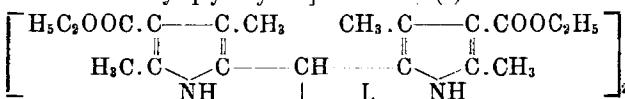


405. Hans Fischer und Max Schubert: Über Tetrapyrryl-äthane (I).

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

(Eingegangen am 19. Oktober 1923.)

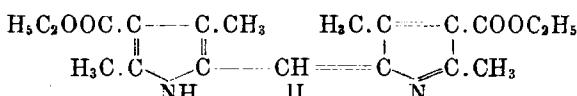
Nachdem H. Fischer und Ammann¹⁾ festgestellt hatten, daß bei alkalischer Kondensation von Pyrrol-aldehyden mit Pyrrolen Tripyrryl-methane entstehen, lag es nahe, Pyrrole mit Glyoxal alkalisch zu kondensieren, um auf diese Weise Tetrapyrryl-äthane zu erhalten. In der Tat gelang diese Reaktion glatt mit 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol, und wir erhielten das schön krystallisierende Tetra-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl-5]-äthan (I).



Dasselbe Äthan bildet sich auch bei der Kondensation des 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrols mit Glyoxal bei Gegenwart von Salzsäure, und zwar in besserer Ausbeute, weil bei der sauren Kondensation ein Nebenprodukt, auf das später näher eingegangen werden soll, nicht oder nur in geringer Menge entsteht. Diese Kondensation wurde schon vor nahezu 10 Jahren von H. Fischer und Eismayer durchgeführt, damals aber nicht veröffentlicht, weil die Analysen nicht gut stimmten und die weitere Untersuchung des analog dargestellten Tetra-[2.4-dimethyl-3-acetyl-pyrryl]-äthans²⁾ zu Resultaten führte, die die Entstehung eines Körpers der genannten Konstitution nicht als gesichert erwiesen. Nach unseren neueren Untersuchungen ist es äußerst wahrscheinlich, daß der damals erhaltene Körper tatsächlich Tetra-[2.4-dimethyl-3-acetyl-pyrryl]-äthan ist; es treten hierbei jedoch zahlreiche Komplikationen auf, und wir wollen hierüber erst Mitteilung machen, wenn die Untersuchung vollkommen abgeschlossen ist.

Neuerdings schreiben Tschelinzew und Tronow³⁾ dem von Baeyer erhaltenen »Aceton-pyrrol« die Konstitution eines durch C-Alome in α -Stellung verknüpften, viergliedrigen Pyrrol-Systems zu, in dem also ein 16-Ring enthalten sein soll. Die von uns schon früher festgestellte außerordentliche Stabilität des Körpers, auch gegen Eisessig-Jodwasserstoff, fällt auf.

Daß dem Körper I tatsächlich die Konstitution eines Tetrapyrryl-äthans zukommt, geht eindeutig zunächst aus den hierfür stimmenden Mol.-Gew.-Bestimmungen hervor, die in Pyridin und Eisessig durchgeführt worden sind. Vervollständigt wird der Beweis dadurch, daß durch oxydierende Spaltung 2 Mol. Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl-5]-methen (II) entstehen.



Durch Einwirkung von Eisessig-Jodwasserstoff erfolgt Aufspaltung zu einem Gemisch von Pyrrolen, in dem 2.4-Dimethyl-pyrrol und 2.4.5-Trimethyl-pyrrol enthalten sind. Dieser Versuch muß noch in größerem Maßstabe wiederholt werden, insbesondere ist es von Interesse, ob in dem Gemisch ein α -Äthyl-pyrrol enthalten ist. Kalium-methylat liefert das schön krystallisierende Tetramethyl-pyrrol. Das »Äthan«

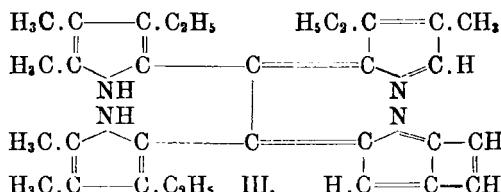
¹⁾ B. 56, 2319 [1923]. ²⁾ B. 47, 2027. 3274 [1914].

³⁾ C. 1922, III 1296, 1923, III 1086.

läßt sich verseifen zur Carbonsäure; auch hier traten dann Komplikationen auf, insbesondere erwies sich der verseifte Körper nicht als identisch mit dem Kondensationsprodukt von 2.4-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure mit Glyoxal und Salzsäure. Alle diese Schwierigkeiten erscheinen uns wichtig, weil sich hier zum ersten Male in der Pyrrolreihe bei synthetischen Produkten Komplikationen ergeben, wie sie bei Blut-, Blatt- und Gallenfarbstoff und deren Derivaten auftreten.

Was nun den Vergleich des Tetrapyrrolyl-äthans mit Tripyrryl-methan anbelangt, so tritt zunächst zweifellos durch den Eintritt eines Dipyrrolyl-methan-Restes an Stelle eines Wasserstoffatoms eine beträchtliche Stabilisierung des Systems ein; denn die Tripyrryl-methane zerfallen unter dem Einfluß von Mineralsäuren glatt in Dipyrrolyl-methen und freies Pyrrol, während das Tetra-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-äthan unter den gleichen Bedingungen gegen Salzsäure resistent ist. Allerdings ist bei dieser vergleichenden Betrachtung eine gewisse Vorsicht am Platze, indem die Substituenten des Pyrrolkernes, vielleicht auch die Löslichkeitsverhältnisse, einen entscheidenden Einfluß ausüben, wie dies aus den alten Untersuchungen von Piloty, H. Fischer und ihren Mitarbeitern hervorgeht. Damals wurden die Blutfarbstoff-Spaltprodukte der Kondensation mit Glyoxal in saurem Medium unterworfen, und es wurden lediglich Dipyrrolyl-methene erhalten. Die Ursache hierfür kann die Hinfälligkeit des primär gebildeten »Äthans« sein, vielleicht aber auch tritt primär beim Glyoxal eine hydrolytische Spaltung zu Formaldehyd und Ameisensäure ein, und letztere bildet dann das Methen. Die alkalische Kondensation der Blutfarbstoff-Bausteine muß darüber Auskunft geben; wegen der enormen Kosten, die diese Untersuchungen bedingen, haben wir zunächst die alkalische Kondensation mit 2.4-Dimethyl-pyrrol und mit Pyrrol begonnen und hoffen, darüber bald näher berichten zu können.

Von besonderem Interesse ist natürlich die Oxydation des Tetrapyrrolyl-äthans. Willstätter⁴⁾ hat für das Ätioporphyrin die Konstitutionsformel III aufgestellt, und demgemäß sollte bei der Oxydation des Tetra-



[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-äthans das Porphyrin-Spektrum auftreten. Das ist nicht der Fall. Eisenchlorid spaltet, wie bereits erwähnt zum Dipyrrolyl-methen. An der Luft tritt nach kurzem Liegen Gelbfärbung ein, genau wie beim Mesobilirubinogen.

Alles erinnert an den Gallenfarbstoff, nichts an den Blutfarbstoff, und wir erblicken in den Eigenschaften des synthetisch erhaltenen Tetrapyrrolyl-äthans eine Bestätigung der Auffassung, daß nicht der Blutfarbstoff, so wie es Willstätter im Ätioporphyrin annimmt, aus vier Pyrrolkernen, verknüpft durch eine C-C-Brücke, aufgebaut ist, sondern, daß diese Kon-

⁴⁾ Untersuchungen über Chlorophyll, S. 39.

stitution dem Gallenfarbstoff zukommt, entsprechend der Formulierung von H. Fischer.

Wir halten es mit Willstätter aber für wahrscheinlich, daß dasselbe System auch im Blutfarbstoff die Grundlage bildet; denn nachdem Fischer und Reindel⁵⁾ nachgewiesen haben, daß in der Zelle leicht aus dem Blutfarbstoff Hämatoidin, d. h. Gallenfarbstoff, entsteht, müssen enge, verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den beiden Farbstoffen angenommen werden, so, wie es die Häminformel von H. Fischer⁶⁾ ausdrückt. Wir nehmen an, daß außer der Äthinbrücke noch 2 Methingruppen in α -Stellung die Pyrrolkerne verknüpfen.

Auch das spektroskopische Verhalten der komplexen Salze der Dipyrryl-methene weist auf Beziehungen dieses Typs zum Gallenfarbstoff hin. Aus Mesobilirubinogen läßt sich leicht ein komplexes Kupfersalz mit drei charakteristischen Streifen erhalten⁷⁾, und wir haben uns überzeugt, daß auch unsere Kupfersalze in Chloroform-Lösung von geeigneter Konzentration nicht nur einen Streifen geben, wie seinerzeit⁸⁾ mitgeteilt, sondern drei Streifen, einen in Rot und zwei in Grün-Blau, genau so wie das erwähnte Mesobilirubinogen-kupfersalz.

Auch mit Zinkacetat geben die Methene komplexe Salze, die bei den Methenen des Blutfarstoffes insbesondere durch eine intensive Fluorescenz ausgezeichnet sind, genau wie beim Urobilin, und die auch denselben spektroskopischen Befund geben. Eisen dagegen ist nicht stabil in die Methene komplex einführbar, und es scheint, daß das Dipyrrylmethen-System keinen genügend ungesättigten Charakter besitzt, um die zur Komplexbindung des Eisens notwendigen Nebenvalenzen zur Verfügung zu stellen. Dies erfolgt offenbar erst, wenn zwei weitere Methingruppen in den Komplex eintreten. Unsere Untersuchungen werden in dieser Richtung fortgesetzt.

Der Direktion der Höchster Farbwerke, insbesondere Hrn. Generaldirektor Haeuser, sind wir für Schenkung einer größeren Menge Glyoxal zu großem Danke verflichtet.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol mit Glyoxal in alkalischem Medium: Tetra-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-äthan.

Das Gemisch von 0.6 g Pyrrol, 0.6 g Glyoxal-disulfat und 1.5 g festem Ätzkali wurde mit 15 ccm absol. Alkohol versetzt und das Ganze unter öfterem Umschwenken im Wasserhade am Rückflußkühler zum lebhaften Sieden erhitzt. Die alkohol. Lauge nahm hierbei zunächst eine schwärzlich-grüne Färbung an, die aber im Verlauf der Reaktion nach braun-rot umschlug. Nach 1-stdg. Erhitzen wurde der Kolbeninhalt (alkohol. Lösung plus Bodensatz) noch heiß solange vorsichtig mit destilliertem Wasser versetzt, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildete. Nach dem Erkalten wurde

⁵⁾ H. 127, 299 [1923].

⁶⁾ Näheres: Ergebnisse d. Physiologie 15, 185 bzw. 219, und in Oppenheimer: Handbuch der Biochemie (erscheint demnächst); vergl. auch Küster in Abderhaldens Biolog. Arbeitsmethoden. Abt. I, Teil 2, Heft 8 [1921].

⁷⁾ H. Fischer und P. Meyer, H. 75, 339.

⁸⁾ H. Fischer und M. Schubert, B. 56, 1211 [1923].

abgesaugt und der Rückstand mit wenig kaltem Alkohol gewaschen. Auf dem Wasserbade getrocknet, wog er 0.5 g. Hierauf wurde zur Entfernung eines gebildeten Nebenproduktes mehrmals mit siedendem Alkohol, dann zur Entfernung von Ätzkali mit siedendem Wasser ausgezogen. Der Rückstand (0.1 g), auf dem Wasserbade getrocknet, ist ein einheitlicher, in farblosen Blättchen krystallisierender Körper vom Schmp. 282°. Die Lösung in Eisessig ist intensiv grün gefärbt, sie zeigt im Spektroskop einen charakteristischen Streifen in Gelb. Die Umkrystallisation gelingt aus heißem Eisessig (Schmp. 282°), mit besserer Ausbeute aus Pyridin-Wasser. Das Produkt ist ziemlich leicht löslich in Pyridin, schwer im Eisessig, sehr schwer in Chloroform, Alkohol und Aceton, unlöslich in Äther, Petroläther, Ligroin und Wasser. Zur Analyse wurde das Produkt bei 120° zur Gewichtskonstanz getrocknet, wobei es sich gelb färbte.

0.1011 g Sbst.: 0.2435 g CO₂, 0.0661 g H₂O. — 4.454 mg Sbst.: 0.328 ccm N (15°, 723 mm).
C₃₈H₅₀O₈N₄. Ber. C 66.04, H 7.30, N 8.12. Gef. C 65.71, H 7.32, N 8.30.

Mikro-Mol.-Gew.-Bestimmungen nach Pregl: 7.591 mg Sbst. gaben in 2.97 g Pyridin eine Sdp.-Erhöhung von 0.011°.

Ber. M 690. Gef. M 625.

7.719 mg Sbst.: gaben in 1.58 g Eisessig eine Sdp.-Erhöhung von 0.023°.

Ber. M 690. Gef. M 637.

Tetra-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-äthan durch »säure« Kondensation.

1 g 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol werden in 15 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz von 3 ccm 10-proz. alkohol. Glyoxal-Lösung und 5 Tropfen konz. Salzsäure etwa 2 Min. zum Sieden erhitzt. Man beobachtet deutlich eine Reaktion und stellt nach der angegebenen Zeit in Eis, wobei sich das Reaktionsprodukt krystallinisch abscheidet. Nach 10 Min. wird abgesaugt und mit Alkohol und Äther ausgewaschen; Ausbeute 0.8 g. Aus Pyridin krystallisiert der Körper in farblosen, derben Krystallen, die beim langsamen Erhitzen bei 282° schmelzen und sich als identisch erweisen mit dem oben beschriebenen alkalischen Kondensationsprodukt mit Glyoxal-disulfat. Der Misch-Schmelzpunkt ergab keine Depression.

0.4095 g Sbst. gaben in 18.45 g Pyridin eine Sdp.-Erhöhung von 0.109°. Gefundenes Mol.-Gew. 527, während die Theorie 690 verlangt.

Der Vollständigkeit halber sei noch angeführt, daß das Bis-(2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl)-methan, das allein nach dem analytischen Befund noch in Frage käme, bei 223° schmilzt.

Oxydation des Tetrapyrryl-äthans zum Methen.

Die Suspension von 0.1 g Äthan in 5 ccm Alkohol wurde zum Sieden erhitzt und hierauf tropfenweise wäßrige Eisenchlorid-Lösung zugesetzt, bis keine Fällung mehr eintrat. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde nochmals aufgekocht und nach dem Erkalten filtriert. Die Mutterlauge gab mit Ehrlichschem Reagens keine positive Reaktion. Sie wurde hierauf mit Natriumacetat-Lösung versetzt bis zur alkalischen Reaktion, hierauf mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroform-Lösung verdampft. Es hinterblieb kein Rückstand.

Der Niederschlag wurde mit wenig kaltem Alkohol gewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet. Das Produkt krystallisiert in braun-roten Nadeln und ist stark aschehaltig; es enthält Halogen. Es wurde in Chloroform gelöst und kräftig mit Natronlauge durchgeschüttelt. Die Chloroform-

Lösung hinterließ beim Verdunsten 0.08 g tiefrote Nadeln, die sich nach der Umkrystallisation aus Alkohol durch den Schmp. 189° als Bis-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methen erwiesen.

Einwirkung von konz. Salzsäure auf das Äthan.

Eine Probe des Äthans wurde in konz. Salzsäure suspendiert und mehrmals aufgekocht. Die Flüssigkeit färbte sich hierbei dunkel, jedoch trat keine Lösung ein. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser wurde der Rückstand in Pyridin gelöst und mit Wasser gefällt. Durch den Schmelzpunkt und Übergang in das Methen durch Eisenchlorid-Lösung erwies es sich als unverändertes Ausgangsmaterial.

Reduktion: 2.5 g Kondensationsprodukt wurden mit einem Gemisch von 50 ccm Eisessig und 25 ccm Jodwasserstoff (D. 1.96) 1 Stde. im siedenden Wasserbade reduziert. Es tritt sofort Lösung ein, unter Abscheidung von Jod. Das Reduktionsgemisch wurde mit Jodphosphonium entfärbt, im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand mit Wasserdampf behandelt. Die zurückgebliebene Kolbenflüssigkeit schied beim Erkalten eine Schmiere ab, aus der nichts Krystallisiertes herausgearbeitet werden konnte.

Das Destillat wurde 4-mal ausgeäthert und nach dem Abdestillieren des Äthers der Rückstand mit 8 ccm 10-proz. ätherischer Pikrinsäure versetzt. Es krystallisierten 0.45 g eines Pikrates, das bei 82° schmolz. Aus der Mutterlauge konnte nach Zusatz von 5 ccm Pikrinsäure nochmals 0.15 g Pikrat vom Schmp. 96—97° isoliert werden. Die Hauptmenge des Pikrats (0.45 g) wurde aus Alkohol umkrystallisiert und zeigte jetzt den richtigen Schmp. 96—97°, der sich auch beim nochmaligen Umkrystallisieren nicht änderte. Zur Analyse reichte das Material nicht, doch kann an dem Charakter des Körpers als 2,4-Dimethyl-pyrrol-Pikrat kein Zweifel sein.

Die Mutterlauge der Pikrinsäure-Fällung wurde, um evtl. nichtpikratbildende Pyrrole zu finden, mit viel Petroläther versetzt. Dabei schied sich eine Schmiere ab, die zum größten Teil aus Pikrinsäure neben noch im Äther gelöst gewesenem Pikrat bestand, die beide in Petroläther praktisch unlöslich sind. Die Petroläther-Lösung wurde zur Entfernung der letzten Pikrinsäure-Reste mit verd. Natronlauge, dann mit Wasser je 2-mal ausgeschüttelt, und nach dem Abdestillieren des Petroläthers der Rückstand in Äther aufgenommen und mit einer Lösung von 0.5 g Diazobenzol-sulfinsäure in 50 ccm Wasser und 1 ccm verd. Salzsäure geschüttelt. Es schied sich zwar eine nicht unbedeutliche Menge eines Farbstoffes ab, der nach dem Farbumschlag der alkalischen zur sauren Lösung als β -Azofarbstoff gelten muß, es gelang aber nicht, diesen zur Krystallisation zu bringen. Vermutlich liegt ein Gemisch verschiedener Körper vor, in dem β -freies Trimethyl-pyrrol neben anderen Spaltprodukten enthalten ist.

Aufspaltung mit Kalium-methylat: 1 g Kondensationsprodukt wurde mit 20 ccm einer 10-proz. methylalkoholischen Kaliummethylat-Lösung im Einschlußrohr 5 Stdn. auf 210° erhitzt. Der Röhreninhalt wird mit Wasserdampf abgeblasen. Das Destillat schied beim Abkühlen schöne Blättchen ab (Tetramethyl-pyrrol). Ohne Rücksicht hierauf wurde ausgeäthert und nach dem Abdestillieren des Äthers der Rückstand mit 5 ccm 10-proz. ätherischer Pikrinsäure versetzt. Beim Stehen in Eis schieden sich 0.45 g Pikrat ab, das den Schmp. 125—127° zeigte. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurde das Pikrat in schönen, primatischen Stäbchen erhalten, die

scharf bei 126—127° schmolzen. Der Misch-Schmelzpunkt mit Tetra-methyl-pyrrol-Pikrat zeigte keine Depression und die Analyse bestätigte die Zusammensetzung.

0.1647 g Sbst.: 24.0 ccm N (20°, 720 mm). — Ber. N 15.91. Gef. N 15.84.

Verseifung des Kondensationsproduktes zur Carbonsäure:

Tetra-[2.4-dimethyl-3-carboxy-pyrryl]-äthan.

1 g Tetra-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-äthan wurde mit 10 ccm 10-proz. methylalkoholischem Kalium-methylat 1/2 Stde. im siedendem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Es trat klare Lösung ein. Nun wurde mit 10 ccm Wasser verdünnt, dabei trat schwache Trübung ein. Es wurde noch 1/2 Stde. weiter erhitzt, mit mehr Wasser verdünnt, filtriert, und mit Essigsäure schwach angesäuert. Das Reaktionsprodukt scheidet sich sofort fest ab und wird abgesaugt. Zur Reinigung wird aus Soda umgefällt, nochmals in Natronlauge gelöst und wiederum mit Essigsäure vorsichtig angesäuert. So erhält man den Körper in kleinen tetraeder-ähnlichen Krystallen, die bei 233° unter Zersetzung schmelzen. Die Substanz ist fast unlöslich in Alkohol, Chloroform und Pyridin, in höher siedenden Lösungsmitteln tritt Zersetzung ein, farblos, und nicht identisch mit dem aus 2.4-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäure und Glyoxal erhaltenen Produkt. (Beschreibung erfolgt demnächst.)

Spektroskopische Untersuchung der Chloroform-Lösung des Kupfersalzes des [2.4-Dimethyl-3-äthyl-2'.4'-dimethyl-3'-propionsäure-dipyrryl]-methens.

Die Lösung zeigt einen Streifen im Rot von λ 619.6— λ 629.6. Endabsorption bei λ 567.2. Bei sehr starker Verdünnung sind im Grün-Blau zwei Streifen zu beobachten, einer von λ 527.3— λ 514.2, der andere von λ 480.6— λ 457.3.

Spektroskopische Untersuchung der alkoholischen Zinksalz-Lösungen verschiedener Methene.

Alle fluorescieren intensiv wie Fluorescein, besonders die der Methene aus Blutfarbstoff-Spaltprodukten (3 und 5).

1. Bis-[2.4-dimethyl-pyrryl]-methen: Nach anfänglicher Vorbeschattung Streifen von λ 493.2— λ 485.5. Schatten setzt sich fort bis annähernd λ 450.

2. Bis[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl]-methen: Nach anfänglicher Vorbeschattung Streifen von λ 494.1— λ 482.0. Schatten setzt sich fort bis λ 469.

3. Bis-[hämopyrrol-carbonsäure]-methen: Streifen von λ 508.3— λ 497.8.

4. [2.4-Dimethyl-3-äthyl-2'.4'-dimethyl-3'-propionsäure-dipyrryl]-methen: Streifen von λ 509.2— λ 496.5. Schatten setzt sich fort bis annähernd λ 465.

5. [2.4-Dimethyl-3-äthyl-2'.3'-dimethyl-3'-propionsäure-dipyrryl]-methen: Streifen von λ 513.8— λ 503.9. Schatten setzt sich fort bis annähernd λ 464.8.