

Synthese des 2-3-4-Trimethylpyrrols und des 2-3-4-Trimethyl-5-äthylpyrrols (Isomeres Phyllopyrrol).

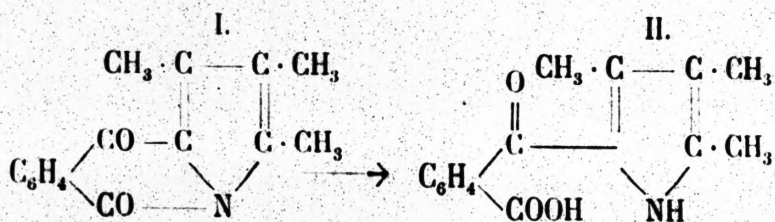
Von

Hans Fischer und Amandus Hahn.

(Aus der II. medizinischen Klinik zu München.)

(Der Redaktion zugegangen am 5. März 1913.)

Vor kurzem haben H. Fischer und F. Krollpfeiffer¹⁾ gezeigt, daß Phthalsäureanhydrid auf tetrasubstituierte Pyrrole z. B. Tetramethylpyrrol derart einwirkt, daß unter Absprengung einer vermutlich α -ständigen Methylgruppe der Phthalsäurerest an das Pyrrol herantritt unter Bildung des Phthalids eines Trimethylpyrrols. Durch Kalilauge gelingt es leicht, diese Verbindung in die freie Säure überzuführen, entsprechend dem angegebenen Schema, wobei der Beweis für die Konstitution des zugrundeliegenden Pyrrols entsprechend den späteren Ergebnissen vorweggenommen wird.



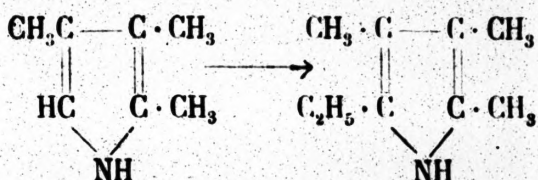
Wir haben nun gefunden, daß es durch länger dauernde Einwirkung von Eisessig-Jodwasserstoff auf die freie Säure (II.) leicht gelingt, den Phthalsäurerest abzusprennen unter Bildung des zugrundeliegenden α -freien Trimethylpyrrols, das vor kurzem Piloty und Hirsch²⁾ auf anderem Wege erhalten haben, aber offenbar nur in sehr unreinem Zustand. Denn diese Forscher beschreiben dieses Pyrrol als Öl bei Zimmertemperatur, während es in Wirklichkeit eines der schönst krystallisierenden alkylierten Pyrrole ist. Das Trimethylpyrrol bildet ein schön

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 266.

²⁾ Piloty und Hirsch, A., Bd. 395, S. 67.

krystallisierendes Pikrat, einen Azofarbstoff, der nach den Reaktionen der α -Reihe angehört, und es geht bei der Oxydation mit salpetriger Säure in das zugehörige Oxim über. Durch Verseifung dieses oder durch direkte Oxydation des Trimethylpyrrols mit Bleisuperoxyd erhält man das schön krystallisierende Dimethylmaleinimid.

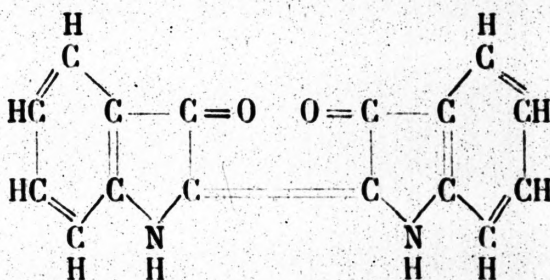
Durch Erhitzen mit Natriumäthylat führten wir das Trimethylpyrrol in das isomere Phyllopyrrol



über, das im Gegensatz zum Phyllopyrrol selbst (2-4-5-Trimethyl-3-äthylpyrrol) in freiem Zustand nicht krystallisiert. Deshalb wurde es als Pikrat isoliert und analysiert.

Durch Erhitzen der oben erwähnten freien Säure (II.) mit Natriummethylat auf 230° wird auch hier der Phthalsäurerest abgesprengt unter Rückbildung von Tetramethylpyrrol, ein Verhalten, das ja nach den früheren Resultaten zu erwarten war.

In weiterer Untersuchung der Bindungsmöglichkeiten zwischen Pyrrolen in Blut- und Gallenfarbstoff haben wir auch Indigo auf sein Verhalten gegen Natriummethylat geprüft; denn bis jetzt ist die Bindung $\text{C}=\text{C}$, die ja im Indigo zwischen zwei Pyrrolkernen vorhanden ist,



noch nicht auf ihr Verhalten gegen Natriummethylat untersucht worden. Interessanterweise wird nun Indigo ziemlich glatt aufgesprengt unter Bildung von Dimethylindol und einem neuen Körper. Über diese unerwartete Reaktion und ihren Verlauf bei indigoiden Farbstoffen hoffen wir bald ausführlich berichten zu können.

Besonders hervorzuheben ist die hier zutage tretende starke, übrigens bekannte¹⁾ Reduktionswirkung des Natriummethylats unter Bedingungen, bei denen wir in letzter Zeit im Gegensatz zu diesem Befund Oxydationswirkung gesehen haben. So wurde aus Bilirubinsäure Xanthobilirubinsäure²⁾ erhalten, und aus Porphyrinogen Mesoporphyrin.³⁾ Daß es sich hierbei um eine Oxydationswirkung handelt, geht daraus beweisend hervor, daß das Mesoporphyrin aus Porphyrinogen nicht nur durch Oxydationsmittel, wie z. B. Ferricyankali, sondern auch direkt durch Luftoxydation in alkalischer Lösung erhalten wird. Über diese letzten Befunde wird der eine von uns demnächst mit den Herren Bartholomaeus und Röse ausführlich berichten.

Experimenteller Teil.

Tetramethylpyrrol und Phthalsäureanhydrid.

Durch Einwirkung von Phthalsäureanhydrid auf Tetramethylpyrrol wurde entsprechend der früheren Vorschrift das Phthalid des Tetramethylpyrrols gewonnen. Es erwies sich als vorteilhaft, die Zeitdauer des Erhitzens auf $3\frac{1}{2}$ —4 Stunden herabzusetzen.

Die Ausbeute an Phthalid betrug 4,1 g aus 8 g Tetramethylpyrrol.

Aufspaltung mit Kalilauge.

6,3 g Phthalid werden in 880 ccm siedenden Alkohols am Rückflußkühler gelöst. Dazu läßt man 1125 ccm 5%iger Kalilauge laufen. Nach Zusatz der letzten Portion kocht man noch einmal kurz auf. Die Lösung wird sodann zur Vertreibung des Alkohols auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Entfernung des Alkohols wird filtriert, und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure schwach kongosauer gemacht. Die Trimethyl-pyrryl-phenylketoncarbonsäure fällt in schön krystallisiertem Zustand aus. Ausbeute 6,1 g.

¹⁾ S. z. B. Nölting u. Fourneaux, Ber., Bd. 30, S. 2932 (1897).

²⁾ Ber., Bd. 46, S. 439.

³⁾ Ber., Bd. 46, S. 511.

Verseifung mit Eisessig-Jodwasserstoff.

3 g Säure werden mit 87 ccm Eisessig, 25 ccm Jodwasserstoffsäure und 12,5 ccm Wasser 10 Stunden lang im Sieden erhalten. Das Gemisch wird auf dem Wasserbad mit einigen Körnern Jodphosphonium behandelt, bis das freie Jod verschwunden ist, sodann im Vakuum eingedampft. Das überdestillierte Jodwasserstoffgemisch kann nach Zusatz der entsprechenden Menge Wasser wieder benutzt werden. Der Rückstand im Kolben wird mit Sodalösung aufgenommen und der Dampfdestillation unterworfen. Im Kühler und in der Vorlage sammeln sich reichlich Krystalle an. Dieselben wurden abgesaugt, über Phosphorpentoxyd getrocknet und analysiert. Sie erwiesen sich hiernach als Trimethylpyrrol, und zwar als 3-4-5-Trimethylpyrrol, sowohl nach der Gewinnung, wie nach den gleich zu beschreibenden Eigenschaften.

0,1713 g Substanz gaben 0,4816 g CO_2 und 0,1576 g H_2O .

0,2097 g Substanz gaben 24,5 ccm N bei 16° und 718 mm Druck über 33%iger KOH.

$\text{C}_2\text{H}_{11}\text{N}$.	Berechnet:	77,00 C	10,17 H	12,84 N
	Gefunden:	76,68 »	10,30 »	12,90 »

Das 3-4-5-Trimethylpyrrol krystallisiert in derben Prismen. Schmelzpunkt $37-38^\circ$. Es ist gegen Luft und Licht empfindlich und färbt sich beim Stehen schnell rot, um dann zu verharzen. Es gleicht hierin dem Tetramethylpyrrol, dessen große Empfindlichkeit es jedoch nicht besitzt.

Pikrat des Trimethylpyrrols.

Zur Herstellung des Pikrats wird die bei der Dampfdestillation übergehende Menge in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Fast momentan scheiden sich die Krystalle des Pikrats aus; die Ausbeute betrug 2,5 g Pikrat aus 3 g der Trimethylpyrrol-phenyl-ketoncarbonsäure. Das Pikrat wurde aus der entsprechenden Menge heißen Alkohols umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei $147-148^\circ$.

Die Elementaranalyse bestätigte die Zusammensetzung.

0,1416 g Substanz gaben 0,2409 g CO_2 und 0,0552 g H_2O .

0,1338 g Substanz gaben 20,7 ccm N bei 17° und 705 mm Hg über 33%iger KOH.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}_4$ Berechnet: 46,16 C 4,15 H 16,57 N.

Gefunden: 46,39 C 4,36 H 16,67 N.

Azofarbstoff des Trimethylpyrrols.

Die ätherische Lösung des Trimethylpyrrols wird mit einer salzsauren Lösung von Diazobenzolsulfosäure geschüttelt. Sofort fällt der schön rote Farbstoff aus, der mikroskopisch aus feinen, gelben Nadelchen besteht.

Die alkoholische Lösung des Farbstoffes wird an der Luft sehr schnell grün. Im übrigen zeigt er alle Eigenschaften eines typischen α -Azofarbstoffes. Seine Lösung in $n/10$ -NaOH auf Fließpapier gebracht ergibt mit HCl betupft keinen Farbumschlag, mit diazotiertem Nitroanilin tiefe Blaufärbung.

Dimethylmaleinimid und dessen Oxim.

Das Oxim des Dimethylmaleinimids wurde aus dem Pikrat hergestellt. Das letztere wurde mit Äther aufgeschwemmt und mit 50%iger H_2SO_4 im Schütteltrichter geschüttelt. Nunmehr befindet sich das Pyrrol in der Säure, während die Pikrinsäure zum größten Teil sich im Äther befindet. Durch zweimaliges Ausschütteln wird der Rest der Pikrinsäure der Schwefelsäure entzogen und die im Vakuum vom gelösten Äther befreite schwefelsaure Lösung des Pyrrols auf die Hälfte mit Wasser verdünnt. Diese 25%ige Lösung wird nun in der üblichen Weise mit konzentrierter Natriumnitrillösung oxydiert. Nach kurzem Stehen im Eis krystallisiert das Oxim in tonnenartigen Krystallgebilden aus.

Das Oxim zeigt keinen Schmelzpunkt. Es färbt sich bei 200° braun, sintert bei 260° zusammen, ohne richtig zum Schmelzen zu kommen.

0,1090 g Substanz gaben 20,1 ccm N bei 19° und 719 mm Hg über 33%iger KOH.

$C_6H_8N_2O_2$. Berechnet: 20,04% N.

Gefunden: 20,11% N.

Das Dimethylmaleinimid erhält man sowohl aus dem Oxim, wie aus dem Pikrat. Das Oxim wurde mit 10%iger H_2SO_4 etwa 1½ Stunden lang bei 110° im Schwefelsäurebad gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert. Bei Verdunsten des Äthers schied sich das Imid aus. Es wurde aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert und schied sich dabei in derben Prismen ab. Schmelzpunkt 119—120°. Mit der Mutterlauge fiel schon in der Kälte die Trommersche Probe stark positiv aus infolge der Abspaltung von Hydroxylamin.

Zur Herstellung des Imids aus dem Pikrat wurde dies wie oben mit 50%iger H_2SO_4 aufgespalten. Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum wurde die Lösung durch Zusatz einer gleichen Menge Wasser zu einer 25%igen gemacht. Sodann wurde oxydiert mit Bleisuperoxyd, welches im Verlauf einer halben Stunde, unter ständigem Umrühren mit dem Rührwerk, eingetragen wurde. Das Rühren wird solange fortgesetzt, bis nach Absitzen des Bleisuperoxyds die darüberstehende Flüssigkeit nicht mehr nachdunkelt, dann wird das Bleisuperoxyd abgesaugt und das Filtrat ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung scheidet sich das Imid aus.

0,1491 g Substanz gaben 14,9 ccm N bei 16° und 729 mm Hg über 33%iger KOH.

$C_6H_7O_2$ N. Berechnet: 11,20% N.

Gefunden: 11,20% N.

Herstellung des isomeren Phyllopyrrols.

Das isomere Phyllopyrrol wurde erhalten durch Einwirkung von Natriumäthylat auf 2-3-4-Trimethylpyrrol. Das Äthylat wurde hergestellt durch Auflösen von 1 g Natrium in 10 ccm Äthylalkohol auf dem siedenden Wasserbad; der überschüssige Alkohol wurde im Vakuum eingedampft. Der gleiche Kunstgriff wurde auch bei der Herstellung des Tetramethylpyrrols angewandt und ist für die Alkylierung der Pyrrole allgemein zu empfehlen, da die Röhren so den Druck besser

aushalten, unbeschadet der Ausbeute. Das so erhaltene Äthylat wurde mit Trimethylpyrrol in einem Einschmelzrohr 6 Stunden auf 230° erhitzt. Die Mengenverhältnisse dabei waren: 1,5 g Natrium, 15 ccm absol. Alkohol und 1 g Pyrrol.

Der Inhalt des Rohres wurde mit heißem Wasser in einen Kolben gespült und mit Wasserdampf übergetrieben, wobei ein Öl überging. Das Destillat wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt, sodann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit möglichst wenig Alkohol aufgenommen und abgesaugt. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man das Pikrat rein. Der Schmelzpunkt liegt bei 102—104°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat des Phyllopyrrols ergab eine starke Depression.

Die Elementaranalyse bestätigte die Zusammensetzung:

0,2752 g Substanz gaben 0,4983 g CO₂ und 0,1288 g H₂O.

0,1170 g Substanz gaben 16,4 ccm N bei 15,5° und 721 mm Hg über 33%iger KOH.

C₁₅H₂₁N₄O₇. Berechnet: 49,16 C 4,95 H 15,30 N.

Gefunden: 49,38 C 5,24 H 15,56 N.

Einwirkung von Natriummethylat auf Indigotin.

1,5 g Indigotin werden mit Natriummethylat, das entsprechend der früheren Vorschrift aus 20 ccm Methylalkohol und 2 g Natrium hergestellt wurde, in einer Einschmelzröhre 6 Stunden auf 230° erhitzt. Der Röhreninhalt wird mit heißem Wasser in einen Kolben gespült und der Dampfdestillation unterworfen. Im Kühler und in der Vorlage sammeln sich reichlich Krystalle an. Diese werden abgesaugt und aus heißem Alkohol und Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 1,5 g aus 6 g Indigotin. Die Krystalle erwiesen sich als Dimethylindol, wie aus folgendem hervorgeht. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 106°. E. Fischer, A 236. 128 gibt für Dimethylindol, welches auf ganz andere Weise erhalten wurde, den Schmelzpunkt 106° an. Das Pikrat, das nach Lösen des Dimethylindols in Äther durch Versetzen mit ätherischer Pikrinsäurelösung erhalten wurde, hatte einen Schmelzpunkt von

155—156°, während E. Fischer, A. 236. 128 dafür 157° angibt. Der Mischschmelzpunkt mit Dimethylindol-Pikrat (das Dimethylindol war durch Erhitzen von Methylalkohol mit Natriummethylat erhalten) ergab keine Depression. Die Zusammensetzung wurde ferner durch die Stickstoffbestimmung bestätigt.

0,1651 g Substanz gaben 14,8 ccm N bei 18° und 714 mm Hg über 33%iger KOH.

$C_{10}H_{10}N$. Berechnet: 9,66% N.

Gefunden: 9,74% N.

Durch Ausäthern des mit Essigsäure angesäuerten Rückstandes im Kolben wurde ein zweiter Körper, der schön krystallisiert, erhalten. Er ist durch ein gut krystallisierendes Pikrat ausgezeichnet, dessen Schmelzpunkt bei 176—177° liegt. Die näheren Angaben erfolgen in einer späteren Mitteilung.

Berichtigung.

Band 84 Seite 261 Zeile 3 von oben lies Methylket
statt Methylalkohol.