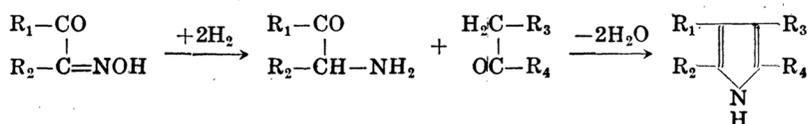


Ein neues Verfahren zur Synthese von Pyrrol-Derivaten.

Von Bun-ichi TOI und Shiro AKABORI.

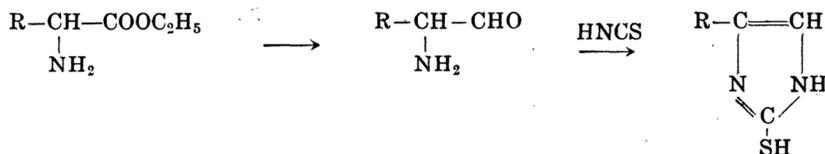
(Eingegangen am 28. Mai 1937.)

Für die Synthese der Pyrrol-derivate wendet man fast ausschliesslich die Knorrsche Methode⁽¹⁾ an, die auf der Kondensation von Aminoketonen mit Ketonen beruht. Bei der praktischen Ausführung der Synthese geht man aber zumeist von einem äquimolekularen Gemenge von Isonitrosoketonen und Ketonen aus. Wenn man das Gemenge in essigsaurer Lösung mittels Zinkstaub reduziert, so verläuft die Reaktion nach dem folgenden, allgemein gültigen Schema:



Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass man an Stelle von Aminoketonen Aminoaldehyd anwenden kann, wenn diese Verbindungen auch im allgemeinen schwer zugänglich sind.

Einer der Verfasser (S. Akabori)⁽²⁾ hat vor einigen Jahren ein allgemeines Verfahren für die Imidazolsynthese aus α -Aminosäuren eingeführt, indem er α -Aminosäureester mit Natriumamalgam zu α -Aminoaldehyd reduzierte und diesen mit Rhodanwasserstoffsäure zu Thiolimidazol kondensierte:

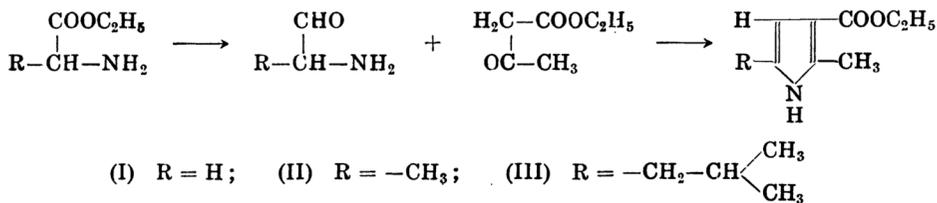


Wir konnten nun bei der Kondensation von Aminoaldehyden, die wir durch Reduktion von Aminosäureestern erhalten hatten, mit Acetessigester einige Pyrrol-derivate erhalten.

Die Reaktion geht im allgemeinen nach dem folgenden Schema vor sich:

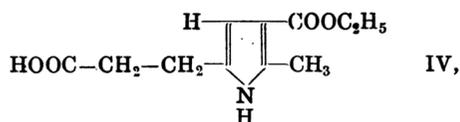
(1) L. Knorr, *Ann.*, **236** (1886), 326.

(2) S. Akabori, *Ber.*, **66** (1933), 152; S. Akabori und S. Numano, *Ber.*, **66** (1933), 159.



So gewinnt man aus Glykokoll 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol (I), aus Alanin 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (II), aus Leucin 2-Methyl-3-carbäthoxy-5-isobutyl-pyrrol (III).

Interessanterweise erhält man aus Glutaminsäure 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäure (IV),



die ein Carbäthoxyderivat eines Isomers der Opsopyrrolcarbonsäure ist.

III und IV sind zwei bisher noch nicht in der Literatur beschriebene Pyrrol-derivate.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol (I). 14 g. Glykokollester-chlorhydrat wurden in 150 c.c. Alkohol und 100 c.c. Wasser gelöst, mittels Kältemischung auf -10° abgekühlt und dann unter stetigem Rühren 400 g. 2.3%iges Natriumamalgam in kleinen Portionen eingeworfen. Während der Reduktion wurden, um die Lösung stets sauer zu halten, 80 c.c. 5 N Salzsäure zugetropft.

Die Reaktionsflüssigkeit wurde vom Quecksilber getrennt, filtriert, unter vermindertem Druck unterhalb 50° auf ca. 100 c.c. eingeengt und von ausgeschiedenem Kochsalz durch Filtrieren abgetrennt. Die so erhaltene Aminoaldehyd-lösung wurde mit 13 g. Acetessigester versetzt und 5 N Natriumhydroxyd zugefügt, bis die Lösung alkalisch reagierte.

Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen und nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat der Äther bis auf 15 c.c. abdestilliert. Beim Stehen der konzentrierten ätherischen Lösung im Eisschrank schieden sich Kristalle aus, die nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei $78-78.5^\circ$ schmolzen. Ausbeute 1.5 g. Sie sind leicht löslich in Alkohol und Äther, schwerlöslich in kaltem Wasser. Die Analysenwerte stimmten mit den für 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol berechneten überein (Gefunden: C, 62.80, 62.76; H, 7.43, 7.20; N, 9.27. Ber. für C₈H₁₁O₂N: C, 62.71; H, 7.24; N, 9.15%). Nach E. Benary⁽³⁾ schmilzt 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol bei $78-79^\circ$.

2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (II). 15.5 g. *dl*-Alaninäthylester-chlorhydrat wurden in gleicher Weise wie Glykokolläthylester-chlorhydrat mit 400 g. 2.3%igem

(3) Ber., 44 (1911), 495.

Natriumamalgam reduziert und mit 13 g. Acetessigester versetzt, wobei 3 g. kristallinisches Kondensationsprodukt erhalten werden konnten. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 70%igem Alkohol schmolz es bei 117–117.5°. Der Schmelzpunkt steht mit dem in der Literatur gegebenen⁽⁴⁾ im guter Übereinstimmung (Gefunden: C, 64.39, 64.23; H, 7.71, 7.45; N, 8.48. Ber. für $C_9H_{13}O_2N$: C, 64.63; H, 7.84; N, 8.38%).

2-Methyl-3-carbäthoxy-5-isobutyl-pyrrol (III). 20 g. *dl*-Leucinäthylester-chlorhydrat wurden in gleicher Weise wie Alaninäthylester-chlorhydrat mit 400 g. 2.3%igem Natriumamalgam reduziert und mit 13 g. Acetessigester versetzt, wobei sich 2 g. kristallinisches Kondensationsprodukt erhalten liessen.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 70%igem Alkohol schmolz es bei 66.5–67.5° (Gefunden: C, 68.83, 69.07; H, 9.31, 9.04; N, 6.83. Ber. für $C_{12}H_{19}O_2N$: C, 68.85; H, 9.16; N, 6.70%).

2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäure (IV). 15 g. Glutaminsäure wurden unter vermindertem Druck 3 Stunden bei 160–180° gehalten und so in Pyrrolidon-carbonsäure übergeführt. Dann gab man 200 c.c. absoluten Alkohol hinzu, sättigte bei Zimmertemperatur mit trockenem Chlorwasserstoff und kochte 4 Stunden auf dem Wasserbade. Nachdem man den Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert hat, wurde das zurückgebliebene sirupöse Glutaminsäurediäthylester-hydrochlorid wieder in absolutem Alkohol aufgelöst.

150 c.c. der alkoholischen Lösung, die 15 g. Glutaminsäure entsprechen, wurden mit 100 c.c. Wasser verdünnt und mittels Kältemischung unterhalb -10° abgekühlt; dann wurf man unter heftigem Rühren 400 g. 2.3%iges Natriumamalgam innerhalb ungefähr 1 Stunde in kleinen Portionen ein; gleichzeitig fügte man 5 N Salzsäure tropfenweise hinzu, um die Lösung sauer zu halten. Man fuhr mit dem Rühren noch $\frac{1}{2}$ Stunde fort und filtrierte dann die vom Quecksilber abgetrennte Lösung.

Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck unterhalb 50° auf ca. 100 c.c. eingeeengt und von dem ausgeschiedenen Kochsalz durch Filtrieren getrennt. Die so erhaltene Aminoaldehyd-lösung wurde mit 13 g. Acetessigester versetzt, 5 N Natriumhydroxyd hinzugefügt, bis die Lösung alkalisch reagierte, und dann mittels Salzsäure auf etwa $pH = 3$ eingestellt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther ausgezogen und nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat der Äther bis auf 15 c.c. abdestilliert. Beim Stehen der konzentrierten ätherischen Lösung im Eisschrank schieden sich die Kristalle aus, die nach wiederholtem Umkrystallisieren aus 70%igem Alkohol bei 176–177° schmolzen; Ausbeute 2.5 g. Sie sind leicht löslich in Alkohol und Äther, schwer löslich in Wasser. Die Analysenwerte stimmten mit den für 2-Methyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäure berechneten überein (Gefunden: C, 58.64, 58.60; H, 6.12, 6.41; N, 5.97. Ber. für $C_{11}H_{15}O_4N$: C, 58.63; H, 6.72; N, 6.22%).

*Chemisches Institut der Kaiserlichen
Universität zu Osaka.*

(4) A. Hantzsch, *Ber.*, **23** (1890), 1474; H. Fischer und Heyse, *Ann.*, **439** (1924), 254.