwa 5 Std. die Lösung des Isonitrosoacetessigesters hinzu. Dann wird auf p_{H} 9 eingestellt und eine Lösung von 160 g Natriumsulfid und 50 g Schwefel in 160 ccm Wasser zugegeben. Dabei soll p_{H} 9.5 erreicht werden. Unter gutem Rühren gibt man 160 g fein gepulvertes Na-Dithionit dazu unter ständiger Auf-

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 5295 [1953].

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2820 [1925].

⁹⁾ Dissertat. W. OTT, Techn. Hochschule München 1953.

¹⁰⁾ H. FISCHER und W. LAMATSCH, Liebigs Ann. Chem. **462**, 246 [1928].

rechterhaltung von p_{H} 9.5. Man führt noch 2 Stdn. weiter und lässt über Nacht stehen. Dann wird auf p_{H} 7 gebracht, filtriert und das Filtrat zur Ausfällung der Carbonsäure mit HCl auf p_{H} 3 angesäuert. Man saugt ab, löst in einer wässrigen Lösung von 50 g NaHCO₃, filtriert von Schwefel und fällt die Säure wieder aus; Ausb. 84–88 g (39–41 % d. Th.), Schmp. 145 bis 146°.

3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-chlorid: 20 g der Säure werden mit 70 ccm Thionylchlorid 1½ Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Dann wird das Thionylchlorid i. Vak., zuletzt i. Hochvak., abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von 30 ccm Petroläther. Die abgesaugten Kristalle kommen aus wenig Petroläther in farblosen rhombischen Prismen vom Schmp. 60–61°; Ausb. 19 g (90 % d. Th.). Das Säurechlorid ist leicht löslich in allen Lösungsmitteln, schwer löslich in kaltem Petroläther und wird durch Wasser unter Bildung der Carbonsäure nur langsam zersetzt.

Knorr'sche Synthese mit Benzolazo-acetessigester

2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol: 6.5 g Acetessigester werden in 20 ccm Eisessig mit 3 g Zn-Staub versetzt. Nach Erwärmung auf 80° gibt man unter Röhren langsam tropfenweise eine Lösung von 11.7 g Benzolazo-acetessigester in 15 ccm Eisessig und im Laufe von 20 Min. noch weitere 10 g Zn-Staub zu. Man führt noch 1 Stde. bei 90° und 1½ Stde. bei 100° weiter. Nach Verdünnen mit Wasser fällt 2,4-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-pyrrol aus, das durch Lösung in Methanol vom Zn-Staub befreit wird; Ausb. 7.1 g (60 % d. Th.).

Versuche zur Decarboxylierung und Verseifung von 3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)

Die Carbonsäure lässt sich, in einer gesätt. Lösung von CaCl₂ suspendiert, selbst nach stundenlangem Kochen, auch nicht spurenweise, decarboxylieren. Erhitzt man das trockene Na-Salz, so destilliert ein Öl über, welches nicht erstarrt, vermutlich Alkylypyrrol, das die Ehrlich-Reaktion in der Kälte gibt.

Die Carbonsäure verändert sich nicht nach 10 Min. langem Kochen mit 50-proz. Schwefelsäure. Auch bei 1 stdg. Erhitzen mit konz. Schwefelsäure auf 70° tritt noch keine Reaktion ein.

2 g 3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) wurden in 4 ccm konz. H₂SO₄ 2 Stdn. auf 100° erhitzt, nach Abkühlen in 50 ccm Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in 10-proz. Natronlauge wieder gelöst. Durch Ansäuern auf p_{H} 3 konnten zunächst harzige Bestandteile abgetrennt werden. Nach Zugabe von konz. Salzsäure fielen 1.4 g eines farblosen Niederschlages aus. Er wurde aus 20 ccm Alkohol umkristallisiert und vom unlöslichen Rückstand, Frakt. 1, abgetrennt.

Aus Alkohol kristallisierten nach starkem Einengen und längerem Stehenlassen farblose Prismen, Frakt. 2.

Aus der Mutterlauge wurden weitere Kristalle, Frakt. 3, erhalten.

Die Titration mit Lauge ergab:

Frakt. 1: Tricarbonsäure C₈H₇O₆N (231.1) Äquiv.-Gew. Ber. 71 Gef. 74

Frakt. 2: Gemisch, Äquiv.-Gew. Gef. 89

Frakt. 3:

Tricarbonsäure-monoäthylester C₁₀H₁₁O₆N (241.2) Äquiv.-Gew. Ber. 120.6 Gef. 115.5

Decarboxylierung nach Kleinspehn und Corwin

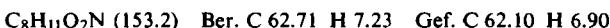
3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol: 39 g 5-Brom-3-methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol (Schmp. 143–144°) werden in 500 ccm absol. Alkohol mit 5 g Raney-Nickel und Zusatz von 10 g Magnesiumoxyd bei 80 at im Roll-Autoklaven 7 Stdn., langsam auf 130–140° ansteigend,

hydriert. Nach beendeter Reaktion saugt man vom Katalysator ab und wäscht mit heißem Alkohol nach. Nach Abdestillieren des Alkohols, zuletzt i. Vak., kristallisiert der Dicarbonäureester in farblosen Prismen aus; Ausb. 29 g (98 % d. Th.), Schmp. 88—90° (Lit. 91°).

Auf gleiche Weise wurde durch Hydrierung von 2,5-Dijod-3-methyl-4-carbäthoxy-pyrrol bei 125° 3-Methyl-4-carbäthoxy-pyrrol, Schmp. 74—75°, erhalten.

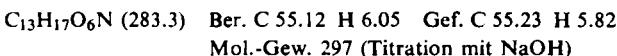
3-Methyl-2-carbäthoxy-pyrrol-carbonsäure-(4): 14 g 3-Methyl-2,4-dicarbäthoxy-pyrrol werden im Laufe von 5—10 Min. in 28 ccm konz. H₂SO₄ eingetragen, wobei die Temperatur auf 40° steigt. Man hält sie noch 1 Stde. auf dieser Höhe und gießt in 300 ccm Eiswasser. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, die Carbonsäure in Lauge gelöst, unveränderter Ester (25 %) abfiltriert und mit Salzsäure wieder ausgefällt; Ausb. 8.1 g (65 % d. Th.); farblose Prismen, Schmp. 235—236° (Zers.). Die Ehrlich-Reaktion ist in der Kälte negativ, in der Hitze positiv. Die Decarboxylierung gelingt durch Kochen mit Wasser nicht, sondern auf folgende Weise:

3-Methyl-2-carbäthoxy-pyrrol: 8.1 g der Monocarbonsäure werden 1/2 Stde. im Ölbad auf 240—250° erhitzt, dabei tritt lebhafte CO₂-Entwicklung ein. Nach beendeter Reaktion wird das Pyrrol bei 100—110°/1 Torr sublimiert. Aus 10 ccm Petroläther erhält man farblose Blättchen von phenolartigem Geruch, Schmp. 55°; Ausb. 2.2 g (35 % d. Th.). Der Ester ist in allen Lösungsmitteln außer Petroläther sehr leicht löslich. Die Ehrlich-Reaktion ist in der Kälte schwach, in der Hitze stark positiv.



Halogenierender Abbau der α-Methylgruppe

4-Methyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(3)-äthylester-carbonsäure-(2): Die Lösung von 12.0 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-essigsäure-(3)-äthylester in 60 ccm Eisessig wurde bei 14° innerhalb weniger Min. mit 7.6 g Brom und bei 11° innerhalb 1 Stde. mit 19.2 g *Sulfurylchlorid* versetzt. Dann wurde noch 2 Stdn. bei 0—2° gehalten und die Halogenverbindung nach Zugabe von soviel währ. Natriumcarbonatlösung, wie zur Bindung des gebildeten Chlorwasserstoffes benötigt (zur Schonung der Essigsäureäthylestergruppe), durch Erhitzen auf 60° hydrolysiert. Nach Eingießen in 2 l Wasser wurde ausgefällt und abgesaugt; Ausb. 5 g (37 % d. Th.); Schmp. 184—188°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 192°. Die Monocarbonsäure ist löslich in verd. Lauge, Aceton, Chloroform, mäßig löslich in Eisessig, schwer löslich in Alkohol, Benzol, Äther. In Natriumcarbonatlösung löst sie sich nur langsam. Die Ehrlich-Reaktion ist in der Kälte negativ, in der Hitze erst nach langem Kochen positiv.



Die Verbindung lässt sich weder mit siedendem Wasser noch durch längeres Erhitzen auf 250—270° decarboxylieren; bei 200—220°/0.3 Torr sublimiert sie unzersetzt.

Nach dem gleichen vereinfachten Verfahren wurde auch 3-Methyl-2-carbäthoxy-pyrrol-propionsäure-(4)-carbonsäure-(5), Nadeln vom Schmp. 243°, aus 3,5-Dimethyl-2-carbäthoxy-pyrrol-propionsäure-(4) erhalten; Ausb. 65 % d. Theorie.