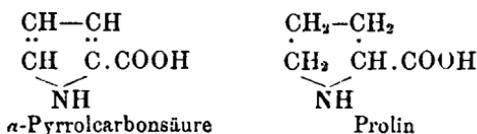


**421. Emil Fischer und Donald D. van Slyke:
Über einige Verwandlungen der α -Pyrrol-carbonsäure.**

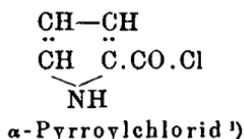
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 28. Oktober 1911.)

Die α -Pyrrolcarbonsäure entsteht, wie H. Schwanert schon vor 51 Jahren beobachtete, durch Verseifung ihres Amids (Carbopyrrolamid), das von Malaguti durch Erhitzen von schleimsaurem Ammoniak gewonnen worden war. Wie aus den Strukturformeln



hervorgeht, steht die Säure in ziemlich einfacher Beziehung zum Prolin, das zu den regelmäßigen Spaltprodukten der Proteine gehört. Um einen Übergang von den Kohlehydraten zu dieser wichtigen Aminosäure zu finden, haben wir uns deshalb bemüht, die Pyrrolcarbonsäure zu Prolin zu reduzieren, aber bisher keinen durchschlagenden Erfolg gehabt. Gelegentlich dieser Versuche machten wir die Beobachtung, daß die Carbonsäure, trotz der Empfindlichkeit des Pyrrolringes gegen Säuren, verhältnismäßig leicht in das Chlorid



verwandelt werden kann, und dieses ist ein bequemes Material für die Bereitung mancher Pyrrolerivate, z. B. der Ester, des Amids und des Anilids der Pyrrolcarbonsäure. Wir haben es ferner mit Glykokoll-ester gekuppelt und durch nachträgliche Verseifung das krystallisierte α -Pyrroyl-glycin,



erhalten, das bis zu einem gewissen Grade der Klasse der Dipeptide zugezählt werden darf.

¹⁾ Die Gruppe $\text{C}_4\text{H}_4\text{N} \cdot \text{CO}$ ist von Ciamician und Dennstedt (B. 17, 2944 [1884]) »Pyrroyl« genannt worden.

Die α -Pyrrolcarbonsäure wurde nach dem neueren Verfahren von B. Oddo¹⁾ durch Einwirkung von Kohlendioxyd auf Pyrrolmagnesiumjodid dargestellt und durch Krystallisation aus einem Gemisch von Chloroform und Äther leicht rein erhalten. Bemerkenswert ist die kräftige, rote Färbung, welche die Säure in wäßriger oder alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid gibt; sie zeigt darin große Ähnlichkeit mit den Phenolcarbonsäuren, ein neues Beispiel für die von Ciamician und Dennstedt betonte Analogie zwischen Pyrrol und Phenol.

α -Pyrrolylchlorid, $C_4H_4N.CO.Cl$.

Die Verwandlung der Carbonsäure in das Chlorid vollzieht sich leicht beim Schütteln mit Phosphorpentachlorid in gut gekühlter Chloroformlösung. Als Gefäß dient eine Kochflasche mit langem Hals; sie ist verschlossen durch einen Kork, der ein kurzes, zur Capillaren ausgezogenes Gasleitungsrohr trägt. 8.2 g rasch gepulvertes Phosphorpentachlorid (1.1 Mol.) werden mit 30 ccm Chloroform, das über Phosphorperoxyd getrocknet ist, übergossen und durch eine Kältemischung gekühlt. Man fügt darauf unter Schütteln und dauernder Kühlung 4 g α -Pyrrolcarbonsäure in kleinen Portionen und im Laufe von einer halben Stunde hinzu. Während Salzsäure entweicht, verschwindet der größte Teil des Pentachlorids. Zum Schluß läßt man unter Schütteln auf Zimmertemperatur kommen, bis eine klare, braune Lösung entstanden ist. Diese wird unter stark vermindertem Druck aus einem Bade, dessen Temperatur nicht über 30° geht, möglichst rasch verdampft und der Rückstand mit 40 ccm absolutem Äther aufgenommen, der eine beträchtliche Menge einer dunklen, amorphen Masse ungelöst läßt. Man fügt sofort das gleiche Volumen scharf getrocknetes Ligroin zu, wodurch eine neue Menge von gefärbten Verunreinigungen gefällt wird. Die nunmehr rasch filtrierte Flüssigkeit ist gelb gefärbt. Wird sie unter geringem Druck aus einem Bade von 20° eingedampft, bis der Äther entfernt ist, so scheidet sich das Chlorid in langen, gelben Nadeln oder Spießen aus, die häufig zu Büscheln vereinigt sind. Sie werden nach dem Abkühlen in einer Kältemischung rasch filtriert und im Vakuumexsiccator über Phosphorperoxyd und Paraffin getrocknet. Die Ausbeute betrug 60—70% der angewandten Pyrrolcarbonsäure.

Das Produkt, welches gegen 90° schmilzt, ist allerdings noch nicht ganz rein, kann aber für alle später beschriebenen Umwandlungen direkt benutzt werden. Durch wiederholtes Lösen in trocken-

¹⁾ G. 39, I, 649 [1909].

nem Äther, Zusatz von Ligroin und Verdunsten im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure haben wir das Chlorid in farblosen Krystallen erhalten, die häufig länger als 1 cm waren. In reinem Zustand schmilzt es nicht mehr, sondern sintert im Capillarrohr etwa von 110° an allmählich unter Dunkelfärbung und verwandelt sich bei höherer Temperatur ohne deutliche Schmelzung in eine schwarze Masse.

Es löst sich sehr leicht in Chloroform und Äther, viel weniger in Ligroin und gibt sehr stark die bekannte Pyrrolreaktion mit einem Fichtenspan. Gegen Feuchtigkeit ist es höchst empfindlich und wird deshalb auch von feuchter Luft rasch zersetzt. Für die Analyse wurde es deshalb direkt aus dem Exsiccator in ein verschlossenes Wäagefläschchen umgefüllt, dieses unter Alkohol geöffnet und dann das Chlor in der gewöhnlichen Weise bestimmt.

0.0736 g Sbst.: 0.0820 g AgCl.

C_5H_4ONCl (129.5). Ber. Cl 27.38. Gef. Cl 27.56.

Voraussichtlich werden sich auf die gleiche Weise die isomere β -Pyrrolcarbonsäure sowie die Pyrroldcarbonsäure und ähnliche Derivate des Indols in die entsprechenden Chloride verwandeln lassen.

Verwandlung des α -Pyrrolylchlorids in den Methylester. Sie vollzieht sich sofort beim Übergießen mit eiskaltem Methylalkohol. Wenn man die Isolierung des Chlorids umgeht, so ist die Methode für die Bereitung des Esters bequemer als das ältere Verfahren von Ciamician und Silber, die das Silbersalz der Pyrrolcarbonsäure mit Jodmethyl behandelten¹⁾.

Für die praktische Ausführung verfährt man folgendermaßen: 7 g Pyrrolcarbonsäure werden auf die zuvor beschriebene Weise mit 14 g Phosphorpentachlorid in Chloroformlösung behandelt und die Lösung sofort unter geringem Druck aus einem Bade von 20° verdampft. Den Rückstand übergießt man mit 100 ccm eiskaltem Methylalkohol, verdampft den Alkohol unter geringem Druck und destilliert den Rückstand unter 12–16 mm Druck, wobei der größte Teil zwischen 115–120° übergeht und in der Kälte krystallisiert. Zur Reinigung wird das Destillat mit etwa 30 ccm Wasser bei Zimmertemperatur sorgfältig gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Das Produkt ist rein weiß und zeigt sofort den richtigen Schmelzpunkt (73°) des Pyrrolcarbonsäure-methylesters. Die Ausbeute betrug 5.5 g oder 70% der Theorie.

Ob das neuere Verfahren von B. Oddo²⁾ zur Bereitung der Ester mit Pyrrol-magnesiumjodid und Chlorkohlensäureester noch be-

¹⁾ R. 17, 1152 [1884]. ²⁾ G. 39, I, 649 [1909].

quemer ist, können wir nicht sagen, da Oddo nur mit der Äthylverbindung gearbeitet und die Ausbeute nicht angeführt hat.

Von den verschiedenen vergeblichen Versuchen, die Pyrrolcarbonsäure in Prolin umzuwandeln, wollen wir nur die Reduktion des Methylesters beschreiben. Eine Lösung von 4 g Ester in 100 ccm absolutem Alkohol wurde unter Kochen am Rückflußkühler im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Stunden mit 25 g Natrium und weiteren 75 ccm Alkohol versetzt, dann die Masse noch mit 750 ccm Alkohol verdünnt und mit 220 ccm 5-n. Schwefelsäure übersättigt. Nachdem das Natriumsulfat abfiltriert und der größte Teil des Alkohols verdampft war, wurde die Schwefelsäure genau mit Bariumhydroxyd gefällt. Aus dem zum Sirup eingedampften Filtrat haben wir schließlich durch Extraktion mit Äther eine mit Wasserdämpfen sehr schwer flüchtige Base isoliert, die mit Phosphorwolframsäure einen starken Niederschlag gibt, im Geruch an Pyrrolidin erinnert und eine nähere Untersuchung verdient.

Dagegen ist es uns nicht gelungen, Prolin unter den Reduktionsprodukten zu finden.

Verwandlung des α -Pyrrolylchlorids in das Amid. Sie vollzieht sich rasch und ziemlich glatt beim Zusammentreffen des Chlorids mit Ammoniak in ätherischer Lösung. 100–150 ccm trockner Äther werden in der Kälte mit Ammoniak gesättigt und dazu allmählich unter fortwährendem Zuleiten von Ammoniak eine ätherische Lösung von 1.5 g Chlorid gefügt. Der sofort entstehende Niederschlag enthält neben Chlorammonium den allergrößten Teil des Amids. Er wird abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen, um das Chlorammonium zu entfernen. Bei Anwendung des rohen Pyrrolylchlorids betrug die Ausbeute ungefähr 60 %. Aus der ätherischen Mutterlauge erhält man beim Verdampfen nur noch eine kleine Menge Amid.

Zur Reinigung wird am besten unter 10–15 mm Druck destilliert und noch einmal aus Wasser umkrystallisiert. Man erhält so ein rein weißes, schön krystallisiertes Präparat, das den Schmp. 176.5° (korr.) und die Zusammensetzung des α -Pyrrol-carbonsäureamids (Carbopyrrolamids) zeigte.

0.1563 g Sbst.: 0.3111 g CO_2 , 0.0756 g H_2O . — 0.1637 g Sbst.: 35.1 ccm N über 33proz. Kalilauge (16° , 763 mm).

$\text{C}_5\text{H}_6\text{ON}_2$ (110.07). Ber. C 54.51, H 5.49, N 25.46.

Gef. » 54.29, » 5.41. » 25.16.

Diese Darstellung ist bequemer als die Bereitung aus schleim-saurem Ammoniak.

Anilid der α -Pyrrol-carbonsäure.

Man fügt eine ätherische Lösung des Pyrroylchlorids unter Umschütteln zu einer gekühlten, ätherischen Lösung von Anilin, von dem etwas mehr als 2 Mol. anzuwenden sind. Hierbei scheidet sich salzsaures Anilin aus. Man läßt kurze Zeit bei Zimmertemperatur stehen, fügt dann Wasser und verdünnte Salzsäure hinzu, um das Anilin in die wäßrige Lösung überzuführen und verdampft die ätherische Lösung des Anilids. Der krystallinische Rückstand wird aus 30-proz. heißem Alkohol unter Zusatz von etwas Tierkohle umkrystallisiert. Man erhält so das Anilid in farblosen, ziemlich langen und vielfach verwachsenen Prismen, die nach vorherigem Sintern bei 153—154° (korr.) schmelzen. Zur Analyse war im Vakuumexsiccator über Phosphorperoxyd getrocknet.

0.1602 g Sbst.: 0.4163 g CO₂, 0.0779 g H₂O. — 0.1509 g Sbst.: 19.0 ccm N über 33-proz. Kalilauge (16°, 768 mm).

C₁₁H₁₀ON₂ (186.10). Ber. C 70.93, H 5.42, N 15.05.
Gef. > 70.87, > 5.44, > 14.83.

Das Anilid löst sich spielend in Äther, leicht in Aceton, Alkohol und Essigester, etwas schwerer in Chloroform und fast gar nicht in Petroläther. In kaltem Wasser ist es so gut wie unlöslich, in siedendem Wasser löst es sich schwer.

 α -Pyrroyl-glycin-äthylester, C₄H₄N.CO.NH.CH₂.CO.C₂H₅.

Eine Lösung von 5 g rohem, krystallisiertem Chlorid in 40 ccm trockenem Äther wird langsam unter Umschütteln bei gewöhnlicher Temperatur in eine ebenfalls trockne ätherische Lösung von 10 g frisch destilliertem Glykokollester eingetragen. Dabei entsteht alsbald eine sirupöse Ausscheidung, die beim Abkühlen in Eis krystallinisch erstarrt. Die Masse ist ein Gemisch von Glykokollester-hydrochlorid und Pyrroyl-glycinester, der beim Waschen mit wenig Wasser ungelöst bleibt. Eine weitere Menge des Esters findet sich in der ätherischen Lösung. Diese haben wir verdampft und den Rückstand ebenfalls mit wenig Wasser behandelt, um den überschüssigen Glykokollester zu entfernen. Die Gesamtausbeute an rohem Pyrroyl-glycinester betrug 5.8 g oder 76 % der Theorie, obschon das angewandte Pyrroylchlorid unrein war. Zur Reinigung wird am besten aus heißem Benzol umkrystallisiert, wobei der Ester in mikroskopischen Blättchen ausfällt. Etwas größere Krystalle erhält man durch Lösen in Wasser von 50—60° und Abkühlen auf 0°; sie haben die Form von sechseitigen Blättchen. Für die Analyse war im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

0.1246 g Sbst.: 0.2526 g CO₂, 0.0717 g H₂O. — 0.1134 g Sbst.: 14.8 ccm N über 33-proz. Kalilauge (28°, 762 mm).

C₉H₁₇O₃N₂ (196.12). Ber. C 55.07, H 6.17, N 14.29.
Gef. » 55.29, » 6.44, » 14.49.

Der Ester schmilzt bei 118° (korr.). Er ist in Alkohol, Aceton, Chloroform und Eisessig leicht löslich, etwas schwerer in Äther und recht schwer in Petroläther.

α-Pyrroyl-glycin, C₄H₄N.CO.NH.CH₂.COOH.

1 g Ester wird mit 8 ccm *n*-Natronlauge bei Zimmertemperatur einige Minuten geschüttelt, bis völlige Lösung eingetreten ist. Man fügt dann 8 ccm *n*-Schwefelsäure zu und versetzt mit dem vierfachen Volumen absolutem Alkohol. Das gefällte Natriumsulfat wird nach einigem Stehen abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und das Filtrat unter geringem Druck auf etwa 6 cm eingedampft. Das Di-peptid scheidet sich dann, zumal beim Abkühlen, in kleinen, spindelförmigen Krystallen ab. Sie werden auf einer Tonplatte von der Mutterlauge befreit und sind nach dem Waschen mit einigen Tropfen Wasser rein. Für die Analyse war im Vakuumexsiccator getrocknet.

0.1223 Sbst.: 0.2252 g CO₂, 0.0542 g H₂O. — 0.1061 g Sbst.: 15.7 ccm N über 33-proz. Kalilauge (24°, 760 mm). — 0.1621 g Sbst.: 22.7 ccm N über 33-proz. Kalilauge (16°, 764 mm).

C₇H₈O₃N₂ (168.08). Ber. C 49.98, H 4.80, N 16.67.
Gef. » 50.22, » 4.96, » 16.62, 16.45.

Die Ausbeute beträgt 60—70 % der Theorie. Die Substanz schmilzt bei 167° (korr.). Sie krystallisiert aus wenig warmem Wasser in feinen, spindelartigen Formen, die vielfach sternförmig verwachsen sind. Sie ist recht leicht löslich in warmem Wasser, ferner in Alkohol und Aceton, dann sukzessive schwerer löslich in Äther, Chloroform und Petroläther.

Zum Unterschied von der Pyrrolcarbonsäure gibt sie in wäßriger Lösung mit Eisenchlorid keine charakteristische Färbung. Auch die Fichtenspan-Reaktion ist kaum vorhanden. Unterwirft man aber eine kleine Probe der trocknen Destillation, so geben die Zersetzungsprodukte sehr stark die Fichtenspan-Reaktion.