

0.1146 g Sbst.: 0.2670 g CO<sub>2</sub>, 0.1049 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 63.88, H 9.91.

Gef. » 63.54, » 10.17.

Das zur Kontrolle noch (über das Säurechlorid) dargestellte Amid schmolz in Übereinstimmung mit dem Amid der Brassylsäure bei 176°.

0.1087 g Sbst.: 11.0 ccm N (19°, 753 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 11.57. Gef. N 11.72,

so daß an der Zugehörigkeit der von uns erhaltenen Verbindungen zur normalen C<sub>11</sub>-Reihe nicht zu zweifeln ist.

## 251. Hans Fischer und E. Bartholomäus: Die Lösung der Hämopyrrol-Frage.

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

(Eingegangen am 22. Juni 1912.)

Die Hämopyrrol-Frage erfreut sich seit neuerer Zeit intensiver Bearbeitung und ist reich an Widersprüchen. Auf die Einzelheiten wollen wir nicht eingehen. Sichergestellt ist, daß im Hämopyrrolgemisch zwei Körper vorkommen: Phyllopyrrol (I) und Hämopyrrol (II) [Willstätters Iso-hämopyrrol<sup>1)</sup>].



Phyllopyrrol ist ein tetraalkyliertes Pyrrol, Hämopyrrol ein trialkyliertes. Beide Pyrrole sind gleichzeitig von Willstätter<sup>2)</sup> und uns<sup>3)</sup> beobachtet worden; die exakte Beschreibung der beiden Pyrrole verdanken wir Willstätter, besonders die des Phyllopyrrols, das wir zuerst für ein Pyrrolin hielten.

Während wir die Konstitution des Phyllopyrrols einwandfrei im Sinne der Formel I durch Synthesen haben beweisen können<sup>4)</sup>, war uns dies bisher beim Hämopyrrol nur in indirekter Weise gelungen. Wir führten in letzteres Pyrrol eine weitere Äthylgruppe ein<sup>4)</sup> und gelangten so zu einem vom 2.4-Dimethyl-3.5-diäthyl-

<sup>1)</sup> Wir schlagen vor, für dieses Pyrrol den Namen Hämopyrrol beizubehalten, weil es am leichtesten zu isolieren ist und sicherlich auch unter den flüchtigen Basen das Hauptprodukt ist.

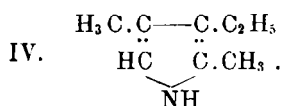
<sup>2)</sup> A. 385, 188 [1911].

<sup>3)</sup> B. 44, 3313 [1911].

<sup>4)</sup> B. 45, 466 [1912]; H. 77, 198 [1912].



früheren Vorschrift durch Umkrystallisieren des Pikrat-Gemisches der Hauptsache nach entfernt. Das so erhaltene Pikrat-Gemisch wurde mittels Salzsäure zerlegt, ein Verfahren, das der Zerlegung mittels Lauge weit vorzuziehen ist. Nachdem die Pyrrole in sodaalkalischer Suspension mit Wasserdampf abgetrieben waren, wurden die durch Ausäthern gewonnenen Basen nach der Willstätterschen Methode der fraktionierten Salzbildung mit Pikrinsäure getrennt. Wir erhielten so Hämopyrrol und ein neues Pyrrol, das sich als identisch erwies mit dem nach der Methode von Knorr-Willstätter gewonnenen 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol (IV).



Für dieses zum ersten Male aus Blutfarbstoff gewonnene Pyrrol schlagen wir den Namen Kryptopyrrol vor. Die Identität mit dem synthetischen Pyrrol wurde bewiesen durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt der Pikrate und Oxime. Mit den gleichen Derivaten des Hämopyrrols ergab sich bei den Mischschmelzpunkten eine erhebliche Depression.

Nachdem so die Konstitution sämtlicher Komponenten der flüchtigen Basen aus Hämin festgelegt ist, fragt es sich, in welchen Mengenverhältnissen die einzelnen Basen auftreten, wenn man Anhaltspunkte für die Konstitution des Blutfarbstoffs gewinnen will. Phyllopyrrol ist zu 5 % vorhanden, Hämopyrrol und Kryptopyrrol zu ca. 20 %. In nennenswerter Menge ist kein weiteres flüchtiges Pyrrol mehr vorhanden, denn es ist uns gelungen, Rohhämopyrrol mit 70 % Ausbeute in reines Phyllopyrrol zu verwandeln; demgemäß kann auch ein Methyl-propyl-pyrrol, wie Marchlewski meint, überhaupt nicht in Betracht kommen. Übrigens haben wir auch das 2.4.5-Trimethyl-3-propyl-pyrrol synthetisch dargestellt; es hat ganz andere Eigenschaften und hätte uns nicht entgehen können.

#### Experimenteller Teil.

23.4 g Hämopyrrol-pikrat-Gemisch (Schmp. 108—110°), das durch Umkrystallisieren von 35 g Rohpikrat aus 530 ccm Alkohol von der Hauptmenge des Phyllopyrrols befreit ist, werden in 500 ccm Äther suspendiert und mit 40 ccm 25-prozentiger Salzsäure zerlegt. Der Äther wird nun zweimal mit je 15 ccm 25-prozentiger Salzsäure ausgeschüttelt. Den salzsauren Extrakt befreit man durch dreimaliges Ausäthern vom Rest der Pikrinsäure, macht mit Soda alkalisch und treibt die flüchtigen Basen mit Wasserdampf ab. Das Destillat wird

mit Äther zwei- bis dreimal ausgeschüttelt, so daß der Ätherextrakt ca. 200 ccm beträgt. Durch 10 g Pikrinsäure in 200 ccm feuchtem Äther werden 13 g erste Pikrat-Fraktion erzeugt. Schmp. 112—115°. Fraktion II wird durch 10 g Pikrinsäure in Substanz erzeugt und wiegt 6.5 g (enthält wenig Pikrinsäure). Diese 6.5 g werden aus 300 ccm Alkohol umkrystallisiert, wodurch man Fraktion III (1.5 g) erhält vom Schmp. 115—116°. Nach Umkrystallisieren aus 80 ccm Alkohol wird der Schmp. 131—132° erreicht (Ausbeute 0.55 g), der nach nochmaligem Umkrystallisieren aus 12 ccm Alkohol auf 137—138° steigt (Ausbeute 0.4 g).

Fraktion I und das Pikrat aus der Mutterlauge von III werden wiederum mittels Säure usw. in die freien Pyrrole verwandelt und nochmals dem gleichen Verfahren unterzogen. Es konnten so 0.75 g Kryptopyrrol-pikrat vom Schmp. 137—138° erhalten werden. Das Präparat gibt intensive Aldehydreaktion. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach Knorr-Willstätter gewonnenen 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol-pikrat ergab keinerlei Depression, während mit Hämopyrrol-pikrat vom Schmp. 123° der Mischschmelzpunkt zu 110° erhalten wurde. Die Stickstoffbestimmung ergab:

0.1380 g Sbst.: 20.4 ccm N (20°, 715 mm).

$C_{14}H_{16}O_7N_4$ . Ber. N 15.91. Gef. N 15.97.

Zur weiteren Identifizierung wurden 0.5 g Pikrat mittels Schwefelsäure in das freie Pyrrol übergeführt und dieses mit salpetriger Säure oxydiert. Erhalten wurden 0.15 g Oxim, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser (12 ccm) den Schmp. 215° zeigte. Der Mischschmelzpunkt mit dem Oxim aus Knorr-Willstätters Pyrrol ergab keine Depression (215—216°), der mit Hämopyrrol-oxim eine erhebliche (200°).

0.0632 g Sbst.: 10.7 ccm N (20°, 715 mm).

$C_7H_{10}O_2N_2$ . Ber. N 18.18. Gef. N 18.27.

Eine andere Probe des Pikrats wurde mittels Lauge in das freie Pyrrol und dieses mit Diazobenzolsulfosäure in den schön krystallisierenden  $\alpha$ -Azofarbstoff verwandelt.

0.1800 g Sbst.: 0.3616 g  $CO_2$ , 0.0975 g  $H_2O$ . — 0.0828 g Sbst.: 10.5 ccm N (20°, 717 mm).

$C_{14}H_{17}O_3N_3S$ . Ber. C 54.68, H 5.58, N 13.68.  
Gef. » 54.79, » 6.06, » 13.72.

Nach diesen Feststellungen dürfte es keinem Zweifel unterliegen, daß das Kryptopyrrol mit 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol identisch ist.

## Dipropionyl-methan.

Zu einer gut abgekühlten Mischung von 103 ccm Methyl-äthylketon und 340 ccm Propionsäureäthylester setzt man 30 g Natriumstaub, wodurch sich das Ganze stark erwärmt. Nachdem man erst in Eis und dann bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen hat, beendigt man die Reaktion durch Erhitzen auf dem Wasserbade. Alsdann gießt man in kaltes Wasser, schüttelt gut durch, säuert mit Essigsäure an und äthert aus. Der ätherische Auszug wird bei ca. 105° abdestilliert und der Rückstand mit ungefähr dem gleichen Volumen Alkohol aufgenommen. Nachdem man mit Wasser die alkoholische Lösung verdünnt hat, gibt man eine heiß gesättigte Kupferacetat-Lösung hinzu, wodurch sich das Kupfersalz in blauen Nadeln abscheidet, die abgesaugt und mit wenig Wasser, Alkohol und Äther gewaschen werden. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol zeigen sie den Schmp. 206°. Ausbeute 33.6 g.

0.6133 g Sbst.: 0.1521 g CuO.

(C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> Cu. Ber. Cu 20.00. Gef. Cu 19.81.

Aus dem Kupfersalz wird das Dipropionyl-methan mittels verdünnter Schwefelsäure in Freiheit gesetzt und durch mehrmaliges Ausäthern gewonnen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorcalcium und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand fraktioniert destilliert, wobei das Diketon bei 172—173° (711 mm Druck) als farbloses Öl übergeht. Mit Eisenchlorid entsteht in alkoholischer Lösung eine rotbraune Färbung. D<sup>20</sup> = 0.9445°.

0.2304 g Sbst.: 0.5525 g CO<sub>2</sub>, 0.1963 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (128.10). Ber. C 65.57, H 9.45.

Gef. » 65.40, » 9.53.

## 2.3-Dimethyl-4-propionyl-5-äthyl-pyrrol (Formel III).

Zu einer abgekühlten Lösung von 10.1 g Isonitroso-methyl-äthylketon und 14 ccm Dipropionylmethan in 200 ccm Eisessig gibt man nach und nach 50 g Zinkstaub. Die Reaktion wird durch halbstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade beendigt. Alsdann saugt man heiß ab, wobei das Filtrat direkt in Wasser einlaufen soll. Hierbei scheidet sich das Pyrrol in farblosen Nadelchen ab. Ausbeute ca. 27%.

Zur Analyse wurde das Pyrrol zweimal aus 50-proz. Methylalkohol umkrystallisiert, wonach es bei 118—119° schmilzt, vorher tritt Sintern ein. Getrocknet wurde im Vakuum bei 60° über Phosphor-pentoxid.

0.2683 g Sbst.: 0.7240 g CO<sub>2</sub>, 0.2330 g H<sub>2</sub>O. — 0.3222 g Sbst.: 23.7 ccm N (19°, 720 mm).

$C_{11}H_{17}ON$  (179.15). Ber. C 73.68, H 9.57, N 7.82.  
Gef. » 73.59, » 9.72, » 8.03.

Die Substanz ist in Alkohol, Eisessig und Chloroform sehr leicht löslich. Aus den ersten beiden Lösungsmitteln krystallisiert sie auf Zusatz von Wasser, aus dem letzteren auf Zusatz von Petroläther aus. In Äther und Benzol ist sie etwas schwerer, in Petroläther schwer löslich. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist in der Hitze positiv; das Spektrum zeigt einen breiten Streifen im Grün, der im Vergleich zu den anderen Pyrrolen etwas mehr nach Blau verschoben ist. Bei  $100^{\circ}$  sublimiert die Verbindung zum Teil im Vakuum. Mittels mäßig konzentrierter Schwefelsäure läßt sich der Propionylrest abspalten.

### 2.3-Dimethyl-5-äthyl-pyrrol.

2.5 g 2.3-Dimethyl-4-propionyl-5-äthyl-pyrrol werden mit einem Gemisch von 3 ccm Schwefelsäure (1:3) und 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure ca. 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei Geruch nach Propionsäure auftritt. Die Reaktionsflüssigkeit wird sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben; hierbei geht ein gelb gefärbtes Öl über, das durch zweimaliges Ausäthern von dem Wasser vollständig getrennt wird. Es wurde charakterisiert durch seinen schön krystallisierenden

Azofarbstoff mit Diazobenzol-sulfosäure, den man in der üblichen Weise in nahezu quantitativer Ausbeute erhält. Man reinigt ihn durch Lösen in möglichst wenig  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge, Versetzen mit dem gleichen Volumen Alkohol und Ansäuern mit  $\frac{1}{10}$ -Salzsäure. Hierbei krystallisiert dann der Farbstoff, der die Eigenschaften der  $\beta$ -Azofarbstoffe aufweist, in bronzefarbigem, halbmondartigen Gebilden aus. Getrocknet wurde wie üblich.

0.2493 g Sbst.: 0.4985 g  $CO_2$ , 0.1276 g  $H_2O$ . — 0.1771 g Sbst.: 0.1370 g  $BaSO_4$ .

$C_{14}H_{17}O_3N_3S$ . Ber. C 54.68, H 5.58, S 10.44.  
Gef. » 54.53, » 5.73, » 10.63.

### 2.3-Dimethyl-4.5-diäthyl-pyrrol.

2.9 g 2.3-Dimethyl-5-äthyl-pyrrol werden in Mengen von 1 g mit je 20 ccm einer Lösung von 7 g Natrium in 100 ccm absolutem Äthylalkohol ca. 14 Stunden lang auf  $210$ — $220^{\circ}$  erhitzt. Die Reaktionsmasse wird dann sodaalkalisch mit Wasserdampf abgetrieben und das Destillat ausgeäthert. Die ätherische Lösung zeigt noch starke Aldehydreaktion, ein Zeichen, daß noch unverändertes trisubstituiertes Pyrrol vorhanden ist. Trotzdem versetzt man mit etwas Wasser und 2 g Pikrinsäure, die sich glatt lösen. Da beim Stehen in Eis nichts auskrystallisierte, wurde die ätherische Lösung im Vakuum bei ge-

wöhnlicher Temperatur eingedampft. Das so ausgeschiedene Pikrat wird abgesaugt und ein paar Mal mit Äther ausgewaschen, wodurch man es in rein gelben Krystallen vom Schmp. 108—109° erhält. Ausbeute 1.6 g. Beim Umkrystallisieren aus wenig Alkohol erhält man derbe Prismen vom Schmp. 106—107°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus reinem Hämopyrrol erhaltenen Dimethyl-diäthyl-pyrrol-Pikrat<sup>1)</sup> zeigt keinerlei Depression. Zur Analyse wurde die Substanz bei gewöhnlicher Temperatur über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet.

0.1600 g Sbst.: 0.2974 g CO<sub>2</sub>, 0.0845 g H<sub>2</sub>O. — 0.1498 g Sbst.: 20.8 ccm N (18°, 711 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 50.50, H 5.30, N 14.74.

Gef. » 50.69, » 5.91, » 15.02.

Nachdem im Hämopyrrolgemisch zwei isomere trisubstituierte Pyrrole nachgewiesen sind, liegt die Annahme nahe, daß auch die Phonopyrrol-carbonsäure-Fraktion aus zwei isomeren Säuren besteht.

Zunächst war das Ergebnis der Destillation der reinen Phonopyrrol-carbonsäure mit dem Destillationsresultat der Säuren aus den Mutterlaugen<sup>2)</sup> qualitativ und quantitativ sehr ähnlich.

Eine Hauptstütze jedoch für die Existenz zweier isomerer Phonopyrrol-carbonsäuren hat der eine von uns mit Hrn. Dr. Röse beim Bilirubin-Abbau gewonnen. Es ist uns gelungen, die schon früher<sup>3)</sup> erwähnte Pyrrolsäure (Nebenprodukt bei der Gewinnung der Bilirubinsäure) zu isolieren, und zwar ist diese Säure mit der Phonopyrrol-carbonsäure isomer.

Sie gibt ein schön krystallisierendes Pikrat vom Schmp. 153°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat der Phonopyrrol-carbonsäure ergibt eine erhebliche Depression (143°).

0.2728 g Sbst.: 0.4613 g CO<sub>2</sub>, 0.1118 g H<sub>2</sub>O. — 0.1450 g Sbst.: 19.2 ccm N (20°, 708 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>9</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 45.45, H 4.04, N 14.14.

Gef. » 46.12, » 4.59, » 14.14.

Aus dem Pikrat wurde mittels Salzsäure die schön krystallisierende freie Säure dargestellt, die wir aus Mangel an Material noch nicht analysieren konnten.

Ein Teil hiervon wurde mit Bleisuperoxyd oxydiert und in quantitativer Ausbeute in Hämaminsäure übergeführt (Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit analysierter Hämaminsäure aus Hämatorporphyrin sind gleich).

<sup>1)</sup> In einer früheren Mitteilung (B. 45, 470 [1912]) haben wir den Schmelzpunkt des Dimethyl-diäthyl-pyrrol-Pikrats aus Hämopyrrol zu 102—103° angegeben, da wir bei dem synthetischen Produkt einen höheren Schmelzpunkt fanden, so haben wir den Versuch noch einmal wiederholt und nun ein genau übereinstimmendes Präparat erhalten. (Die geringe Differenz erklärt sich durch langsamere Verarbeitung bei dem früheren Versuch.)

<sup>2)</sup> Vergl die vorhergehende Abhandlung (S. 1919 ff.). <sup>3)</sup> B. 45, 1579 [1912].

Mit salpetriger Säure erhält man ein Oxim, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser bei 215° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit dem Oxim aus der Phonopyrrol-carbonsäure ergibt eine Depression.

Mit Diazobenzolsulfosäure erhält man einen prächtig krystallisierenden  $\alpha$ -Azofarbstoff, der verschieden ist von dem der Phonopyrrol-carbonsäure.

0.1578 g Sbst.: 0.2953 g CO<sub>2</sub>, 0.0782 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S. Ber. C 51.25, H 4.88.

Gef. » 51.03, • 5.54.

## 252. J. Herzig: Zur Tannin-Frage.

(Eingegangen am 15. Juni 1912.)

R. J. Manning und M. Nierenstein<sup>1)</sup> führen als Beweis gegen die Glucosidnatur des Tannins die Erfahrungen von Herzig und Renner<sup>2)</sup> an, die bei der Hydrolyse des Methylotannins nach dem Ausäthern einen Rückstand erhalten haben, der »als optisch inaktiv befunden wurde«.

Dem gegenüber sei hervorgehoben, daß es sich dabei um eine Hydrolyse mittels Alkali handelt, und daß Herzig und Renner selbst diesen Befund keineswegs als Beweis gegen die Glucosidnatur des Methylotannins angesehen haben wollten.

Sie sagen wörtlich<sup>3)</sup>: »Obwohl wir die Versuche von Feist, welche neuerdings die Glucosidnatur des Tannins in den Vordergrund stellten, als sehr beachtenswert und mit den von uns bis jetzt ermittelten Tatsachen ziemlich vereinbar halten, haben wir doch nicht erwartet, bei der Zersetzung mit Kali den Zucker nachweisen zu können.«

Sie betonen außerdem, daß Zersetzungen mit Säuren oder Enzymen vorläufig nicht gelungen sind.

Wien, I. Chem. Univ.-Labor.

<sup>1)</sup> B. 45, 1546 [1912].

<sup>2)</sup> M. 30, 543 [1908].

<sup>3)</sup> M. 30, 551 [1908].

### Berichtigung.

Jahrg. 45, Heft 8, S. 1553, 18 mm v. o. lies: »Chlor-camphernitrilsäure« statt »Chlor-camphersäure«.