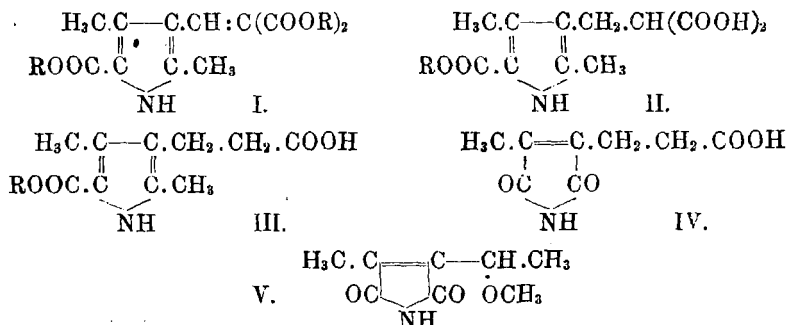


428. William Küster und H. Maurer: Eine neue Synthese der Hämaminsäure.

[Aus d. Laborat. für Organ. u. pharmazeut. Chemie d. Techn. Hochschule Stuttgart.]
(Eingegangen am 22. Oktober 1922.)

Die von uns seit langer Zeit ins Auge gefaßte Darstellung der Hämaminsäure¹⁾ durch Synthese eines in β, β' -Stellung entsprechend substituierten Pyrrol-Derivats und Aboxydation der α -ständigen Gruppen konnte von Erfolg erst begleitet sein, wenn die Einführung des Propionsäure-Restes in den Pyrrol-Kern mit guten Ausbeuten ermöglicht worden war. Die Lösung dieser Aufgabe wurde nun durch die Darstellung von Formyl-pyrrolen angebahnt, und wir haben die elegante Methode von H. Fischer²⁾ benutzt, um unser Ziel zu erreichen. Ein Teil unserer Untersuchungen ist allerdings durch die seither von H. Fischer³⁾ selbst durchgeführte Synthese des in Betracht kommenden 3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-aldehyds überholt worden. Wir haben uns aber berechtigt geglaubt, die Versuche fortzusetzen, um zu der von dem einen von uns zuerst dargestellten und auf anderem Wege bereits synthetisierten Hämaminsäure zu gelangen, und können nun mitteilen, daß durch Kombination des erwähnten Aldehyds mit Malonsäure-ester der 3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-[vinyl- ω, ω -dicarbonsäure-ester] erhalten werden kann, der sich durch Reduktion mittels Natrium-amalgams in die 3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-[äthyl- ω, ω -dicarbonsäure] überführen läßt, aus der dann beim Erhitzen über den Schmelzpunkt die 3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-propionsäure hervorgeht. Die letztere liefert durch Oxydation in essigsaurer Lösung mit Chromtrioxyd das Imid der Hämaminsäure, das dann durch Verseifung in das Anhydrid übergeführt und in dieser Form charakterisiert wurde. Die Synthese der Hämaminsäure vollzieht sich demnach in durch die Formeln I—IV veranschaulichten Phasen.



Erprobt wurde die Kondensation mit Malonsäure-ester an dem leichter zugänglichen 3.5-Dimethyl-4-carboxäthyl-2-formyl-pyrrol, wobei der entsprechend substituierte Pyrrol-2-[vinyl- ω, ω -dicarbonsäure-ester], ferner die -Pyrrol-2-[äthyl- ω, ω -dicarbonsäure] und die -Pyrrol-2-propionsäure erhalten wurde. Erwähnt sei, daß die Überführung von III in Krypto-

¹⁾ vergl. W. Küster und W. Maag, B. 56, 55 [1923].

²⁾ H. Fischer und W. Zerweck, B. 55, 1942 [1922].

³⁾ H. Fischer, B. Weiß und M. Schubert, B. 56, 1194 [1923].

pyrrol-carbonsäure wohl keine Schwierigkeiten bereiten dürfte, und daß die Kondensation des 3,5-Dimethyl-2-carboxäthyl-4-formyl-pyrrols mit Acetessigester an Stelle von Malonsäure-ester möglich erscheint. Wir hoffen auch, den beim Abbau des Hämatoporphyrindimethyläthers neben Hämatinsäure erhaltenen Stoff⁴⁾, der als Methyl-[α -methoxy-äthyl]-maleinimid (V) aufgefaßt werden muß, synthetisch darstellen zu können.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung der in Betracht kommenden Pyrrol-aldehyde haben wir den von H. Fischer gegebenen Vorschriften nichts hinzuzufügen; die von ihm angegebenen Ausbeuten wurden erreicht, die Eigenschaften erwiesen sich mit den von Fischer angeführten übereinstimmend. Das 4-Formyl-Derivat wurde analysiert, da wir es vor dem Erscheinen der Arbeit von H. Fischer in Händen hatten.

8.92 mg Sbst. (80°): 0.515 ccm N (18°, 745 mm). — 7.85 mg Sbst. (80°): 9.368 mg AgJ.
 $C_{10}H_{13}O_3N$. Ber. N 7.1, C_2H_5 14.8. Gef. N 6.98, C_2H_5 14.72.

3,5-Dimethyl-4-carboxäthyl-pyrrol-2-[vinyl- ω, ω -dicarbonsäure-ester], $C_{17}H_{23}O_6N$.

10 g des Pyrrol-aldehyds werden mit 30 g Malonsäure-ester und 30 g Essigsäure-anhydrid 5 Stdn. im Luftbade auf 150° (nicht höher!) erhitzt. Die erkaltete Mischung wird mit Wasser bis zur Abscheidung eines dunklen Öls versetzt und letzteres unter Einstellen in Eis mehrmals mit Wasser gewaschen, bis es erstarrt. Die Reinigung erfolgt durch Abpressen auf Ton und Lösen in heißem 80-proz. Alkohol, der das den Krystallen beigemengte Harz zurückläßt. Unangegriffener Pyrrol-aldehyd bleibt beim Erkalten der weingeistigen Lösung gelöst, während das Kondensationsprodukt auskrystallisiert. Öftere Wiederholung der Umkrystallisation ist notwendig. Die Ausbeute beträgt ca. 60% der theoretisch möglichen. Der Ester krystallisiert in gelbgefärbten Nadelchen, ist leicht löslich in Äther, heißem Alkohol, Petroläther und Benzol, unlöslich in Wasser; Schmp. 86°.

7.85 mg Sbst. (50°): 17.33 mg CO_2 , 4.735 mg H_2O . — 16.4 mg Sbst. (50°): 0.605 ccm N (19°, 742 mm). — 6.2 mg Sbst. (50°): 12.76 mg AgJ.
 $C_{17}H_{23}O_6N$. Ber. C 60.53, H 6.82, N 4.15, C_2H_5 25.81. Gef. C 60.2, H 6.75, N 4.33, C_2H_5 25.40.

3,5-Dimethyl-4-carboxäthyl-pyrrol-2-[äthyl- ω, ω -dicarbonsäure], $C_{13}H_{17}O_6N$.

Eine Lösung von 5 g des 3,5-Dimethyl-4-carboxäthyl-pyrrol-2-vinyl- ω -dicarbonsäure-esters in 100 ccm 96-proz. Alkohols wird mit 50 g feingepulvertem 5-proz. Na-Amalgam versetzt und dann 8 Stdn. geschüttelt, wobei man nach jeder Stunde 30 ccm Wasser hinzugibt. Hierbei wird die gelbe Lösung farblos. Die vom Quecksilber abgossene alkalische Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt, dann wird sie abgekühlt, mit verd. Salzsäure angesäuert und wiederum mit Äther extrahiert. Die Auszüge werden gewaschen, getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand zur Entfernung von harzigen Beimengungen mit kaltem Essigester digeriert. Die Ausbeute beträgt ca. 40%. Weißes Pulver, bei 218° unter lebhafter Gasentwicklung schmelzend, leicht löslich in Äther und Alkohol, schwer in Essigester, unlöslich in Petroläther und Benzol.

⁴⁾ W. Küster und H. Bauer, H. 94, 172 [1915].

8.55 mg Subst. (120°): 17.25 mg CO₂, 4.715 mg H₂O. — 13.76 mg Subst. (120°): 0.61 ccm N (17°, 741 mm). — 11.845 mg Subst. (120°): 9.815 mg AgJ.
 C₁₃H₁₇O₆N. Ber. C 55.12, H 6.0, N 4.94, C₂H₅ 10.24. Gef. C 55.02, H 6.17, N 5.08, C₂H₅ 10.16.
 0.1812 g verbrauchten 20 — 7.5 = 12.5 n_{10} -NaOH; ber. 12.8 ccm.

Die neutralisierte wäßrige Lösung wird durch Erdalkalisalze sowie durch Kupfervitriol weder kalt noch heiß gefällt, Eisenchlorid ruft erst in der Wärme einen rotbraunen Niederschlag hervor, der beim Erkalten nicht verschwindet.

3.5-Dimethyl-4-carboxäthyl-pyrrol-2-propionsäure, C₁₂H₁₇O₄N.

2 g 3.5-Dimethyl-4-carboxäthyl-pyrrol-2-äthyl- ω, ω -dicarbonsäure werden so lange 3° über den Schmelzpunkt erhitzt, bis die Kohlendioxyd-Entwicklung aufhört. Die erkaltete Schmelze wird in 5-proz. Sodalösung aufgenommen, diese alkalische Lösung mit Äther extrahiert, dann angesäuert und die ausfallende Säure mit Äther aufgenommen. Der Rückstand des Äthers liefert, aus heißem Wasser umkrystallisiert, feine, farblose Nadelchen vom Schmp. 120°. Aus Äther oder Essigester kommt die Säure in Form rechteckiger Prismen heraus⁵⁾; Ausbeute 76 %.

8.55 mg Subst. (90°): 18.77 mg CO₂, 5.295 mg H₂O. — 14.35 mg Subst.: 0.725 ccm N (17°, 741 mm). — 7.98 mg Subst. (90°): 7.74 mg AgJ.
 C₁₂H₁₇O₄N. Ber. C 60.21, H 7.17, N 5.86, C₂H₅ 12.13. Gef. C 59.89, H 6.96, N 5.79, C₂H₅ 11.97.
 0.1231 g Subst. verbrauchten 20 — 14.6 = 5.4 ccm n_{10} -NaOH; ber. 5.15 ccm.

Die neutralisierte wäßrige Lösung gibt mit Erdalkalien keinen Niederschlag, Eisenchlorid erzeugt sofort eine rotbraune Fällung, die sich beim Erwärmen löst, beim Erkalten entstehen feine Nadelchen. Kupfersulfat gibt eine grüne Fällung, die beim Erhitzen in Lösung geht, beim Erkalten scheiden sich kuglige Aggregate ab.

3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-[vinyl- ω, ω -dicarbonsäure-ester] (I).

Die Kondensation des 3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-aldehyds wurde mit 5 g und 12.5 g Malonsäure-ester sowie 15 g Essigsäure-anhydrid ausgeführt, indem 3½ Stdn. im Luftbade auf 150° erhitzt wurde. Das erhaltene Reaktionsprodukt lieferte, mit Wasser ausgekocht und aus 80-proz. Alkohol umkrystallisiert, der die harzigen Beimengungen ungelöst läßt, farblose Nadeln, die bei 99—100° schmelzen, in Äther, Aceton, Essigester und Benzol löslich, in Petroläther unlöslich sind. Brom wird in Chloroform-Lösung sofort addiert. Die Ausbeuten können durch Erhitzen im Bombeurohr auf 170—180° auf 70 % gesteigert werden.

16.03 mg Subst. (60°): 0.57 ccm N (18°, 745 mm). — 5.82 mg Subst. (60°): 12.06 mg AgJ.
 C₁₇H₂₃O₆N. Ber. N 4.15, C₂H₅ 25.81. Gef. N 4.09, C₂H₅ 25.58.

3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-[äthyl- ω, ω -dicarbonsäure] (II).

Die Reduktion des soeben beschriebenen Pyrrol-Derivats wurde, wie bei dem isomeren Stoff geschildert, vorgenommen. Es resultierten farblose Blättchen aus 90-proz. Essig, dicke, zu Drusen vereinigte Nadeln aus Äther, die bei 184—185° unter Gasentwicklung schmelzen. Löslich in Alkohol und Eisessig, wenig in Wasser und Essigester, unlöslich in Aceton und Benzol. Ausbeute 30 %.

⁵⁾ Die Säure dürfte identisch sein mit der von H. Fischer und E. Bartholomäus aus Isonitroso- γ -acetyl-buttersäure und Acetessigester dargestellten. B. 45, 1925 [1912].

14.98 mg Sbst.: 0.655 ccm N (18° , 743 mm). — 9.0 mg Sbst. (80°): 7.57 mg AgJ.

$C_{13}H_{17}O_5N$. Ber. N 4.94, C_2H_5 10.24. Gef. N 5.01, C_2H_5 10.38.

Die neutrale Lösung der Dicarbonsäure gibt mit Eisenchlorid auch beim Erwärmen keinen Niederschlag, beim Erkalten tritt dann eine braune Fällung ein, Calciumchlorid gibt beim Erhitzen eine Fällung in Form feiner Nadelchen.

3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-propionsäure (III).

Diese Säure bildet sich aus der Dicarbonsäure beim Erhitzen über den Schmelzpunkt bis zum Aufhören der Kohlendioxyd-Entwicklung. Die Schmelze wird in Soda aufgenommen, die alkalische Lösung ausgeäthert, alsdann wird mit Salzsäure angesäuert und wieder mit Äther extrahiert. Farblose Blättchen aus heißem Wasser oder Äther, die bei 152° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 80%.

7.11 mg Sbst. (110°): 15.66 mg CO_2 , 4.435 mg H_2O . — 11.89 mg Sbst. (100°): 0.595 ccm N (18° , 744 mm). — 6.78 mg Sbst. (110°): 6.625 mg AgJ.

$C_{12}H_{17}O_4N$. Ber. C 60.25, H 7.11, N 5.85, C_2H_5 12.13. Gef. C 60.1, H 6.98, N 5.75, C_2H_5 12.06.

Silbernitrat fällt aus der neutralen Lösung der Säure einen weißen Niederschlag, der in heißem Wasser löslich ist, auch die mit Eisenchlorid erzeugte Fällung löst sich beim Erhitzen. Erdalkalisalze geben keine Fällung.

Hämatinsäure.

Zur Aboxydation der α -ständigen Gruppen in der 3.5-Dimethyl-2-carboxäthyl-pyrrol-4-propionsäure wurden 1.5 g der letzteren in 20 ccm Eisessig gelöst und zu der Lösung 2.3 g Chromtrioxyd (entsprechend 12 At. Sauerstoff) langsam und unter Kühlung hinzugegeben. Dabei tritt unter Erwärmung sichtbare Reduktion der Chromsäure ein. Nun wird die Essigsäure im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in heißem Wasser aufgenommen und nochmals abdestilliert, wonach sämtliche Chromsäure reduziert ist. Es folgt Abdampfen zur Vertreibung der Essigsäure unter Zusatz von 20-proz. Schwefelsäure und ein Filtrieren von verharzten Teilen, worauf das Filtrat mit Äther extrahiert wird. Der Rückstand des Äthers, ein dickes, gelbes Öl, wurde in heißem Wasser gelöst und mit Bariumhydroxyd bis zum Aufhören der Ammoniak-Entwicklung verseift, wobei sich das Bariumsalz der Hämatinsäure unlöslich abscheidet. Nach Zerlegung desselben mittels Salzsäure wurde die Säure wieder in Äther übergeführt. Der Rückstand des Äthers krystallisierte bereits charakteristisch; aus der 5-fachen Menge heißen Wassers umkrystallisiert, zeigte die Säure den Schmp. 97° (Misch-Schmelzpunkt 97°). Die Ausbeute betrug 0.1 g.

Das nach Vorschrift bereite Calciumsalz wies den richtigen Metallgehalt auf⁶⁾.

0.0933 g Ca-Salz: 0.02715 g CaO .

$C_{32}H_{28}O_{23}Ca_5$. Ber. Ca 20.42. Gef. Ca 20.8.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft möchte ich auch an dieser Stelle ergebensten Dank für die Unterstützung unserer Untersuchungen zum Ausdruck bringen.

W. Küster.

Stuttgart, den 19. Oktober 1923.

⁶⁾ A. 315, 202 [1900].