

Über Azofarbstoffe substituierter Pyrrole.

Von

Hans Fischer und E. Bartholomäus.

(Aus der II. med. Klinik zu München.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. Dezember 1911.)

O. Fischer und Hepp¹⁾ stellten zuerst fest, daß sich Pyrrol in saurer Lösung mit Diazobenzolchlorid zu Azofarbstoffen und in alkalischer Lösung zu Disazofarbstoffen vereinigt. Sie machten es ferner sehr wahrscheinlich, daß beim Pyrrol die α -Stellung die für die Kuppelung bevorzugte ist, weil Pyrrol- α -Carbonsäure, bei der die β -Stellung frei ist, unter Kohlensäureabspaltung mit Diazobenzolchlorid zu dem gleichen Farbstoff kuppelt wie Pyrrol selbst.

Wir haben nun die Azofarbstoffbildung bei substituierten Pyrrolen studiert speziell wegen der Bedeutung, die diese Farbstoffe für die Erkennung und Charakterisierung von Blut- und Gallenfarbstoffderivaten haben können.

Marchlewski²⁾ hat mit Hilfe des Diazobenzolchlorids zuerst einen Farbstoff des Hämopyrrols erhalten, dessen Analysen aber keine klare Auskunft darüber geben, ob ein Mono- oder Disazofarbstoff vorliegt. Die unsicheren Analysenresultate sind vermutlich mit dadurch bedingt, daß die erhaltenen Farbstoffe salzsaure Salze gaben, die beim Trocknen wahrscheinlich einen Teil ihrer Salzsäure verlieren.

Wir haben daher das Diazobenzolchlorid ersetzt durch Diazobenzolsulfosäure in der Erwartung, daß wir hier die freien Azofarbstoffsulfosäuren erhielten, was in der Tat der Fall ist.

Zunächst haben wir eine Reihe bekannter synthetischer Pyrrolderivate mit Diazobenzolsulfosäure gekuppelt und stets

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 19, S. 2251 (1886).

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 45, S. 176; Bd. 61, S. 276, u. a. O.

freie Monoazofarbstoffe erhalten, die sich beim Trocknen bei 100° in keiner Weise änderten. In der Reaktionsfähigkeit der α - oder β -Stellung konnten wir dabei keinen Unterschied beobachten: die Kuppelung trat immer gleich leicht ein.

Auch wenn 2 freie CH-Gruppen im Pyrrolderivat vorhanden waren, trat es nur mit einem Mol. der Diazoverbindung in Reaktion. Bemerkenswerterweise gaben die erhaltenen Farbstoffe die Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd nicht mehr, auch nicht beim Kochen.

Die bis jetzt von uns untersuchten tetrasubstituierten Pyrrole reagierten nicht mit Diazobenzolsulfosäure, ebenso verhielten sich auch 1-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrol-3-Carbonsäure und ihr Ester negativ, trotz freier CH-Gruppe.

Demnach besteht auch hier die von Ciamician betonte Analogie zwischen Phenol und Pyrrol, denn der Ester des Phenols, das Anisol, kuppelt auch nicht mehr mit Diazoverbindungen.

Nachdem wir nun an einer Reihe von synthetischen Körpern Erfahrungen gesammelt hatten, untersuchten wir das Hämopyrrol auf seine Reaktionsfähigkeit. Dieses stellten wir zunächst nach dem Nenckischen Verfahren dar, machten aber beim Kuppeln mit Diazobenzolsulfosäure sehr schlechte Erfahrungen, obwohl es durch fraktionierte Destillation gereinigt war.

Anders war es, als wir das Hämopyrrol aus dem kristallisierten Pikrat in Freiheit setzten. Sofort entstand beim Kuppeln ein schöner, in gelben Nadeln kristallisierender Farbstoff. Auch Willstätter¹⁾ gibt an, daß Diazobenzolsulfosäure mit den Hämopyrrolen in saurer Lösung schöne Fällungen gibt, ohne die Körper näher zu beschreiben.

Nach der Elementaranalyse des erhaltenen Farbstoffes hat dieser die gleiche Zusammensetzung wie der von uns²⁾ schon früher beschriebene Farbstoff aus dem durch Reduktion des 2,4-Dimethyl-3-Acetylpyrrol-Ketazins erhaltenen Öles.

¹⁾ Willstätter und Asahina, Ann. d. Chem., Bd. 385, S. 188.

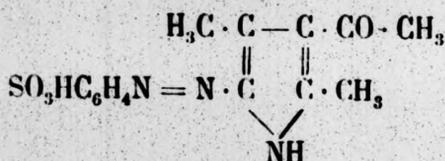
²⁾ Hans Fischer und E. Bartholomäus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 44, S. 3313 (1911).

Er ist jedoch total verschieden von dem Hämopyrrolfarbstoff.¹⁾ Dieser ist gelb-orange, während der andere rot ist. Krystallisiert man eine Mischung beider Produkte zusammen um, so beobachtet man zweierlei Krystallisationen nebeneinander. Während eine sodaalkalische, stark verdünnte Lösung aus 2,4-Dimethyl-3-Äthylpyrrol mit Säuren nach Rot umschlägt, ist der Hämopyrrolfarbstoff, unter gleichen Bedingungen untersucht, gegen Säuren kaum empfindlich.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich ersterer mit rotstichig-gelber Farbe, während der Hämopyrrolfarbstoff sich mit grün-gelber Farbe löst. Den Reaktionen nach gleicht der Hämopyrrolfarbstoff am meisten dem Farbstoff aus Dimethylpyrrol (2,4-).

Experimenteller Teil.

Verbindung $C_{14}H_{15}N_3O_4S$.



1,4 g 2,4-Dimethyl-3-Acetylpyrrol werden in 10 ccm Alkohol gelöst. Hierzu setzt man eine Lösung von 2 g Diazobenzolsulfosäure in 200 ccm Wasser, schüttelt durch und versetzt dann

¹⁾ Inzwischen haben wir nach dem von Knorr-Willstätter angegebenen Verfahren das bereits von Knorr beschriebene Öl erhalten. Der Farbstoff aus diesem Öl, sowie die sonstigen Eigenschaften des Körpers sind grundverschieden von dem von uns erhaltenen Reaktionsprodukt.

Dagegen zeigt der schön krystallisierende Azofarbstoff aus «Phonopyrrol» die größte Ähnlichkeit mit unserem Farbstoff.

Der Mechanismus der Einwirkung von Natriumäthylat auf Ketazine und Pyrrole bei ca. 220° ist kein einfacher. Denn wir erhielten neben unserem Öl (wahrscheinlich 2,4-Dimethyl-5-Äthylpyrrol) charakterisiert durch den Azofarbstoff, in guter Ausbeute ein Dimethyl-Diäthylpyrrol (Aldehydreaktion negativ; analysiertes Pikrat F. P. 94—95°).

Bei der Reduktion des Einwirkungsproduktes von Hydrazinhydrat auf 2,4,5-Trimethyl-3-Acetylpyrrol (F. P. 209°) erhielten wir das von Willstätter und Asahina analytisch gewonnene Phyllopyrrol.

Die ausführliche Mitteilung folgt demnächst.

sofort mit 10 ccm $n/1$ -Salzsäure. Schüttelt man jetzt nochmals gut durch, so krystallisiert der Farbstoff in bläulichroten Nadeln aus. Die Ausbeute betrug 3,1 g.

Der Farbstoff ist halogenfrei. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist er schwerlöslich. Zur Reinigung wurde in $n/10$ -Natronlauge gelöst und nach dem Filtrieren mit $n/10$ -Salzsäure angesäuert, worauf der Farbstoff sich in langen, rotglänzenden Nadeln abschied.

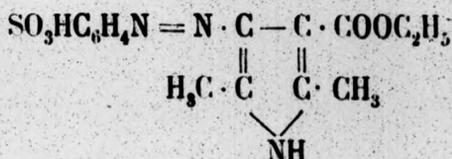
Zur Schwefelbestimmung wurde die Substanz über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknet.

0,1345 g Substanz: 0,0978 g BaSO_4 .

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Berechnet: 9,98 S

Gefunden: 9,99 S.

Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$.



1,8 g Diazobenzolsulfosäure werden in 200 ccm Wasser gelöst. Hierzu setzt man 10 ccm $n/1$ -Salzsäure und dann eine Lösung von 1,6 g 2,5-Dimethylpyrrol-3-Carbonsäureester in 20 ccm Alkohol, schüttelt gut durch und saugt nach ca. 10 Minuten ab. Man wäscht mit Wasser, Alkohol und Äther nach. Ausbeute 1,5 g.

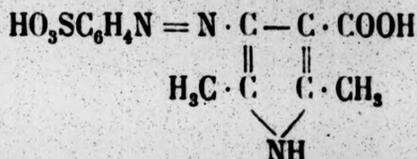
Der Farbstoff ist halogenfrei. In $n/10$ -Natronlauge löst er sich mit dunkelroter Farbe. Auf Zusatz von $n/10$ -Salzsäure krystallisiert er aus dieser Lösung in grünoliven Nadelchen aus, die sich unter dem Mikroskop als in die Länge gezogene Rhomben erweisen.

0,1376 g Substanz: 0,0898 g BaSO_4 . — 0,2348 g Substanz: 25,5 ccm N (20° , 725 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$. Berechnet: 9,13 S, 11,97 N

Gefunden: 8,97 S, 11,89 N.

Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$.



Monoazofarbstoff $C_{12}H_{13}O_3N_3S$.

Berechnet: 51,58 C, 4,69 H, 11,49 S.

Disazofarbstoff $C_{18}H_{17}O_6N_5S_2$.

Berechnet: 46,62 C, 3,70 H, 13,84 S

Gefunden: 51,22 C, 5,09 H, 11,47 S.

Azofarbstoff aus Hämopyrrol.

Das Hämopyrrol gewannen wir nach der Nenckischen Vorschrift, entsprechend den von uns¹⁾ angegebenen Änderungen. Nachdem wir jedoch beim Kuppeln des durch fraktionierte Destillation erhaltenen Öles mit Diazobenzolsulfosäure nur sehr unreine Produkte erhalten haben, reinigten wir das Hämopyrrol über sein Pikrat.

Bei dieser Gelegenheit machten wir die Beobachtung, daß der von uns¹⁾ angegebene Schmelzpunkt des Pikrats von 120 bis 122° nicht der höchste ist. Wir finden jetzt nach fraktionierter Fällung des Hämopyrrols als Pikrat den Schmelzpunkt zu 124° (korr. 125°), während Willstätter²⁾ ihn zu 119° angibt. Da jedoch der Schmelzpunkt von der Art des Erhitzens abhängt, so möchten wir anführen, daß die Schmelzpunktsbestimmung in einem 200 ccm fassenden Kjeldahl-Kolben, zu $\frac{2}{3}$ mit Schwefelsäure gefüllt, ausgeführt wurde. Durch gleichmäßiges Erhitzen wurde innerhalb sieben Minuten die Temperatur von 125° erreicht.

Zur Darstellung des Azofarbstoffes haben wir das Hämopyrrol aus dem Pikrat vom Schmelzpunkt 120—122° verwandt. Man verfährt dann folgendermaßen:

Man schüttelt die bei der Zersetzung des Pikrats erhaltene ätherische Lösung von Hämopyrrol mit einer Lösung eines Überschusses von Diazobenzolsulfosäure in der 100fachen Menge Wasser unter Zusatz von $\frac{n}{1}$ -Salzsäure. Sofort tritt die Abscheidung des Farbstoffes in orangegelben Nadelchen ein. Aus 3,1 g Pikrat wurden 1,2 g Farbstoff erhalten.

¹⁾ Hans Fischer und E. Bartholomäus, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 44, S. 3313 (1911).

²⁾ R. Willstätter und Y. Asahina, Annalen d. Chemie, Bd. 385, S. 199 (1911).

Bei der Umkrystallisation war ein Überschuß an Salzsäure notwendig. Der Farbstoff ist halogenfrei.

Zur Elementaranalyse wurde die Substanz bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,1385 g Substanz: 0,2764 g CO₂, 0,0739 H₂O. — 0,1430 g Substanz: 18,1 ccm N (20°, 720 mm). — 0,1783 g Substanz: 0,1342 g BaSO₄.

C₁₄H₁₇O₃N₃S. Berechnet: 54,68 C, 5,58 H, 13,68 N, 10,44 S
Gefunden: 54,43 C, 5,97 H, 13,75 N, 10,34 S.

Anmerkung bei der Korrektur:

In einer während der Drucklegung dieser Mitteilung erschienenen Arbeit: «Zur Hämopyrrolfrage», Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 44, S. 3707, schreiben Willstätter und Asahina:

«Von der Richtigkeit der Resultate von Knorr und Heß in den wesentlichen Punkten sind wir überzeugt. Darin befinden wir uns in einem Gegensatz (im Original nicht gesperrt gedruckt) zu Hans Fischer und Bartholomäus, welche die Untersuchung von Knorr und Heß wiederholt und in entscheidenden Punkten abweichende Beobachtungen gemacht haben. Sie erhielten nämlich nicht das bei 131° schmelzende charakteristische Pikrat der synthetischen Base, sondern statt dessen eine leicht zersetzliche Abscheidung vom Schmelzpunkt 82—83°. Trotz dieser Differenz (im Original nicht gesperrt gedruckt) halten auch F. und B. die synthetische Base für verschieden vom Hämopyrrol, weil sie im Gegensatz zu ihrem Hämopyrrolpräparat mit Diazobenzolsulfosäure einen gut krystallisierenden Azofarbstoff liefert. Indessen liefern die getrennten Komponenten Häm- und Isohämopyrrol, wie wir sie in unserer Annalenarbeit schon erwähnt haben, mit Diazobenzolsulfosäure auch schöne Fällungen: diese sind in der Tat gut krystallisiert.»

Aus den Worten: Darin befinden wir uns in einem Gegensatz usw. könnte der Unbefangene schließen, daß wir die Richtigkeit der Resultate von Knorr und Heß bezweifelt hätten. Dies trifft nicht zu, wir haben lediglich festgestellt, daß wir

unter den von Knorr und Heß publizierten Bedingungen das Hydrazon des 2,4-Dimethyl-3-Acetylpyrrols nicht haben erhalten können, sondern das Ketazin. Willstätter und Asahina sind dann zu dem gleichen Resultat gelangt wie wir. Weiterhin haben wir nicht trotz der Differenz im Schmelzpunkt der fraglichen Pikrate die von uns erhaltene Base für verschieden vom Hämopyrrol gehalten, sondern wegen dieser Differenz: denn unsere Base hat kein wohl charakterisiertes Pikrat gegeben wie das Hämopyrrol, dessen Pikrat, wie wir damals fanden, bei 120—122° schmolz, während in der Literatur 108,5 (Nencki, Piloty) angegeben war. Die Annalenarbeit Willstätters und Asahinas erschien erst nach unserer Mitteilung; eingegangen bei der Redaktion war sie vor letzterer.

Die Differenzen in bezug auf das Verhalten des Hämopyrrols gegen Diazobenzolsulfosäure sind durch die vorliegende Mitteilung erledigt.

Daß wir die Knorrsche Base nicht erhalten haben, liegt am verschiedenen Ausgangsmaterial. Wir zogen es vor, die Reduktion mit Natriumäthylat an einem krystallisierten Körper vorzunehmen, und waren gezwungen, von der Knorrschen Vorschrift abzuweichen (siehe unsere Mitteilung). Direkt mit dem bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat auf das Dimethylacetylpyrrol entstandenen Öl zu arbeiten, hatten wir nicht gewagt.
