

Einwirkung von Natriumalkoholat auf Pyrrolderivate.

II. Mitteilung.

Von

Hans Fischer und E. Bartholomäus.

(Aus der II. medizinischen Klinik zu München.)

(Der Redaktion zugegangen am 13. Juni 1912.)

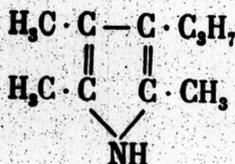
Vor einiger Zeit teilten wir mit, ¹⁾ daß es durch Einwirkung von Natriumalkoholat leicht gelingt, in substituierte Pyrrole Methyl- und Äthylgruppen einzuführen. Durch dieses Verfahren sind zum ersten Male am Kohlenstoff tetraalkylierte Pyrrole der Synthese zugänglich geworden.

Wir haben die neue Reaktion weiterhin verfolgt und so das schön krystallisierende Tetramethylpyrrol aus Trimethylpyrrol



gewonnen, das gegen Luft und Licht noch empfindlicher ist wie das Phyllopyrrol.

Weiterhin haben wir durch Einwirkung von Natriumpropylat auf Trimethylpyrrol das Trimethylpropylpyrrol



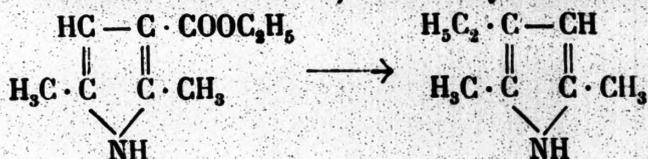
in Form seines schön krystallisierenden Pikrates isoliert. Das freie Pyrrol krystallisiert nicht.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 77, S. 185.

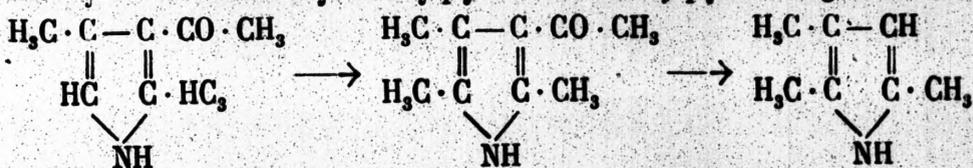
Diese Synthese haben wir besonders wegen der von Marchlewski vertretenen Ansicht, daß im Hämopyrrolgemisch ein Methylpropylpyrrol sei, ausgeführt. Wir haben dann das rohe Hämopyrrolgemisch mit Natriummethylat erhitzt und mit 70% Ausbeute Phyllopyrrol vom Schmelzpunkt 67—68° erhalten. Nach diesem Ergebnis ist ein Vorkommen von Methylpropylpyrrol im Hämopyrrolgemisch wohl ausgeschlossen.

Unser besonderes Interesse haben wir carbäthoxylierten Pyrrolen zugewandt; wir hofften nämlich den Alkylrest so in bestimmt vorgezeichnete Stellungen dirigieren zu können, um dann später nach erfolgter Alkylierung den Carbäthoxyrest wieder abzuspalten.

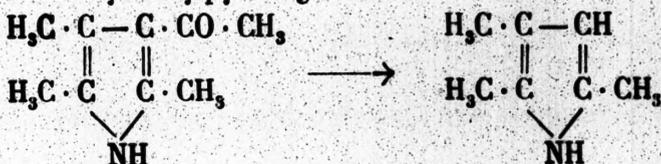
Wir erhitzen deshalb 2,5-Dimethyl-3-Carbäthoxypyrrol



mit Natriumäthylat, jedoch wurde hier leider die Carbäthoxygruppe abgesprengt unter gleichzeitiger partieller Äthylierung. Nach diesem negativen Ergebnis untersuchten wir die Einwirkung von Alkoholat auf acetylierte Pyrrole; denn wir haben gefunden, daß durch Einwirkung von mäßig konzentrierter Schwefelsäure wider Erwarten Acetylreste quantitativ abgespalten werden, folglich war Aussicht vorhanden, z. B. aus Dimethyl-über Trimethyl-acetylpyrrol Trimethylpyrrol zu gewinnen.



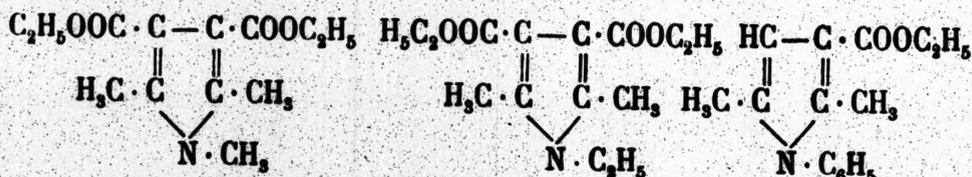
Aus Trimethylacetylpyrrol gewannen wir durch Schwefelsäure



glatt Trimethylpyrrol, charakterisiert durch seinen schönen Azofarbstoff. Weiterhin haben wir am Stickstoff substituierte Pyrrole auf ihr Verhalten gegen Schwefelsäure geprüft. Wir glaubten anfangs, daß die am Stickstoff sitzenden Alkylgruppen abgespalten würden, denn die erhaltenen Pyrrole kuppelten glatt mit Diazobenzolsulfosäure, während 1-Phenyl-2,5-di-

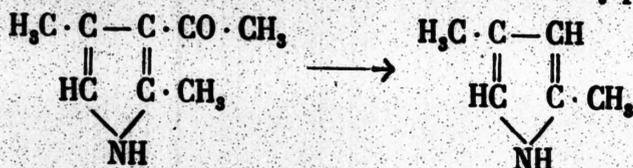
methylpyrrol-3-Carbonsäure (Diese Zeitschrift, Bd. 76, S. 479) nicht kuppelt. Aus den Analysen der erhaltenen Farbstoffe jedoch ging eindeutig hervor, daß die Alkylgruppe am Stickstoff erhalten war. Es beschränkt sich also hier die Einwirkung der Schwefelsäure auf die Abspaltung des Carbäthoxyrestes.

Geprüft wurden 1,2,5-Trimethyl-3,4-Carbäthoxy-, 1-Äthyl-2,5-Dimethyl-3,4-Carbäthoxypyrrol, sowie 1-Phenyl-2,5-Dimethyl-3-Carbäthoxypyrrol.



In den beiden ersten Fällen trat nach der Einwirkung der Säure glatt Kuppelung mit Diazobenzolsulfosäure ein, während bei dem phenylierten Pyrrol entsprechend der früheren Beobachtung kein Azofarbstoff erhalten wurde. Offenbar wird durch die Substitution durch Alkylreste der durch die NH-Gruppe bedingte schwach saure Charakter des Pyrrolkernes weniger beeinflusst als durch den stärker negativen Phenylrest.

Nachdem wir uns überzeugt hatten, daß Acetylreste leicht wieder abgespalten werden können, erhitzen wir Dimethylacetylpyrrol mit Natriummethylat und erhielten Dimethylpyrrol

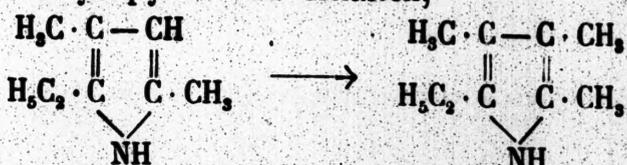


das wir durch seinen Azofarbstoff charakterisierten. Also war auch hier Abspaltung des Acetylrestes erfolgt, ein Verhalten, das sich der von uns schon in der ersten Mitteilung beschriebenen Abspaltung des Ketazinrestes zur Seite stellt.

Bei dieser Gelegenheit beobachteten wir auch, daß Dimethylpyrrol mit Pikrinsäure ein schön krystallisierendes Pikrat gibt. Diese Pikratbildung scheint allgemein nur den in β -Stellung nicht substituierten Pyrrolen zu fehlen, worauf wir schon früher aufmerksam gemacht haben, denn bis jetzt haben wir außer der von uns synthetisierten 2,4-Dimethylpyrrol-5-Essigsäure,¹⁾ deren Pikrat übrigens äußerst leicht löslich ist, kein β -freies Pyrrol kennen gelernt, das ein Pikrat gegeben hätte.

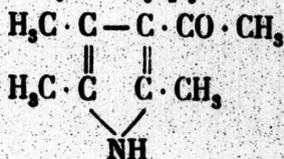
¹⁾ Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 45, Heft 10.

Wie wir schon in der ersten Mitteilung ausgeführt haben, tritt bei der Einwirkung von Natriumäthylat, besonders aber Methylat, das sich überhaupt als reaktionsfähiger erwiesen hat, das Bestreben ein, die α -Stellung zu besetzen. Ein typischer Fall hierfür ist das Verhalten des 2,4-Dimethyl-5-Äthylpyrrols gegen die Einwirkung von Natriummethylat. Wir hofften so das Isomere des Phyllopyrrols zu erhalten,

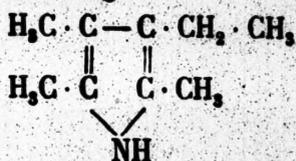


erhielten jedoch dieses nicht, sondern nahezu reines Tetramethylpyrrol. Es war also die α -ständige Äthylgruppe glatt aus ihrem Platz durch Methyl verdrängt worden. Zum Schluß führen wir noch einige Beobachtungen über die Empfindlichkeit der Pyrrole gegen Luft und Licht an.

Eintritt von Methylgruppen macht ganz allgemein den Pyrrolkern instabil. Z. B. sind Dimethylpyrrol und Trimethylpyrrol erheblich empfindlicher als Pyrrol selbst, am hinfälligsten sind die tetraalkylierten Pyrrole. Eintritt von Sauerstoff stabilisiert erheblich; Trimethylacetylpyrrol ist durchaus beständig,



Trimethyläthylpyrrol hinfällig.



Auch der Eintritt von Carboxylgruppen an den Kern, sowie in Seitenketten stabilisiert, so sind die Pyrrolcarbonsäuren, auch die Phonopyrrolcarbonsäure, in reinem Zustand recht beständig.

Ähnliches gilt auch für die an sich unbeständigen α -Azofarbstoffe der Pyrrole. Auch diese werden durch Eintritt von Acetylresten oder Carboxylgruppen erheblich stabilisiert (vgl. Berichte der Dtsch. chem. Gesellschaft, l. c.), jedoch zeigen sie die für α -Azofarbstoffe charakteristische Reaktion mit diazotiertem Nitranilin, wenn auch etwas verzögert.

Interessant sind die Schmelzpunktdifferenzen in der Pyrrolreihe. Während häufig höhere Homologe auch höher schmelzen, haben wir hier das Gegenteil beobachtet. Phyllopyrrol schmilzt bei 67—68°, Tetramethylpyrrol bei 111—112° und Dimethyldiäthylpyrrol ist ein Öl, ebenso Trimethylpropylpyrrol (vgl. Tabelle I).

Tabelle I.

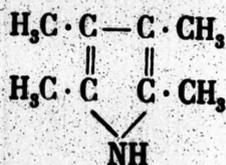
	Schmelzpunkt	Schmelzpunkt des Pikrats
2,3,4,5-Tetramethyl-pyrrol	111—112°	127—128°
Phyllopyrrol	67—68°	104—105°
2,4,5-Trimethyl-3-propyl-pyrrol	—	89—90°
2,4-Dimethyl-3,5-diäthyl-pyrrol	—	89—90°
2,3-Dimethyl-4,5-diäthyl-pyrrol	—	108—109°

Endlich wollen wir noch kurz erwähnen, daß zur Zersetzung der Pikrate ganz allgemein Säuren der Natronlauge weit vorzuziehen sind. Man schüttelt die in Äther suspendierten Pikrate mit 25%iger Salzsäure aus und treibt dann die in der Salzsäure befindlichen Pyrrole, nachdem man mit Soda alkalisch gemacht hat, mit Wasserdampf ab. Die Zerlegung geht so erheblich schneller (Emulsionen treten nie ein), und die Geschwindigkeit des Arbeitens bei Pyrrolen ist ganz allgemein für den Erfolg ausschlaggebend.

Tabelle II zeigt die bisher gewonnenen Resultate über die Einwirkung von Natriumalkoholat auf substituierte Pyrrole.

Experimenteller Teil.

2,3,4,5-Tetramethylpyrrol.¹⁾



7 g 2,4,5-Trimethylpyrrol werden mit einer Lösung von 12 g Natrium in 150 ccm Methylalkohol ca. 12 Stunden lang auf 210—220° erhitzt. Treibt man das Reaktionsprodukt

¹⁾ Dieses Pyrrol ist inzwischen auf anderem Wege von Ciamician u. Silber (Berichte d. d. chem. Ges., Bd. 45, S. 1540) erhalten worden.

sodaalkalisch mit Wasserdampf ab, so krystallisiert das Pyrrol schon im Kühler. Das Destillat wird abgesaugt, wobei man 5 g (feucht gewogen) farbloses Tetramethylpyrrol erhält. Die Aldehydreaktion ist noch positiv, wenn auch nicht stark. Es schwärzt sich ab 80°, sintert ab 100° und ist bei 108° geschmolzen. Zur Reinigung wird das Pyrrol in das Pikrat verwandelt, indem man 5 g Pikrinsäure in wenig feuchtem Äther löst und hierzu eine konzentrierte ätherische Lösung des Pyrrols fügt. Nach schnell vorübergehender Dunkelfärbung tritt unter gleichzeitiger Aufhellung der Farbe nahezu quantitative Abscheidung des schön krystallisierenden Pikrats ein. Ausbeute: 9,7 g.

Aus dem Pikrat erhält man das freie Pyrrol auf folgende Weise:

5 g Pikrat werden mit ca. 200 ccm Äther überschichtet und dann mit 20 ccm 25%iger Salzsäure versetzt. Die ätherische Lösung wird zweimal mit 8—10 ccm 25%iger Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten, sauren Extrakte werden noch zweimal zur vollständigen Entfernung der Pikrinsäure mit Äther behandelt. Die saure Flüssigkeit wird mit Soda im Überschuß versetzt und mit Wasserdampf abgetrieben.

Zur Analyse wird das so gereinigte Tetramethylpyrrol in heißem Alkohol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Das Pyrrol krystallisiert dann in farblosen Täfelchen aus, die in der üblichen Weise über Phosphorpentoxyd getrocknet werden. Schmelzpunkt 111—112°, nachdem vorher Verfärbung (grün) eingetreten ist.

0,1078 g Substanz gaben 0,3074 g CO₂ und 0,1084 g H₂O
0,1233 „ „ „ 13,0 ccm N bei 18° und 725 mm.

C₈H₁₃N. Berechnet: 77,98 C, 10,64 H, 11,38 N

Gefunden: 77,77 C, 11,25 H, 11,64 N.

Das Tetramethylpyrrol besitzt einen an Naphtalin erinnernden Geruch. Es ist in verdünnten Säuren löslich. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist auch bei längerem Kochen negativ. Das Pyrrol ist mit Wasserdämpfen etwas schwerer flüchtig als Phyllopyrrol und auch empfindlicher als dieses, sowohl gegen Licht und Luft, als auch gegen Pikrinsäure (bei Gegenwart von Alkali) und Diazobenzolsulfosäure.

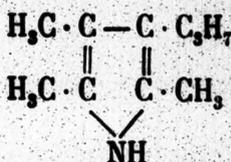
Pikrat. Das gelbe Pikrat wird zur Analyse aus wenig Alkohol umkrystallisiert und wie üblich getrocknet. Schmelzpunkt 127—128°.

0,1728 g Substanz gaben 0,3045 g CO₂ und 0,0779 g H₂O
 0,2355 » » » 34,4 ccm N bei 19° und 720 mm.

C₁₄H₁₆N₄O₇. Berechnet: 47,72 C, 4,55 H, 15,91 N

Gefunden: 48,06 C, 5,05 H, 15,95 N¹⁾.

2,4,5-Trimethyl-3-propylpyrrol.



Je 1 ccm 2,4,5-Trimethylpyrrol wurde mit 20 ccm einer Lösung von 7 g Natrium in 100 ccm Propylalkohol wie oben erhitzt und weiter behandelt. Das bei der Wasserdampfdestillation erhaltene Pyrrolgemisch zeigte noch starke Aldehydreaktion und wurde in das Pikrat verwandelt, das bei 89—90° nach vorherigem Sintern schmolz. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol zeigte es den Schmelzpunkt 90—91°. Es wurde in der üblichen Weise getrocknet.

0,2262 g Substanz gaben 0,4225 g CO₂ und 0,1138 g H₂O
 0,1950 » » » 26,4 ccm N (20°, 723 mm).

C₁₆H₂₀O₇N₄. Berechnet: 50,50 C, 5,30 H, 14,74 N

Gefunden: 50,94 C, 5,63 H, 14,78 N.

Da das aus dem Pikrat erhaltene Trimethylpropylpyrrol (Aldehydreaktion negativ) nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, wurde von einer Analyse Abstand genommen.

Einwirkung von Methylat auf 2,4-Dimethyl-5-äthylpyrrol.

In gleicher Weise, wie oben angegeben, läßt man Natriummethylat auf 2,4-Dimethyl-5-äthylpyrrol einwirken. Das Reaktionsprodukt erstarrt bei der Wasserdampfdestillation bereits im Kühler. Eine Aldehydreaktion ist kaum wahrzunehmen.

¹⁾ Beim Umkrystallisieren der Pikrate scheint in geringem Maße eine Dissoziation stattzufinden, denn es wurde ganz allgemein bei den Analysen zuviel Kohlenstoff und Wasserstoff gefunden, auch lag der Schmelzpunkt des rohen Pikrats häufig höher als der des gereinigten. Beim Umkrystallisieren empfiehlt es sich, mit kleinen Mengen (nicht mehr als 1 g) zu arbeiten.

Ein Teil des so erhaltenen Pyrrols wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und dann nochmals mit Wasserdampf überdestilliert. Schmelzpunkt 99—100° bei vorherigem Sintern. Der Geruch erinnert an Phyllopyrrol, doch fehlt den Krystalltäfeln der letzterem eigene charakteristische Winkel, auch sind sie nicht so regelmäßig begrenzt.

0,1785 g Substanz gaben 0,5110 g CO₂ und 0,1785 g H₂O
 0,1236 „ „ „ 12,6 ccm N bei 21° und 716 mm
 0,0696 „ „ „ 7,2 „ N „ 22° „ 716 „

C₈H₁₃N. Berechnet: 77,98 C, 10,64 H, 11,38 N

Gefunden: 78,08 C, 11,19 H, 10,98, 11,10 N.

Ein anderer Teil wurde in das Pikrat verwandelt, das nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol bei 127—128° schmolz.

0,2245 g Substanz gaben 0,3938 g CO₂ und 0,0967 g H₂O
 0,2890 „ „ „ 42,3 ccm N (19°, 716 mm).

Berechnet: 47,72 C, 4,55 H, 15,91 N

Gefunden: 47,84 C, 4,82 H, 15,90 N.

Nach den Analysen liegt also in der Hauptsache Tetramethylpyrrol vor, was noch durch den Mischschmelzpunkt der Pikrate, der keinerlei Depression gab, sichergestellt wurde.

Einwirkung von Natriummethylat auf 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol.

1 g 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol wird im Einschlußrohr ca. 8 Stunden lang mit 15 ccm einer Lösung von 7 g Natrium in 100 ccm Methylalkohol I (Kahlbaum) auf ca. 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben. Das überdestillierende Öl gibt die Ehrlichsche Aldehydreaktion und reagiert mit Diazobenzolsulfosäure. Der so entstandene Azofarbstoff ist identisch mit dem aus 2,4-Dimethylpyrrol. Daß keine Methylierung eingetreten ist, ist offenbar auf die abweichenden Versuchsbedingungen zurückzuführen.

0,1701 g Substanz gaben 0,1397 g BaSO₄.

C₁₂H₁₃O₃N₃S. Berechnet: 11,49 S. Gefunden: 11,28 S.

2,4-Dimethylpyrrolpikrat.

2,4-Dimethylpyrrol-3,5-dicarbonensäureäthylester wird mittels mäßig konzentrierter Schwefelsäure in

2,4-Dimethylpyrrol verwandelt, das dann sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben wird. In die feuchtätherische Lösung dieses Pyrrols wird gepulverte Pikrinsäure in Substanz eingetragen, worauf das Pikrat auskrystallisiert. Die Krystallisation wird durch Eiskühlung vervollständigt. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol zeigt das Pikrat den Schmelzpunkt 92—93°.

0,1939 g Substanz gaben 0,3163 g CO₂ und 0,0750 g H₂O
 0,1915 „ „ „ 30,9 ccm N bei 19° und 708 mm.

C₁₂H₁₂N₄O₇. Berechnet: 44,43 C, 3,73 H, 17,29 N

Gefunden: 44,49 C, 4,33 H, 17,32 N.

Einwirkung von Äthylat auf 2,5-Dimethylpyrrol-3-Carbonsäureester.

Nachdem man je 1 g 2,5-Dimethylpyrrol-3-carbonsäureäthylester mit 20 ccm einer Lösung von 7 g Natrium in 100 ccm absolutem Alkohol ca. 14 Stunden lang auf 210 bis 220° erhitzt hat, treibt man sodaalkalisch mit Wasserdampf ab und äthert das Destillat aus. Die ätherische Lösung wird mit Diazobenzolsulfosäure ausgekuppelt, wobei man aus 2 g Ester 1,1 g eines Farbstoffes erhält, der, in der üblichen Weise umkrystallisiert, rotbraune Krystalle mit bläulichem Oberflächenglanz bildet. Die Krystalle erweisen sich unter dem Mikroskop als Rhomben, die teilweise kreuz- bis büschelförmig angeordnet sind.

0,1770 g Substanz gaben 0,3525 g CO₂ und 0,0954 g H₂O
 0,1583 „ „ „ 0,1203 „ BaSO₄.

C₁₄H₁₇O₃N₃S. Berechnet: 54,68 C, 5,58 H, 10,44 S

Gefunden: 54,32 C, 6,03 H, 10,20 S.

Dem Azofarbstoff liegt offenbar das 2,5-Dimethyl-3-äthylpyrrol zugrunde, sodaß bei der erwähnten Reaktion neben Abspaltung der Estergruppe auch teilweise Äthylierung am Kohlenstoff eingetreten ist.

Einwirkung mäßig konzentrierter Schwefelsäure auf:

2,4,5-Trimethyl-3-acetylpyrrol. 5 g des Pyrrols werden mit 5 ccm verdünnter (1 : 3) und 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Das

entstandene Pyrrol wird sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben und das erhaltene Destillat ausgeäthert. Die ätherische Lösung gibt beim Schütteln mit einer angesäuerten, wässrigen Diazobenzolsulfosäurelösung den schon früher beschriebenen Azofarbstoff des Trimethylpyrrols.

0,1514 g Substanz gaben 0,1236 g BaSO₄.

C₁₃H₁₅O₃N₃S. Berechnet: 10,94 S. Gefunden: 11,22 S.

1,2,5-Trimethyl-pyrrol-3,4-dicarbonsäureester.

Das Verfahren deckt sich mit dem oberen. Aus 2 g Ester wurden 0,4 g Azofarbstoff des 1,2,5-Trimethylpyrrols erhalten.

0,1568 g Substanz gaben 0,1299 g BaSO₄.

0,1472 g > > 19,3 ccm N bei 20° und 719 mm.

0,1409 g > > 0,2723 g CO₂ und 0,0722 g H₂O.

C₁₃H₁₅O₃N₃S. Berechnet: 53,20 C, 5,16 H, 14,33 N, 10,94 S.

Gefunden: 52,71 C, 5,73 H, 14,23 N, 11,38 S.

1-Äthyl-2,5-dimethylpyrrol-3,4-dicarbonsäureester führt zu dem homologen Farbstoff. Aus 5 g Ester wurde 1 g Farbstoff erhalten.

0,1949 g Substanz gaben 24,8 ccm N bei 20° und 720 mm.

0,1523 g > > 0,1149 g BaSO₄.

C₁₄H₁₇O₃N₃S. Berechnet: 13,68 N, 10,44 S.

Gefunden: 13,85 N, 10,36 S.

1-Phenyl-2,5-dimethylpyrrol-3,4-dicarbonsäureester. Dieses Pyrrol, in der gleichen Weise behandelt, gibt bei der Wasserdampfdestillation ein beim Abkühlen mit Eis erstarrendes Öl. Da letzteres beim Kuppeln mit Diazobenzolsulfosäure wohl eine Rotfärbung, aber keine Farbstoffabscheidung gab, wurde es nicht weiter untersucht.