

### 61. Hans Fischer und E. Bartholomäus: Synthesen des Phyllopyrrols. Ein Beitrag zur Hämopyrrol-Frage.

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

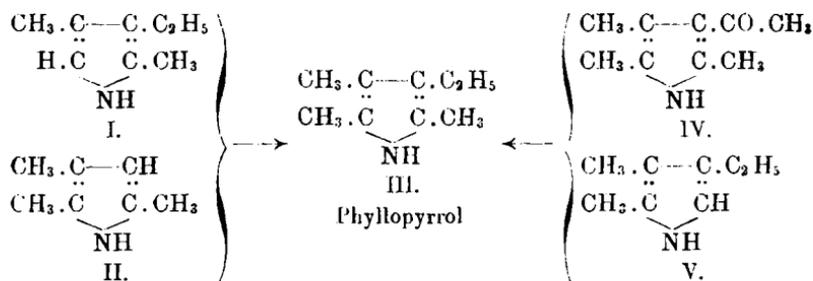
(Eingegangen am 10. Februar 1912.)

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> beobachteten wir als einen Bestandteil des Nenckischen Hämopyrrols einen schön krystallisierenden Körper, der bei 69° schmolz und die Reaktion mit Dimethylamidobenzaldehyd nicht gab.

Während wir noch mit der Untersuchung dieses Körpers beschäftigt waren, erschien eine Arbeit von Willstätter und Asahina<sup>2)</sup>, in der diese Substanz genau beschrieben wurde. Willstätter und Asahina stellten fest, daß ein tetrasubstituiertes Pyrrol und zwar ein Trimethyl-äthyl-pyrrol vorlag. Die beiden Autoren stellten für dieses Pyrrol, das sie Phyllopyrrol nannten, die Konstitutionsformel III auf, ohne allerdings experimentelle Belege für die Stellung der Substituenten zu erbringen.

Wir haben nun gefunden, daß bei der Einwirkung von Natrium-methylat bzw. -äthylat auf substituierte Pyrrole in alkoholischer Lösung bei höherer Temperatur glatt Methylierung bzw. Äthylisierung am Kohlenstoffatom eintritt. Auf diese Art gelang es uns, 2,4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol (I) mit Hilfe von Methylat mit sehr guter Ausbeute in Phyllopyrrol zu verwandeln, womit dessen Konstitution sichergestellt sein dürfte.

Ebenso gelang es uns, aus 2,4,5-Trimethyl-pyrrol (II) mit Äthylat und aus Hämopyrrol (V) mit Methylat glatt Phyllopyrrol (III) darzustellen. Über seine Synthese aus 2,4,5-Trimethyl-3-acetyl-pyrrol (IV) haben wir bereits an anderer Stelle<sup>3)</sup> berichtet.



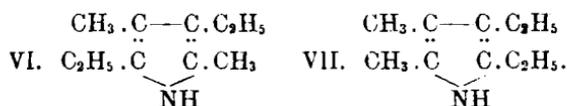
<sup>1)</sup> Hans Fischer und E. Bartholomäus, B. **44**, 3313 [1911].

<sup>2)</sup> Willstätter und Asahina, A. **385**, 188 [1911].

<sup>3)</sup> Hans Fischer und E. Bartholomäus, H. **77**.

Wir haben nun in analoger Weise 2,4-Dimethyl-3-äthylpyrrol (I) mit Natriumäthylat erhitzt und sind so zu dem 2,4-Dimethyl-3,5-diäthylpyrrol (VI) gelangt, das wir früher bereits sowohl aus 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol und 2,4-Dimethyl-3-äthylpyrrol (I), wie auch aus 2,4-Dimethylpyrrol erhalten haben<sup>1)</sup>.

Hämopyrrol erhitzen wir gleichfalls mit Äthylat und erhielten hierbei ein von dem eben beschriebenen Pyrrol VI verschiedenes Dimethyl-diäthylpyrrol. Da die Stellung der Methyl- und Äthylgruppe im Hämopyrrol durch die Oxydation zum Methyl-äthylmaleinimid festgelegt ist, kommt dem trisubstituierten Hämopyrrol die Formel V und dem daraus dargestellten tetrasubstituierten Pyrrol die Formel VII zu.



### Experimenteller Teil.

#### Gewinnung von Phyllopyrrol aus Blutfarbstoff.

Da unser bisher noch nicht veröffentlichtes Verfahren zur Gewinnung des Phyllopyrrols auch bei relativ geringen Häminmengen leicht und sicher zum Ziel führt, beschreiben wir es kurz.

20 g Hämin werden in der von uns (l. c.) beschriebenen Weise reduziert und das bei der Wasserdampfdestillation erhaltene Pyrrolgemisch ausgeäthert. Die erhaltene ätherische Lösung wird auf ein Volumen von ca. 200 ccm gebracht und mit 10 g gepulverter Pikrinsäure versetzt. Nach ca.  $\frac{1}{4}$ -stündigem Schütteln läßt man einige Stunden in Eis stehen und saugt die erhaltene Krystallmasse scharf ab. Nach zweimaligem Waschen mit wenig Äther betrug die Ausbeute 10.8 g Pikratgemisch.

Die Mutterlauge wird nun mit Hilfe von Natronlauge von der Pikrinsäure befreit und mit Diazobenzol-sulfosäure ausgekuppelt, wobei es aber nicht gelingt, die Aldehydreaktion der ätherischen Lösung zum Verschwinden zu bringen. Letztere Reaktion zeigt ein vom Hämopyrrol abweichendes Verhalten. Das Spektrum weist nämlich 3 Streifen auf, von denen der in Rot äußerst charakteristisch ist (zwischen  $\lambda = 615$  und  $593 \mu\mu$ ). Interessanterweise beobachtet man dieselbe Aldehydreaktion auch in der Phonopyrrol-carbonsäure-Fraktion bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure, nachdem man diese Fraktion erschöpfend mit Diazobenzol-sulfosäure behandelt

<sup>1)</sup> Hans Fischer und E. Bartholomäus, H. 77.

hat. Es scheint sich in beiden Fällen um ein am Stickstoff substituiertes Pyrrol zu handeln, das noch eine freie CH-Gruppe haben muß.

Die erhaltene Menge an Pikraten (10.8 g) wird aus 150 ccm Alkohol umkrystallisiert, wobei man 6 g Pikrat vom Schmp. 108—114° erhält. Die Mutterlauge wird von Pikrinsäure befreit, mit Diazobenzol-sulfosäure ausgekuppelt und, nach Entfernung des Äthers, sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben. Das überdestillierende Öl erstarrt schon im Kühler. Die Ausbeute an Phyllopyrrol beträgt 0.25 g. Das erhaltene Produkt ist vollständig rein; es zeigt keinerlei Aldehydreaktion und schmilzt bei 66—67°. Den höchst beobachteten Schmelzpunkt von 69° findet man dann, wenn man das Präparat im Vakuum bei ca. 80° sublimiert. Man erzielt dann große, harte, viereckige Platten, die sich zerstoßen lassen. Differenzen im Schmelzpunkt erhält man sehr leicht, weil sich die Substanz äußerst leicht an der Luft zersetzt.

Die Überführung des Phyllopyrrols in das Pikrat geschah durch Eintragen des festen Pyrrols in eine konzentrierte, feucht-ätherische Pikrinsäurelösung. Das Pikrat krystallisiert in nahezu quantitativer Ausbeute aus und zeigt einen Schmelzpunkt von 104—105°. Zur Analyse wurde das Pikrat aus Alkohol umkrystallisiert und im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur über Phosphorperoxyd getrocknet.

0.2191 g Sbst.: 31.2 ccm N (19°, 710 mm).

$C_{15}H_{18}N_4O_7$ . Ber. N 15.30. Gef. N 15.33.

### Synthesen des Phyllopyrrols<sup>1)</sup>.

#### A. Aus Hämopyrrol.

4.5 g Hämopyrrol-Pikrat wurden mittels Natronlauge in das freie Hämopyrrol verwandelt. Die erhaltene Menge an letzterem erhitzt man in zwei Röhren mit einer Lösung von je 1.4 g Natrium in 20 ccm Methylalkohol 10—12 Stunden lang auf 210—220°. Das Reaktionsprodukt behandelt man sodaalkalisch mit Wasserdampf. Hierbei geht das Phyllopyrrol über und erstarrt in der Vorlage. Hämopyrrol ist kaum noch vorhanden, da das Destillat nur noch eine ganz schwache Aldehydreaktion gibt. Man saugt das Phyllopyrrol ab und krystallisiert es um, indem man es in Alkohol löst und die Lösung mit Wasser versetzt. Man erhält so 1 g reines Pyrrol, was einer Ausbeute von 57% der theoretisch möglichen Menge entspricht.

Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum über Schwefelsäure vorgetrocknet und dann über Phosphorperoxyd völlig getrocknet.

0.1710 g Sbst.: 0.4922 g CO<sub>2</sub>, 0.1716 g H<sub>2</sub>O. — 0.2078 g Sbst.: 20.0 ccm N (19°, 706 mm).

<sup>1)</sup> Vergl. Ann. 3, S. 466.

$C_9H_{15}N$ . Ber. C 78.76, H 11.03, N 10.22.  
Gef. » 78.50, » 10.97, » 10.30.

Das so erhaltene Phyllopyrrol zeigt den Schmp. 67—68°.

**Pikrat.** 0.8 g Pikrinsäure werden in 15 ccm Äther unter Zusatz einiger Tropfen Wasser gelöst. In diese ätherische Lösung trägt man 0.5 g Phyllopyrrol ein. Es krystallisieren dann 1.05 g Pikrat aus. Zur N-Bestimmung wurde es aus Alkohol umkrystallisiert und in der üblichen Weise getrocknet.

0.2234 g Sbst.: 32.3 ccm N (22°, 709 mm).

$C_{15}H_{18}N_4O_7$ . Ber. N 15.30. Gef. N 15.35.

### B. Aus 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol.

Das 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol wurde dargestellt nach dem Knorr<sup>1)</sup>-Willstätterschen<sup>2)</sup> Verfahren und in der unter A beschriebenen Weise mit Methylat erhitzt. Das bei der Wasserdampfdestillation erhaltene Phyllopyrrol gibt keine Aldehydreaktion und zeigt nach dem Umkrystallisieren den Schmp. 67—68°. Ausbeute ca. 40%.

0.1293 g Sbst.: 12.4 ccm N (21°, 715 mm).

$C_9H_{15}N$ . Ber. N 10.22. Gef. N 10.31.

Das in der angegebenen Weise erhaltene Pikrat zeigt den gleichen Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit dem analytischen Phyllopyrrol-Pikrat.

0.0865 g Sbst.: 12.4 ccm N (19°, 715 mm).

$C_{15}H_{18}N_4O_7$ . Ber. N 15.30. Gef. N 15.54.

### C. Aus 2.4.5-Trimethyl-pyrrol.

Das 2.4.5-Trimethyl-pyrrol wurde dargestellt nach Knorr und Heß<sup>1)</sup>, doch wurde die Isolierung der Carbonsäure vermieden und der Ester direkt durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure in das Pyrrol verwandelt, das dann sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben wurde. Es wurde charakterisiert durch den unten beschriebenen Azofarbstoff mit Diazobenzol-sulfosäure.

1 ccm des auf diesem Wege erhaltenen Trimethyl-pyrrols wurde mit einer Lösung von 1.4 g Natrium in 20 ccm absolutem Äthylalkohol 10—12 Stunden lang im Bombenrohr auf 210—220° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben. Das Destillat gab noch die Aldehydreaktion; es wurde deshalb ausgeäthert, der ätherische Auszug mit Diazobenzol-sulfosäure bis zum Verschwinden der Aldehydreaktion gekuppelt und das Phyllo-

<sup>1)</sup> Knorr und Hess, B. 44, 2762 [1911].

<sup>2)</sup> Willstätter und Asahina, B. 44, 3707 [1911].

pyrrol nach Entfernung des Äthers sodaalkalisch mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde zweimal ausgeäthert. In die ätherische Lösung trägt man feste Pikriensäure ein, worauf dann das Phyllopyrrol-Pikrat auskrystallisiert. Es wurde aus Alkohol umkrystallisiert und zeigte einen etwas niedrigeren Schmp. (101—102°) als das analytische Produkt. Der Mischschmelzpunkt ergab jedoch keine Depression. Die Ausbeute ist bei diesem Verfahren nicht so gut wie bei den anderen.

0.2962 g Subst.: 41.8 ccm N (18°, 706 mm).

$C_{15}H_{18}N_4O_7$ . Ber. N 15.30. Gef. N 15.16.

#### 2.4-Dimethyl-3.5-diäthyl-pyrrol.

2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol wurde nach dem Knorr-Willstätterschen Verfahren (l. c.) dargestellt und in analoger Weise mit Natriumäthylat erhitzt. Bei der Wasserdampfdestillation geht ein gelbes Öl über, das in das Pikrat verwandelt wurde. Unverändertes Pyrrol war nicht mehr vorhanden. Ausbeute an Pikrat ca. 22%, berechnet auf die angewandte Menge Dimethyl-äthyl-pyrrol. Das erhaltene Pikrat wurde aus Alkohol umkrystallisiert und zeigte dann den Schmp. 88—90°. Es erwies sich als identisch mit dem auf anderem Wege<sup>1)</sup> dargestellten Pikrat.

0.2113 g Subst.: 29.4 ccm N (18°, 705 mm).

$C_{16}H_{20}N_4O_7$ . Ber. N 14.74. Gef. N 14.92.

#### Einwirkung von Äthylat auf Hämopyrrol.

Unter gleichen Bedingungen ließen wir auch Natriumäthylat auf Hämopyrrol einwirken und erhielten bei der Wasserdampfdestillation ein Öl, das ein Pikrat vom Schmp. 102—103° bildete. Dieses wurde aus Alkohol umkrystallisiert und zur Analyse auf üblichem Wege getrocknet. Ausbeute ca. 26%, berechnet auf angewandtes Hämopyrrol-pikrat.

0.1907 g Subst.: 0.3523 g  $CO_2$ , 0.0966 g  $H_2O$ . — 0.1850 g Subst.: 25.4 ccm N (18°, 706 mm).

$C_{16}H_{20}N_4O_7$ . Ber. C 50.50, H 5.30, N 14.74.

Gef. » 50.38, » 5.67, » 14.75.

#### Azofarbstoff aus 2.4.5-Trimethyl-pyrrol.

Eine ätherische Lösung des Pyrrols wird mit einer wäßrigen Lösung (1:100) von Diazobenzol-sulfosäure unter Zusatz von Salzsäure geschüttelt. Der Azofarbstoff krystallisiert dann sehr bald aus.

<sup>1)</sup> l. c.

Zur Reinigung löst man in  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge, verdünnt mit Wasser und setzt Salzsäure (1:3) hinzu. Es krystallisiert dann der Farbstoff in leuchtend roten, wetzsteinförmigen Gebilden aus, die meistens büschelförmig angeordnet sind.

0.1894 g Sbst.: 0.1522 g  $\text{BaSO}_4$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ . Ber. S 10.94. Gef. S 11.04.

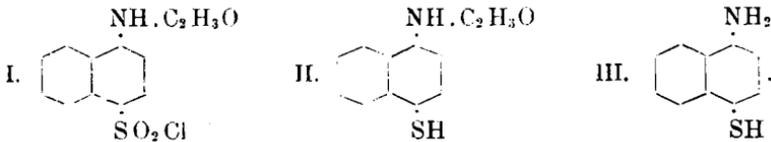
Der Farbstoff zeigt in seinen Eigenschaften große Ähnlichkeit mit dem aus 2.4-Dimethyl-5-äthyl-pyrrol<sup>2)</sup> erhaltenen.

## 62. Th. Zincke und Fr. Schütz: Über 1.4-Amino-naphthyl-mercaptan. I.

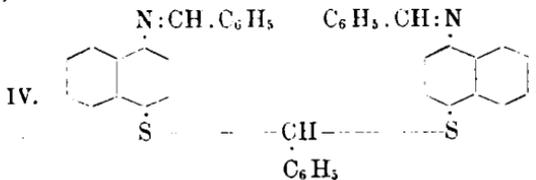
[Aus dem Chemischen Institut zu Marburg.]

(Eingegangen am 10. Februar 1912.)

Das dem 1.4-Amino-phenyl-mercaptan<sup>1)</sup> entsprechende Naphthalinderivat (III) läßt sich leicht aus dem schon von Schroeter<sup>3)</sup> beschriebenen 1.4-Acetaminonaphthalin-sulfochlorid (I) durch Reduktion und Verseifung des entsprechenden 1.4-Acetaminonaphthyl-mercaptans (II) darstellen.



In seinem Verhalten gleicht es der Phenylverbindung, ist aber eine weit schwächere Base; seine Salze werden leicht hydrolytisch gespalten. Mit Benzaldehyd reagiert es leicht unter Bildung der Verbindung:



welche einerseits eine Schiffsche Base, andererseits ein Mercaptal ist. Säuren spalten leicht den am Stickstoff gebundenen Benzaldehydrest ab, Alkalien den an Schwefel gebundenen.

<sup>1)</sup> Hans Fischer und E. Bartholomäus, H. 76.

<sup>2)</sup> Zincke und Jörg, B. 42, 3362 [1909]; 43, 3443 [1910]; 44, 614 [1911].

<sup>3)</sup> B. 39, 1564 [1906].