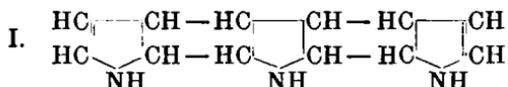


48. Hans Fischer: Über Polymerisationen bei tri- und tetraalkylierten Pyrrolen.

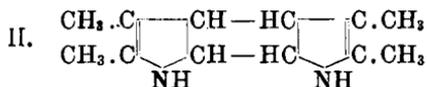
[Aus dem Physiologischen Institut der Universität München.]

(Eingegangen am 24. Februar 1915.)

Wie Dennstedt und Voigtländer¹⁾ gefunden haben, geht Pyrrol leicht über in Tripyrrol, dem die Autoren folgende Konstitution zuschreiben:



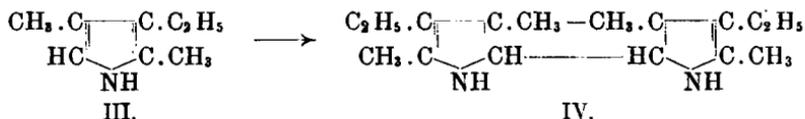
Während wir so beim Pyrrol eine Vereinigung von 3 Pyrrolkernen sehen, findet bei dialkylierten Pyrrolen in α, β -Stellung nur ein Zusammentreten von 2 Molekülen statt. Dennstedt¹⁾ hat diese Polymerisation beim α, β -Dimethyl-pyrrol gefunden; er stellte für das Bis-dimethylpyrrol folgende Formel auf:



und Piloty hat diesen Körper dann mit Thannhauser²⁾, wie Wilke³⁾, näher untersucht. Bemerkenswert ist, daß dieses Bispyrrol im Vakuum unzersetzt destilliert.

Daß trisubstituierte Pyrrole solche Bisverbindungen geben, war bis jetzt nicht bekannt. Piloty und Wilke⁴⁾ haben zwar beobachtet, daß die α, β -Dimethyl-pyrrol- β_1 -carbonsäure ein rotes Pikrat liefert, das nach der Analyse das Salz eines Bispyrrols war. Rein haben die Autoren das Pikrat nicht erhalten und sie geben an, daß bei diesem Salz selbst in kalten Lösungsmitteln leicht die Trennung in die beiden Komponenten erfolgt.

Es hat sich nun gezeigt, daß das Kryptopyrrol (III.)



sowohl beim Einleiten von trockner Salzsäure in die ätherische Lösung oder beim längeren Kochen des Pikrates mit Essigäther sich

¹⁾ Dennstedt und Voigtländer, B. 27, 476 [1894]. — Dennstedt, B. 21, 3429 [1888]; 22, 1924 [1889].

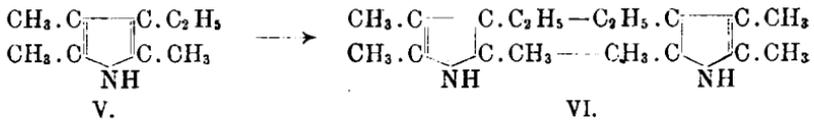
²⁾ Piloty und Thannhauser, A. 390, 191.

³⁾ Piloty und Wilke, B. 45, 2586 [1912].

⁴⁾ Piloty und Wilke, B. 46, 1597 [1913].

polymerisiert zu der Bisverbindung, die die Ehrlichsche Reaktion nicht mehr gibt und der wahrscheinlich die Konstitution IV zukommt. Die Bisverbindung entpolymerisiert sich leicht durch Erhitzen auf höhere Temperatur im Vakuum, so daß Kryptopyrrol wieder gewonnen wird. Ausgezeichnet ist die Bisverbindung durch die rot-orange Farbe des Pikrates, während das Kryptopyrrol mit Pikrinsäure ein hellgelbes Salz liefert. Beim Hämopyrrol konnte eine Polymerisation unter den gleichen Bedingungen nicht erzielt werden.

Auch Phyllopyrrol (V.), ein tetrasubstituiertes Pyrrol, geht leicht in eine Bisverbindung über, der folgende Konstitution (VI.) zukommen muß:



und die ausgezeichnet ist durch ein schön kristallisierendes bellgelbes Pikrat. Beim Bis-phyllopyrrol erfolgt die Entpolymerisation besonders leicht. Schon beim Erhitzen im Dampfstrom erfolgt ein teilweiser Zerfall zu Phyllopyrrol. Beim Erhitzen auf höhere Temperatur steigt die Ausbeute, jedoch geht die Rückverwandlung in den monomolekularen Zustand nicht völlig zu Ende, ebensowenig wie beim Bis-kryptopyrrol. Diese Feststellungen geben den Schlüssel für die Erklärung der von Piloty und seinen Mitarbeitern aufgefundenen Hämopyrrole e, f und g.

Hämopyrrole ist polymerisiertes Kryptopyrrol, das Piloty und Stock¹⁾ fast rein und in guter Ausbeute aus dem Hämopyrrol-Gemisch isoliert haben. Offenbar haben die Autoren das Kochen mit Essigäther, wodurch sie die Trennung der Pyrrolpikrate bewirken, lange fortgesetzt und so das Hämopyrrole künstlich gebildet. Von vornherein ist es im Hämopyrrol-Gemisch nicht vorhanden. (Ich übergieße prinzipiell die Pyrrolpikrate stets mit kochendem Lösungsmittel, erhitze höchstens wenige Sekunden, um dann schnell zu filtrieren unter sofortiger Eiskühlung des Filtrats. Auf die Notwendigkeit dieser Vorsichtsmaßregel wurde wiederholt hingewiesen.) Das von Piloty, Stock und Dormann (l. c.) entdeckte Hämopyrrol g ist im wesentlichen Phyllopyrrol, verunreinigt durch die Bisverbindung.

¹⁾ A. 392, 236. — Piloty und Wilke, B. 46, 1597 [1913]. — Piloty Stock und Dormann, A. 406, 348. (Hier sind ausführlich die Konstitutionsmöglichkeiten des Hämopyrrols e erörtert, nur das Krypto-, Häm- und Phyllopyrrol sind nicht in den Kreis der Betrachtungen gezogen.)

Hämopyrrol f ist nach der Beschreibung von Piloty und Stock zweifellos auch eine derartige Bisverbindung.

Ebenso wird dadurch erklärt, daß man nach der Behandlung des Hämopyrrol-Öls mit Pikrinsäure beim langen Erhitzen mit Essigäther nach Piloty zum Schluß nach Entfernung der Pikrinsäure hochsiedende Fraktionen erhält, die dann partiell bei der Destillation in ihre Bausteine zerfallen.

Experimentelles.

Zur Gewinnung der Bisverbindung des Kryptopyrrols kann man entweder trockne Salzsäure in die ätherische Lösung des Kryptopyrrols einleiten, wobei sich das salzsaure Salz der Bisverbindung abscheidet, oder aber bequemer das Kryptopyrrol-Pikrat in essig-ätherischer Lösung am Rückflußkühler kochen.

4 g Kryptopyrrol-Pikrat wurden mit 40 ccm Essigäther 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Ebensogut kann man die Lösung 15 Stunden lang bei 48° stehen lassen. Beim Stehen in Eis scheiden sich nach ca. 2 Stunden 2 g unveränderten Kryptopyrrol-Pikrats aus. Schmp. 139—140° (korr. 138—139°).

0.1358 g Sbst.: 0.2393 g CO₂, 0.0599 g H₂O.

Ber. C 47.72, H 4.55.

Gef. » 48.06, » 4.93.

Eine geringe »Anreicherung« im Kohlenstoff hatte also schon stattgefunden. Aus der Mutterlauge wurde durch Versetzen mit Petroläther und Reiben eine zweite orangefarbene Krystallisation erzeugt, die nach 4—5-stündigem Stehen sich nicht mehr vermehrt. Nach dem Abgießen der Mutterlauge wurde sie in Chloroform gelöst. Hierbei bleibt eine geringe Menge eines gelben Pikrates zurück, das die Ehrlichsche Aldehydreaktion nicht erfüllt und erst über 290° schmilzt. Da die Ausbeute nur 0.02 g betrug, konnte der Körper nicht näher untersucht werden.

Die eben erwähnte Chloroformlösung wurde mit absolutem Äther versetzt, wonach sofort die Krystallisation beginnt, die bald beendet ist. Man erhält so nach dem Absaugen und Trocknen 0.5 g schön krystallisierte Substanz; die Ehrlichsche Aldehydreaktion ist negativ, Schmelzpunkt scharf bei 155° (korr. 154.5°). Das Präparat zur Analyse I war durch Kochen mit Essigäther gewonnen, II durch 15-stündiges Stehenlassen bei 48°.

0.1486 g Sbst.: 0.3026 g CO₂, 0.0844 g H₂O. — 0.1331 g Sbst.: 18 ccm N (18°, 716 mm Hg). — 0.1472 g Sbst.: 0.2997 g CO₂, 0.0837 g H₂O. — 0.1539 g Sbst.: 20.60 ccm N (18°, 716 mm Hg).

C₂₂H₂₉N₃O₇. Ber. C 55.55, H 6.11, N 14.74.

Gef. » 55.44, 55.54, » 6.34, 6.36, » 14.74, 14.59.

Durch Zerlegen mit Natronlauge in der üblichen Weise erhält man die freie Bisverbindung als Öl; zur Krystallisation war sie nicht zu bringen. Beim Erhitzen im Vakuum bis auf 170° tritt keine Entpolymerisation ein, wenigstens gehen bis zu dieser Temperatur nur Spuren einer Substanz über, die die Aldehydreaktion gibt. Über 200° dagegen erfolgt dann die Entpolymerisation in ergiebiger Weise und man erhält aus dem übergehenden Öl durch Zusatz von ätherischer Pikrinsäure das hellgelbe Kryptopyrrol-Pikrat vom Schmp. 139° (korr.). Mischschmelzpunkt mit Kryptopyrrol-Pikrat ergibt keine Depression.

Viel leichter erfolgt die Polymerisation beim Phyllopyrrol. Kocht man Phyllopyrrol-Pikrat mit Essigäther nur eine halbe Stunde am Rückflußkühler, so krystallisiert beim Erkalten bereits ein Produkt aus, das nach der Analyse ungefähr die Zusammensetzung von Pilotys Hämopyrrol g besitzt. Schmp. 104—105° (korr. 103—104°).

0.1520 g Sbst.: 0.2875 g CO₂, 0.0780 g H₂O. — 0.1478 g Sbst.: 20.2 ccm N (16°, 700 mm Hg).

C₁₆H₂₀N₄O₇ (Hämopyrrol g). Ber. C 50.53, H 5.26, N 14.73.

Gef. » 51.59, » 5.74, » 14.70.

Wie man sieht, ist die Kohlenstoffanreicherung schon über Hämopyrrol g hinausgegangen, sie dürfte dem noch nicht beschriebenen Hämopyrrol h bzw. i entsprechen.

Eine vollkommene Polymerisation erhält man nach folgender Vorschrift: 6.1 g reines Phyllopyrrol werden mit 11 g Pikrinsäure und 170 ccm Essigäther 2 Stunden lang gekocht. Beim Abkühlen in Eis erhält man keine Krystallisation. Man setzt daher Petroläther bis zur beginnenden Trübung zu und erhält dann eine derbe Krystallisation, die jedoch in Schmierem eingebettet ist. Die Entfernung der letzteren ist verlustreich und gelingt durch Anreiben mit Essigester oder Alkohol. Zum Umkrystallisieren verwendet man entweder Alkohol oder Chloroform und Petroläther. Ausbeute an reinem krystallisiertem Material 5.3 g. Schmp. 148° (korr. 147.5°). Zur Analyse I war aus Alkohol umkrystallisiert, zur Analyse II aus Chloroform-Petroläther.

0.1408 g Sbst.: 0.2964 g CO₂, 0.0812 g H₂O. — 0.1453 g Sbst.: 18.7 ccm N (17°, 700 mm Hg). — 0.1673 g Sbst.: 0.3523 g CO₂, 0.1013 g H₂O. — 0.1476 g Sbst.: 19 ccm N (17°, 700 mm Hg).

C₂₄H₃₂N₈O₇. Ber. C 57.22, H 6.61, N 13.92.

Gef. » 57.42, 57.43, » 6.45, 6.78, » 13.77, 13.78.

Durch Zerlegung des Pikrats mit Natronlauge in üblicher Weise erhält man die freie Bisverbindung, die nicht krystallisiert. Mit Dampf ist sie nicht oder nur äußerst schwer flüchtig. Teilweise wird sie hierbei entpolymerisiert, denn aus dem Dampfdestillat erhält man eine

geringe Menge Phyllopyrrol, erkennbar an der charakteristischen Krystallform und dem Schmelzpunkt des Pikrats (104–105°). Der Rückstand im Kolben gibt mit ätherischer Pikrinsäure wieder das Pikrat der Bisverbindung. Schmp. 148°.

Besser gelingt die Entpolymerisation mittels Destillation im Vakuum, wobei man auf ca. 150° erhitzen muß. Nahezu 50% wurden an reinem Phyllopyrrol gewonnen, das bei 65–66° schmolz. Zur weiteren Identifizierung wurde es in das Pikrat übergeführt. Um zu zeigen, daß nicht etwa bei gewöhnlicher Temperatur Polymerisation erfolgt, wurden für 2 Moleküle Phyllopyrrol nur 1 Molekül Pikrinsäure, beide gelöst in Chloroform, zugegeben.

Durch Zusatz von Petroläther wurde eine hellgelbe Krystallisation erzeugt, die in Übereinstimmung mit Phyllopyrrol-Pikrat bei 105° schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit der bei 148° schmelzenden Bisverbindung liegt bemerkenswerterweise auch bei 105°, so daß auch bei starker Kohlenstoffanreicherung der Schmelzpunkt des Phyllopyrrol-Pikrates gefunden wird. Auch die Analyse bestätigte, daß Phyllopyrrol-Pikrat vorlag.

0.1439 g Sbst.: 0.2691 g CO₂, 0.0693 g H₂O.

Ber. C 49.18, H 4.92.

Gef. » 49.64, » 5.38.

In der oben zitierten Arbeit geben Piloty, Stock und Dormann¹⁾ an, daß sie nach den Angaben von Fischer und Bartholomäus²⁾ aus Phonopyrrol-carbonsäure Trimethylpyrrol-propionsäure (Phyllopyrrol-carbonsäure) nicht haben erhalten können. Ich habe mich neuerdings überzeugt, daß die Methylierung nach unseren Angaben überaus leicht gelingt; besser ist die Ausbeute bei Anwendung von Kalium-methylat, worauf wiederholt aufmerksam gemacht wurde, aber es ist mir auch bei Anwendung von Natriummethylat unverständlich, wie die Operation mißlingen kann. Die verwandte Phonopyrrol-carbonsäure schmolz bei 130–131°, die Elementaranalyse bestätigte die Reinheit (gef. C 64.16, H 7.98). Eine Verunreinigung durch Phyllopyrrol-carbonsäure ist bei unserer Methode der Darstellung der Phonopyrrol-carbonsäure von vornherein gänzlich ausgeschlossen, indem der Ester der Phyllopyrrol-carbonsäure nicht krystallisiert und daher stets in der Mutterlauge des Phonopyrrol-carbonsäureesters bleibt.

1 g Phonopyrrol-carbonsäure wurde mit 1.5 g Natrium, gelöst in 15 ccm Methylalkohol I (Kahlbaum) 3 Stunden auf 225° erhitzt. (Längeres Erhitzen erhöht die Ausbeute.) Die Verarbeitung erfolgte

¹⁾ A. 406, 347. ²⁾ H. 83, 67.

wie früher beschrieben. Erhalten wurden 0.7 g krystallisiertes Pikrat. Aldehydreaktion negativ, Schmp. 127—128°. Nach Umkrystallisieren aus wenig Alkohol blieb der Schmelzpunkt konstant und die Analyse bestätigte, daß das Pikrat der Phyllopyrrol-carbonsäure vorlag (gef. C 47.09, H 4.76).

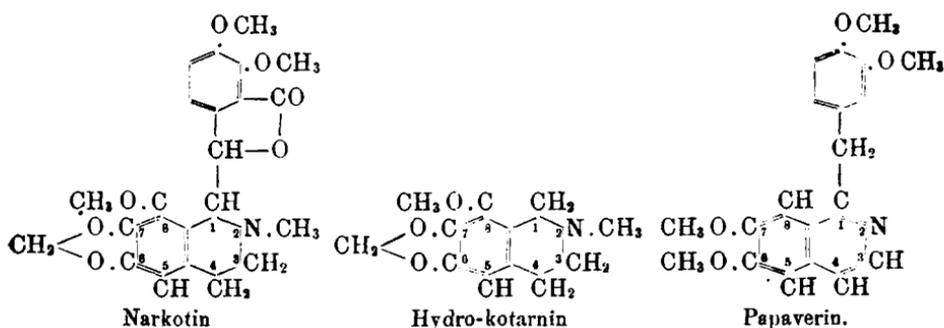
In der gleichen Weise läßt sich die von Fischer und Röse¹⁾ zuerst aus Hämin isolierte Isophonopyrrol-carbonsäure [Schmp. 142° (korr. 141°)] in Phyllopyrrol-carbonsäure überführen.

49. Martin Freund und Karl Fleischer: Synthese hochmolekularer Derivate des Papaverins.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Frankfurt a. M.,
Institut des Physikal. Vereins.]

(Eingegangen am 22. Februar 1915.)

Vor einiger Zeit haben wir gezeigt²⁾, daß das Narkotin ebenso wie das Hydro-kotarnin³⁾ in Stellung 5 des Isochinolin-Restes ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom enthält, welches es befähigt, sowohl mit Opiansäure wie mit Formaldehyd eine Kondensation einzugehen.



Ein Blick auf die Formel des Papaverins lehrt, daß auch dieses Alkaloid in Stellung 5 des Isochinolin-Komplexes ein freies Wasserstoffatom besitzt.

Da im Narkotin wie auch im Hydro-kotarnin der Pyridin-Komplex tetrahydriert ist, im Papaverin dagegen nicht, so war es fraglich, ob dieses Alkaloid zur Kondensation befähigt sein würde. Dahinzielende Versuche haben ergeben, daß dies tatsächlich der Fall ist, und es ist

¹⁾ B. 47, 792 [1914].

²⁾ B. 45, 1171 [1912].

³⁾ B. 45, 1183 [1912].