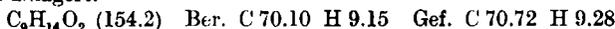


lose Prismen vom Schmp. 156–157° (XVIII ?). Brom wird in Chloroform-Lösung sofort entfärbt; in wäßr. Suspension wird eine Permanganat-Lösung bei schwachem Erwärmen ebenfalls entfärbt.

Die gleiche Verbindung wird mit Vinylacetat erhalten. Wahrscheinlich wird aus den Vinylestern Acetaldehyd gebildet, der sich nach Art der Diensynthese an *o*-Methylen-cyclohexanon anlagert.



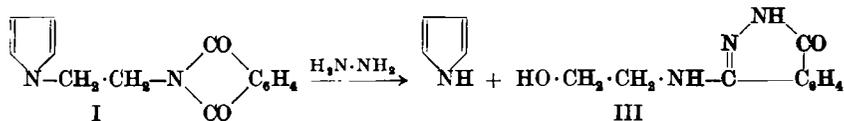
### 36. Olaf Klammerth: Notiz über ein *N*-substituiertes Pyrrol\*)

[Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 25. Oktober 1950)

*N*-[ $\beta$ -Phthalimido-äthyl]-pyrrol erleidet unter der Einwirkung von Hydrazinhydrat oder Alkalihydroxyd hydrolytische Spaltung am Stickstoff des Pyrrolringes unter Bildung von Pyrrol und Äthanolamin bzw. dessen Kondensat mit Hydrazin und Phthalsäure.

Beim Versuch, das *N*-[ $\beta$ -Phthalimido-äthyl]-pyrrol (I) durch Umsatz mit Hydrazin zu spalten, erhielten wir nicht das erwartete *N*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-pyrrol, vielmehr entstand Pyrrol, sowie eine Verbindung der Bruttoformel  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$ , der wir die Struktur des cyclischen Amidins III zuschreiben, da bei der Hydrolyse mit starken Säuren daraus Äthanolamin, Hydrazin und Phthalsäure bzw. deren Anhydrid entstehen.



Die Spaltung eines Phthalimides zum entsprechenden Amin durch Umsatz mit Hydrazinhydrat wurde erstmalig von H. R. Ing und H. F. Manske<sup>1)</sup> durchgeführt; diese Autoren nahmen die Bildung eines amidinartigen Zwischenproduktes an, erbrachten jedoch keinen Beweis dafür. In jüngster Zeit haben I. L. Sheeman und V. S. Frank<sup>2)</sup> diese Reaktion mit Erfolg bei der Darstellung von Aminosäuren benutzt, da sie bereits unter den mildesten Bedingungen verläuft. In unserem Falle war es ohne Bedeutung, ob die Umsetzung mit Hydrazinhydrat bei Zimmertemperatur oder bei 160° im Rohr vorgenommen wurde; in jedem Falle entstanden nur die oben erwähnten Umsetzungsprodukte. Das *N*-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-pyrrol konnte in keinem Falle gefaßt werden. Es sei noch erwähnt, daß die Verbindung III außerordentlich stabil ist und auch beim Kochen mit  $2n$  HCl nicht in ihre Komponenten zerlegt wird. Es entsteht hierbei jedoch ein Hydrochlorid, welches mit Wasser leicht III zurückbildet.

Um festzustellen, ob der beschriebene Reaktionsverlauf nur mit Hydrazin erfolgt oder ob hier allgemein eine Alkalihydrolyse *N*-substituierter Pyrrole stattfindet, – wofür in der Literatur mit Ausnahme einer Notiz von M. Dennstedt<sup>3)</sup> bezüglich der Verseifung von *N*-Carbäthoxy-pyrrol keinerlei Angaben

\*) Umgearbeitete Fassung des Manuskripts. Das Eingangsdatum ist das des ursprünglichen, inhaltlich mit der vorliegenden Fassung übereinstimmenden Manuskripts.

Die Redaktion

<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. London 1926, 2348.

<sup>2)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 71, 856, 1556 [1949].

<sup>3)</sup> G. L. Ciamician u. M. Dennstedt, B. 15, 2579 [1882].

vorliegen —, haben wir die Spaltung von I auch mit wäßrigem Alkali, wie sie z. B. von N. Putochin<sup>4)</sup> sowie F. E. King u. D. A. A. Kidd<sup>5)</sup> bei der Hydrolyse von *N*-Alkyl-phthaliden angewandt wurde, vorgenommen. Bei Annahme eines analogen Reaktionsverlaufes wie mit Hydrazin müßte in diesem Falle Äthanolamin, Pyrrol und Phthalsäure entstehen. Das Wasserdampfdestillat der Alkaliwirkung auf I enthielt nun tatsächlich Pyrrol (Ehrlich-Reaktion und Fichtenspanprobe) und die äquivalente Menge einer flüssigen, i. Vak. unzer setzt destillierbaren starken Base, die sich nach Analyse und Schmelzpunkt ihres Pikrates als Äthanolamin erwies. Aus dem alkalischen Rückstand der Wasserdampfdestillation, dessen wäßrige Lösung keine Pyrrol-Reaktion mehr gab, konnte Phthalsäure in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden.

Es scheint also, daß die Anordnung bzw. Häufung negativer Reste in der Alkylkette *N*-substituierter Pyrrole einen maßgeblichen Einfluß auf das Verhalten solcher *N*-Alkyl-pyrrole gegenüber Alkalihydroxyden ausübt, derart, daß in solchen Fällen Hydrolyse am Pyrrolstickstoff eintritt, denn im Gegensatz zu der erwähnten Verbindung I ist *N*-[ $\beta$ -Oxy-äthyl]-pyrrol<sup>6)</sup> oder das einfache *N*-Propyl-pyrrol gegen Alkali völlig beständig. Ob es sich in unserem Falle um eine Reaktion allgemeiner Gültigkeit handelt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, deren Durchführung wir uns vorgenommen haben.

#### Beschreibung der Versuche

Darstellung von *N*-[ $\beta$ -Phthalimido-äthyl]-pyrrol (I): 4.43 g Kalium, unter absol. Toluol gepulvert, wurden mit 30 ccm frisch destill. Pyrrol versetzt und im Stickstoffstrom bei 110–120° zur Reaktion gebracht. Sodann wurden 50 ccm Toluol zugesetzt und bei 10 Torr unter Ausschluß von Feuchtigkeit zur Trockne eingedampft. Schließlich wurde mit absol. Toluol aufgenommen und unter Stickstoff eine Lösung von 31.14 g (ber. Menge)  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -phthalimido-äthan v. Schmp. 80–82° in 50 ccm Toluol zugefügt und 24 Stdn. auf 125° erhitzt. Die leicht gelbliche Toluollösung wurde hierauf mit 100 ccm absol. Benzol verdünnt, vom ausgeschiedenen Kaliumbromid abfiltriert und die klare Lösung mit Petroläther (Sdp. 45–50°) gefällt. Weiße Nadeln, die nach dem Umlösen aus Methanol bei 155–156.5° schmolzen; Ausb. 10.05 g.

Die methanol. Mutterlauge wurde mit der Toluol-Petroläther-Lösung vereinigt und nach dem Vertreiben des Lösungsmittels bei 1 Torr destilliert. Hierbei gingen 2 Fraktionen über.

Die 1. Fraktion zeigte den Sdp.<sub>1</sub> 130–140° (Luftbad), im Hochvak. den Sdp.<sub>0.5</sub> 110 bis 120°. Aus Äther + Petroläther lange Nadeln vom Schmp. 80–82°; im Gemisch mit dem Ausgangsprodukt vom Schmp. 80° starke Schmelzpunktniedrigung auf 50–63°.

$C_{10}H_7O_2N$  (173.1) Ber. C 69.37 H 4.07 N 8.09 Gef. C 69.30 H 4.13 N 8.13

Einige mg der Verbindung wurden in Eisessig gelöst. Beim Zutropfen einer verd. Brom-Eisessig-Lösung trat sofort Entfärbung ein. Es war demnach als Nebenprodukt unter Abspaltung von HBr Phthalimido-äthylen entstanden.

Die 2. Fraktion ging bei 1 Torr zwischen 170 und 180° (Luftbad) über, Das Destillat kristallisierte aus Methanol in schönen Spießen, die bei 158–159° scharf schmolzen. Im Gemisch mit der aus Toluol + Petroläther erhaltenen Verbindung vom Schmp. 155–156.5° trat keine Schmelzpunktniedrigung auf. Die Verbindung (I) zeigte starke Ehrlich-Reaktion.

$C_{14}H_{12}O_2N_2$  (240.2) Ber. C 69.99 H 5.03 N 11.66 Gef. C 70.01 H 5.06 N 11.56

<sup>4)</sup> B. 59, 627 [1926].

<sup>5)</sup> Journ. chem. Soc. London 1949, 3315.

<sup>6)</sup> F. F. Blicke u. E. S. Blake, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 1015 [1931].

Gesamtausb. an *N*-[ $\beta$ -Phthalimido-äthyl]-pyrrol (I) aus obigem Ansatz: 17.85 g.

Umsatz mit Hydrazin: 2.45 g (0.01 Mol) Phthalimido-Verbindung I vom Schmp. 157° wurden in 30 ccm 96proz. Alkohol mit 1.0 ccm (ber. 0.53 ccm) Hydrazinhydrat unter Stickstoff im Rohr 6 Stdn. auf 160–180° erhitzt. Der Rohrinhalt war mit mikrokristallinen Warzen erfüllt, welche abgetrennt und aus Methanol umgelöst wurden. Leicht violette Nadeln, die bei 250–252° schmolzen. Diese Verbindung (III) gab keine Ehrlich-Reaktion mehr.

$C_{10}H_{11}O_2N_3$  (205.2) Ber. C 58.53 H 5.40 N 20.47 Gef. C 58.45 H 5.39 N 20.38

Die alkohol. Mutterlauge wurde unter Stickstoff abdestilliert, der Rückstand 3mal mit je 30 ccm Methanol aufgenommen und dieses jedesmal bis zur Trockne abdestilliert. Die vereinigten Destillate gaben starke Ehrlich-Reaktion. Der Rückstand wurde mit 100 ccm Wasser versetzt, auf  $p_H$  6–7 gebracht und mit Äther ausgeschüttelt.

Die äther. Auszüge wurden zur Entfernung von Methanol 3mal mit Wasser ausgeschüttelt und der Äther vorsichtig bei 40° abgedampft. Der Rückstand roch stark nach Pyrrol und gab positive Ehrlich- und Fichtenspan-Reaktion.

Aus den sauer eingeengten vereinigten wäbr. Auszügen konnte nur Hydrazin als Monohydrochlorid vom Schmp. 89–90° (aus Alkohol) zurückgewonnen werden.

Hydrochlorid von III: 910 mg III wurden unter Rückfluß einige Stunden mit 25 ccm 5 *n* HCl erhitzt, wobei nach einiger Zeit alles in Lösung ging. Die erkaltete Lösung wurde mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand ergab unverändertes Ausgangsmaterial. Aus der wäbr. Lösung fielen beim Einengen feine weiße Nadeln aus, die zwischen 190 und 200° schmolzen.

$C_{10}H_{11}O_2N_3 \cdot HCl$  (241.7) Ber. C 49.69 H 5.00 N 17.79 Cl 14.61  
Gef. C 50.33 H 5.01 N 18.55 Cl 15.40, 15.52

Hydrolyse im Rohr: 910 mg III wurden mit 10 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure einige Stunden auf 160–170° erhitzt, der leicht gefärbte Bombeninhalt wurde mit Wasser auf 35 ccm verdünnt, mit Natriumchlorid gesättigt und erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der äther. Rückstand wurde bei 1 Torr destilliert. Bei 170° gingen farblose lange Nadeln, die bei 129–131° schmolzen, über. Im Gemisch mit Phthalsäureanhydrid trat keine Erniedrigung des Schmelzpunktes ein.

$C_8H_4O_3$  (148.1) Ber. C 64.87 H 2.70 Gef. C 64.75 H 2.83

Die bromwasserstoffsäure Lösung wurde bei 10 Torr auf ein kleines Volumen gebracht, stark alkalisch gemacht und mit Äther 144 Stdn. extrahiert. Der Äther wurde bei 40° verdampft, der sehr geringe Rückstand in Methanol gelöst und mit einer methanol. Pikrinsäurelösung versetzt. Sehr geringe Menge Pikrat, das bei 157–160° schmolz und im Gemisch mit Äthanolaminpikrat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

Spaltung mit Kalilauge: 10.5 g (0.437 Mol) *N*-[ $\beta$ -Phthalimido-äthyl]-pyrrol (I) vom Schmp. 157° wurden mit 10 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Methanol 12 Stdn. erwärmt, hierauf noch 20 ccm 25-proz. methanol. Kalilauge und 10 ccm Wasser zugefügt und bis zur völligen Lösung erwärmt. Vorsichtig wurde nunmehr das Methanol mit Dephlegmator abdestilliert. Im Destillat trat starker Geruch nach Pyrrol auf, die Fichtenspan- und die Ehrlich-Reaktion waren sehr stark positiv. Sobald alles Methanol übergegangen war (Schlierenbildung), wurde die Vorlage gewechselt und nach Zusatz von 50 ccm Wasser destilliert, bis der Kolbenrückstand erstarrte. Diese Behandlung wurde noch 2mal wiederholt. Die alkohol. und wäbr. Destillate wurden getrennt mit *n* HCl (gegen Kongo) titriert, wozu insgesamt 41.0 ccm *n* HCl, entspr. 0.41 Mol Base, notwendig waren.

Die vereinigten, neutralisierten wäbr.-methanol. Destillate wurden auf  $p_H$  3–4 gebracht und i. Vak. auf 50 ccm eingeengt, dann mit Kochsalz gesättigt, mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und mit reinstem Äther erschöpfend ausgezogen. Der äther. Extrakt wurde bei 40° (Badtemp.) sorgfältig vom Äther befreit und der erhaltene Rückstand bei 1 Torr destilliert. Bei 60–70°/1 Torr (Luftbad) ging ein leichtflüssiges, farbloses Öl über, das aminartig roch und dessen Analyse auf Äthanolamin hinwies.

$C_2H_5ON$  (61.1) Ber. C 39.34 H 11.43 N 22.95 Gef. C 40.17 H 11.21 N 22.76

Das aus Methanol in gelben Plättchen auskristallisierende Pikrat schmolz bei 159–161° und gab mit Äthanolaminpikrat keine Schmelzpunktserniedrigung.

$C_8H_7ON \cdot C_8H_7O_2N_3$  (290.1) Ber. C 33.02 H 3.49 N 19.30  
Gef. C 33.06 H 3.45 N 19.45

Der alkal.-wäßr. Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde mit Salzsäure angesäuert und nach Zugabe von 2 ccm konz. Salzsäure mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand (6.08 g, ber. 6.9 g) wurde aus Alkohol umgelöst und hatte dann den Schmp. 194–196°; Misch-Schmp. mit Phthalsäure 189–194°.

Hydrolyse mit Salzsäure: 1.24 g III wurden mit 8*n* HCl einige Stunden im Rohr auf 180° erhitzt, der Rohrinhalt nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherrückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert; Schmp. 190–193°. Im Gemisch mit Phthalsäure trat keine Schmelzpunktserniedrigung auf. Die saure extrahierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand (Hydrazin-dihydrochlorid) mehrmals aus absol. Alkohol umgelöst; Schmp. 200–202°.

$N_2H_4 \cdot 2HCl$  (105.0) Ber. H 5.72 N 26.66 Cl 67.62 Gef. H 5.85 N 27.19 Cl 67.14

### 37. Marie-Elisabeth Fernholz und Hans Fernholz: Notiz über die Darstellung einiger Isoalloxazine\*)

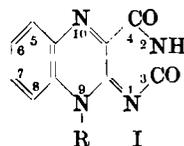
[Aus der Chemischen Abteilung des Allgemeinen Institutes gegen die Geschwulstkrankheiten im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin]

(Eingegangen am 28. Oktober 1950)

Es wird die Darstellung einiger Derivate des Isoalloxazins beschrieben.

In einer früheren Mitteilung haben H. Lettré und M.-E. Fernholz eine Anzahl verschieden substituierter Isoalloxazine (Flavine) beschrieben<sup>1)</sup>. Bei der Austestung am Ascites-Tumor zeigten diese Verbindungen teilweise eine schwache hemmende Wirkung; an Tumorzellen in der Gewebekultur wurde eine starke Kernvergrößerung festgestellt<sup>2)</sup>.

H. Lettré berichtete neuerdings über die Ergebnisse der Prüfung einer Reihe von Isoalloxazinen auf den Mäuse-Ascites-Tumor<sup>3)</sup>, wobei Verbindungen Verwendung fanden, deren Darstellung bisher noch nicht beschrieben wurde. Für diese Untersuchungen wurden neben anderen die im Versuchsteil beschriebenen Derivate des Isoalloxazins (I) dargestellt. Es sind dies die 9-Phenyl-isoalloxazin-carbonsäure-(6) bzw. deren Methylester, das 7-Chlor- bzw. 7-Brom-9-phenyl-Derivat und das 7-Methoxy-9-phenyl-5.6-benzo-, 9-Methyl- bzw. 9-Äthyl-7.8-benzo-, 6.7-Dimethyl-9-äthyl- und 9-Phenyl-3-benzyl-5.6-benzo-isoalloxazin.



Die für die Kondensation mit Alloxan benötigten aromatischen *N*-monosubstituierten *o*-Diamine waren zum größten Teil schon bekannt oder wurden inzwischen beschrieben.

\*) Diese Arbeit wurde 1939–40 in Berlin durchgeführt. Jetzige Anschrift: Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg. Hr. Prof. Dr. H. Lettré sind wir für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und seine Unterstützung bei ihrer Durchführung sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>1)</sup> B. 73, 436 [1940].

<sup>2)</sup> H. Lettré, Angew. Chem. 53, 363 [1940].

<sup>3)</sup> Ztschr. f. Krebsforsch. 57, 1 [1950].