

# KARL ERNST SCHULTE, JOHANNES REISCH und HANS WALKER

## Eine neue Pyrrolsynthese aus Butadiin-Derivaten

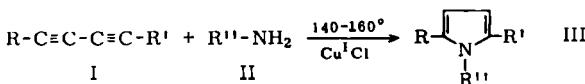
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie  
der Universität Münster

(Eingegangen am 6. Juli 1964)

Pyrrol sowie 1.2-, 2.5- bzw. 1.2.5-substituierte Pyrrole sind aus Butadiin, mono- und disubstituierten Butadiinen durch Umsetzung mit Ammoniak, primären aliphatischen und aromatischen Aminen in Gegenwart katalytischer Mengen Cu<sup>I</sup>Cl bei 140–160° in guten Ausbeuten erhältlich.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Synthese von 5-Ring-Heterocyclen aus α-Propargyl-β-dicarbonylverbindungen<sup>1)</sup> bzw. substituierten Butadiinen<sup>2)</sup> interessierte auch die Reaktion von Diacetylenverbindungen mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen.

Schon länger bekannt ist die Anlagerung von Ammoniak, prim. und sek. Aminen an das Butadiin. So entstehen nach W. FRANKE und W. THIEL<sup>3)</sup> in Gegenwart von feinverteiltem Silber oder Silberverbindungen 1-Amino-vinylacetylene. Diese Reaktion tritt nach A. A. PETROW und I. A. MARETINA<sup>4)</sup> auch ohne Katalysator ein. Nach SCHOSSTAKOWSKI und Mitarbb.<sup>5)</sup> können sich auch 2 Moll. eines prim. Amins an das Butadiin zu 1.4-Diamino-butadienen in guter Ausbeute anlagern. Werden dagegen diese Umsetzungen in Gegenwart katalytischer Mengen Cu<sup>I</sup>Cl durchgeführt, so entstehen in exothermer Reaktion bei 140–160° Pyrrol-Derivate<sup>6)</sup>. Da die als Ausgangssubstanzen verwendeten Diacetylene sich aus 1-Alkinen entweder durch oxydative Dimerisierung<sup>7)</sup> oder durch Kupplung nach W. CHODKIEWICZ<sup>8)</sup> leicht darstellen lassen, eröffnet sich hier ein neuer und vielseitig anwendbarer Weg zur Darstellung von Pyrrolen. Die Umsetzung kann sowohl ohne als auch in Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol, Dioxan oder Dimethylformamid durchgeführt werden. Die Verwendung

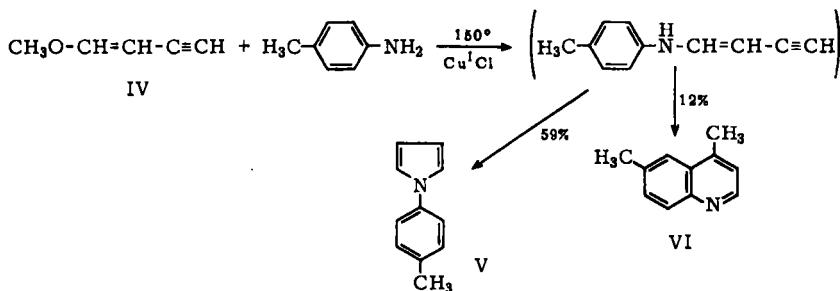


- 1) K. E. SCHULTE, J. REISCH, A. MOCK und K. H. KAUDER, Arch. Pharmaz. **296**, 235 [1963] und frühere Arbeiten; K. E. SCHULTE, J. REISCH und H. LANG, Chem. Ber. **96**, 1470 [1963].
- 2) K. E. SCHULTE, J. REISCH, W. HERRMANN und G. BOHN, Arch. Pharmaz. **296**, 456 [1963]; K. E. SCHULTE, J. REISCH und L. HÖRNER, Chem. Ber. **95**, 1943 [1962].
- 3) BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. W. FRANKE und W. THIEL) Dtsch. Bundes-Pat. 844155 [1942], C. 1953, 1244.
- 4) Zhur. Obschhei Khim. **29**, 2458 [1959]; C. 1960, 12312.
- 5) M. F. SCHOSSTAKOWSKI, J. A. TSCHEKULAJEWA und L. W. KONDRATJEWKA, **1960**, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1959**, 1960, C. 456; M. F. SCHOSSTAKOWSKI, J. A. CHEKULAEVA, L. V. KONDRATJEVA und B. V. LOPARIN, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otdel. Khim. Nauk. **1962**, 2217, C. A. **55**, 19759 [1963].
- 6) J. REISCH und K. E. SCHULTE, Angew. Chem. **7**, 241 [1961].
- 7) Literaturzusammenfassung: E. R. H. JONES, Proc. chem. Soc. [London] **1960**, 199.
- 8) Ann. Chim. France **2**, 819 [1957].

von Lösungsmitteln ist vor allem bei flüchtigen Butadiinen bzw. Aminen zweckmäßig. Diese Arbeitsweise bietet weiterhin den Vorteil, daß die Reaktionsprodukte in besseren Ausbeuten und sauberer anfallen. Einen Überblick über die bisher auf diesem Wege dargestellten Pyrrol-Verbindungen vermittelt die Tab. (S. 100).

Nicht nur mono- und disubstituierte Diacetylene lassen sich mit Ammoniak oder prim. Aminen auf diesem Wege in Pyrrole überführen, sondern auch das Butadiin (I h) selbst. Da das letztere aber nicht beständig ist, lag es nahe, ein stabileres Derivat in die Reaktion einzusetzen. Es bot sich hierbei das 1-Methoxy-butienin<sup>9)</sup> an, das mit Ammoniak unter den gleichen Bedingungen ebenfalls in guten Ausbeuten Pyrrol liefert. Diese Synthese läßt sich auch kontinuierlich gestalten; die Reaktionspartner werden bei Temperaturen von 140–160° gasförmig über den auf einem festen Träger niedergeschlagenen Cu<sup>I</sup>Cl-Katalysator geleitet. Für kleinere Ansätze eignet sich die in der Abbild. wiedergegebene Apparatur (s. Versuchsteil).

Während die Umsetzung von 1-Methoxy-butienin mit Ammoniak mit Ausbeuten von 50–70% verläuft, geht diese bei der Verwendung von prim. aromatischen Aminen bis auf 20–30% zurück. Im letzteren Fall ist nämlich eine zweite Reaktion möglich; aus dem wahrscheinlichen Zwischenprodukt, einem Arylamino-vinylacetylen, entsteht durch C-Vinylierung ein Chinolin-Derivat, wie am Beispiel der Umsetzung von IV mit *p*-Toluidin gezeigt werden konnte. Neben *N*-*p*-Tolyl-pyrrol fällt in etwa 10-proz. Ausbeute 4,6-Dimethyl-chinolin an. Diese zweite Reaktion war aber keineswegs unerwartet. N. S. KOZLOV und S. Y. CHAMAKOW<sup>10)</sup> wiesen nach, daß bei der Drucksynthese von Acetylen mit Anilin bei Temperaturen von 300–310° in Gegenwart



von verschiedenen Katalysatoren — wie Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Cu<sup>I</sup>Cl und Zn-Acetat — Chinaldin, Lepidin und Indol entstehen. In diesem Zusammenhang ist ferner interessant, daß N. E. EASTON und D. R. CASSADY<sup>11)</sup> eine Umlagerung von substituierten Propargylaminen zu Dihydrochinolinen in Gegenwart von Cu<sup>I</sup>Cl als Katalysator beobachteten.

Der Fa. BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen am Rhein, danken wir auch an dieser Stelle für die Überlassung von Chemikalien.

<sup>9)</sup> Zur Reaktion von Oxymethylenäthern mit Aminen, s.: Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. 7/1, S. 435, 455, 457, G. Thieme Verlag 1954; P. L. DE BENNEVILLE und J. H. MACARTNEY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3725 [1950].

<sup>10)</sup> Zhur. Obshchei Khim. **27**, 2861 [1957], C. A. **52**, 8140 [1958].

<sup>11)</sup> J. org. Chemistry **27**, 4713 [1962].


  
 Übersicht über die aus Butadienen dargestellten substituierten Pyrrollderivate

R	I	R'	II, R''	III %	Me- Ausb. thode	Schmp. (Lit.-Schmp.)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse		
								C	H	N
a: C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>										
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ( <sup>2</sup> p)		H	a	73	2	143° (143° <sup>12</sup> )			
			CH <sub>3</sub>	b	77	2	204° (204° <sup>11</sup> )	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N (247.3)	Ber. 87.41 6.93 5.66 Gef. 87.21 6.69 5.63	*)
			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	c	72	2	88–89°			
			C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	d	76	1	113° (112–113° <sup>14</sup> )			
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>			C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	e	81	1	134°	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N (301.4)	Ber. 87.66 7.69 4.65 Gef. 87.48 7.65 4.58	**)
			C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	f	71	1	229° (228–229° <sup>12</sup> )			
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·Cf( <sup>p</sup> )			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·Cf( <sup>p</sup> )	g	85	1	217–218°	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> CIN (299.8)	Ber. 80.12 4.88 4.24 Gef. 79.82 4.80 4.15 Cl 10.75 Cl 10.60	**)
			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CH <sub>3</sub> ( <sup>p</sup> )	h	85	1	203° (203° <sup>12</sup> )			
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·OH( <sup>p</sup> )			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·OH( <sup>p</sup> )	i	75	1	275° (275° <sup>15</sup> )			**
			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·OCH <sub>3</sub> ( <sup>p</sup> )	j	80	1	229° (229° <sup>15</sup> )			**
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·NO <sub>2</sub> ( <sup>p</sup> )			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·NO <sub>2</sub> ( <sup>p</sup> )	k	70	1	253°	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (340.4)	Ber. 77.63 4.74 8.23 Gef. 77.44 5.13 8.29	**
				l	74	1	172°	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> (296.3)	Ber. 85.11 5.44 9.45 Gef. 85.02 5.40 9.39	**
CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	m	87	1	144° (144–145° <sup>16</sup> )			
			CH <sub>3</sub>	n	63	2	50° (50–51° <sup>18</sup> )			
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> ( <sup>17</sup> P)			o	81	2	102° (102° <sup>20</sup> )			
	CH <sub>3</sub> ( <sup>19</sup> P)		β-Naphthyl	p	70	2	59–60°	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO (271.4)	Ber. 75.24 7.80 5.16 Gef. 75.01 7.80 5.12	**
C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>21</sup> P)			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>p</sup> )	q	74	2	63°	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO (243.3)	Ber. 78.97 8.70 5.76 Gef. 78.80 8.71 5.72	**
			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <sup>p</sup> )							

e: CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> <sup>21)</sup>	CH <sub>3</sub>	r	40	2	Sdp. 176°–178° (178°/22)	
f:		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	s	68	2	277–278°	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NS <sub>2</sub> (301,3) Identifizierung durch Vergleich des IR-Spektrums mit authent. Material.
g: H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>23)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	u	40	2	Sdp. 130° (92°/26)	
h: H	H <sup>24)</sup>	H	v	36	2	92° (92°/26)	
i:		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	w	23	2	226–227°	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O Ber. 75,11 6,12 12,89 [***] Gef. 74,82 6,32 12,80 [***]
j:		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	x	21	2	216°	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Ber. 76,87 5,94 11,80 Gef. 76,39 6,00 11,59 [***]
		C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (p)	y	21	2	172°	C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Ber. 72,17 6,06 11,38 Gef. 71,56 6,30 10,91 [***]
		C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CH <sub>3</sub> (p)	z	22	2	182–184°	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O Ber. 80,34 6,28 9,69 Gef. 80,22 6,35 9,29 [***]

\* Bearb. von H. LANG. \*\* Bearb. von G. MUKKAVIT. \*\*\* Bearb. von M. SOMMER †.

- 12) P. BAUMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1490 [1887].
- 13) R. LUKE und V. PREUCH, Chem. Listy **22**, 244 [1928], C. A. **23**, 1408 [1929].
- 14) K. E. SCHULTE und F. ZINNERT, Arch. Pharmaz. **286**, 452 [1953].
- 15) N. P. BROU-HOI, R. RIJS und R. CAVIER, J. med. pharmac. Chem. **1**, 319 [1959], C. A. **1962**, 14944.
- 16) ROHM & HAAS CO. (Erf. N. M. BORTNICK und M. F. FEGLY) Amer. Pat. 2770628 [1956], C. A. **51**, 6701 [1957].
- 17) J. REISCH und H. WALKER, Arch. Pharmaz., im Druck.
- 18) R. LUKE und J. PREUCH, Collect. czechoslov. chem. Commun. **7**, 482 [1935], C. A. **30**, 1785 [1936].
- 19) E. I. DU PONT DE NEMOURS & CO. (Erf. J. C. KAUFER) Amer. Pat. 2952718 [1960], C. A. **55**, 4360 [1961].
- 20) G. K. HUGHES, F. LIONS, J. J. MAUNSELL und TH. WILKINSON; J. Proc. Roy. Soc. New. South Wales **71**, 406 [1938], C. A. **33**, 590 [1963].
- 21) J. B. ARMITAGE, E. R. H. JONES und M. C. WHITING, J. chem. Soc. [London] **1951**, 44.
- 22) L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. **236**, 303 [1886].
- 23) J. B. ARMITAGE, N. ENTWISTLE, E. R. H. JONES und M. C. WHITING, J. chem. Soc. [London] **1954**, 147.
- 24) A. TREBS und H. DERRA, Liebigs Ann. Chem. **589**, 176 [1954].
- 25) I. G. FARBEINDUSTRIE A. G. (Erf. E. KEYSNER und E. EICHLER), Dtsch. Reichs.-Pat. 740 637, Kl. 12°, 20. 1. 1939, ausgeg. 21. 11. 1943; C. **1944**, II, 163.
- 26) W. TSCHELINZEW und B. TRONOW, J. Russ. Phys. Ges. **46**, 1876 [1914], ref.: Beilsteins Handbuch, 4. Aufl., 1. Erg.-Werk, Bd. XX, S. 36.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Umsetzung der Diacetylen-Verbindungen mit Ammoniak oder prim. Aminen lässt sich nach zwei Methoden durchführen:

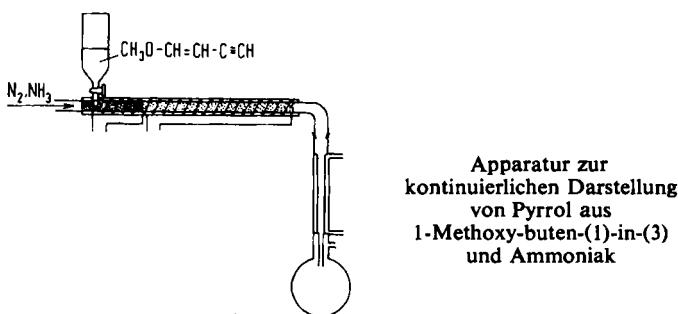
1. Liegt der Siedepunkt des Butadiin-Derivats bzw. des Amins höher als 150°, so werden 0.01–0.1 Mol der Reaktionspartner mit 0.01–0.1 mMol CuI<sup>I</sup>Cl 1 Stde. auf 150–180° erhitzt. Die Pyrrol-Derivate werden durch Sublimation, Wasserdampfdestillation oder Umkristallisieren in reiner Form erhalten.

2. Liegt der Siedepunkt der Butadiin- bzw. Amin-Komponente unter 150°, so werden die gleichen Mengen der Reaktionspartner wie bei 1. in einem Lösungsmittel (z. B. Methanol, Äthanol, Dioxan, Dimethylformamid) gelöst und nach Zugabe des Katalysators 1 Stde. im Schüttelautoklaven auf 150–180° erhitzt. Aufgearbeitet wird wie bei 1.

Die nach 1. und 2. erhaltenen Pyrrolverbindungen sind in der Tab. aufgeführt.

Die von Methode 1. und 2. abweichenden Ansätze sind nachfolgend beschrieben.

**Pyrrol (III u) aus Butadiin:** 20 ccm einer 1-proz. methanolischen *Butadiinlösung*<sup>25)</sup> wurden mit 0.01 g CuI<sup>I</sup>Cl und 50 ccm bei 0° mit NH<sub>3</sub> gesättigtem Methanol versetzt. Nach 1 stdg. Erhitzen auf 150° im Schüttelautoklaven wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Ausb. 0.1 g (40%) *Pyrrol*, identifiziert durch Vergleich des IR-Spektrums mit authent. Material.



**Pyrrol aus 1-Methoxybuten-(1)-in-(3) (IV):** Als Reaktionsgefäß diente ein Glasrohr von 800 mm Länge und 15 mm Ø, am unteren Ende versehen mit einem absteigenden Kühlrohr und Vorlage (s. Abbild.). In die obere Öffnung wurde mit Hilfe eines Tropfrichters IV und gleichzeitig Ammoniak und Stickstoff als Trägergas zugeführt (Volumenverh. 1 : 1). Das obere Viertel des Rohres war mit Tonmaterial gefüllt (Verdampfungszone). Der restliche Teil (Reaktionszone) enthielt Siedesteinchen, auf die CuI<sup>I</sup>Cl niedergeschlagen war (40 g CuI<sup>I</sup>Cl auf 250 g Siedesteinchen). Beide Zonen konnten getrennt elektrisch geheizt werden. Zu Beginn wurde das gesamte Reaktionsgefäß auf 150° erwärmt. Die Mengenverhältnisse wurden so gewählt, daß für je 1 g Methoxybutenin 560 ccm eines Gemisches aus NH<sub>3</sub>/N<sub>2</sub> (1 : 1) in den Reaktionsraum gelangen. Nach Einsetzen der Pyrrol-Bildung wurde die Heizung der Reaktionszone abgeschaltet, da die freiwerdende Reaktionswärme zur Aufheizung ausreicht. Aus 10 g Methoxybutenin wurde nach frakt. Dest. 5.5 g (69%) *Pyrrol* erhalten. Sdp. 130° (Lit.<sup>26)</sup>: 130°). n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5035 (Lit.<sup>26)</sup>: 1.5085).

**1-p-Tolyl-pyrrol (V) aus 1-Methoxybuten-(1)-in-(3) (IV):** 8.2 g (0.1 Mol) IV und 10.8 g (0.1 Mol) p-Toluidin wurden in 250 ccm Dioxan gelöst und nach Zugabe von 0.3 g CuI<sup>I</sup>Cl 1 Stde bei 150° im Schüttelautoklaven erhitzt. Das Reaktionsprodukt, welches Polymerisat

enthielt, wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase enthielt 9.3 g (59 %) *V* vom Schmp. 83° (Lit.<sup>27)</sup>: 83°.

Die währ. Phase wurde alkalisiert und erneut mit Äther ausgeschüttelt. Nachdem nicht umgesetztes *p*-Toluidin abdestilliert war, verblieb ein Öl, das in Äther aufgenommen und als *Pikrat* gefällt wurde. Schmp. des Pikrats 230° unter Zers. (Lit.<sup>28)</sup>: 230° unter Zers.). Ausb. 1.9 g (12 %) *4,6-Dimethyl-chinolin (VI)*.

*3-Methyl-4-propargyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)*: 59.4 g (0.55 Mol) frisch dest. *Phenylhydrazin* und 84 g (0.5 Mol) *Monopropargylacetessigester*, der mit 8.4 ccm 80-proz. Äthanol versetzt war, wurden nach 1/2 stdg. Stehenlassen im Wasserbad auf 80° erhitzt. Beim Erkalten schied sich ein Kristallbrei ab, aus Benzol/Petroläther (1:1) Schmp. 136–138<sup>29)</sup>. Ausb. 42.0 g (47.7 %).

*2,3-Dimethyl-4-propargyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)*: 35.2 g (0.2 Mol) des vorstehenden *Pyrazolons* wurden in 40 ccm Methanol gelöst und mit einer konz. währ. Lösung von 9.6 g NaOH versetzt. Unter Erhitzen und Schütteln wurden 26.4 g (0.22 Mol) *Dimethylsulfat* zugetropft. Ausb. 46.0 g (24.2 %). Schmp. 114–116<sup>29)</sup>.

*1,6-Bis-[2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)-yl-(4)]-hexadiin-(2,4) (Ii)*: Zu einer Lösung von 9.4 g (0.04 Mol) *2,3-Dimethyl-4-propargyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)* in 100 ccm Äthanol wurden 0.2 g Cu<sup>I</sup>Cl, gelöst in 1 ccm Pyridin, hinzugegeben. Während 12 Stdn. wurde Sauerstoff durchgeleitet und die *Diacetylen-Verbindung* anschließend ausgeäthert. Schmp. 185–186° (Benzol). Ausb. 7.5 g (83 %) *Ii*.

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (450.5) Ber. C 74.64 H 5.82 N 12.44 Gef. C 74.89 H 5.91 N 12.08

Wasserstoffaufnahme (225 mg Einwaage): Ber. 44.8 ccm H<sub>2</sub>, gef. 45.1 ccm H<sub>2</sub>.

*1-Phenyl-5-[2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)-yl-(4)]-pentadiin-(1,3) (Ij)*: Zu einer Lösung von 11.3 g (0.05 Mol) *2,3-Dimethyl-4-propargyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)*, 0.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 8.4 g Äthylamin (50-proz. währ. Lösung) wurden 0.5 g Cu<sup>I</sup>Cl hinzugefügt. Anschließend wurden 9.0 g (0.05 Mol) *Phenyläthinylbromid* bei 15–20° langsam zugetropft, das Lösungsmittel nach beendeter Reaktion abgedampft und der kristalline Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 134–135°. Ausb. 11.2 g (69 %).

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (326.4) Ber. C 80.95 H 5.56 N 8.58 Gef. C 80.77 H 5.80 N 8.49

Wasserstoffaufnahme (326 mg Einwaage): Ber. 89.6 ccm H<sub>2</sub>, gef. 90.0 ccm H<sub>2</sub>.

<sup>27)</sup> A. PICTET, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2795 [1904].

<sup>28)</sup> L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 245, 366 [1888].

<sup>29)</sup> Dissertat. A. MOCK, Univ. Münster 1962.