

## 129. Eine neue Pyrrolring-Synthese. II. Teil.

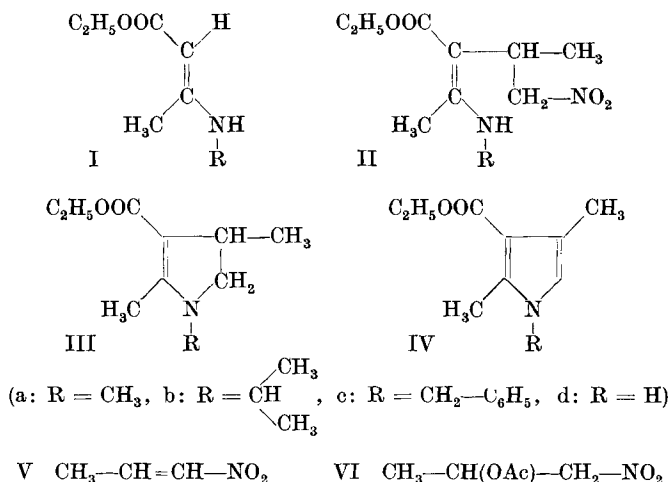
## Untersuchungen in der Pyrrolreihe.

7. Mitteilung

von C. A. Grob und H. P. Schad.

(9. VI. 55.)

Wie früher mitgeteilt wurde, setzen sich gewisse  $\beta$ -Alkylamino-crotonsäureester (I, R = Alkyl) mit 1-Nitropropen (V) glatt zu N-alkylierten 2,4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrolen (IV, R = Alkyl) um<sup>1)</sup>. So wurden z. B. die N-Methyl- und N-Isopropyl-pyrrole IVa bzw. b gewonnen. Diese ausserordentlich leicht verlaufende Pyrrolring-Bildung wurde als eine Reaktionsfolge gedeutet, bei der nach Addition des  $\beta$ -Amino-crotonsäure-Derivates I an das Nitroolefin V zum Addukt II eine intramolekulare nukleophile Verdrängung von Nitrit-Ion durch den Aminostickstoff und Dehydrierung des Dihydropyrrols III durch die abgespaltene salpetrige Säure zum Pyrrol IV (R = Alkyl) führt.



Wir haben diese Pyrrol-Synthese eingehender untersucht und uns bemüht, sie zu vereinfachen, insbesondere durch Ersatz des unbeständigen Nitroolefins durch dessen Vorstufe, das 1-Nitro-2-acetoxy-propan (VI).

Zum Studium dieser Fragen ist die Reaktion des bekannten  $\beta$ -Benzylamino-crotonsäure-äthylesters (Ic)<sup>2)</sup> mit V bzw. VI gut geeignet, weil in diesem Fall das Addukt vom Typus II isoliert werden kann.

<sup>1)</sup> Vgl. I. Teil, C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 49 (1953).

<sup>2)</sup> R. Möhlau, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 3377 (1894).

Ferner lässt sich, wie wir später zeigen werden, die N-Benzylgruppe aus dem resultierenden Pyrrol IVc nachträglich leicht reduktiv entfernen.

Das Addukt IIc konnte in guter Ausbeute isoliert werden, wenn die Addition von Ic an Nitropropen (V) bei ca. 20° in Acetonitril vorgenommen wurde. Bei höherer Temperatur wurde nur das Pyrrol IVc erhalten. Dabei ist es gleichgültig, ob von der cis- oder trans-Form von Ic<sup>1)</sup> ausgegangen wird, weil sich in Lösung ein Gleichgewicht einstellt, in welchem die stabilere cis-Form überwiegt<sup>2)</sup>. Das IR.-Absorptionsspektrum in Tetrachlorkohlenstoff (Fig. 1) weist charakteristische, starke Banden auf für die aliphatische Nitrogruppe bei 6,45  $\mu$  (1550  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>3)</sup>, für eine  $\beta$ -Amino- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Estercarbonylgruppe bei 6,05  $\mu$  (1653  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>2)</sup>, sowie schwächere Banden für -NH (assoziiert) bei 3,1  $\mu$  (3226  $\text{cm}^{-1}$ ) und 3,2  $\mu$  (3125  $\text{cm}^{-1}$ ).

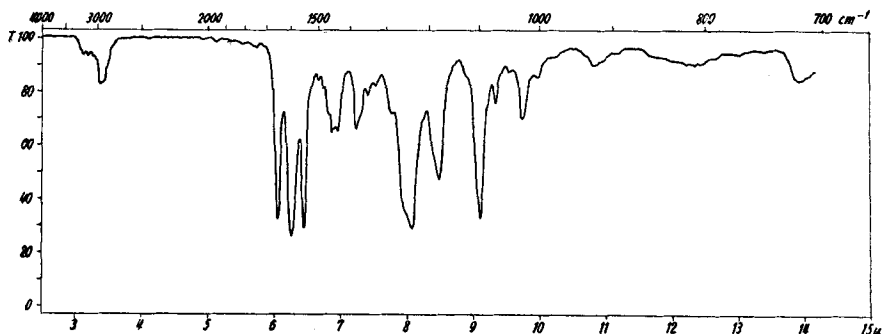


Fig. 1.

IR.-Spektrum von 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-benzylamino-3-penten (IIc) in  $\text{CCl}_4$ ,  $c = 4,28 \cdot 10^{-2}$ .

Die Isolierbarkeit des Adduktes IIc zeigt, dass in diesem Fall die Ringschluss-Reaktion den langsamsten Schritt darstellt. Die bei ca. 20° messbare Geschwindigkeit dieser Reaktion ist abhängig von der Temperatur, vom Lösungsmittel, sowie von polaren Zusätzen. So liefert IIc in 80-proz. Äthanol bei 20° nach 18 Tagen 40% Pyrrol IVc, in Gegenwart von Lithiumchlorid jedoch 93%. In Acetonitril bildet sich unter diesen Bedingungen kein Pyrrol, in Gegenwart von Natriumacetat jedoch 54%.

Die beschleunigende Wirkung zugesetzter Salze tritt bei höherer Temperatur weniger stark hervor. Bei 40° liefert IIc in 80-proz. Äthanol nach drei Tagen ca. 60% Pyrrol, in Gegenwart von LiCl ca. 70%. Bei Rückflusstemperatur hat ein Salzzusatz keinen merklichen Einfluss mehr auf die Pyrrolausbeute (ca. 70%).

<sup>1)</sup> In bezug auf die Carbäthoxy- und Aminogruppe.

<sup>2)</sup> H. P. Schad, *Helv.* **38**, 1117 (1955).

<sup>3)</sup> D. C. Smith, C. Y. Pau & J. R. Nielsen, *J. chem. Physics* **18**, 706 (1950).

Die Geschwindigkeit, mit der das Addukt IIc cyclisiert, kann an Hand der Abnahme der charakteristischen UV.-Absorption (siehe Fig. 2) bei  $297\text{ m}\mu$  gemessen werden<sup>1)</sup>. Fig. 3 zeigt den zeitlichen Verlauf dieser Reaktion in Abwesenheit (Kurve 1) sowie in Gegenwart von Lithiumchlorid (Kurve 2) in 80-proz. Äthanol bei  $40^\circ$ . Wir führen den im zweiten Fall deutlich wahrnehmbaren Salzeffekt auf die Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels durch die zugesetzten Ionen zurück.

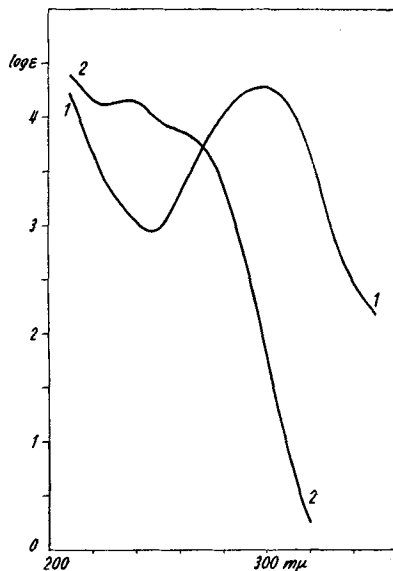


Fig. 2.

UV.-Absorptionsspektren in 95-proz. Äthanol.

Kurve 1: 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-benzylamino-3-penten (IIc),  $\lambda_{\text{max}}$   $297\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon$  4,28.

Kurve 2: 1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVc),  $\lambda_{\text{max}}$   $237\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon$  4,15.

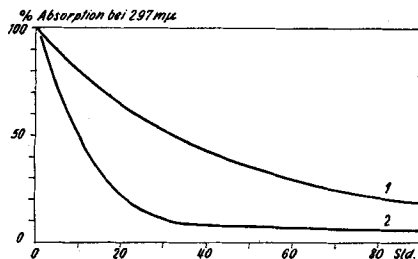


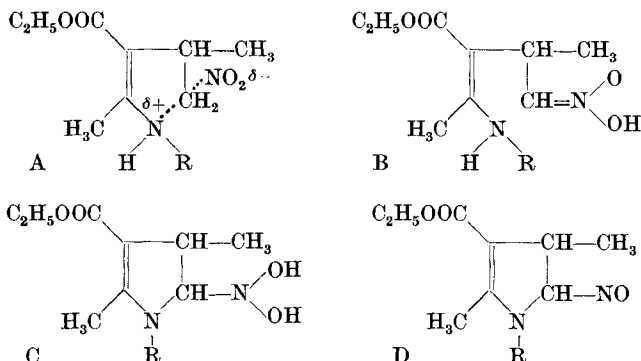
Fig. 3.

Dieser Salzeffekt war auf Grund des früher angenommenen Ringschlussmechanismus<sup>2)</sup> zu erwarten, soll aber keineswegs als Beweis

<sup>1)</sup> In dem Masse, wie die Extinktion der Bande bei  $297\text{ m}\mu$  abnimmt, steigt die Intensität des Maximums des Pyrrols IVc bei  $237\text{ m}\mu$  (Fig. 2, Kurve 2).

<sup>2)</sup> C. A. Grob & K. Camenisch, l. c.

desselben gelten. Da die Bildung des Übergangszustandes A mit der Ausbildung freier Ladungen am Aminostickstoff und an der Nitrogruppe verbunden ist, wäre eine Beschleunigung des Ringschlusses mit zunehmender Polarität des Mediums zu erwarten. Wir sind uns bewusst, dass wenigstens ein weiterer Mechanismus mit den vorliegenden Ergebnissen in Einklang steht, nämlich die Addition der Aminogruppe an die C,N-Doppelbindung der aci-Form B zum Hydrat C eines 2-Nitroso-dihydro-pyrrols D, welches nach einer 1,2-Eliminierung von HNO dasselbe Pyrrol liefern würde. Die vorliegenden Resultate erlauben nicht, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden.



Dehydrierung eines Dihydro-pyrrols wie IIIc durch Luftsauerstoff fällt ausser Betracht, weil die an Hand der Bande bei 237 m $\mu$  (Fig. 2, Kurve 2) gemessenen Geschwindigkeiten der Pyrrolbildung unter sorgfältigem Luftausschluss sowie unter Luftzutritt identisch waren. Ferner hatte Zusatz von Harnstoff keinen Einfluss, so dass im Laufe der Reaktion keine nennenswerten Mengen freier salpetriger Säure auftreten können. Tritt tatsächlich ein Dihydro-pyrrol wie IIIc auf, so muss dieses schneller mit HNO<sub>2</sub> reagieren als Harnstoff.

Bildung des Pyrrols IVc aus dem Addukt IIc erfolgt auch durch blosses Erhitzen über 100° unter Gasentwicklung und Wasserabspaltung<sup>1)</sup> in 70-proz. Ausbeute.

Zwecks Ermittlung der besten Bedingungen für eine praktische Pyrrolring-Synthese wurden zunächst  $\beta$ -Benzylamino-crotonsäure-ester (Ic) und Nitropropen (V) in verschiedenen Lösungsmitteln umgesetzt. Unter vergleichbaren Bedingungen betrug die Ausbeute an Pyrrol IVc in Methanol, Acetonitril und 95-proz. Äthanol zwischen 60 und 70%, in Dimethylformamid, Nitromethan und Äther ca. 55%, in 80-proz. Äthanol noch 40% und in Eisessig nur 13%. Bei den weiteren Versuchen wurde nur eines der ersten drei Lösungsmittel verwendet.

<sup>1)</sup> Die Bildung von Wasser, das der Zersetzung von HNO zu N<sub>2</sub>O entstammen könnte, ist mit beiden diskutierten Mechanismen vereinbar.

Durch Bildung des unbeständigen Nitroolefins V aus dem leicht zugänglichen 1-Nitro-2-acetoxy-propan (VI) in der Reaktionslösung lässt sich das Verfahren wesentlich vereinfachen. Erfolgt die Umsetzung mit  $\beta$ -Benzylamino-crotonsäure-ester Ic bei Raumtemperatur, so muss allerdings die Abspaltung von Essigsäure aus VI zu V durch Zusatz von  $\text{NaHCO}_3$  beschleunigt werden. Auf diese Weise entstanden nach zwanzig Tagen bei 20° 71% Pyrrol IVc. Eine praktisch brauchbarere Reaktionszeit erhält man bei Siedetemperatur, wobei sich das Nitroolefin auch ohne Base genügend schnell bildet. Ca. sechsstündiges Kochen von Ic und Nitro-acetoxypropan (VI) in Methanol, Acetonitril oder 95-proz. Äthanol lieferte 77%, 66% bzw. 57% reines Pyrrol IVc. Als bestes Lösungsmittel hat sich allgemein Methanol erwiesen.

Zur weiteren Vereinfachung kann auch noch die Isolierung von  $\beta$ -Benzylamino-crotonester Ic umgangen werden: bei direktem Erhitzen der Reaktionslösung von Acetessigester und Benzylamin mit Nitro-acetoxypropan (VI) entstand IVc in 67-proz. Ausbeute. Auf weitere Variationen dieser Pyrrolring-Synthese werden wir in der folgenden Mitteilung zurückkommen.

### Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 1^\circ$ .

1. 1-Nitro-2-methyl-3-carbäthoxy-4-benzylamino-3-penten (IIc). Eine Lösung von 21,93 g (0,1 Mol) cis- $\beta$ -Benzylamino-crotonsäure-äthylester<sup>1)</sup> in 125 ml Acetonitril wurde mit 8,71 g (0,1 Mol) 1-Nitropropen<sup>2)</sup> versetzt und 24 Std. bei ca. 20° stehen gelassen. Nach dem Einengen der gelbgefärbten Lösung unter vermindertem Druck bei ca. 35° und Stehen bei 0° während 4 Tagen fielen 22,65 g (74%) Kristalle aus, welche nach Umlösen aus Äthanol 19,35 g (63%) weisse Nadeln, Smp. 58–59,5°, lieferten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2$	Ber. C 74,68	H 7,44	N 5,44%
(306,35)	Gef. „ 74,74	„ 7,51	„ 5,62%

2. Ringschlussversuche mit IIc in Lösung. a) Einfluss von Lösungsmittel, zugesetzten Salzen und Reaktionstemperatur: je 1 g IIc, gegebenenfalls in Gegenwart von 1 g Lithiumchlorid oder Natriumacetat, wurde in 10 ml Lösungsmittel unter den im theoretischen Teil erwähnten Bedingungen umgesetzt. Dann wurde jeweils das Lösungsmittel bei ca. 50° im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen je 15 ml Wasser und Äther verteilt. Die Ätherlösung wurde dreimal mit je 5 ml 2-n. HCl und dreimal mit je 5 ml 2-n. NaOH extrahiert, mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende, meist braungefärbte Öl wurde in Benzol-Petroläther 1:10 gelöst und durch eine Säule aus 8 g Aluminiumoxyd filtriert. Nachwaschen mit dem gleichen Lösungsmittel sowie mit Benzol-Petroläther 1:2 und Eindampfen der vereinigten Eluate lieferte jeweils praktisch reines, kristallisiertes Pyrrol IVc, Smp. 40–41°.

b) Zur Ermittlung des zeitlichen Verlaufes der Ringschlussreaktion wurden zwei Lösungen von je 0,5 g IIc in 10 ml 80-gewichtsproz. Äthanol, wobei die zweite Lösung noch 0,5 g LiCl enthielt, in je 15 Ampullen verteilt, eingeschmolzen und in ein Ölbad von 40° (Thermostat) getaucht. In bestimmten Zeitabständen wurde jeweils 0,1 ml des Inhaltes einer Ampulle mit 96-proz. Äthanol auf 10 ml verdünnt und in einem *Beckman*-Spektrophotometer untersucht. Aus den Werten der molaren Extinktion bei 297,5  $\mu$  und 237,5  $\mu$  wurde der Gehalt an IIc bzw. IVc berechnet (siehe Fig. 3).

<sup>1)</sup> R. Möhlau, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 3377 (1894).

<sup>2)</sup> E. Schmidt & G. Rutz, Ber. deutsch. chem. Ges. **61**, 2146 (1928).

c) Bei einem weiteren Versuch analog b) enthielt die Lösung neben LiCl noch 1,25 Moläquivalente Harnstoff. Bei 40° war die Geschwindigkeit der Bildung des Pyrrols IVc praktisch gleich wie mit LiCl allein. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung lieferte kein basisches Dihydro-pyrrol IIc.

d) Zwei Lösungen von je 0,5 g IIc und 0,5 g LiCl in 10 ml 80-gewichtsproz. Äthanol wurden wie unter b) in Ampullen verteilt. Die Ampullen einer Versuchsreihe wurden unter Luftzutritt zugeschmolzen; bei der zweiten Versuchsreihe wurde die Luft vorher durch reinen Stickstoff verdrängt. Die Messung der Extinktionsänderung wie oben liess keine Unterschiede zwischen den beiden Ansätzen erkennen.

3. Thermischer Ringschluss von IIc. 2,5 g IIc wurden im Vakuum einer Ölpumpe in einem *Claisen*-Kolben erwärmt. Bei ca. 100° setzte starke Gasentwicklung ein, die unter Druckanstieg 30 Min. andauerte. Im Laufe weiterer 25 Min. wurde die Ölbadtemperatur auf 165° gesteigert, wobei unter 0,02 mm Druck bei 132° ein Vorlauf (0,32 g) überdestillierte. Zwischen 132 und 135° destillierte die Hauptmenge von IVc als gelbes Öl, das zu Nadeln erstarrte; 1,46 g (70%). Nach Umlösen aus Äthanol schmolz das 1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol (IVc) bei 40–41°.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N (257,32) Ber. C 62,72 H 7,24 N 9,14% Gef. C 62,74 H 7,41 N 9,14%

Mit *Ehrlich's* Reagenz erzeugt IVc nach Erwärmen eine schwach violette Färbung. In der bei obiger Destillation an die Vakuumleitung angeschlossenen Kältefalle hatte sich Wasser angesammelt.

4. Direkte Herstellung von 1-Benzyl-2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol IVc. a) Aus cis-Ic und Nitropropen (V): 4,4 g (0,02 Mol) cis-Ic und 1,75 g (0,02 Mol) Nitropropen wurden jeweils in 20 ml des zu untersuchenden Lösungsmittels gelöst und 24 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck auf dem Dampfbad entfernt und der ölige Rückstand bei 0,02 mm destilliert. Die zwischen 132 und 135° siedende Fraktion enthielt jeweils das Pyrrolderivat IVc in den im theoretischen Teil angegebenen Mengen.

b) Aus cis-Ic und 1-Nitro-2-acetoxy-propan (VI) bei 20°: Eine Lösung von 1,5 g cis-Ic, 1,31 g Nitroacetoxypropan<sup>1)</sup> und 1 g LiCl in 22 ml Äthanol wurde mit 0,75 g NaHCO<sub>3</sub> und 10 ml Wasser 20 Tage bei 20° stehengelassen. Dann wurde unter vermindertem Druck bei 60° eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die ätherische Lösung wurde mit 2-n. HCl, 2-n. NaOH und Wasser extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Filtration des Rückstandes durch Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in der unter 2a) beschriebenen Weise lieferte 71% IVc, Smp. 40–41°. Bei 10-tägiger Reaktionszeit betrug die Ausbeute 51%.

c) Aus cis-Ic und 1-Nitro-2-acetoxy-propan (VI) bei höherer Temperatur: 5,0 g (0,0228 Mol) cis-Ic und 2,8 g (0,019 Mol) Nitroacetoxypropan wurden in 50 ml Methanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde in Äther aufgenommen und mit 2-n. HCl, 2-n. NaOH und Wasser gewaschen. Der nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand wurde entweder direkt im Hochvakuum destilliert oder zuerst in Benzol-Petroläther gelöst und durch Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert. Die Ausbeute an reinem IVc betrug in beiden Fällen ca. 77%. Die analoge Umsetzung in Acetonitril und in 96-proz. Äthanol lieferte 66 bzw. 57% IVc.

d) Aus trans-Ic und 1-Nitro-2-acetoxy-propan (VI) in siedendem Methanol: 5,0 g trans-Ic<sup>2)</sup> und 2,8 g VI in 50 ml Methanol lieferten nach c) 79% reines IVc.

5. Direkte Herstellung von IVc aus Acetessigester, Benzylamin und 1-Nitro-2-acetoxy-propan. 1,56 g (0,012 Mol) Acetessigsäure-äthylester in 25 ml Methanol wurden mit 1,29 g (0,012 Mol) Benzylamin 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die farblose Lösung wurde mit 1,47 g (0,01 Mol) Nitroacetoxypropan in 5 ml Methanol versetzt, weitere 5½ Std. unter Rückfluss gekocht und wie unter 2a) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute an reinem Pyrrol IVc 67,5%.

Die Analysen wurden von Herrn und Frau *E. Thommen* durchgeführt.

<sup>1)</sup> C. A. Grob & H. von Sprecher, *Helv.* **35**, 905 (1952).

<sup>2)</sup> R. Möhlau, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **27**, 3377 (1894).

## SUMMARY.

The previously described reaction sequence leading to substituted pyrroles has been studied using ethyl  $\beta$ -benzylaminocrotonate and 1-nitropropene as starting materials.

In this case an intermediate of type II postulated earlier can be isolated. The rate of ringclosure is dependent on the solvent and is increased by added salts. The rate of pyrrole formation, however, is not affected by the presence of air or of urea.

Optimum conditions for pyrrole synthesis have been determined and the procedure simplified by the generation of 1-nitropropene from 1-nitro-2-acetoxypropane *in situ*.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

### 130. Kontinuierliche Papierchromatographie<sup>1)</sup>

von J. Solms.

(9. VI. 55.)

Die Chromatographie ist ein Verfahren zur Zerlegung eines Stoffgemisches in einem Strömungsfeld auf einem festen Träger; die Komponenten werden an einer Stelle des Trägers aufgetragen, wandern im Feld verschieden rasch und werden dadurch getrennt<sup>2)</sup>. — Meistens erfolgt die Auftrennung nur in einer Richtung. Die Arbeitsweise ist dann diskontinuierlich, d.h. in einem Arbeitsgang kann jeweils nur die anfangs aufgetragene Substanzmenge zerteilt werden (Fig. 1, Schema 11). — Erfolgt die Auftrennung der Komponenten gleichzeitig in zwei Richtungen, so kann im Durchlauf kontinuierlich gearbeitet werden. Sind beide Trennrichtungen zueinander entgegengesetzt angeordnet (Gegenstrom), so gelingt die Trennung des Gemisches nur in zwei Fraktionen (Fig. 1, Schema 12). Sind beide Trennrichtungen zueinander senkrecht angeordnet (Kreuzstrom), so gelingt die Trennung des Gemisches in zwei und mehr Fraktionen (Fig. 1, Schema 13).

Diese kontinuierlichen Verfahren können auf zwei Wegen durchgeführt werden: 1. durch Kombination von zwei Chromatographiearten mit verschiedener Arbeitsrichtung (z.B. kontinuierliche Elektrochromatographie im Gegenstrom oder Kreuzstrom<sup>3)</sup>). 2. durch Bewegung der festen Phase in einer von der Strömungsrichtung abweichenden Richtung (z.B. kontinuierliche Chromatographie an Cellulose, Ionenaustauschharzen usw.<sup>4)</sup>).

<sup>1)</sup> Vgl. J. Solms, *Chimia* **8**, 259 (1954); *Angew. Chemie* **66**, 746 (1954); Kalium Symposium 1954, 291.

<sup>2)</sup> H. H. Strain, *Anal. Chemistry* **23**, 25 (1951); F. Cramer, *Papierchromatographie*, Weinheim, 1954; E. Lederer & M. Lederer, *Chromatography*, Amsterdam, 1954; F. Turba, *Chromatographische Methoden in der Proteinchemie*, Berlin, 1954.

<sup>3)</sup> H. H. Strain, *Anal. Chemistry* **23**, 25 (1951); C. Wunderly, *Die Papierelektrophorese*, Aarau, 1954; E. L. Durrum, *Paper Electrophoresis*, in R. J. Block, E. L. Durrum & G. Zweig, *A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis*, New York, 1955.

<sup>4)</sup> A. J. P. Martin, *Disc. Faraday Soc.* **7**, 332 (1949); N. K. Hiester & R. C. Phillips, *Chem. Eng.* **61** (10), 161 (1954); E. J. van Antwerpen, Ed., *Ion Exchange*, *Chem. Eng. Progress Symp. Ser.* **50** (14), 1954; J. M. Hutcheon, *Continuous Ion Exchange*, in *Conference on Ion Exchange and its Application*, Soc. Chem. Ind., London, 1955, S. 101; H. Svensson, C. E. Agrell, S. N. Dehlen & L. Hagdahl, *Science Tools* (L. K. B. Instr. J.), im Druck.