

Aktivität der Catechine erst unlängst von K. Feist und A. Futtermenger¹⁾ bestätigt worden sind.

»Aca-Catechin« ist ein wechselndes Gemisch verschiedener Catechine. In dem von Hrn. A. G. Perkin freundlichst über sandten Originalpräparate habe ich früher²⁾ *l*- und *d,l*-Catechin feststellen können. Bei der Nachprüfung konnte ich jetzt darin außerdem das mir damals noch unbekannte *l*-Epi-catechin auffinden. Gelegentlich trifft man auch auf inaktive Präparate, wenn bei der Bereitung das *d,l*-Catechin zuerst auskristallisiert ist. So erklärt sich die Inaktivität des von Nierenstein bearbeiteten »Aca-Catechins«. Auch ich habe neuerdings eine solche Probe aus Calcutta bezogen. Die Eigenschaften des *d,l*-Catechins und seiner Derivate weichen aber stark von den Angaben ab, die A. G. Perkin³⁾ für sein »Aca-Catechin« mitgeteilt hat. Die von Nierenstein durchgeföhrte Identifizierung seines synthetischen Präparates mit Perkins »Aca-Catechin« kann, von anderen Gründen ganz abgesehen, nicht anerkannt werden, weil das Vergleichsmaterial nicht einheitlich war.

219. Hans Fischer und Werner Zerweck: Zur Kenntnis der Pyrrole, 1. Mitteilung: Über Pyrrol-aldehyde.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule in München.]

(Eingegangen am 1. April 1922.)

Pyrrol-aldehyde sind schon von verschiedener Seite dargestellt worden. Bamberger und Djerdjian erhielten durch Anwendung der Tiemann-Reimerschen Reaktion den α -Pyrrol-aldehyd⁴⁾, jedoch in sehr schlechter Ausbeute. Ein erheblicher Fortschritt in der Darstellung bedeutete die Arbeit von Tschelinzoff und Terentjeff⁵⁾, die den Körper aus Pyrrylmagnesiumbromid und Ameisensäure-ester bereiteten. Substituierte Aldehyde sind von Plancher und Ponti⁶⁾, sowie von Piloty, Krannich und Will⁷⁾ untersucht worden. In neuerer Zeit haben noch Knorr und Heß⁸⁾ den Trimethyl-pyrrol-aldehyd in Gestalt eines Phenyl-hydrazons zur Analyse gebracht. Alle bisherigen Darstellungsmethoden der Pyrrol-aldehyde sind für eine ausführlichere Untersuchung und für weitere Synthesen nicht geeignet

¹⁾ B. 55, 942 [1922]. ²⁾ B. 54, 1204 [1921]. ³⁾ I. c.

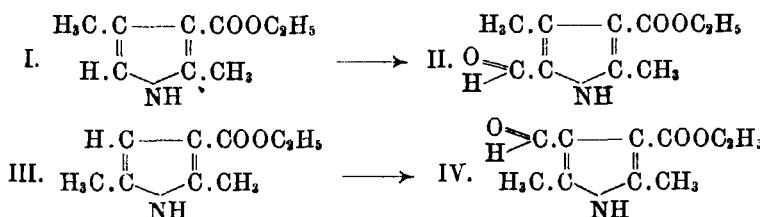
⁴⁾ B. 88, 586 [1900]. ⁵⁾ B. 47, 2652 [1914].

⁶⁾ R. A. L. [5] 18, II 469 [1909]. ⁷⁾ B. 47, 2534 ff. [1914].

⁸⁾ B. 45, 2630 [1912].

gewesen, weil die Ausbeute an Aldehyd sehr schlecht war; und doch sind die Aldehyde von der größten Wichtigkeit für den Aufbau sowohl der Blutfarbstoff-Spaltungsprodukte als auch komplizierterer Pyrrolderivate, deren Reaktionen und Verhalten dann zeigen muß, ob zwischen ihnen und letzteren nähere Beziehungen bestehen oder nicht.

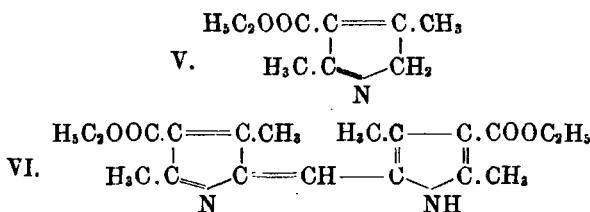
In der Anwendung der Gattermannschen Synthese mit Hilfe von wasserfreier Blausäure und Chlorwasserstoff in absolut-ätherischer Lösung auf substituierte Pyrrole¹⁾ haben wir das Mittel gefunden, um in sehr guter Ausbeute zu den gewünschten Aldehyden zu gelangen. Vorläufig wurden das 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (I.) und 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III.) in den Kreis der Betrachtungen gezogen und über die Imine in die schön krystallisierten Aldehyde: 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-formyl-pyrrol (II.) bzw. 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (IV.) übergeführt.



In den Eigenschaften schließen sich diese Aldehyde den bis jetzt bekannten durchaus an, so geben sie schön krystallisierte Phenylhydrazone, Oxime, Semicarbazone; dagegen ist die Reaktion mit fuchsin-schwefliger Säure negativ. Die Aldehydgruppe erweist sich weiter als kondensationsfähig mit Hippursäure und von beiden Aldehyden wurden schön krystallisierte Azlactone erhalten, und wir zweifeln nicht daran, aus ihnen zu den zugehörigen Aminosäuren und zu den sauren Spaltprodukten des Blut- und Gallenfarbstoffs zu gelangen. Selbstverständlich wird die Untersuchung auf die übrigen zugänglichen Pyrrole ausgedehnt, ebenso auf die Hämopyrrole und Phonopyrrol-carbonsäuren.

In saurer Lösung kondensiert der α -Aldehyd sich mit sich selbst unter Abspaltung von Ameisensäure, indem gleichzeitig offenbar das Molekül, das die Aldehydgruppe in dieser Form abgibt, sich umlagert zur Pyrrolenin-Form (V.), um dann mit dem Aldehyd sich zu kondensieren zu Bis-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol]-methen (VI.).

¹⁾ Die erfolgreiche Anwendung der Höschschen Keton-Synthese auf Pyrrole ist zurzeit im Gange.
H. Fischer.



Diese Anschauung wird bestätigt dadurch, daß Ameisensäure auf 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol ebenfalls unter Bildung desselben Methen-Farbstoffes einwirkt. Auch der β -Aldehyd spaltet Ameisensäure ab, denn beim Kochen mit verd. Salzsäure kann man deutlich zunehmende Verstärkung der Aldehyd-Reaktion beobachten. Bei Anwesenheit von 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol entsteht ebenfalls Farbstoff VI., allerdings konnte bis jetzt, wohl wegen zu geringer Materialmenge, 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III.) in der Lösung nicht nachgewiesen werden, jedoch wird dies bei Anwendung von größeren Mengen Substanz zweifellos gelingen.

Dieses Resultat steht im Gegensatz zu Piloty, Krannich und Will¹⁾, die eine solche Abspaltung der β -ständigen Aldehydgruppe nicht konstatieren können; demnach bewirkt in unserem Falle die in β -Stellung stehende Carbäthoxygruppe eine Lockerung der Haltfestigkeit der Aldehydgruppe, und es wird von besonderem Interesse sein, diese Verhältnisse einer genaueren Untersuchung zu unterziehen, da auch bei den Dipyrrylmethanen gelegentlich Ähnliches in bezug auf die Festigkeit der Bindung zwischen Pyrrolen beobachtet worden ist, z. B. erweist sich die Bilirubinsäure als außerordentlich resistent gegen Jodwasserstoff, während das Methenderivat der Phonopyrrolcarbonsäure bereits durch Natrium-amalgam zerfällt. Merkwürdig ist, daß der α -Aldehyd nicht in Reaktion zu bringen ist mit dem von Hantzsch dargestellten 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol, und zwar offenbar deshalb, weil die Abspaltung der Aldehydgruppe in Form von Ameisensäure so außerordentlich leicht erfolgt, daß in der Lösung sofort α -freies Pyrrol neben Ameisensäure vorhanden ist, das eben die größere Reaktionsfähigkeit zeigt und den Farbstoff VI. unter Ignorierung des β -freien Pyrrols bildet.

Nach dieser Erkenntnis ist auch zu verstehen, warum H. Fischer und Bartholomäus bei den Formaldehyd-Kondensationen mit substituierten Pyrrolen sauren Charakters Dipyrrylmethane²⁾ und H. Fischer und Eismayer bei alkylierten Pyrrolen und den Phonopyrrol-

¹⁾ B. 47, 2540 [1914].

²⁾ H. 83, 50 [1913]; Colacicchi, C. 1912, I 143.

carbonsäuren Dipyrrylmethene¹⁾ erhielten. Im zweiten Falle wirkt offenbar das pyrrolische Milieu (im wesentlichen wahrscheinlich Umlagerungsmöglichkeit in die Pyrroleninform) auf den Formaldehyd so ein, daß eine Cannizzarosche Reaktion erfolgt derart, daß Ameisensäure und Methylalkohol sich bilden, und die entstehende Ameisensäure bewirkt dann die Kondensation zum Farbstoff, wie oben erwähnt. Für Glyoxal gilt das Analoge. Auch hier tritt Cannizzarosche Spaltung, wenigstens bei den alkylierten Pyrrolen, in Ameisensäure und Methylalkohol ein²⁾.

Durch Kondensation der Pyrrol-aldehyde mit Oxy-pyrrolen wird man wohl ohne Schwierigkeit zu bimolekularen Pyrrolen vom Typ der Bilirubinsäure gelangen — Untersuchungen, die im Gange sind. Der Gegensatz zwischen den basischen Pyrrolen und den mehr sauren Charakters scheint von besonderem Interesse zu sein und soll bei den *N*-alkylierten Pyrrolen, sowie bei den homologen Pyrrol-carbonsäuren einer näheren Untersuchung unterzogen werden. Auf die Einwirkung von konz. Salpetersäure auf Pyrrol-aldehyd gehen wir in der folgenden Abhandlung näher ein.

Auch aus 2,4-Dimethyl-pyrrol wurde nach der gleichen Methode der entsprechende α -Aldehyd: 2,4-Dimethyl-5-formyl-pyrrol erhalten, jedoch bis jetzt in nicht so guter Ausbeute, wie bei den zwei eben beschriebenen Pyrrolen. Dieser Aldehyd wurde schon von Alessandri³⁾ auf anderem Wege dargestellt.

Beschreibung der Versuche.

2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-formyl-pyrrol (II.).

5 g 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (I.) werden in 50 ccm absol. Äther gelöst, 3 ccm wasserfreie Blausäure zugefügt und unter Kühlung mit Kältemischung trockner Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Schon nach ganz kurzer Zeit scheidet sich das salzaure Imin in Form von bräunlich gefärbten Nadeln ab. Nach mehrstündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wird es abgesaugt und mit trocknem Äther gewaschen.

Spaltung des Imins: Man löst das salzaure Imin in kaltem Wasser, filtriert von ganz wenig Verunreinigungen ab und erwärmt nun die Lösung auf dem Wasserbade. Nach einigen Minuten scheidet sich der Aldehyd in Form von schwach gelb oder rötlich gefärbten

¹⁾ B. 47, 2019, 3266 [1914].

²⁾ Mit der Fortsetzung der früheren Glyoxal-Kondensationsversuche sind wir beschäftigt.

³⁾ R. A. L. [5] 24, II 194 [1915].

Nadeln ab, die man nach Erkalten absaugt und aus Alkohol oder viel Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 165°. Ausbeute: 5.55 g = 95 % der Theorie. In der Mutterlauge des Aldehyds läßt sich Salmiak nachweisen.

0.1180 g Sbst.: 0.2658 g CO₂, 0.0746 g H₂O. — 0.1241 g Sbst.: 8.1 ccm N (15°, 726 mm).

C₁₀H₁₃O₃N. Ber. C 61.51, H 6.71, N 7.18.
Gef. > 61.45, > 7.07, > 7.40.

Der Aldehyd ist leicht löslich in Eisessig, Aceton, Essigester, Chloroform, weniger leicht in Benzol, Alkohol und Methylalkohol, schwer in Äther und Ligroin, sehr schwer in Petroläther; in heißem Wasser ist er ziemlich leicht löslich, fast unlöslich in kaltem. In kalter, konz. Salzsäure ist er löslich und wird durch Natronlauge wieder gefällt. Die Aldehyd-Reaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd ist in der Kälte negativ, beim Erwärmen positiv. Mit fuchsin-schweißiger Säure tritt keine Rotfärbung ein. Mit Wasserdampf ist der Aldehyd nicht flüchtig.

Derivate und Umsetzungen des 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-formyl-pyrrols.

I. Phenyl-hydrazon: Eine Eisessig-Lösung des Aldehyds wird mit Phenyl-hydrazin einige Minuten gekocht und dann mit viel heißem Wasser verdünnt, wodurch das Phenyl-hydrazon ausgefällt wird. Zur Reinigung löst man in heißem Alkohol, gibt heißes Wasser zu und läßt langsam erkalten. Schwach gelblich gefärbte, glitzernde Nadeln vom Schmp. 163°.

0.1191 g Sbst.: 16.0 ccm N (17°, 716 mm).

C₁₆H₁₉O₂N₃. Ber. N 14.73. Gef. N 14.90.

II. Oxim: Eine konzentrierte, wäßrige Lösung von salzaurem Hydroxylamin wird mit fester Soda neutralisiert und hierzu eine alkoholische Lösung des Aldehyds gegeben. Durch Alkoholzusatz wird der ausfallende Aldehyd wieder in Lösung gebracht und die Lösung über Nacht stehen gelassen. Beim Verdünnen mit Wasser fällt ein farbloser, feinkristalliner, schwerer Niederschlag aus, der aus verd. Alkohol umkristallisiert wird. Schmp. 168^{1/2}°. Das Oxim ist löslich in Natronlauge und Salzsäure.

0.1427 g Sbst.: 17.6 ccm N (16°, 706 mm).

C₁₀H₁₄O₃N₂. Ber. N 13.33. Gef. N 13.53.

III. Semicarbazone: Zu einer wäßrigen Lösung von gleichen Gewichtsteilen Semicarbazid-Chlorhydrat und Kaliumacetat wird eine alkoholische Lösung des Aldehydes gegeben und die Lösung einige Stunden stehen gelassen. Auf Zusatz von Wasser fallen farblose Krystalle aus, die nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 229° schmelzen.

IV. Bei der Einwirkung von konz. Salpetersäure auf den Aldehyd entsteht 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-nitro-pyrrol vom Schmp. 148°. Misch-Schmelzpunkt mit der aus 2.4-Dimethyl-

3-carbäthoxy-5-acetyl-pyrrol hergestellten Nitroverbindung ergab keine Depression.

V. Einwirkung von verdünnter Salzsäure: Beim minutenlangen Kochen des Aldehyds mit verd. Salzsäure scheiden sich rote, zu Drusen angeordnete Nadeln aus. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man rote Nadeln mit blauem Oberflächenglanz vom Schmp. 213°. Es liegt das salzaure Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methen (VI.) vor. Der Misch-Schmelzpunkt mit der aus Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methan durch Oxydation mit Eisenchlorid¹⁾ hergestellten Verbindung ergab keine Depression.

0.1281 g Sbst.: 8.6 ccm N (16°, 706 mm).

$C_{19}H_{25}O_4N_2Cl$. Ber. N 7.36. Gef. N 7.37.

VI. Kondensation mit 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol: 0.2 g Aldehyd werden mit 0.18 g des Pyrrol-Derivates gemischt und mit 2 ccm konz. Salzsäure übergossen. Die Masse färbt sich sofort gelb und wird dann rot. Zur Vervollständigung der Kondensation wird einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wird das entstandene Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methen-Chlorhydrat (s. o.) abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0.35 g. Schmp. 213°.

VII. Kondensationsversuch mit 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol: 0.2 g Aldehyd, 0.18 g 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol und 2 ccm konz. Salzsäure wurden, wie eben beschrieben, behandelt. Man erhält wider Erwarten ebenfalls Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methen-Chlorhydrat (VI.), identisch mit der aus Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methan hergestellten Verbindung.

VIII. Kondensation mit Hippursäure: 0.5 g Aldehyd, 0.45 g Hippursäure, 0.25 g wasserfreies Natriumacetat und 5 ccm Essigsäure-anhydrid werden 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Die heiße Masse wird dann in Wasser gegossen, nach dem Festwerden der gelbe Niederschlag abfiltriert, dann mit Wasser ausgekocht, hierauf aus Alkohol und endlich aus Essigester umkristallisiert. Orangegelbe Nadeln vom Schmp. 175°.

0.1149 g Sbst.: 8.9 ccm N (16°, 707 mm).

$C_{19}H_{18}O_4N_2$. Ber. N 8.28. Gef. N 8.51.

2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrol (IV.).

4.7 g 2.5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (III.) werden in 60 ccm absol. Äther aufgeschlämmt und dann ebenso wie das 2.4-Di-

¹⁾ Piloty, Krannich und Will, B. 47, 2544 [1914].

methyl-3-carbäthoxy-pyrrol behandelt. Das salzaure Imin (schwach rötlich gefärbte Krystalle) wird über Nacht in einen mit festem Ätznatron beschickten Exsiccator zur Entfernung von Chlorwasserstoff gestellt. Dann wird es in kaltem Wasser gelöst, die Lösung filtriert und hierauf auf dem Wasserbade erwärmt. Die Spaltung in Aldehyd und Ammoniumchlorid erfolgt nicht so rasch wie beim 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-5-formyl-pyrrol. Beim langsam Erkalten scheiden sich lange Nadeln aus, die aus Wasser umkristallisiert werden. Farblose Nadeln vom Schmp. $151 - 151\frac{1}{2}^{\circ}$. Ausbeute 4.2 g = $76\frac{1}{2}\%$ der Theorie.

0.1179 g Sbst.: 0.2651 g CO₂, 0.0718 g H₂O. — 0.1298 g Sbst: 8.4 ccm N (19°, 720 mm).

C₁₀H₁₃O₃N. Ber. C 61.51, H 6.71, N 7.18.

Gef. » 61.34, » 6.81, » 7.17.

Der Aldehyd ist sehr leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Eisessig, Aceton, Chloroform, Essigester, weniger leicht in Benzol und Äther, schwer in Ligroin und Petroläther. Von heißem Wasser wird er ziemlich leicht gelöst, dagegen ist er in kaltem fast unlöslich. In kalter konz. Salzsäure ist er leicht löslich und wird aus der Lösung durch Natronlauge wieder gefällt. Mit fuchsin-schweifliger Säure tritt keine Rotfärbung ein. Mit Wasserdampf ist er nicht flüchtig. Die Aldehyd-Reaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd ist in der Kälte negativ, beim Erwärmen positiv.

Derivate und Umsetzungen des 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-4-formyl-pyrrols.

I. Phenyl-hydrazone: Der Aldehyd wird in absol. Alkohol gelöst und mit Phenyl-hydrazin am Rückflußkühler gekocht. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich das Phenyl-hydrazon aus, das durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol gereinigt wird. Schwach gelblich gefärbte, glitzernde Nadeln vom Schmp. $145\frac{1}{2}^{\circ}$.

0.1457 g Sbst: 19.4 ccm N (15°, 709 mm).

C₁₆H₁₉O₂N₂. Ber. N 14.73. Gef. N 14.72.

II. Kondensationsversuch mit 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol: 0.1 g Aldehyd und 0.09 g des Pyrrol-Derivates wurden gemischt und 2 ccm konz. Salzsäure zugegeben. Es tritt sofortige Lösung ein. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade scheiden sich schon in der Hitze rote Krystalle aus, die nach Erkalten abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert wurden. Es war auch hier das Bis-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol]-methen-Chlorhydrat (s. o.) entstanden.

III. Kondensation mit Hippursäure: 0.5 g Aldehyd, 0.45 g Hippursäure, 0.25 g wasserfreies Natriumacetat und 5 ccm Essigsäure-

anhydrid werden 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und dann in Wasser gegossen. Nach dem Festwerden wird der gelbe Niederschlag abfiltriert, mit Wasser ausgekocht und hierauf aus Essigester umkristallisiert. Gelbe Nadeln mit rotbraunem Oberflächenglanz vom Schmp. 195°.

0.1337 g Sbst.: 10.3 ccm N (16°, 708 mm).

$C_{19}H_{16}O_4N_2$. Ber. N 8.28. Gef. N 8.48.

2.4-Dimethyl-5-formyl-pyrrol.

1 g 2.4-Dimethyl-pyrrol, 10 ccm absol. Äther und 2 ccm wasserfreie Blausäure werden mit trocknem Salzsäuregas in der eben beschriebenen Weise behandelt. Es scheidet sich ein dunkles Öl ab, das nach kurzer Zeit krystallinisch erstarrt. Die Zersetzung des salzauren Imins wurde in diesem Falle nicht durch Erwärmen mit Wasser, sondern durch Natronlauge in der Kälte ausgeführt. Man löst zu diesem Zweck in kaltem Wasser, filtriert und versetzt unter Kühlung mit überschüssiger Natronlauge. Nach mehrstündigem Stehen filtriert man die ausgeschiedenen bräunlichen Nadeln ab und krystallisiert aus Wasser um. Derbe, farblose Nadeln vom Schmp. 90°.

0.1146 g Sbst.: 0.2880 g CO₂, 0.0768 g H₂O. — 0.1287 g Sbst.: 13.3 ccm N (15°, 704 mm).

C_7H_9ON . Ber. C 68.26, H 7.87, N 11.38.

Gef. > 68.56, > 7.50, > 11.35.

Der Aldehyd ist sehr-leicht löslich in Alkohol, Methylalkohol, Eisessig, Aceton, Chloroform, Essigester, leicht in Benzol, ziemlich schwer in Wasser, Äther und Ligroin. Die Farbenreaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd ist schon in der Kälte schwach, aber deutlich positiv, jedoch intensiver als beim 2.4-Dimethyl-5-acetyl-pyrrol. Fuchsin-schweflige Säure wird nicht gerötet.

220. Hans Fischer und Werner Zerweck: Zur Kenntnis der Pyrrole, 2. Mitteilung: Nitrierung von substituierten Pyrrolen.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule in München.]

(Eingegangen am 1. April 1922.)

In der Literatur sind schon zahlreiche Nitro-pyrrole beschrieben. Zuerst haben Ciamician und Silber¹⁾ Pyrryl-methyl-keton und Pyrrol- α -carbonsäure der Nitrierung unterzogen und unter Verdrängung von Acetyl bzw. Carboxyl die entsprechenden Nitroderivate erhalten.

¹⁾ B. 18, 1456 [1885]; 19, 1078 [1886].