

KARL ERNST SCHULTE, JOHANNES REISCH und HANS WALKER

Eine neue Pyrrolsynthese aus Butadiin-Derivaten

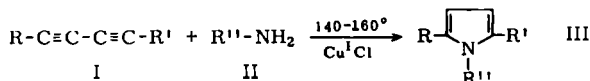
Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Universität Münster

(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 $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ bei $140\text{--}160^\circ$ in guten Ausbeuten erhältlich.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Synthese von 5-Ring-Heterocyclen aus α -Propargyl- β -dicarbonylverbindungen¹⁾ bzw. substituierten Butadiinen²⁾ 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. THIEL³⁾ in Gegenwart von feinverteilter Silber oder Silberverbindungen 1-Amino-vinylacetylene. Diese Reaktion tritt nach A. A. PETROW und I. A. MARETINA⁴⁾ auch ohne Katalysator ein. Nach SCHOSSTAKOWSKI und Mitarbb.⁵⁾ 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 $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ durchgeführt, so entstehen in exothermer Reaktion bei $140\text{--}160^\circ$ Pyrrol-Derivate⁶⁾. Da die als Ausgangssubstanzen verwendeten Diacetylene sich aus 1-Alkinen entweder durch oxydative Dimerisierung⁷⁾ oder durch Kupplung nach W. CHODKIEWICZ⁸⁾ 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. Bundespat. 844 155 [1942], C. **1953**, 1244.

4) Zhur. Obshchei Khim. **29**, 2458 [1959]; C. **1960**, 12312.

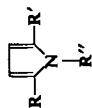
5) M. F. SCHOSSTAKOWSKI, J. A. TSCHEKULAJEWA und L. W. KONDRATJEWA, **1960**, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1959**, 1960, C. 456; M. F. SCHOSSTAKOWSKI, J. A. CHEKULAEVA, L. V. KONDRATJEWA und B. V. LOPARIN, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otdel. Khim. Nauk. **1962**, 2217, C. A. **55**, 19759 [1963].

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].

Übersicht über die aus Butadiinen dargestellten substituierten Pyrrolderivate



R	I	R'	II R''	III	% Ausb.	Me- thode	Schmp. (Lit.-Schmp.)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
									C H N
a: C ₆ H ₅		C ₆ H ₅ ²⁾	H	a	73	2	143° (143° ¹²⁾)		
			CH ₃	b	77	2	204° (204° ¹³⁾)		
			C ₂ H ₅	c	72	2	88–89°	C ₁₀ H ₇ N (247.3)	Ber. 87.41 6.93 5.66 Gef. 87.21 6.69 5.63
			C ₄ H ₉	d	76	1	113° (112–113° ¹⁴⁾)		*)
			C ₆ H ₁₁	e	81	1	134°		
			C ₆ H ₅	f	71	1	229° (228–229° ¹²⁾)	C ₁₂ H ₁₁ N (301.4)	Ber. 87.66 7.69 4.65 Gef. 87.48 7.65 4.58
			C ₆ H ₄ ·Cl(p)	g	85	1	217–218°		**)
			C ₆ H ₄ ·CH ₃ (p)	h	85	1	203° (203° ¹²⁾)	C ₁₂ H ₉ ClN (329.8)	Ber. 80.12 4.88 4.24 Cl 10.75 Gef. 79.82 4.80 4.15 Cl 10.60
			C ₆ H ₄ ·OH(p)	i	75	1	275° (275° ¹³⁾)		**)
			C ₆ H ₄ ·OCH ₃ (p)	j	80	1	229° (229° ¹³⁾)		**)
			C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	k	70	1	253°		**)
b: C ₆ H ₅		CH ₃ ¹⁷⁾		l	74	1	172°	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ (340.4)	Ber. 77.63 4.74 8.23 Gef. 77.44 5.13 8.29
				m	87	1	144° (144–145° ¹⁶⁾)		
				n	63	2	50° (50–51° ¹⁸⁾)	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ (296.3)	Ber. 85.11 5.44 9.45 Gef. 85.02 5.40 9.39
c: C ₂ H ₅			β-Naphthyl	o	81	2	102° (102° ²⁰⁾)		
d: C ₂ H ₅			C ₆ H ₄ ·CO ₂ C ₂ H ₅ (p)	p	70	2	59–60°	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ (271.4)	Ber. 75.24 7.80 5.16 Gef. 75.01 7.80 5.12
			C ₆ H ₄ ·OC ₂ H ₅ (p)	q	74	2	63°	C ₁₆ H ₁₃ NO (243.3)	Ber. 78.97 8.70 5.76 Gef. 78.80 8.71 5.72

	r	40	2	Sdp. 176–178° (178°/22)
e: CH ₃				
f:				
g: H				
h: H				
i:				
j:				

*) Bearb. von H. LANG. **) Bearb. von G. MUAČEVIĆ. ***) Bearb. von M. SOMMER †.

- 12) P. BAUMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1490 [1887].
- 13) R. LUKES und V. PRELOG, 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. BUU-HOI, R. RIPS und R. CAVIER, J. med. pharmaz. Chem. **1**, 319 [1959], C. **1962**, 14944.
- 16) ROHM & HAAS CO. (Erf. N. M. BORTNICK und M. F. FRIGLEY) Amer. Pat. 2770628 [1956], C. A. **51**, 6701 [1957].
- 17) J. REISCH und H. WALKER, Arch. Pharmaz., im Druck.
- 18) R. LUKES und J. PREUCIL, Collect. Czechoslov. chem. Commun. **7**, 482 [1935], C. A. **30**, 1785 [1936].
- 19) E. I. DU PONT DE NEMOURS & Co. (Erf. J. C. KAUSER) 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, Liebig's 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. TREIBS und H. DERRA, Liebig's Ann. Chem. **589**, 176 [1954].
- 25) I. G. FARBENINDUSTRIE A. G. (Erf. E. KEYSSNER und E. EICHLER), Dtsch. Reichs.-Pat. 740637, Kl. 12^e, 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:

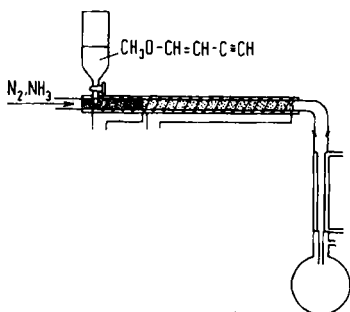
1. Liegt der Siedepunkt des Butadiin-Derivats bzw. des Amins höher als 150° , so werden 0.01–0.1 Mol der Reaktionspartner mit 0.01–0.1 mMol $\text{CuI}\cdot\text{Cl}$ 1 Stde. auf $150\text{--}180^{\circ}$ erhitzt. Die Pyrrol-Derivate werden durch Sublimation, Wasserdampfdestillation oder Umkristallisieren 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 $150\text{--}180^{\circ}$ 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*²⁵⁾ wurden mit 0.01 g $\text{CuI}\cdot\text{Cl}$ und 50 ccm bei 0° mit NH_3 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.



Apparatur zur
kontinuierlichen Darstellung
von Pyrrol aus
1-Methoxy-buten-(1)-in-(3)
und Ammoniak

Pyrrol aus 1-Methoxy-buten-(1)-in-(3) (IV): Als Reaktionsgefäß diente ein Glasrohr von 800 mm Länge und 15 mm \varnothing , am unteren Ende versehen mit einem absteigenden Kühler und Vorlage (s. Abbild.). In die obere Öffnung wurde mit Hilfe eines Tropftrichters *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 $\text{CuI}\cdot\text{Cl}$ niedergeschlagen war (40 g $\text{CuI}\cdot\text{Cl}$ 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_3/N_2 (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.²⁶⁾: 130°). n_D^{20} 1.5035 (Lit.²⁶⁾: 1.5085).

1-p-Tolyl-pyrrol (V) aus 1-Methoxy-buten-(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 $\text{CuI}\cdot\text{Cl}$ 1 Stde. bei 150° im Schüttelautoklaven erhitzt. Das Reaktionsprodukt, welches Polymerisat

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

Die wäbr. 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.²⁸): 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°²⁹). 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. wäbr. Lösung von 9.6 g NaOH versetzt. Unter Erhitzen und Schütteln wurden 26.4 g (0.22 Mol) *Dimethylsulfat* zutropft. Ausb. 46.0 g (24.2%). Schmp. 114–116°²⁹).

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 CuI, 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*.

C₂₈H₂₆N₄O₂ (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 H₂, gef. 45.1 ccm H₂.

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. wäbr. Lösung) wurden 0.5 g CuI hinzugefügt. Anschließend wurden 9.0 g (0.05 Mol) *Phenyläthylbromid* bei 15–20° langsam zutropft, das Lösungsmittel nach beendeter Reaktion abgedampft und der kristalline Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 134–135°. Ausb. 11.2 g (69%).

C₂₂H₁₈N₂O (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 H₂, gef. 90.0 ccm H₂.

²⁷) A. PICTET, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2795 [1904].

²⁸) L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 245, 366 [1888].

²⁹) Dissertat. A. Mock, Univ. Münster 1962.