

Über die Destillation einiger Pyrrolcarbonsäuren.

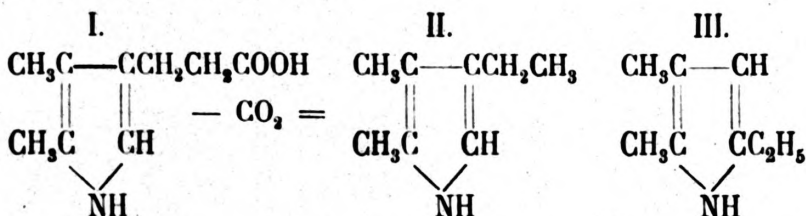
Von

Hans Fischer und Heinrich Röse.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität München.)

(Der Redaktion zugegangen am 6. April 1914.)

Bekanntlich zerfällt der Blutfarbstoff bei der Reduktion mit Eisessigjodwasserstoff in ein Gemisch von Basen und Säuren. Während wir über die Konstitution der Basen durch die Untersuchungen von Nencki, Küster, Willstätter und Asahina, Knorr und Hess, Fischer und Bartholomäus vollständig aufgeklärt sind, herrscht über die Konstitution der Säuren in bezug auf die Stellung der α -Methylgruppe noch Unklarheit. Diese wichtige Frage suchte Piloty zuerst zu lösen durch Destillation der von ihm entdeckten Phonopyrrolcarbonsäure. Er hoffte durch Kohlensäureabspaltung zu dem zugrunde liegenden Pyrrol zu gelangen.



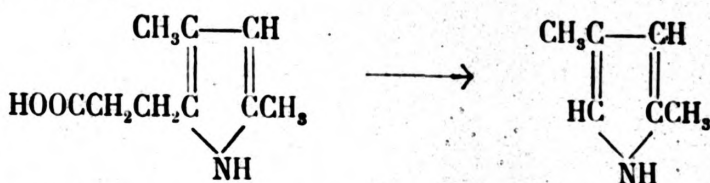
Diese Hoffnung schlug fehl, denn es stellte sich später heraus, daß wohl Kohlensäureabspaltung eintritt, aber außerdem Wanderung der Alkylgruppe in die bei Pyrrolen bevorzugte α -Stellung erfolgt.¹⁾ (Formel III.) Während diese Wanderung sicher gestellt ist, war es nach den Analysen zweifelhaft, ob in die α -Stellung eine Äthyl- oder Methylgruppe eingetreten war, und wir studierten, um diese Verhältnisse aufzuklären, die Destillation der synthetisch dargestellten 2,4-Dimethylpyrrol-5-essigsäure und der entsprechenden Propionsäure.²⁾

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 45, S. 1919 (1912).

²⁾ Die Destillation dieser beiden Säuren wurde noch in der II. med. Klinik im Anschluß an die in den Berichten (l. c.) veröffentlichten Synthesen mit Herrn Dr. Bartholomäus ausgeführt.

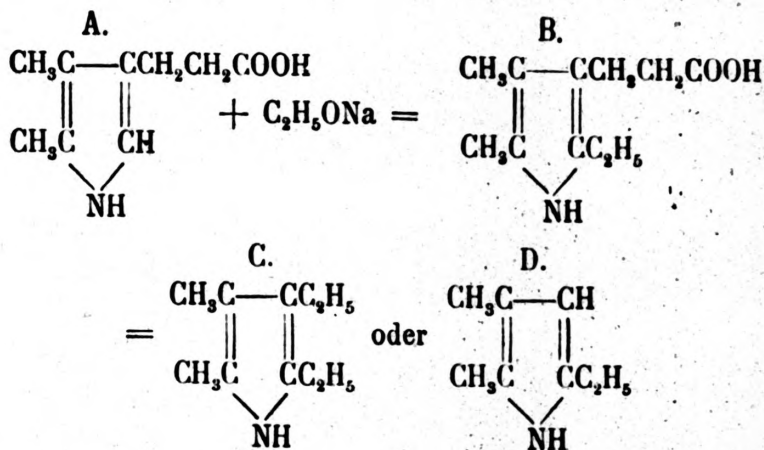
Bei der Pyrrolessigsäure trat einfach Kohlensäureabspaltung ein unter Bildung von Trimethylpyrrol, ein Befund, der durchaus im Einklang steht mit den Resultaten Feists,¹⁾ der bei der Destillation der Pyrrol-2,4-Diessig-3,5-Dicarbonsäure 2,4-Dimethylpyrrol erhielt.

Bei der 2-4-Dimethylpyrrol-5-Propionsäure lagen die Verhältnisse schon komplizierter. Hier trat im wesentlichen Abspaltung des ganzen Propionsäurerestes ein, unter Bildung von Dimethylpyrrol.



Im Einklang damit steht das Ergebnis der Destillation des Esters der Bilirubinsäure. Dieser zerfällt hierbei in Isophonopyrrolcarbonsäureester (die basische Komponente nachzuweisen, gelang nicht) und merkwürdigerweise in Phonopyrrolcarbonsäureester, ein Verhalten, für das schwer eine Erklärung gegeben werden kann. Sollte bei der hohen Temperatur eine Wanderung einer α -Methylgruppe in α_1 -Stellung möglich sein?

Weiterhin untersuchten wir die Trimethylpyrrol- β -propionsäure, weil es nicht aussichtslos erschien, durch die Destillation der tetraalkylierten Säuren doch die Konstitutionsfrage der Phonopyrrolcarbonsäuren zu lösen. Denn bei Annahme der Konstitution der Phonopyrrolcarbonsäure im Sinne von Formel A z. B.



¹⁾ Feist, Chem. Ber., Bd. 34, S. 1557.

mußte nach Einführung einer Äthylgruppe in α -Stellung (Formel B) sowohl bei Kohlensäurespaltung (C) wie bei Abspaltung der gesamten Seitenkette (D) ein charakterisierbares Pyrrol (C bzw. D) entstehen. Eine Wanderung in α -Stellung ist nicht möglich.

Die Destillation der Trimethylpyrrol- β -propionsäure ergab jedoch weder Phyllopyrrol noch 2-4-5-Trimethylpyrrol in faßbaren Mengen, vielmehr trat hauptsächlich Essigsäureabspaltung ein unter Bildung von Tetramethylpyrrol. Nach diesem Ergebnis hatte es natürlich keinen Zweck, die Destillation der in α -Stellung äthylierten Phonopyrrolcarbonsäure zu versuchen, da beide Säuren das gleiche isomere (Äthylrest in α -Stellung) Phyllopyrrol geben müssen. Bemerkenswert ist die Tatsache der Essigsäureabspaltung auch insofern, als nach diesem Resultat bei der Ätiophyllindarstellung nach Willstätter und M. Fischer möglicherweise auch Essigsäureabspaltung eintreten könnte.

Zum Schluß berichten wir kurz über die Isolierung der Trimethylpyrrolpropionsäure aus mit Eisessig-Jodwasserstoff reduziertem Hämin.

Auf die von Piloty und Dormann isolierte Xanthopyrrolcarbonsäure haben wir auch diesmal wieder ohne Erfolg gefahndet, obwohl wir erhebliche Mengen von Hämin zur Verfügung hatten. Es wäre wünschenswert, wenn Herr Piloty nähere Angaben über die Art der Isolierung und über prägnante Eigenschaften dieser Säure machen würde, denn es liegt auf der Hand, daß ihr Nachweis von grundlegender Bedeutung für die Auffassung der Struktur des Hämins wäre. Wäre doch so zum ersten Male ein Anhaltspunkt für die von Willstätter aufgestellte Kohlenstoffbrücke $\text{>C} = \text{C}<$ gegeben, die die vier Pyrrolkerne miteinander verknüpft.

Experimenteller Teil.

Destillation der 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-essigsäure.

10 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-essigsäure¹⁾ wurden durch $\frac{3}{4}$ stündiges Erhitzen mit 10 ccm Schwefelsäure

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 45, S. 1923 (1912).

(1 : 3) und 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure in der l. c. beschriebenen Weise in die 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-essigsäure übergeführt. Der beim Eindampfen der ätherischen Lösung erhaltene Rückstand wurde in ein kleines Destillationskölbchen umgefüllt und aus einem Ölbad destilliert. Schon unterhalb 100° tritt Gasentwicklung ein., offenbar Abspaltung von Kohlendioxyd. Mit dem zurückgebliebenen Wasser ging dann eine geringe Menge Öl über. Die Hauptdestillation erfolgte zwischen 180 und 200° des Bades. Das bei dieser Temperatur übergegangene Öl (2,5 g) wurde zunächst in ätherischer Lösung mit Alkali ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung gab keine nennenswerte Aldehydreaktion, ein Zeichen dafür, daß keine Säure mitübergegangen ist. Die ätherische Lösung wurde alsdann mit Diazobenzolsulfosäure ausgekuppelt. Der so erhaltene Azofarbstoff gehört seinen Reaktionen nach¹⁾ der β -Reihe an, und die Analyse steht im Einklang damit, daß er identisch ist mit dem schon früher²⁾ beschriebenen Azofarbstoff aus 2,4,5-Trimethyl-pyrrol.

0,2902 g Substanz gaben 0,5605 g CO₂ und 0,1422 g H₂O.

0,3013 » » » 39,6 ccm Stickstoff bei 20° und 715 mm).

0,1541 » » » 0,1228 g BaSO₄.

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

Gef.: » 52,68, » 5,48, » 14,18, » 10,95%.

Es ist also offenbar nur Abspaltung von Kohlendioxyd eingetreten.

Destillation der 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäure.

20 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-5-propionsäure wurden in der schon früher beschriebenen Weise³⁾ mittels mäßig konzentrierter Schwefelsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Die saure Flüssigkeit wurde nach dem Verdünnen mit Wasser sodaalkalisch gemacht und wiederholt ausgeäthert.

Die ätherische Lösung gab beim Schütteln mit einer angesäuerten Diazobenzolsulfosäurelösung 5,8 g Azofarbstoff.

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 45, S. 1920 (1912).

²⁾ Chem. Ber., Bd. 45, S. 470 (1912).

³⁾ Chem. Ber., Bd. 45, S. 1924 (1912).

Dieser besitzt die Eigenschaften der β -Azofarbstoffe und besteht im wesentlichen aus dem des 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäure-äthylesters.

0,1829 g Substanz gaben 0,3631 g CO_2 und 0,1004 g H_2O .
 0,1428 „ „ „ 0,0905 „ BaSO_4 .
 0,1513 „ „ „ 15,5 ccm Stickstoff bei 17° und 717 mm.
 0,2736 „ „ „ 28,3 „ „ „ 18° „ 708 „

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_3\text{S}$ (Ester der Propionsäure).

Ber.: C 53,79, H 5,58, S 8,46, N 11,07%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ (Dimethyl-äthyl-pyrrol).

Ber.: C 54,68, H 5,58, S 10,44, N 13,68%.

Gef.: „ 54,14, „ 6,14, „ 8,71, „ 11,23, 11,40%.

Nach der Analyse kann es sich also nur um den Ester der 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäure handeln, es ist also partielle Veresterung eingetreten.

Aus der vom Äther getrennten, sodaalkalischen Flüssigkeit wurde die 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäure gewonnen und diese unter den gleichen, bei der Destillation der Phosphor-pyrrol-carbonsäure angegebenen Bedingungen¹⁾ destilliert. Gegen 200° fing ein Öl an überzugehen, die Destillation wurde bei $260-270^\circ$ lebhaft. Das gesamte Destillat wurde mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung einmal mit Natronlauge und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt.

Der erhaltene, alkalische Auszug wurde schwach kongo-sauer gemacht und wiederholt ausgeäthert. Die Ätherlösung gibt beim Schütteln mit einer Diazobenzolsulfosäurelösung einen roten β -Azofarbstoff (2,7 g), der der Analyse nach der der 2,4-Dimethyl-pyrrol-5-propionsäure ist.

0,2378 g Substanz gaben 25,4 ccm Stickstoff bei 15° und 722 mm.

0,1333 „ „ „ 0,0868 g BaSO_4 .

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

Gef.: „ 11,90, „ 8,95%.

Es war also ein großer Teil der Säure unverändert destilliert.

Alsdann wurde die mit Alkali ausgeschüttelte Ätherlösung ausgekuppelt, wobei 1,4 g eines gelbroten Azofarbstoffes erhalten wurden. Dieser scheint in der Hauptsache aus dem

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 45, S. 1922 (1912).

des 2,4-Dimethyl-pyrrols¹⁾ zu bestehen, dessen Eigenschaften er auch besitzt.

0,1768 g Substanz gaben 0,3410 g CO₂ und 0,0875 g H₂O.

0,1790 „ „ „ 23,9 ccm Stickstoff bei 17° und 719 mm.

0,1328 „ „ „ 0,1121 g BaSO₄.

C₁₂H₁₃O₃N₃S. Ber.: C 51,58, H 4,69, N 15,05, S 11,49%.

Gef.: „ 52,60, „ 5,54, „ 14,68, „ 11,60%.

Offenbar war das Pyrrol verunreinigt durch ein höher alkyliertes Pyrrol.

Beim Eindunsten der ausgekuppelten Ätherlösung hinterblieb ein mit grünem Öl durchsetzter, aus langen Nadeln bestehender Krystallkuchen, der durch Abpressen auf Ton von dem anhaftenden Öl befreit wurde. Es wurden so 1,4 g Rohprodukt erhalten. Beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man lange, farblose Nadeln, die unscharf bei 60° schmelzen. Die Aldehydreaktion ist in der Kälte negativ, in der Hitze positiv.

0,2110 g Substanz gaben 15,9 ccm Stickstoff bei 19° und 716 mm.

Gef.: 8,18% N.

Aus Mangel an Material mußte die weitere Untersuchung unterbleiben.

Destillation der Trimethylpyrrol-propionsäure.

9 g Ester der Trimethylpyrrol-propionsäure wurden durch 1 stündiges Erhitzen mit 45 ccm Kaliummethylatlösung im siedenden Wasserbade verseift und die freie Säure durch Ausäthern gewonnen. Nach dem Vertreiben des Äthers im Vakuum wurde bei gewöhnlichem Druck aus einem Ölbade destilliert. Die Destillation beginnt bei ca. 300°. Die Temperatur wurde bis auf 350° gesteigert und ca. 1/4 Stunde auf dieser Höhe gehalten. Das Destillat wurde nun mit Sodalösung aufgenommen und die entstandenen Basen mit Dampf abgetrieben. Das Destillat wurde ausgeäthert und der Rückstand (noch etwas feucht ca. 1,4 g) mit 10 ccm 10%iger ätherischer Pikrinsäure versetzt. Beim Stehen in Eis krystallisierten 0,65 g Pikrat vom Schmelzpunkt 114—115° aus. Der niedrige Schmelzpunkt weist darauf hin, daß ein Pikratgemisch vorhanden ist. Nach zweimaligem Um-

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 76, S. 483 (1912).

krystallisieren schmolz die Substanz bei 126°. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß hier das Tetramethylpyrrol-pikrat vorliegt. Wahrscheinlich befindet sich in der Mutterlauge etwas Phyllopyrrol-pikrat. Jedoch ist der Nachweis nicht gelungen. Zur Analyse wurde im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

0,1312 g Substanz gaben 19,4 ccm N (16°, 706 mm).

$C_{14}H_{16}N_4O_7$. Ber.: N 15,91%. Gef.: N 16,04%.

Zur völligen Sicherung des Befundes wurde der Rest des Pikrates in der üblichen Weise mit Natronlauge zerlegt und das erhaltene Tetramethylpyrrol aus stark verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt 108—109°, während Phyllopyrrol bei 69° schmilzt.

Die mit Dampf behandelte Sodalösung wurde nach dem Erkalten angesäuert und ausgeäthert. Aus dem Ätherrückstand konnten 3 g Pikrat der Trimethylpyrrol-propionsäure wiedergewonnen werden. Schmelzpunkt 126—127°.

0,1520 g Substanz gaben 18,8 ccm N (15°, 718 mm).

$C_{16}H_{18}O_9N_4$. Ber.: N 13,66%. Gef.: N 13,70%.

Isolierung der Trimethylpyrrol-propionsäure aus Hämin.

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit¹⁾ wurde angegeben, daß in den Mutterlauge von den Estern der Phono- und Iso-phono-pyrrol-carbonsäure ein Pikrat vom Schmelzpunkt 95° beobachtet wurde. Es war wahrscheinlich, daß es sich um die Trimethylpyrrol-propionsäure handle. In der Tat gelang es nun, diese Säure zu fassen, die Piloty und Dormann²⁾ schon früher aus Hämin erhalten haben. Wir versuchten die Isolierung zunächst mit Hilfe des «Auskuppelungsverfahrens», das sich ja für die Gewinnung des Phyllopyrrols, der Bilirubinsäure und anderer tetrasubstituierter Pyrrole so glänzend bewährt hatte. Merkwürdigerweise nun wird die Trimethylpyrrol-propionsäure sowohl als auch ihr Ester durch Diazobenzol-sulfosäure in kürzester Zeit vollkommen zerstört oder irgendwie sonst verändert. Sicher ist, daß sie nach 1 minutenlangem Schütteln auch bei Vermeidung eines Überschusses dieses Reagens nicht mehr nachweisbar ist.

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 47, S. 793.

²⁾ Chem. Ber., Bd. 46, S. 1007.

Eine andere Methode führte jedoch zum Ziel. Die in α -Stellung äthylirten Säuren besitzen die Eigenschaft, nur sehr langsam und verzögert als Pikrat zu krystallisieren, besonders bei Gegenwart von Trimethylpyrrol-propionsäure. Deshalb erhitzen wir die aus den Mutterlaugen erhaltenen Ester nach der Verseifung mit Äthylat auf 210° , wodurch die trisubstituierten Säuren in Dimethyläthyl-pyrrolpropionsäure übergeführt werden.

11 g des Estergemisches wurden zunächst durch Erhitzen mit Methylat im Wasserbade verseift und die freien Säuren mit 50 g Kalium, gelöst in 290 ccm absolutem Alkohol, $3\frac{1}{2}$ Stunden auf 210° erhitzt. Dabei stieg der Druck bis auf 87 Atmosphären. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser aufgenommen und der Alkohol durch mehrmaliges Ausäthern entfernt. Nach dem Ansäuern wurde wieder ausgeäthert, und der Ätherrückstand (ca. 5 g) mit Pikrinsäure ins Pikrat verwandelt. Die Ausbeute betrug 3,6 g. Schmelzpunkt $124-125^{\circ}$.

0,1620 g Substanz gaben 20 ccm N (15° , 715 mm).

$C_{16}H_{18}O_9N_4$. Ber.: N 13,66%. Gef.: N 13,62%.

Ein Teil des Pikrates wurde mit Salzsäure in bekannter Weise zerlegt und die freie Säure aus Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt $86-87^{\circ}$. Der Mischschmelzpunkt mit Trimethylpyrrolpropionsäure, erhalten aus Phonopyrrolcarbonsäure und Kaliummethylat, ergab keine Depression ($87-88^{\circ}$).

Im Anschluß an die vorliegende Mitteilung möchte ich kurz über einen neuen Körper berichten, den ich bei der Oxydation von Bilirubin mit Natriumnitrit erhalten habe. Der Körper entsteht in sehr geringer Ausbeute¹⁾ und nur bei genauer Einhaltung der angegebenen Bedingungen, insbesondere zerstört ihn ein Überschuß von Nitrit vollkommen.

10 g fein gepulvertes reines Bilirubin wurden in 150 ccm Eisessig heftig turbiniert und innerhalb 3 Stunden messer-

¹⁾ Vermutlich ist der Körper identisch mit dem von Küster (diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 482) bei der Oxydation des Bilirubins mit Wasserstoffsperoxyd als Barymsalz isolierten und für Methyl-äthylmaleinsäure angesprochenen Körpers.

spitzenweise 1,2 g Natriumnitrit eingetragen. Hierbei tritt nach kurzer Zeit fast völlige Lösung des suspendierten Bilirubins unter tiefer Violettfärbung ein. Die salpetrige Säure wird vollständig verbraucht. Nach der angegebenen Zeit filtriert man von einer geringen Menge unveränderten Bilirubins ab und fällt mit Wasser einen violett gefärbten voluminösen Niederschlag aus. Das Filtrat von diesem Niederschlag wird viermal ausgeäthert, der Äther im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur verdampft. Der viel Essigsäure enthaltende Rückstand wird mit Soda alkalisiert, viermal ausgeäthert (in der Mutterlauge Hämatinsäure nachzuweisen, ist bis jetzt nicht gelungen), und wiederum bei gewöhnlicher Temperatur der Äther vertrieben. Es hinterbleibt eine krystallinische Masse (0,3 g), die aus wenig siedendem Wasser meist in ziemlich derben prismenförmigen Nadeln krystallisiert (0,13 g). Gelegentlich wurden auch ganz andere Krystallformen beobachtet, haarförmige Nadeln und derbe vielflächige Prismen. Zur Analyse des hygroskopischen Körpers dienten Präparate verschiedener Darstellungen.

- I. 0,1358 g Substanz gaben 0,3062 g CO₂ und 0,0644 g H₂O.
 II. 0,1045 „ „ „ 0,2348 „ „ „ 0,0538 „ „
 III. 4,055 mg „ (nach Pregl) 9,125 mg CO₂ und 1,480 mg H₂O.
 IV. 5,070 „ „ „ „ 11,510 „ „ „ 2,115 „ „

Berechnet für: C₅H₄O₂ (Cumalin) C = 62,5, H = 4,17%
 C₅H₅O₂ C = 61,84, H = 5,19%
 C₇H₆O₃ (Methyl-vinyl-
 maleinsäureanhydr.) C = 60,87, H = 4,41%

Gef.: I. C = 61,49, H = 5,31%.

II. C = 61,28, H = 5,76%.

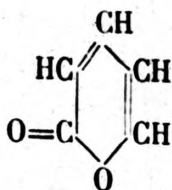
III. C = 61,37, H = 4,08%.

IV. C = 61,92, H = 4,67%.

Der Körper ist farblos, schmilzt bei 87—88° nicht ganz scharf, erinnert in seinem Geruch an Methyläthylmaleinimid, ist stickstofffrei, mit Ätherdämpfen flüchtig, nicht unzersetzt sublimierbar, reizt stark zum Niesen. Seine wässrige Lösung reagiert gegen Lackmus neutral. Aus der ätherischen Lösung läßt er sich langsam, aber dann vollkommen mit $\frac{1}{10}$ -Normalnatronlauge ausschütteln (erinnert in dieser Beziehung stark an Hemibilirubin, für dessen nicht acide Form eine Lactamformel anzunehmen mich bis jetzt nur die Tatsache gehindert

hat, daß analytisch zwischen der aciden und nicht aciden Form kein Unterschied nachweisbar war) mit intensiv gelber Farbe; säuert man die Lösung wieder an, so tritt nahezu Entfärbung ein und beim Ausäthern und Verdunsten des Äthers erhält man, besonders nach dem Erhitzen auf dem Wasserbad bei Gegenwart von Wasser, den ursprünglichen Körper in krystallisiertem Zustand zurück. Fehlingsche Lösung wird nicht reduziert, ebensowenig erzeugt Eisenchlorid eine charakteristische Färbung. Bromwasser scheint nicht entfärbt zu werden. Direkt wirkt Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung nicht ein. Jedoch scheidet sich nach einiger Zeit eine flockige Phenylhydrazin Verbindung ab.

In seinen Eigenschaften erinnert der Körper an das von Pechmann¹⁾ beschriebene Cumalin.



Nach dem Schmelzpunkt kann aber dieser Körper nicht vorliegen. Auch Methyl-vinyl-maleinsäureanhydrid käme in Betracht und natürlich auch Multipla der oben aufgestellten Formeln.

Bei der hervorragenden Krystallisationsfähigkeit des Körpers könnte seine völlige Aufklärung auf analytischem Wege wohl möglich sein, aber die geringe Ausbeute verbietet die weitere Untersuchung durch Abbau des Bilirubins. Wir werden versuchen, durch Abbau des Hämins und Synthese der in Frage kommenden Körper Klarheit zu schaffen.

H. Fischer.

¹⁾ Liebigs Annal. d. Chem., Bd. 264, S. 306.