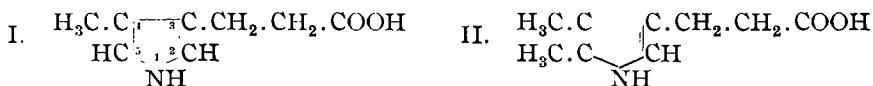


67. Hans Fischer und Alfred Treibs: Synthesen der Hämopyrrol-carbonsäure.

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

(Eingegangen am 28. Dezember 1926.)

Die Hämopyrrol-carbonsäure (II) wurde im Jahre 1909 von Piloty¹⁾ bei der reduktiven Spaltung des Hämatoporphyrins entdeckt. Durch Piloty, Stock und Dormann²⁾ wurde dann die Konstitution im Sinne einer 4,5-Dimethyl-pyrrol-3-propionsäure festgelegt. Diese Autoren erhielten aus ihr durch Decarboxylierung Hämopyrrol, dem nach den Feststellungen mit Bartholomäus die Konstitution eines 4,5-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols zukommt³⁾. Unter den sauren Spaltprodukten des Blutfarbstoffs tritt die Hämopyrrol-carbonsäure als Hauptprodukt auf.



Vor kurzem beschrieben wir nun die Isolierung der Opsopyrrol-carbonsäure aus Hämin, die in einer Untersuchung mit Andersag⁴⁾ synthetisch erhalten wurde. Die Opsopyrrol-carbonsäure besitzt die Konstitution I. Es schien nun nicht ausgeschlossen, daß bei Einführung der Aldehydgruppe nach der Gattermannschen Synthese mit Blausäure der Propionsäure-Rest einen richtenden Einfluß auf den eintretenden Substituenten ausüben würde, dergestalt, daß der Aldehyd-imin-Rest in Nachbarstellung zur Methylgruppe (in 5) tritt. Wir zogen diese Möglichkeit deshalb in Betracht, weil die 2,4,5-Trimethyl-pyrrol-3-propionsäure (Phyllopyrrol-carbonsäure) bei der Behandlung mit salpetriger Säure vorwiegend das Oxim der Phonopyrrol-carbonsäure gibt; ferner war erst vor kurzem mit Wiedemann⁵⁾ festgestellt, daß bei der Formylierung des β -Methyl- β' -carbäthoxy-pyrrols der Aldehydrest ebenfalls in Nachbarstellung zum Methylrest tritt. Dagegen war es nicht ohne weiteres selbstverständlich, daß die Einführung des Aldehydrestes überhaupt gelingen würde, denn beim β,β' -Dimethyl-pyrrol⁶⁾ konnte eine solche Reaktion nicht konstatiert werden. Der Versuch gab nun in der Tat den Aldehyd der Opsopyrrol-carbonsäure, der bei der Reduktion nach Wolff-Kishner dann in guter Ausbeute die Hämopyrrol-carbonsäure (II) lieferte. Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt stimmten überein, ebenso die Analyse. Zur Sicherheit führten wir die Säure noch in das Pikrat über, das den richtigen Schmelzpunkt zeigte und mit analytischem keine Depression gab. Für die Konstitutions-Festlegung der Hämopyrrol-carbonsäure besitzt die Synthese an sich natürlich keine Bedeutung, weil umgekehrt auf den Eintritt des Formylrestes in die 5-Stellung ja aus dem Resultat der Reduktion geschlossen werden muß. Aber an der Konstitution der Hämopyrrol-carbonsäure konnte ja auch nach der Synthese der Kryptopyrrol-carbonsäure mit Weiß⁷⁾ kein

¹⁾ A. 366, 237 [1909]. ²⁾ A. 406, 342 [1914]. ³⁾ B. 45, 466 [1912].

⁴⁾ Veröffentlichung erfolgt demnächst. ⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. 155, 53 [1926].

⁶⁾ A. 450, 109 [1926]. ⁷⁾ B. 57, 602 [1924].

Zweifel mehr sein. Präparativ ist die Synthese der Hämopyrrol-carbonsäure aus Opsopyrrol-carbonsäure vorläufig wegen der schwierigen analytischen wie synthetischen Zugänglichkeit der Opsopyrrol-carbonsäure nicht wesentlich.

Nachdem wir jedoch oben wiederum gesehen hatten, daß der Propionsäure-Rest auf den Eintritt von Substituenten einen richtenden Einfluß ausübt, schien es uns nicht ausgeschlossen, daß Phthalsäure-anhydrid in die Phyllopyrrol-carbonsäure unsymmetrisch eingreifen würde der gestalt, daß als Hauptprodukt das Phthalid der Hämopyrrol-carbonsäure entstehen könnte. Die Reaktion mußte dann unter Abspaltung einer Methylgruppe (in 2) vor sich gehen, und dies wurde ja beim Tetramethyl-pyrrol in Untersuchungen mit Krollpfeiffer⁸⁾ bzw. Hahn⁹⁾ festgestellt. Dort erhielten wir über die Phthalid-Reaktion aus Tetramethyl-pyrrol 2,3,4-Trimethyl-pyrrol.

In ganz analoger Weise setzten wir die mit Nenitzescu synthetisch erhaltene Phyllopyrrol-carbonsäure¹⁰⁾ mit Phthalsäure-anhydrid in Eisessig um und erhielten ein schön krystallisiertes Phthalid neben Zersetzungspprodukten. Durch Krystallisation aus Pyridin-Alkohol wird die Trennung von Verunreinigungen bewirkt; durch Aufspalten mit Lauge in der früher beschriebenen Weise wird die freie Pyrryl-phenyl-keton-carbonsäure krystallisiert erhalten. Diese, mit Eisessig-Jodwasserstoff behandelt, ergab nach Verdampfen des Eisessig-Jodwasserstoffs Hämopyrrol-carbonsäure, die, aus Chloroform-Petroläther umkrystallisiert, den Schmp. 127° hatte. Durch Sublimieren im Hochvakuum erhielten wir sie in völlig reinem Zustande vom Schmp. 130°; der Misch-Schmelzpunkt mit analytischer Säure ergab keine Depression. Zur Sicherheit verwandelten wir die Säure noch in den Ester, der die bekannte schokoladenbraune Krystallisation gab und ebenfalls mit analytischem Material keine Schmelzpunkts-Depression zeigte. Somit unterliegt es keinem Zweifel, daß hier wirklich die Reaktion in dem vorausgesehenen Sinne verlaufen ist und reine Hämopyrrol-carbonsäure (II) vorliegt. Das Verfahren über das Phthalid geht so gut, daß es auch präparative Bedeutung besitzt.

Mit den hier beschriebenen Synthesen der Hämopyrrol-carbonsäure ist nun auch das letzte saure Spaltprodukt des Blutfarbstoffs synthetisiert, und es mag erwähnt werden, daß somit die Synthese sämtlicher sauren Spaltprodukte des Blutfarbstoffs durch uns vollzogen ist.

Der oben beschriebene Aldehyd der Opsopyrrol-carbonsäure besitzt sehr interessante Eigenschaften. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt tritt unter Zersetzung reichliche Porphyrin-Bildung ein; wahrscheinlich bildet sich dabei Koproporphyrin. Die Ehrlichsche Reaktion erfüllt er nicht; erst in der Hitze tritt Rotfärbung auf. Beim Kochen mit konz. Salzsäure gibt er ein in rotbraunen Nadeln schön krystallisierendes Methen. Dieses zeigt keinen Schmelzpunkt; ab 140° tritt Verfärbung und von 170° ab Zersetzung unter Porphyrin-Bildung auf. Dieses salzaure Methen gibt mit Ameisensäure weder in der Kälte noch bei 100 oder 160° Porphyrin. Dagegen erhielten wir beim Erhitzen mit Formaldehyd auf 100° im zugeschmolzenen Rohr Porphyrin, das jedoch nicht einheitlich war; neben einem

⁸⁾ Ztschr. physiol. Chem. 82, 266 [1912]. ⁹⁾ Ztschr. physiol. Chem. 84, 254 [1913].

¹⁰⁾ A. 439, 175 [1924].

Porphyrin von den Eigenschaften des Koproporphyrins wurde als Nebenprodukt ein Porphyrin erhalten, das bereits mit 0.03-proz. HCl extrahierbar und dessen Äther-Spektrum, mit Koproporphyrin verglichen, um $4\ \mu\mu$ gegen Rot verschoben war. Die Hauptmenge dürfte aus Kopro- bzw. Iso-kopro-porphyrin bestehen und wurde als Ester in kleinen Nadelchen krystallisiert erhalten.

Auch die Opsopyrrol-carbonsäure in reinem Zustande (durch Sublimation erhältlich) gibt mit Formaldehyd ebenfalls Porphyrin, während wir früher mit Ameisensäure allein (wohl aber bei Gegenwart von Phyllopyrrol oder Tetramethyl-glyoxal) kein Porphyrin erhalten hatten. Es läßt sich nicht leugnen, daß die hier gewonnenen Resultate in bezug auf Porphyrin-Bildung für die Küstersche Blutfarbstoff-Formel mit 4 freien Methingruppen sprechen. Wir verschieben die Diskussion, bis wir im Besitz von genügend Material sind, um die beschriebenen Umsetzungen exakt durchzuarbeiten.

Wie eben erwähnt, gibt die Opsopyrrol-carbonsäure mit Formaldehyd Porphyrin, und wir untersuchten deshalb nochmals die bei der Reduktion des Bilirubins mit Jodwasserstoff-Eisessig entstehende Säure-Faktion, die nach unserer Bilirubin-Formel¹¹⁾ Opsopyrrol-carbonsäure geben sollte, auf ihr Verhalten gegen Formaldehyd. Wir erhielten deutlich Porphyrin-Bildung, und es wird wohl aus Bilirubin demnach die Opsopyrrol-carbonsäure isolierbar sein. Sowie wir wieder im Besitz größerer Mengen von Bilirubin sind, werden wir den Versuch zur Isolierung durchführen.

Beschreibung der Versuche.

Opsopyrrol-carbonsäure-aldehyd.

0.5 g Opsopyrrol-carbonsäure wurden in 5 ccm Chloroform gelöst, mit 5 ccm Äther und 1 ccm Blausäure versetzt und unter Eiskühlung Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Es fiel bald ein Öl aus, das bei einem Stehen krystallisierte. Das Lösungsmittel wurde nach 5 Stdn. im Vakuum abgedampft, der Rückstand, das salzaure Imin des Aldehyds, mit verd. Natronlauge 20 Min. gekocht. Dann wurde mit verd. Schwefelsäure eben kongosauer gemacht, wobei zunächst etwas Schmiere ausfiel. Aus der abgegossenen Lösung krystallisierte der Aldehyd in braunen Blättchen. Der Rest wurde ausgeäthert. Aus Wasser wurde der Opsopyrrol-carbonsäure-aldehyd in farblosen, flachen Nadeln vom Schmp. 152° korrig. erhalten.

2.673 mg Sbst.: 0.1813 ccm N (16° , 725 min). — C₉H₁₁O₃N. Ber. N 7.73. Gef. N 7.64.

Reduktion des Opsopyrrol-carbonsäure-aldehyds zur Hämopyrrol-carbonsäure (nach Wolff-Kishner).

50 mg Aldehyd-säure wurden mit 25 mg Hydrazin-Hydrat und dem Natriumalkoholat aus 17.5 mg Natrium in 5 ccm Alkohol 4 Stdn. auf 160° erhitzt. Der Alkohol wurde weggekocht, der Rückstand in Wasser gelöst und ganz schwach kongosauer 5-mal ausgeäthert. Der Rückstand des Äther-Extraktes wurde im Hochvakuum sublimiert. Die Hämopyrrol-carbonsäure sublimierte in Prismen über. Schmp. 130° korrig., mit analytischer Hämopyrrol-carbonsäure Misch-Schmp. 130°. Das Pikrat schmolz bei 157°.

¹¹⁾ vergl. Ztschr. physiol. Chem. 161, 1 [1926].

3.596 mg Sbst.: 8.480 mg CO₂, 2.476 mg H₂O.
 $C_9H_{18}O_2N$. Ber. C 64.63, H 7.84. Gef. C 64.31, H 7.71.

Die sublimierte Hämopyrrol-carbonsäure übergaben wir Hrn. Prof. Steinmetz zur krystallographischen Untersuchung, für die wir ihm auch hier danken. Seine Befunde lauten:

Synthetische Hämopyrrol-carbonsäure (Fig. 1): Prismatische Krystalle, lineal-förmig. Die breit ausgebildete Fläche liegt meist auf dem Glas auf, ist meist rechtwinklig, zum Teil aber auch von zwei gleich geneigten, die Längskanten unter einem Winkel von rund 58° schneidenden Kanten begrenzt. Auslöschung auf dieser Fläche parallel, Schwingungsrichtung der rascheren Welle parallel den Längskanten.

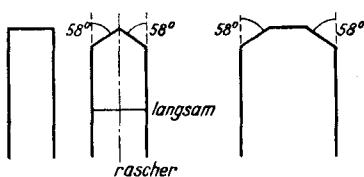


Fig. 1.

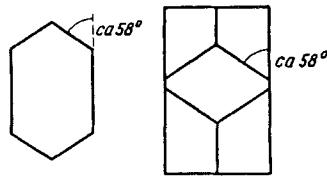


Fig. 2.

Analytische Hämopyrrol-carbonsäure (Fig. 2): Ganz kurze Krystalle, oft von fast würzelförmigem Habitus, zum Teil Sechsecke. Die Sechsecke zeigen dieselben Winkel wie das synthetische Präparat, die würzelförmigen Krystalle haben durch die Projektion scheinbar im Innern liegende Kanten vom gleichen Winkelwert. Die Unterschiede im äußereren Ansehen beruhen also nur auf relativen Größenverschiedenheiten der Flächen. Auslöschung auch hier parallel bzw. symmetrisch; optischer Charakter wie beim synthetischen Präparat. Identität der beiden Präparate sehr wahrscheinlich.

Kryptopyrrol-carbonsäure: Nicht sehr deutlich ausgebildet, entgegengesetzter optischer Charakter bezüglich der Längsausbildung der Prismen. Nicht identisch mit den anderen Präparaten.

Der Misch-Schmelzpunkt der synthetischen Hämopyrrol-carbonsäure mit Kryptopyrrol-carbonsäure ergab eine Depression von 15°.

Synthese der Hämopyrrol-carbonsäure aus Phyllopyrrol-carbonsäure.

Phthalid der Hämopyrrol-carbonsäure: 5 g Phyllopyrrol-carbonsäure¹²⁾ wurden mit 5 g Phthalsäure-anhydrid und 10 ccm Eisessig 4 Stdn. auf 185—195° erhitzt. Nach dem Erkalten und 2-tätigem Stehen waren Krystallbüschel gelber Nadeln und daneben Büschel brauner

¹²⁾ Diese wurde durch Hrn. Bilgram dargestellt und im allgemeinen nach der Vorschrift mit Nenitzescu (A. 439, 175 [1924]) gearbeitet. Es erwies sich jedoch als vorteilhaft, das teuere Piperidin durch Anilin zu ersetzen. Die Kondensation des Trimethyl-pyrrol-aldehyds mit Malonsäure wurde in alkoholischer Lösung bei 50° vorgenommen. Durch Behandeln mit Salzsäure konnte die sich abscheidende Acrylsäure leicht von Anilin befreit werden. Die Hydrierung der Acrylsäure wird entsprechend den früheren Angaben mit Natrium-amalgam durchgeführt; jedoch empfiehlt es sich, nicht mehr als 2 g auf einmal zu verarbeiten. Die Ausbeuten wurden bis auf das 1 $\frac{1}{2}$ -fache gesteigert; es erwies sich als zweckmäßig, die aus Äther krystallisierte Säure vom Schmp. 83—85° nicht weiter aus Wasser umzukrystallisieren, da hierbei unverhältnismäßig große Verluste unvermeidlich sind. Im ganzen wurden 50 g der Säure nach diesem Verfahren gewonnen.

Nadeln auskristallisiert, die durch Auslesen getrennt wurden. Schmelzpunkt beider Krystallarten 225—226° (korrig.); es wurde keine Misch-Schmelzpunkts-Depression beobachtet.

Mit einem alten Präparat des Phthalids der Hämopyrrol-carbonsäure vom Schmp. 227—228° (korrig.) wurde mit keinem der beiden Krystallarten eine Depression beobachtet, ebensowenig mit dem Phthalid der Kryptopyrrol-carbonsäure, das neu bereitet wurde und das bei 229° (korrig.) schmolz. Hämopyrrol-carbonsäure-Phthalid gibt mit Kryptopyrrol-carbonsäure-Phthalid nur eine minimale Schmelzpunkts-Depression. Aus dem Verhalten beim Schmelzen ließen sich also keine Schlüsse auf die Einheitlichkeit des Materials ziehen. Das gesamte Phthalid wurde umkristallisiert aus Pyridin-Methylalkohol. Ausbeute: 0.8 g, bei einem andern Versuch aus 20 g Phyllopyrrol-carbonsäure 6.1 g Phthalid.

Das Phthalid wurde mit Kalilauge zur Phthalsäure-Verbindung aufgespalten, weil sich früher gezeigt hatte, daß diese Säuren leichter zu verseifen sind. 0.8 g Phthalid wurden mit 50 ccm Alkohol übergossen und mit 5 ccm 50-proz. Kalilauge $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Der Alkohol wurde zum großen Teil verdampft, mit 100 ccm Wasser versetzt und kongosauer gemacht. Es wurde eine Krystallisation von farblosen Prismen erhalten, die bei 205° (korrig.) schmolzen. Ausbeute: 0.6 g. Aus Methylalkohol-Wasser umkristallisiert.

5.576 mg Sbst.: 0.2352 ccm N (16°, 716 mm). — C₁₇H₁₇O₅N. Ber. N 4.4. Gef. N 4.69.

Spaltung der Phthalidsäure mit Jodwasserstoff-Eisessig: 0.6 g Sbst. wurden mit 5 ccm Jodwasserstoff, 17 ccm Eisessig und 3 ccm Wasser im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach $\frac{1}{4}$ Stde. war die Lösung prachtvoll eosinfarbig. Nach 7 Std. wurde mit wenig Jodphosphonium versetzt und der Eisessig abdestilliert. Der Rückstand wurde in Soda gelöst und schwach kongosauer ausgeäthert. Aus dem Äther-Extrakt krystallisierte die Säure nach dem Abdampfen. Durch Umkrystallisieren aus Chloroform-Petroläther wurde gereinigt, und die Säure erwies sich als reine Hämopyrrol-carbonsäure; Schmp. 127° korrig., nach dem Sublimieren im Hochvakuum Schmp. 130°. Mit Hämopyrrol-carbonsäure wurde keine Misch-Schmelzpunkts-Depression erhalten.

5.482 mg Sbst.: 0.3940 ccm N (16°, 719 mm). — C₉H₁₈O₂N. Ber. N 8.38. Gef. N 8.03.

Das Pikrat der Säure hatte den richtigen Schmelzpunkt und gab mit analytischem keine Depression. Ein Teil der Säure wurde mit methylalkoholischer Salzsäure übergossen, der Methylalkohol abdestilliert, mit Äther aufgenommen und die Lösung des Esters mit Soda-Lösung gewaschen und stark konzentriert mit ätherischer Pikrinsäure versetzt. Es krystallisierte das charakteristische braune Ester-Pikrat der Hämopyrrol-carbonsäure vom Schmp. 122° (korrig.), das aus Essigester umkristallisiert wurde und mit analytischem Material keine Schmelzpunkts-Depression gab.

5.575 mg Sbst.: 0.6782 ccm N (16°, 712 mm). — C₁₆H₁₈O₉N₄. Ber. N 13.66. Gef. N 13.46.