

Der Wert des Klammer-Ausdrucks ist bekanntlich  $\ln 2 = 0.69325$  (4), so daß  $P$  gleich  $-0.693$  ist; der calorische Wert der Doppelbindung ist alsdann, wie früher ausgeführt,  $2 \times 1.693 \times 71/2 = 120.2$  Cal.

Man sieht auch hier, wie sich die scheinbar so verwickelten Beständigkeit- und Reaktivitäts-Verhältnisse bei den cyclischen Poly-olefinen auf Grundlage der Heitler-Londonischen Theorie und des gefundenen Entfernungsgesetzes in einfacher Weise ergeben.

Ludwigshafen a. Rh., Hauptlaboratorium der I.-G. Farbenindustrie A.-G.

#### 414. K. Neisser: Über einige Thio-pyrrol-carbonsäuren.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 16. November 1934.)

Nachdem Windaus, Tschesche und Grewe<sup>1)</sup> beim oxydativen Abbau des Vitamins B<sub>1</sub> zwei krystallisierte Stoffe gefaßt hatten, von denen der eine die Formel C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>NS hat, galt es, dessen Konstitution auf synthetischem Wege aufzuklären, da ein weiterer Abbau wegen der geringen Menge des vorhandenen Materials nicht durchführbar war. Die wichtigsten Eigenschaften dieses Stoffes sind: 1) Er ist eine Säure, die sich mit Diazo-methan quantitativ in einen Methylester C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>NS vom Schmp. 73–74° überführen läßt. 2) Mit Alkali spaltet der Stoff Schwefelwasserstoff und Ammoniak ab. 3) Bei der Zinkstaub-Destillation färbt er einen Fichtenspan rot. Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß eine Thio-pyrrol-carbonsäure vorliegt.

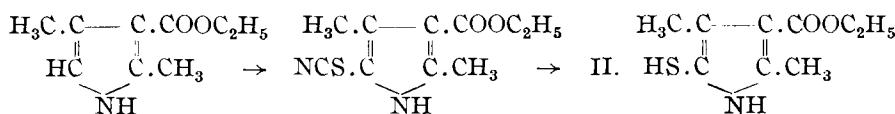
Über das Vorkommen von Thio-pyrrol-Derivaten in der Natur ist bisher nichts bekannt. Aber auch synthetisch ist das Gebiet der Thio-pyrrol-carbonsäuren erst seit einem Jahr erschlossen, und zwar durch Pratesi<sup>2)</sup>, der das 2,4-Dimethyl-3-thio-5-carbäthoxy-pyrrol (I) darstellte. Dieser Stoff

enthält die Thiogruppe in β-Stellung.

Er erwies sich gegen wäßriges Alkali bei Wasserbad-Temperatur als völlig resistent.

I. 
$$\begin{array}{c} \text{HS.C} \text{---} \text{C.CH}_3 \\ || \qquad \qquad || \\ \text{H}_3\text{C.C} \text{---} \text{C.COOC}_2\text{H}_5 \\ \backslash \qquad \qquad \backslash \\ \text{NH} \end{array}$$

Ich stellte nun das isomere 2,4-Dimethyl-5-thio-3-carbäthoxy-pyrrol (II) auf folgendem Wege dar:



Die Rhodanierung nach Pratesi<sup>2)</sup> mittels Ammoniumrhodanids und Brom gelingt ziemlich gut, besser jedoch verläuft sie nach der von mir auf

<sup>1)</sup> Nernst-Schöenfliess, Mathemat. Behandlung der Naturwissenschaften [1923], S. 248.

<sup>2)</sup> Windaus, Tschesche u. Grewe, Ztschr. physiol. Chem. **228**, 27 [1934].

<sup>2)</sup> P. Pratesi, Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [6] **16**, 443 [1933]; C. **1933**, I 2815.

Pyrrole übertragenen Methode von Kaufmann und Küchler<sup>3)</sup> mittels Kupfer(II)-rhodanids. Die Reduktion des Rhodanides mittels Zinks und Eisessigs, wie sie von Pratesi<sup>2)</sup> angewandt wurde, gelang nicht; erst die Verseifung durch alkohol. Kali unter milden Bedingungen führte zum Ziel. Der so erhaltene Stoff, der die Thiogruppe in  $\alpha$ -Stellung enthält, spaltet in wäßrigem Alkali Schwefelwasserstoff und Ammoniak ab.

Es war also wahrscheinlich gemacht, daß das Abbauprodukt des Vitamins die Thiogruppe in  $\alpha$ -Stellung am Pyrrolkern hat. Als Ausgangsmaterial für die Synthese solcher Säuren sollten mir Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäure und Pyrrol- $\beta$ -carbonsäure dienen. Letztere entsteht nach Oddo<sup>4)</sup>, wenn man  $\text{CO}_2$  durch die Pyrrol-Grignard-Verbindung leitet und das Gemisch auf 250–270° erhitzt. Ich versuchte diese Methode des öfteren und kam insofern zu widersprechenden Ergebnissen, als ich einmal die sogenannte  $\beta$ -Säure vom Schmp. 161°, ein anderes Mal die  $\alpha$ -Säure vom Schmp. 207° erhielt, und dies bei völlig gleichartiger Aufarbeitung. Auch H. Fischer<sup>5)</sup> zweifelt an der Durchführbarkeit dieser Synthese. Bei näherer Untersuchung der erhaltenen Produkte stellte sich heraus, daß die sog.  $\beta$ -Säure eine dimorphe Modifikation der  $\alpha$ -Säure ist.

Dies wurde durch folgende Versuche bewiesen: 1) Die beiden, durch mehrfache Sublimation im Vakuum gereinigten Säuren geben im Misch-Schnielpunkt keine Depression. 2) Die beiden Säuren geben mit Diazomethan Methylester vom Schmp. 72.5–73°, die miteinander keine Depression zeigen. 3) Die beiden Methylester liefern mit Brom Tribrom-methylester vom Schmp. 208–210°, die keine Depression ergeben. 4) Beim Verseifen des Esters, der aus der Säure vom Schmp. 161° gewonnen wurde, erhielt ich reine Säure vom Schmp. 207°. 5) Die Säure vom Schmp. 161° läßt sich durch Auflösen in heißem Wasser und Animpfen mit der Säure vom Schmp. 207° in letztere überführen. Es scheint also, daß die Pyrrol- $\beta$ -carbonsäure noch gar nicht bekannt ist, denn die Eigenschaften der von Oddo<sup>4)</sup> erhaltenen „ $\beta$ -Säure“ stimmen mit den Angaben früherer Autoren<sup>6)</sup> überein.

Bei der Bromierung des Methylesters konnte ich übrigens ein Zwischenprodukt fassen (wenn in verd. Lösung und nicht vollständig bromiert wurde), dessen Analyse auf einen Dibrom-methylester paßt. Die diesem Ester wahrscheinlich entsprechende Säure und deren Amid sind von Khotinski und Pictet<sup>7)</sup> beschrieben.

Um zu einer der gewünschten Thio-pyrrol-carbonsäuren zu gelangen, wurde der Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäure-methylester mit Kupfer(II)-rhodanid in Methanol rhodaniert und so ein Monorhodan-Derivat vom Schmp. 107° erhalten. Diese Methode ist also geeignet, auch bei nicht trisubstituierten Pyrrolen nur eine Rhodangruppe einzuführen. Bei der Verseifung dieses Stoffes mit alkohol. Kali wird auch der Ester teilweise verseift; man erhält nebeneinander Thio-pyrrol-carbonsäure (Schmp. 173° unt. Zers.) und deren Methylester (Schmp. 83–84°), die sich als nicht identisch mit dem

<sup>3)</sup> Kaufmann u. Küchler, B. **67**, 944 [1934].

<sup>4)</sup> B. Oddo, Gazz. chim. Ital. **42** II, 914 [1912]; C. **1909**, II 914, **1912**, I 1563.

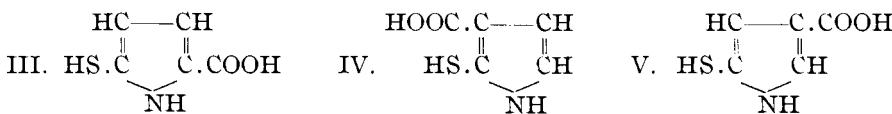
<sup>5)</sup> H. Fischer u. H. Orth, Chemie d. Pyrrols I, S. 245.

<sup>6)</sup> G. L. Ciamician, Wien. Akad.-Ber. **82**, II 494; B. **13**, 2235 [1880]; G. L. Ciamician, B. **14**, 1055 [1881].

<sup>7)</sup> E. Khotinski u. A. Pictet, B. **37**, 2800 [1904].

Abbauprodukt des Vitamins erwiesen. Der so erhaltene Stoff spaltet mit Alkali Schwefelwasserstoff und Ammoniak ab, woraus ich schließe, daß die Thiogruppe sich in  $\alpha$ -Stellung befindet (III). Es erschien ja auch von vornherein wahrscheinlich, daß bei der Rhodanierung zunächst eine freie  $\alpha$ -Stellung besetzt würde.

Für das Vitamin-Abbauprodukt bleiben nunmehr — wenn man die Stellung der Thiogruppe in  $\alpha$  für bewiesen hält — nur noch zwei Formeln übrig (IV und V), von denen IV als  $\beta$ -Thio-säure nicht so wahrscheinlich aussieht wie V. Mit der Synthese dieser beiden Säuren bin ich beschäftigt.



Hrn. Prof. Wind aus bin ich für die Leitung und wissenschaftliche Unterstützung meiner Arbeit und Hrn. Dr. Tschesche für zahlreiche Anregungen zu großem Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche.

#### 2.4-Dimethyl-5-rhodan-3-carbäthoxy-pyrrol.

2.0 g 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol wurden in 20 ccm Methanol gelöst und 4.3 g Kupfer(II)-rhodanid zugegeben. Das Rhodanid wird am besten stets frisch hergestellt. Dann wurde unter Röhren auf dem Wasserbade solange erwärmt, bis der körnige schwarze Kupfer(II)-rhodanid-Niederschlag völlig in den flockigen, weißen Kupfer(I)-rhodanid-Niederschlag übergegangen war. Beim Erkalten der filtrierten Lösung fiel ein dicker Niederschlag aus, das Filtrat davon wurde mit Wasser gefällt und beide Niederschläge vereinigt. Ausbeute 1.7 g Rohprodukt, das zur weiteren Verarbeitung direkt verwendet wurde.

#### 2.4-Dimethyl-5-thio-3-carbäthoxy-pyrrol (II).

0.5 g des oben beschriebenen Rhodanides wurden 1 Stde. mit 25 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde auf 100 ccm mit Wasser verdünnt und, ohne Rücksicht auf den ausgefallenen Niederschlag, 5-mal ausgeäthert. Der Äther hinterließ ein gelbes Öl, das alsbald krystallisierte. Nach mehrfacher fraktionierter Sublimation im Vakuum schmolz das Produkt bei 107—108° (unkorr.). Der Stoff läßt sich aus heißem Methanol-Wasser mit mäßiger Ausbeute umkrystallisieren. Die Ausbeuten der Reaktion sind wechselnd, nicht über 20 % d. Th.

4.683 mg Sbst.: 9.620 mg CO<sub>2</sub>, 2.955 mg H<sub>2</sub>O. — 3.794 mg, 2.825 mg Sbst.: 0.249 ccm N (23.5°, 744 mm), 0.165 ccm N (23.5°, 747 mm). — 4.615 mg Sbst.: 4.670 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NS. Ber. C 54.27, H 6.53, N 7.04, S 16.08.

Gef. „, 54.03, „, 6.61, „, 7.40, 7.06, „, 15.59.

#### Bromierung des Pyrrol-2-carbonsäure-methylesters.

Der Ester wurde aus der Säure mittels Diazo-methans dargestellt und zur Reinigung im Vak. sublimiert. Überhaupt eignet sich die Methode der Sublimation im Vak. sehr gut für alle diese Pyrrol-Derivate, mit Aus-

nahme der Rhodanide, die sich dabei zu Senfölen umlagern. 20 mg des Esters wurden in etwa 6 cmm Wasser heiß gelöst, abgekühlt und dann Brom-Dämpfe durchgesaugt, bis sie eben nicht mehr entfärbt wurden. Das ausgefallene flockige Produkt ist ein Gemisch von Dibrom- und Tribrom-carbonester, das sich durch fraktionierte Sublimation im Vak. (bei 120° und bei 150°) gut trennen lässt. Die Mengen-Verhältnisse im Gemisch hängen stark von den Bedingungen ab. Ausbeute fast quantitativ. Schmp. 164 bis 165° (unkorr.).

2.848 mg Sbst.: 2.50 mg CO<sub>2</sub>, 0.45 mg H<sub>2</sub>O. — 2.910 mg Sbst.: 0.128 ccm N (23°, 741 mm). — 3.620 mg Sbst.: 4.915 mg AgBr.

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>NBr<sub>2</sub>. Ber. C 25.44, H 1.77, N 4.95, Br 56.54.  
Gef. , 23.94, , 1.77, , 4.95, , 57.78.

Anscheinend durch Spuren Tribrom-ester verunreinigt.

### 2-Rhodan-pyrrol-5-carbonsäure-methylester.

4 g Pyrrol-2-carbonsäure-methylester wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit 16 g Kupfer(II)-rhodanid auf dem Wasserbade erwärmt, bis der Niederschlag weiß geworden war. Dann wurde filtriert, mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat auf etwa 40 ccm eingeengt und mit Wasser gefällt. Der Niederschlag wurde aus etwa 120 ccm heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute 2.4 g = 41.5 % d. Th. Schmp. 107° (unkorr.).

2.835 mg Sbst.: 4.77 mg CO<sub>2</sub>, 0.88 mg H<sub>2</sub>O. — 3.034 mg Sbst.: 0.409 ccm N (24°, 734 mm). — 10.646 mg Sbst.: 13.635 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S. Ber. C 46.15, H 3.30, N 15.38, S 17.58.  
Gef. , 45.89, , 3.47, , 14.96, , 17.59.

### 2-Thio-pyrrol-5-carbonsäure (III).

0.5 g Rhodanid wurden in 25 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge 30 Min. auf dem Wasserbade erhitzt, dann mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, auf 100 ccm mit Wasser verdünnt und rasch mehrfach ausgeäthert. Das zurückbleibende Öl, das manchmal auch krystallisierte, wurde im Vak. sublimiert, wobei die Thio-pyrrol-carbonsäure bei 120—130° überging. Reinigung durch mehrfache Sublimation im Vakuum. Schmp. 173° unt. Zers. (unkorr.). Den nicht verseiften Methylester erhielt man aus der wäßrig-sauren Lösung durch Alkalisch-machen und Ausäthern in geringer Menge. Reinigung ebenfalls durch Sublimation im Vak. bei 70—80°. Schmp. 83—84° (unkorr.).

3.988 mg Sbst.: 6.345 mg CO<sub>2</sub>, 1.470 mg H<sub>2</sub>O. — 2.850 mg, 2.471 mg Sbst.: 0.242 ccm N (20°, 731 mm), 0.231 ccm N (23.5°, 747 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>NS. Ber. C 41.96, H 3.50, N 9.79.  
Gef. , 41.69, , 3.62, , 9.52, 9.58.