

Experimentelle Studien über die Konstitution des Blut- und Gallenfarbstoffs.

II. Mitteilung.

Von

Hans Fischer und E. Bartholomäus.

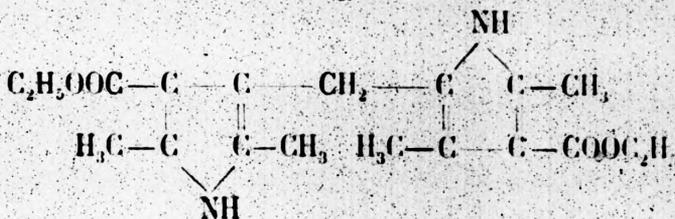
(Aus der II. medizinischen Klinik zu München.)

(Der Redaktion zugegangen am 6. August 1913.)

In der ersten Mitteilung über den gleichen Gegenstand wurden die Gründe angeführt, die für eine Verknüpfung von Pyrrolkernen durch Kohlenstoffatome in α -Stellung im Blut- und Gallenfarbstoff sprechen. Die weiteren auf analytischem Wege gewonnenen Resultate sprechen nun durchaus in bestätigendem Sinne, und es wurden daher die oben begonnenen synthetischen Versuche weiter fortgesetzt.

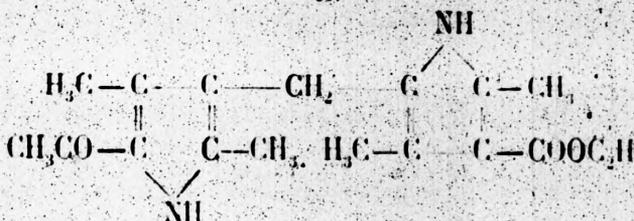
Zunächst wurde mittels Formaldehyd aus äquimolekularen Mengen von 2-5-Dimethylpyrrol-3-Carbonsäureester und 2-4-Dimethylpyrrol-3-Carbonsäureester, 2.5.2'.4'-Tetramethyl-3'-4-Dicarbäthoxy-dipyrrylmethan erhalten.

I.

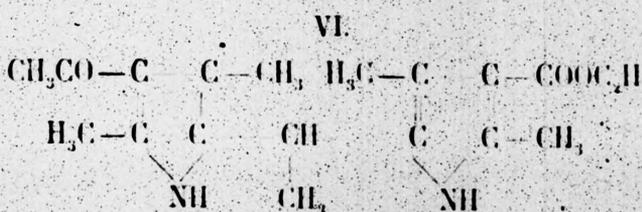
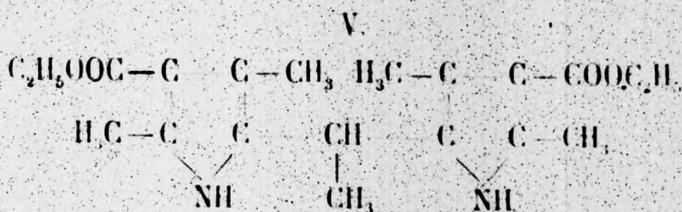


In analoger Weise wurde durch Kondensation der entsprechenden Pyrrole das schön krystallisierende 2.4.2'.4'-Tetramethyl-5-acetyl-3'-carbäthoxy-dipyrrylmethan

II.

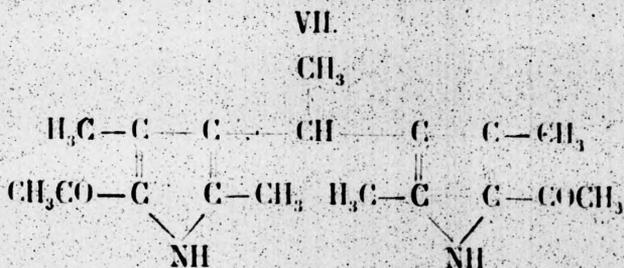


gewonnen.



dargestellt.

Hervorzuheben ist, daß bei der Reduktion der beiden zuerst angeführten Pyrrole mit Eisessigjodwasserstoff 2.4-Dimethyl-5-äthylpyrrol durch fraktionierte Kuppelung in Form seines schön krystallisierenden β -Azofarbstoffes nachgewiesen werden konnte, während bei der Reduktion des in der ersten Mitteilung beschriebenen Pyrrols

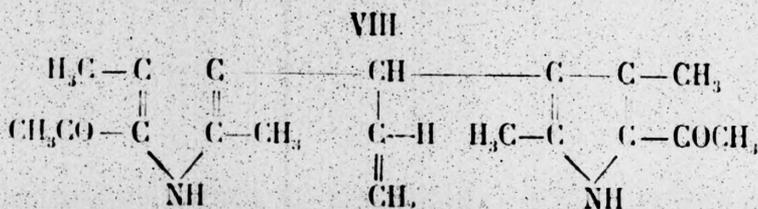


kein Kryptopyrrol erhalten werden konnte. Es scheint demnach der Reaktionsmechanismus der reduktiven Spaltung bimolekularer durch eine CH_2 -Gruppe verknüpfter Pyrrole, bei denen ein H-Atom der genannten Gruppe substituiert ist, ein verschiedener zu sein, je nachdem die Bindung in α - oder β -Stellung sich befindet.

Die eben erwähnte Methode der fraktionierten Kuppelung der Pyrrole haben wir zur Trennung von 2.4-Dimethylpyrrol und 2.4-Dimethyl-5-äthylpyrrol ausgearbeitet. Das Prinzip besteht darin, daß die Kuppelung mit Diazoverbindungen bei Pyrrolen in α -Stellung leichter erfolgt wie in β -Stellung, und demgemäß gelingt es, durch allmählichen Zusatz von Diazobenzolsulfosäure zuerst das 2.4-Dimethylpyrrol (mit freier α -Stellung) vollständig zur Abscheidung zu bringen. Aus dem Filtrat gewinnt man dann

durch weiteren Zusatz von Diazobenzolsulfosäure das (β -freie) 2.4-Dimethyl-5-äthylpyrrol in Form des Azofarbstoffes.

Mit Hilfe von Akrolein gelang es, Bis-(2.4-Dimethyl-5-acetylpyrrol)-vinyl-methan

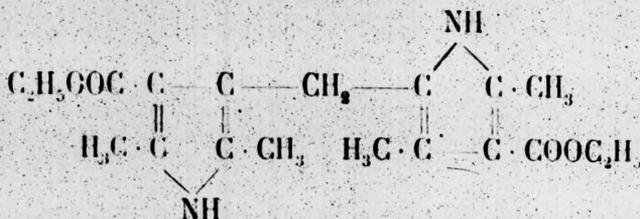


zu synthetisieren, das wir auf sein Verhalten gegen Natrium-amalgam und seine sonstige Reaktionsfähigkeit prüfen wollen, speziell wegen der zuerst von Küster vertretenen Ansicht vom Vorhandensein von Vinylgruppen im Hämin.

Anhangsweise sei noch kurz erwähnt das 2.4-Dimethyl-3-acetyl-5-brompyrrol, mit dessen Hilfe wir weitere Synthesen auszuführen hofften. Leider entsprach jedoch das erhaltene Pyrrol den Erwartungen nicht, weil das Brom sich als äußerst stabil erwies. Mit Natriummethylat gelang es zwar, das Brom zu eliminieren, aber es konnten die Bedingungen für die Entstehung der Methoxyverbindung nicht getroffen werden, vielmehr entstand Tetramethylpyrrol.

Experimenteller Teil.

2.5.2'.4'-Tetramethyl-3'.4-dicarbäthoxy-dipyrrol-methan.



Ein Gemisch von 2,1 g 2.5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäureester und 2,1 g 2.4-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäureester wurde in 25 ccm Alkohol gelöst. Zu der Lösung setzt man 2,5 ccm Formaldehyd von 40% und 0,5 ccm konzentrierte Salzsäure und kocht kurz auf. Nach Beendigung der Reaktion und Erkalten gießt man in Wasser und macht

miteinander kondensiert. Beim Erkalten krystallisiert das Kondensationsprodukt direkt aus, es wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther ausgewaschen. Ausbeute: 2,85 g.

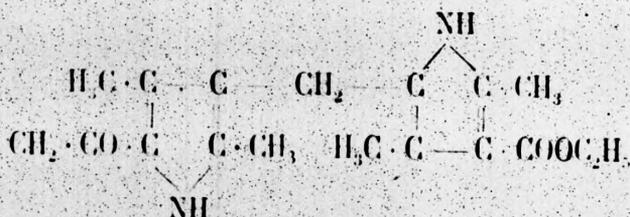
Zur Stickstoffbestimmung wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so ein weißes Krystallpulver, das unter dem Mikroskop aus kleinen Knollen besteht. Schmelzpunkt 231—232° bei vorherigem Sintern.

0,2801 g Substanz gaben 20,6 ccm Stickstoff bei 15° und 714 mm.

$C_{13}H_{26}O_4N_2$. Ber.: 8,09% N. Gef.: 8,10% N.

In Chloroform, Essigäther, Alkohol und Aceton ist die Substanz schwer löslich, in Eisessig leichter: aus den drei letzten Lösungen wird sie auf Zusatz von Wasser wieder abgeschieden. Die Aldehydreaktion ist kalt negativ, beim Kochen positiv. Die Eisessiglösung nimmt beim Kochen eine rötliche Farbe an.

2.4.2'.4'-Tetramethyl-5-acetyl-3'-carbäthoxydipyrryl-methan.



In der oben angegebenen Weise kondensiert man 2,1 g 2.4-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäureester, 1,7 g 2.4-Dimethyl-5-acetyl-pyrrol in 20 ccm Alkohol mit 1 ccm Formaldehyd (40%) unter Zusatz von 1 ccm konzentrierter Salzsäure. Beim Animpfen und Reiben krystallisiert das Kondensationsprodukt in schwach gelblichen Kryställchen aus. Ausbeute: 3,2 g.

Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man farblose, fächerförmig vereinigte Nadelchen vom Schmelzpunkt 188—189° (sintert vorher zusammen).

0,2319 g Substanz gaben 18,7 ccm Stickstoff bei 20° und 717 mm.

$C_{13}H_{24}O_3N_2$. Ber.: 8,86% N. Gef.: 8,73% N.

In Chloroform und Essigäther ist die Substanz verhältnismäßig leicht löslich und krystallisiert bei Zugabe von Petrol-

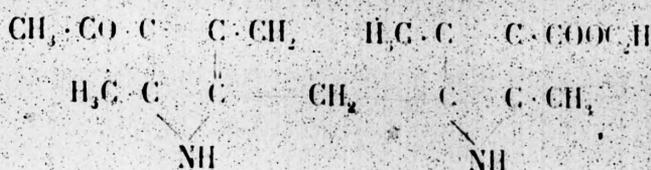
äther wieder aus. Schönere Krystallisationen erhält man aus Lösungen in Aceton, Alkohol und Eisessig auf Zusatz von Wasser. Die Eisessiglösung nimmt beim Kochen eine intensiv gelbe Farbe an. Die Aldehydreaktion ist kalt schwach und wird beim Kochen stark; das Spektrum ist das gewöhnliche.

Reduktion. 4 g 2.4.2'.4'-Tetramethyl-5-acetyl-3'-carbäthoxy-dipyrryl-methan wurden mit 80 cem Eisessig und 40 cem Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,96) zwei Stunden lang im siedenden Wasserbade erhitzt. Alsdann wurde die Flüssigkeit mittels Jodphosphonium entfärbt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben. Das hierbei zurückbleibende Harz erstarrt beim Erkalten zu einer braunen, glasigen Masse und wog 1 g.

Das Destillat wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung mit fester Pikrinsäure bis zur Sättigung versetzt. Nachdem die Lösung eine Stunde in Eis gestanden hatte, wurde abgesaugt, das Filtrat auf die Hälfte eingedunstet und das Abgeschiedene wieder von der Mutterlauge getrennt. Letztere wurde nun mittels Alkali von der Pikrinsäure befreit, und die Pyrrole mit Diazobenzolsulfosäure ausgekuppelt. Der erhaltene Farbstoff (1,2 g) enthielt, soweit man an der Farbenreaktion sehen konnte, keinen β -Azofarbstoff.

Die Pikratfraktionen wurden vereinigt, zerlegt und fraktioniert mit Pikrinsäure gefällt. Hierbei wurde eine geringe Menge eines Pikrates vom Schmelzpunkt 140° erhalten. Zur Analyse reichte es leider nicht, doch ergab der Mischschmelzpunkt mit reinem 2.3.4-Trimethylpyrrol-pikrat¹⁾ (F. P. 147—148^o) keine Depression.

2.4.2'.4'-Tetramethyl-3-acetyl-3'-carbäthoxy-dipyrryl-methan.



¹⁾ Diese Zeitschrift, 84, S. 257.

Zu einer Lösung von 8,5 g 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol und 10,5 g 2,4-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure-ester in 50 ccm Alkohol setzt man 5 ccm einer Formaldehydlösung (40%) und 5 ccm conc. Salzsäure und erhitzt bis zum Beginn der ziemlich heftigen Reaktion. Beim Abkühlen kristallisiert das Kondensationsprodukt (9,1 g) aus. Es bildet so ein rötlich gelbes Krystallpulver vom Schmelzpunkt 227—228°.

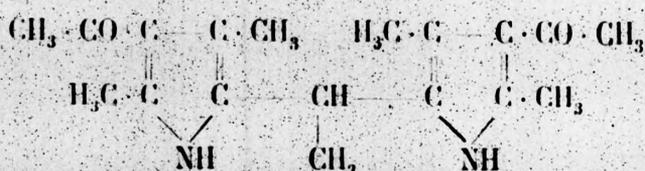
Durch Lösen in Alkohol und vorsichtigen Zusatz von Wasser erhält man gelbliche, prismatische Krystalle, die scheinbar dem rhombischen System angehören und bei 231—232° schmelzen, wobei sie kurz vor dem Schmelzen zusammensintern. Zur Stickstoffbestimmung wurde im Vakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,2702 g Substanz gaben 22,2 ccm Stickstoff bei 20° u. 719 mm.

$C_{18}H_{24}O_3N_2$. Ber. 8,86% N. Gef. 8,92% N.

In Alkohol und Chloroform ist die Substanz schwer, in Essigäther und Aceton sehr schwer löslich. In heißem Eisessig löst sie sich leicht, bei längerem Kochen nimmt die Lösung eine intensiv grüne Farbe an. Die Aldehydreaktion ist in der Kälte schwach positiv (das Spektrum zeigt den gewöhnlichen und den Urobilinstreifen), beim Kochen wird sie sehr stark.

Bis-[2,4-dimethyl-3-acetyl-pyrrol]-methyl-methan.



10,7 g 2,4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol, 40 ccm Alkohol, 7 ccm Acetaldehydlösung von 40 Gew.-Prozenten und 1 ccm conc. Salzsäure werden in der geschilderten Weise miteinander kondensiert. Schon beim Kochen beginnt die Krystallisation des Reaktionsproduktes, die durch Stehen in Eis vervollständigt wird. Ausbeute: 8,6 g Rohprodukt vom Schmelzpunkt 249—250°. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, erhält man die Substanz in farblosen, rechtwinklig begrenzten Täfelchen vom Schmelzpunkt 251—252°. Zur Stickstoffbestimmung wurde

sie im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 100° getrocknet. 0,2883 g Substanz gaben 25,1 ccm Stickstoff bei 21° u. 721 mm.

$C_{18}H_{24}O_2N_2$. Ber. 9,33% N. Gef. 9,44% N.

Das Kondensationsprodukt ist in Alkohol, Aceton und Essigäther schwer, in warmem Eisessig und Acetylen-tetrachlorid leicht löslich. Die Eisessiglösung wird beim Kochen amethystfarben, spektroskopisch ist ein Streifen im Gelb zu sehen. Die Aldehydreaktion ist zuerst negativ, sie wird jedoch allmählich positiv, das Spektrum zeigt einen breiten Streifen im Grün. Beim Kochen wird die Färbung stärker, und sehr bald erfolgt ein Farbenumschlag nach blauviolett. Beim Verdünnen mit Alkohol wird die Lösung rein blau; im Spektrum sind jetzt zwei Streifen, einer im Grün und einer im Rot, zu sehen. Letzterer entspricht dem des Kupfersalzes des Hämibilirubins. Setzt man zu einer Eisessiglösung von gewöhnlicher Temperatur ein Körnchen Natriumnitrit, so nimmt die Flüssigkeit eine intensiv rote Farbe an, die nach einiger Zeit wieder verschwindet; im Spektrum ist ein breiter Streifen im Grün zu sehen. Eine Lösung in conc. Schwefelsäure zeigt diese Färbung bei Zusatz von Nitrit nicht.

Reduktion. 4 g Bis-[2,4-dimethyl-3-acetyl-pyrrol]-methyl-methan wurden mit 120 ccm eines Eisessig-Jodwasserstoff-Gemisches (2 : 1) zwei Stunden lang im siedenden Wasserbade erhitzt, alsdann mit Jodphosphonium entfärbt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand lieferte in sodaalkalischer Suspension bei der Wasserdampfdestillation keinen nennenswerten Rückstand, wohl aber im Destillat eine beträchtliche Menge Öl. Dieses mußte nun aus dem 2,4-Dimethylpyrrol und 2,4-Dimethyl-5-äthyl-pyrrol bestehen, von denen nur das erstere ein Pikrat bildet. Es gelang aber nicht, ein Pikrat zu erhalten, offenbar war die Menge des fraglichen Pyrrols zu gering. Deshalb wurde zu ihrer Trennung ein anderer Weg eingeschlagen.

Wie wir schon früher (diese Zeitschr. Bd. 76, S. 482) beobachten konnten, zeigen die dialkylierten Pyrrole eine größere Reaktionsfähigkeit gegenüber Diazobenzolsulfosäure als die trisubstituierten: es wurde deshalb die ätherische Lösung des

wird. Das so erhaltene Rohprodukt (10,5 g) zeigt den Schmelzpunkt 166—167°. Nach dem Auskochen mit Äther erhält man die Substanz beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol in schönen, farblosen Kryställchen vom Schmelzpunkt 171—172°.

0,3244 g Substanz gaben 23,3 ccm Stickstoff bei 21° und 721 mm.

$C_{20}H_{25}O_4N_2$. Ber.: 7,78% N. Gef.: 7,79% N.

0,6187 g Substanz gaben in 9,38 g absolutem Äthylalkohol eine Siedepunktserhöhung von 0,23°.

Ber.: M.-Gew. = 360. Gef.: M.-Gew. = 330.

In Essigäther, Alkohol und Eisessig ist die Substanz leicht löslich, in Benzol etwas schwerer, sie läßt sich hieraus umkrystallisieren. Von Petroläther wird so gut wie nichts gelöst. Die Aldehydreaktion ist in der Kälte schon schwach positiv, beim Kochen wird sie stark, und nach einiger Zeit erfolgt der Farbumschlag nach Blau mit dem erwähnten Spektralbefund. Die Eisessiglösung nimmt beim Kochen eine intensiv blaurote Farbe an, das Spektrum weist einen Streifen im Gelb und einen im Blaugrün auf. Die Reaktion mit Natriumnitrit ist die gleiche wie bei dem Bis-(2,4-dimethyl-3-acetyl-pyrryl)-methyl-methan angegeben.

Reduktion. 4 g Bis-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methyl-methan, 80 ccm Eisessig und 40 ccm Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,96) wurden 2 Stunden lang im siedenden Wasserbade zusammen erhitzt, wobei sofort Lösung eintrat. Mittels Jodphosphonium wird die Flüssigkeit entfärbt. Sie wurde dann im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben. Der im Destillationskolben verbleibende Rückstand war minimal. Der ätherische Auszug des Destillates ergab beim Sättigen mit fester Pikrinsäure 1,9 g Rohpikrat. Beim Umkrystallisieren dieses mit Pikrinsäure stark verunreinigten Pikrats aus 15 ccm heißem Alkohol wurden 0,85 g Pikrat vom Schmelzpunkt 92—93° erhalten.

0,1992 g Substanz gaben 31,8 ccm Stickstoff bei 19° und 720 mm.

$C_{12}H_{12}O_7N_4$. Ber.: 17,29% N. Gef.: 17,43% N.

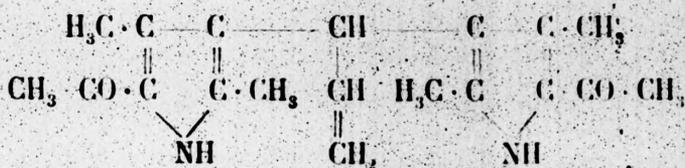
dehydrlösung von 40% und 20 cem Alkohol werden auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und alsdann mit 1 cem konzentrierter Salzsäure versetzt. Nachdem man noch ca. 5 Minuten weitergekocht hat, kühlt man mit Eis, wobei nach dem Animpfen das Kondensationsprodukt allmählich auskrystallisiert. Nach einigen Stunden saugt man scharf ab, wäscht zunächst mit ca. 50%igem Alkohol aus und deckt je einmal kurz mit Alkohol und Äther. Ausbeute: 5 g Rohprodukt vom Schmelzpunkt 195–196°. Dieses Rohprodukt wird nun mit Äther ausgekocht und dann aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Hierbei erhält man farblose, wetzsteinartige Krystalle, bei sehr vorsichtigem Zusatz von Wasser zu der alkoholischen Lösung auch sechsseitige Täfelchen, die bei 202–203° schmelzen, bei ca. 209° aber erst einen klaren Schmelzfluß bilden.

0,2661 g Substanz gaben 20,3 cem Stickstoff bei 18° und 724 mm.

$C_{19}H_{26}O_3N_2$. Ber.: 8,49% N. Gef.: 8,41% N.

In Alkohol, Aceton und Eisessig ist die Substanz verhältnismäßig leicht, in Essigäther und Chloroform etwas schwerer löslich. Aus den beiden letzten Lösungsmitteln krystallisiert sie auf Zusatz von Petroläther aus. In bezug auf die Aldehydreaktion, das Verhalten gegen Natriumnitrit und das Kochen der Eisessiglösung zeigt der Körper die gleichen Eigenschaften wie die beiden oben genannten Dipyrrol-methylmethan-Derivate.

Bis-[2,4-dimethyl-5-acetyl-pyrrol]-vinyl-methan.



Die Kondensation zwischen 2,4-Dimethyl-5-acetylpyrrol (8,1 g gelöst in 50 cem Alkohol) und einer alkoholischen Akrolein-Lösung von 33% (6 cem) wird in der Siedehitze durch Zusatz von 2 cem konzentrierter Salzsäure bewirkt. Bei vorsichtigem Zusatz von Wasser zu dem Gemisch scheidet sich das Reaktionsprodukt ab. Ausbeute: 1,6 g.

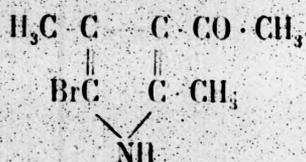
Zur Analyse wurde aus viel verdünntem Alkohol umkrystallisiert und bei 100° im Vakuum über Phosphorpenoxyd getrocknet.

0,3026 g Substanz gaben 24,5 ccm Stickstoff bei 18° und 720 mm.

$C_{19}H_{24}O_2N_2$. Ber.: 8,97% N. Gef.: 8,87% N.

Das Kondensationsprodukt bildet ein gelbliches mikrokristallinisches Pulver. Die Aldehydreaktion ist in der Kälte negativ, beim Erhitzen wird sie positiv; im Spektrum ist ein breiter Streifen im Grün zu sehen. In Eisessig ist die Substanz leicht löslich, die Lösung nimmt beim Kochen eine bläulichrote Farbe an. Eine Lösung in Eisessig oder konzentrierter Schwefelsäure wird auf Zusatz eines Körnchens Natriumnitrit intensiv rot.

2.4-Dimethyl-3-acetyl-5-brom-pyrrol.



Zu einer Lösung von 7 g 2.4-Dimethyl-3-acetylpyrrol in 50 ccm Eisessig gibt man ein Gemisch von 8 g Brom und 10 ccm Eisessig. Hierbei erwärmt sich die Flüssigkeit und nimmt eine intensiv rote Farbe an. Allmählich krystallisiert das Brompyrrol aus. Es wird nach dem Abkühlen abgesaugt, mit wenig Eisessig ausgewaschen und auf Ton gestrichen. Ausbeute bis zu 90% der Theorie.

Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet die Substanz schwach gelb gefärbte Prismen, die unter Zersetzung bei 165—166° schmelzen, wobei schon vorher Dunkel-färbung eintritt. Zur Analyse wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Phosphorpenoxyd getrocknet.

0,2904 g Substanz gaben 18,1 ccm Stickstoff bei 22° und 709 mm.

0,1860 g Substanz gaben 0,1600 g AgBr.

$C_8H_{10}ONBr$ (216,01). Ber.: 6,49 N, 37,00 Br.

Gef.: 6,61 36,61

Die Aldehydreaktion ist in der Kälte schwach positiv, beim Kochen wird sie intensiv; spektroskopisch sind zwei Streifen, einer im Gelbgrün und einer zu Beginn des Blau, zu sehen.

Einwirkung von Methylat. 1 g 2,4-Dimethyl-3-acetyl-5-brom-pyrrol wurde mit einer Lösung von 1,4 g Natrium in 20 ccm Methylalkohol ca. 14 Stunden lang auf 210–220° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasserdampf behandelt und das Destillat ausgeäthert. Der ätherische Auszug wurde mit 10 ccm einer feucht-ätherischen Pikrinsäurelösung (1:20) bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum eingedampft. Beim Umkrystallisieren des Rückstandes aus 5 ccm heißem Alkohol erhält man 0,2 g Pikrat vom Schmelzpunkt 126–127°. Der Milchschnmelzpunkt mit 2,3,4,5-Tetramethylpyrrol-pikrat¹⁾ ergab keine Depression. Die Stickstoffbestimmung bestätigte die Bildung des genannten Pyrrols.

0,1785 g Substanz gaben 26,3 ccm Stickstoff bei 18° und 719 mm.

$C_{11}H_{16}O_7N_4$. Ber.: 15,91% N. Gef.: 16,12% N.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 80, S. 12.