

erfolgende Hydrolyse geht das sek. Calciumphosphat in Hydroxyl-apatit über, bei dessen Bildung Calciumcarbonat durch induzierte Fällung mitgerissen und vielleicht unter Mischkrystallbildung in das Gitter des Hydroxyl-apatits eingebaut wird. Gleichzeitig wird aus dem Serum eine kleine Menge Alkalibicarbonat adsorbiert. Magnesium und in geringer Menge Fluor werden isomorph in das Gitter des Hydroxyl-apatits an Stelle von Calcium bzw. von Hydroxyl eingebaut¹⁶⁾. Der Vorgang der Bildung der anorganischen Knochensubstanz läßt sich vergleichsweise der natürlichen Mineralbildung an die Seite stellen, bei der nicht ein ganz reines Mineral entsteht, sondern bei der das Hauptmineral stets Lösungsgenossen in bestimmtem Mengenverhältnis in isomorpher Mischung enthält¹⁷⁾.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, daß der Carbonatgehalt der anorganischen Knochensubstanz nicht dem Gleichgewicht zwischen dem darin vorhandenen Hydroxyl-apatit und dem Carbonat des Serums entspricht.

Aus einem Modellversuch der Bildung der Knochensubstanz folgt vielmehr, daß Calciumcarbonat wahrscheinlich durch induzierte Fällung bei der Entstehung des Hydroxyl-apatits in einer der Knochensubstanz entsprechenden Menge mitgerissen wird.

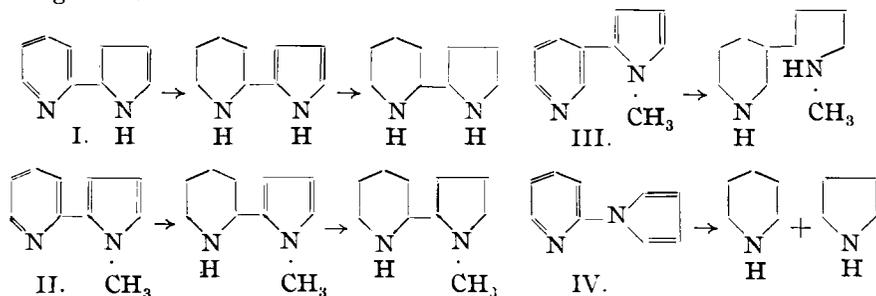
In einem weiteren Modellversuch gelingt die Herstellung eines Stoffes, der in seinen Eigenschaften sehr weitgehend der natürlichen anorganischen Knochensubstanz entspricht.

405. Eiji Ochiai, Kyosuke Tsuda und Susumu Ikuma: Über die katalytische Druck-Hydrierung der Pyridyl-pyrrol-Derivate (III. Mitteil.¹⁾ über Pyrrolidin-Derivate).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio].

(Eingegangen am 4. September 1936.)

Der Pyrrolkern ist im allgemeinen schwerer hydrierbar als der Pyridinkern. J. Overhoff und J. P. Wibaut²⁾ hatten einige Pyridyl-pyrrol-Derivate der katalytischen Druck-Hydrierung unterworfen. 2-[α -Pyridyl]-pyrrol (I) und *N*-Methyl-2-[α -pyridyl]-pyrrol (II) wurden dabei zuerst im Pyridinkern hydriert und über das entsprechende Piperidyl-pyrrol in die Piperidyl-pyrrolidin-Derivate umgewandelt. *N*-Methyl-2-[β -pyridyl]-pyrrol (Nicotyrin) (III) und *N*-[α -Pyridyl]-pyrrol (IV) wurden aber unter Spaltung einer *N*-*C*-Bindung in Oktahydro-nicotin bzw. in Piperidin und Pyrrolidin übergeführt.



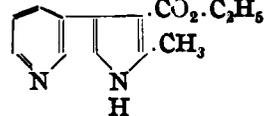
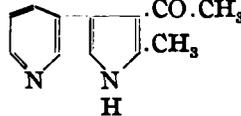
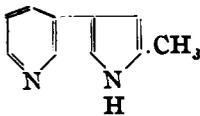
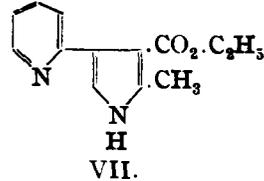
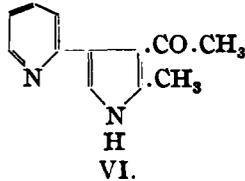
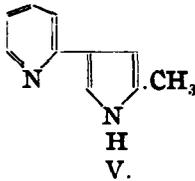
¹⁶⁾ R. Klement, a. a. O.

¹⁷⁾ vergl. die Arbeiten von V. M. Goldschmidt u. a.

¹⁾ II. Mitteil.: B. 68, 2291 [1935].

²⁾ C. 1931 II, 3483.

Da wir mehrere *C*-substituierte Pyridyl-pyrrol-Derivate synthetisch dargestellt hatten³⁾, wollten wir ihr Verhalten bei der Hydrierung prüfen. Die durch die Formeln V, VI und VII dargestellten 3 Isomeren-Paare wurden in Gegenwart von Platinosyd unter Druck hydriert.



Bei allen diesen Verbindungen war der Pyridinkern immer am leichtesten hydrierbar; beim Pyrrolkern spielte der Einfluß der Substituenten eine Rolle. Die Methylgruppe war nicht von merklichem Einfluß; die beiden Methyl-pyridyl-pyrrole V wurden über die entsprechenden Methyl-piperidyl-pyrrole zu den Methyl-piperidyl-pyrrolidinen reduziert. In hohem Maße erschwert wurde die Hydrierung durch Einführung der Acetyl- und Carbäthoxy-Gruppe. Die Pyridyl-pyrrol-carbonsäuren VII konnten wir niemals weiter hydrieren als zu den entsprechenden Piperidyl-pyrrol-carbonsäure-estern; die Acetyl-pyrrole VI waren erst nach Reduktion der Acetylgruppe zur α -Oxy-äthyl- bzw. Äthyl-Gruppe hydrierbar. Der Widerstand der Acetylgruppe gegen die Hydrierung bei diesen nicht *N*-substituierten Pyrrolen ist bemerkenswert, weil Acetyl-methyl-indolizin leicht hydrierbar ist⁴⁾.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Schmelzpunkte der Reduktionsprodukte dieser Pyridyl-pyrrol-Derivate.

	Base	<i>p</i> -Nitrobenzoat	3.5-Dinitrobenzoat	Acetat	Hydrochlorid	Chloraurat
2-Methyl-4-[α -piperidyl]-pyrrol	114°	141°	—	—	228°	—
2-Methyl-4-[α -piperidyl]-pyrrolidin	ölig	ölig	180°	—	—	221°
2-Methyl-4-[β -piperidyl]-pyrrolidin	ölig	ölig	257°	—	—	230°
2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[α -piperidyl]-pyrrol	ölig	210°	—	142°	—	—
2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[β -piperidyl]-pyrrol	137°	197°	—	—	—	—
2-Methyl-3-äthyl-4-[α -piperidyl]-pyrrol ..	ölig	—	—	—	214°	—
2-Methyl-3-äthyl-4-[α -piperidyl]-pyrrolidin	ölig	240°	—	—	—	—
2-Methyl-3-acetyl-4-[β -piperidyl]-pyrrol ...	184°	198°	—	216°	—	—

³⁾ B. 68, 1551, 1710 [1935].

⁴⁾ E. Ochiai u. E. Kobayashi, Journ. pharmac. Soc. Japan 56, 376.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-4-[α -piperidyl]-pyrrol: 1 g 2-Methyl-4-[α -pyridyl]-pyrrol⁵⁾ wurde in 5 ccm Eisessig gelöst, 0,5 g Platinoxid zugegeben und unter einem Druck von 32 Pfunden hydriert. Nach 6 Std. war die Wasserstoff-Aufnahme beendet; der Verbrauch betrug 580 ccm (ber. für 3 H₂ 410 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht und die Base in Äther aufgenommen. Bei 120—160° (Badtemp.) und 0,01 mm ging sie farblos über und erstarrte beim Anreiben mit etwas Äther zu ebenfalls farblosen Krystallen. Diese bildeten nach dem Umlösen aus Aceton-Äther Prismen vom Schmp. 113—114°. Sie gaben die rote Ehrlichsche Farbreaktion.

Hydrochlorid: Prismatische Nadeln, Schmp. 228° (unt. Zers.).

3.890 mg Sbst.: 8.541 mg CO₂, 2.814 mg H₂O.

C₁₀H₁₆N₂, HCl. Ber. C 60,0, H 8,5. Gef. C 59,88, H 8,09.

p-Nitrobenzoat: Nadeln aus Aceton, Schmp. 140—141°.

3.913 mg Sbst.: 0,46 ccm N (24°, 763 mm).

C₁₇H₁₈O₃N₃. Ber. N 13,4. Gef. N 13,29.

2-Methyl-4-[α -piperidyl]-pyrrolidin: Die Äther-Mutterlauge des oben beschriebenen Reaktionsproduktes wurde eingedampft und im Vakuum destilliert, wobei der Hauptteil unter 6 mm bei 110° (Badtemp.) überging. Farbloses, dünnflüssiges Öl von schwach basischem Geruch. Es zeigt die Ehrlichsche Farbreaktion nicht mehr.

Di-[3,5-dinitro]-benzoat: Schmp. 180°.

2.974 mg Sbst.: 5.661 mg CO₂, 1.222 mg H₂O. — 3.954 mg Sbst.: 0.518 ccm N (27°, 760 mm).

C₂₄H₂₄O₁₀N₆. Ber. C 51,8, H 4,3, N 15,1.

Gef. „ 51,91, „ 4,59, „ 14,61.

2-Methyl-4-[β -piperidyl]-pyrrolidin: 0,7 g 2-Methyl-4-[β -pyridyl]-pyrrol⁶⁾ wurden in 5 ccm Eisessig gelöst, 0,5 g Platinoxid hinzugefügt und unter einem Druck von 35 Pfunden 7 Std. mit Wasserstoff geschüttelt. Die so erhaltene Base bildete ein dünnflüssiges Öl von schwach basischem Geruch und gab keine Farbreaktion nach Ehrlich. Der Hauptteil ging unter 6 mm bei 120—130° (Badtemp.) als farbloses Öl über.

Golddoppelsalz: Nadeln, Zers.-Pkt. 230°.

5.377 mg Sbst.: 2.488 mg Au.

C₁₀H₂₀N₂, 2HAuCl₄. Ber. Au 46,6. Gef. Au 46,27.

Di-[3,5-dinitro]-benzoat: Schmp. 257°.

3.671 mg Sbst.: 6.978 mg CO₂, 1.515 mg H₂O. — 3.853 mg Sbst.: 0.543 ccm N (31°, 760 mm).

C₂₄H₂₄O₁₀N₆. Ber. C 51,8, H 4,3, N 15,1.

Gef. „ 51,84, „ 4,61, „ 15,51.

2-Methyl-3-äthyl-4-[α -piperidyl]-pyrrol: 0,2 g 2-Methyl-3-acetyl-4-[α -pyridyl]-pyrrol⁷⁾ wurden in etwas Eisessig gelöst, 0,2 g Platinoxid zugegeben und unter einem Druck von 35 Pfunden 5 Std. mit Wasserstoff geschüttelt. Die hierbei erhaltene Base siedete unter 0,03 mm bei 200° (Badtemp.). Sie wurde mit 3 ccm Jodwasserstoffsäure (*d* 1,7)

⁵⁾ B. 68, 1551 [1935].

⁶⁾ B. 68, 1715 [1935].

⁷⁾ B. 68, 1555 [1935].

und rotem Phosphor 3 Stdn. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde alkalisch gemacht, mit Wasserdampf destilliert und die Base in Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand wurde ins Hydrochlorid übergeführt; Schmp. 214°. Es gab die rote Ehrlichsche Farbreaktion.

3.205 mg Sbst.: 7.416 mg CO₂, 2.713 mg H₂O.

C₁₂H₂₀N₂, HCl. Ber. C 63.2, H 9.2. Gef. C 63.11, H 9.47.

2-Methyl-3-äthyl-4-[α-piperidyl]-pyrrolidin: 0.4 g 2-Methyl-3-acetyl-4-[α-pyridyl]-pyrrol wurden in entspr. Weise der katalytischen Druck-Hydrierung unterworfen. Nach 10 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch von neuem mit frischem Platinoxid versetzt und noch 5 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und als basische Substanz ein Öl vom Sdp._{0.03} 150—170° (Badtemp.) erhalten, das keine Farbreaktion nach Ehrlich mehr zeigte. Es wurde, wie beim 2-Methyl-3-äthyl-4-[α-piperidyl]-pyrrol beschrieben, mit Jodwasserstoffsäure (*d* 1.7) und rotem Phosphor reduziert, der basische Teil mit Wasserdampf destilliert und in Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand bildete einen hellgelben Sirup, der in das Di-*p*-nitrobenzoat verwandelt wurde; Nadeln aus Aceton, Schmp. 239—240°.

3.201 mg Sbst.: 7.439 mg CO₂, 1.805 mg H₂O.

C₁₂H₂₂N₂(CO.C₆H₄.NO₂)₂. Ber. C 63.3, H 6.1. Gef. C 63.38, H 6.31.

2-Methyl-3-acetyl-4-[β-piperidyl]-pyrrol: 0.7 g 2-Methyl-3-acetyl-4-[β-pyridyl]-pyrrol⁶⁾ wurden in Eisessig gelöst, 0.5 g Platinoxid zugegeben und unter einem Druck von 30 Pfunden 4 Stdn. hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht und der basische Teil in Chloroform aufgenommen. Der Chloroform-Rückstand war sirupös, erstarrte aber beim Anreiben; beim Umlösen aus Aceton schieden sich Prismen vom Schmp. 184° ab. Sie gaben die rote Ehrlichsche Farbreaktion.

3.091 mg Sbst.: 7.889 mg CO₂, 2.617 mg H₂O.

C₁₄H₂₀ON₂. Ber. C 69.4, H 9.6. Gef. C 69.61, H 9.47.

p-Nitrobenzoat: Prismen aus Aceton, Schmp. 198°.

3.758 mg Sbst.: 0.395 ccm N (25°, 755 mm).

C₁₉H₂₁O₄N₃. Ber. N 11.8. Gef. N 11.74.

Acetat, Schmp. 216°:

3.451 mg Sbst.: 8.590 mg CO₂, 2.508 mg H₂O. — 3.787 mg Sbst.: 0.376 ccm N (26°, 760 mm).

C₁₄H₂₀O₂N₂. Ber. C 67.8, H 8.0, N 11.28.

Gef. „ 67.88, „ 8.13, „ 11.11.

2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[β-piperidyl]-pyrrol: 5 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[β-pyridyl]-pyrrol⁶⁾ wurden in entspr. Weise mit Platinoxid 20 Stdn. hydriert. Das sirupöse Reduktionsprodukt erstarrte nach langem Stehenlassen krystallinisch; beim Umlösen aus Aceton-Äther wurden Prismen vom Schmp. 137° erhalten.

4.353 mg Sbst.: 10.600 mg CO₂, 3.400 mg H₂O.

C₁₃H₂₀O₂N₂. Ber. C 66.0, H 8.5. Gef. C 66.41, H 8.74.

Benzoat: Schmp. 174°.

3.822 mg Sbst.: 9.888 mg CO₂, 2.536 mg H₂O. — 4.420 mg Sbst.: 0.295 ccm N (12°, 765 mm).

C₂₀H₂₄O₃N₂. Ber. C 70.59, H 7.06, N 8.24.

Gef. „ 70.56, „ 7.43, „ 8.05.

2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[α -pyridyl]-pyrrol-5-carbonsäure: 3 g 2-Methyl-3.5-dicarbäthoxy-4-[α -pyridyl]-pyrrol⁸⁾ wurden in 40 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst, auf dem Wasserbade 2 Stdn. gekocht und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und mit Kaliumbiphosphat schwach sauer gemacht. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und aus Aceton umkrystallisiert. Ausbeute 1.7 g. Zers.-Pkt. 218°.

5.332 mg Sbst.: 11.976 mg CO₂, 2.245 mg H₂O.

C₁₄H₁₄O₄N₂. Ber. C 61.3, H 5.1. Gef. C 61.26, H 4.71.

2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[α -pyridyl]-pyrrol: Die oben beschriebene Pyrrolcarbonsäure wurde bei 3 mm auf 220° erhitzt und nach dem Aufhören der Kohlensäure-Entwicklung im Hochvakuum destilliert, wobei der Hauptteil unter 0.01 mm bei 210° (Badtemp.) überging. Das Destillat erstarrte sogleich krystallinisch; beim Umlösen aus Aceton-Äther wurden Prismen vom Schmp. 120° erhalten.

4.695 mg Sbst.: 11.593 mg CO₂, 2.267 mg H₂O. — 3.806 mg Sbst.: 0.405 ccm N (7°, 764 mm).

C₁₃H₁₄O₂N₂. Ber. C 68.0, H 6.1, N 12.2.

Gef. „ 67.35, „ 5.40, „ 12.78.

Perchlorat: Schmp. 205°. Jodmethylat: Schmp. 207°. Jodäthylat: Schmp. 179°.

2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[α -piperidyl]-pyrrol: 2 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-4-[α -pyridyl]-pyrrol wurden in analoger Weise der katalytischen Druckhydrierung unterworfen. Nach 3 Stdn. war die Wasserstoff-Absorption beendet; hiernach wurde das Reaktionsgemisch mit etwas Platinoxyd versetzt und noch 3 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt.

Das Reduktionsprodukt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und als basische Substanz ein hellgelber Sirup erhalten; er gab die rote Farb-reaktion nach Ehrlich.

p-Nitrobenzoat: Schmp. 210°.

3.207 mg Sbst.: 0.315 ccm N (25.5°, 759 mm).

C₂₀H₂₃O₅N₃. Ber. N 10.9. Gef. N 10.28.

Acetat: Schmp. 142°.

3.848 mg Sbst.: 9.114 mg CO₂, 2.809 mg H₂O. — 4.238 mg Sbst.: 0.371 ccm N (25°, 760 mm).

C₁₆H₂₂O₃N₂. Ber. C 64.9, H 7.9, N 10.01.

Gef. „ 64.60, „ 8.16, „ 9.82.

Der Japanischen Gesellschaft zur Förderung der Naturwissenschaften sind wir für die Unterstützung zu Dank verpflichtet.

⁸⁾ B. 68, 1553 [1935]. Dieses Pyrrol wurde damals aus Isonitroso-picoloyl-essigester und Acetessigester nach der Knorr'schen Methode kernsynthetisiert; jetzt wurde es nach unserer vereinfachten Methode (B. 68, 1710 [1935]) mit besserer Ausbeute dargestellt.