

## ALFRED TREIBS und HEINZ BADER

## Über den Mechanismus der Pyrrol-Austauschreaktionen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

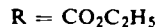
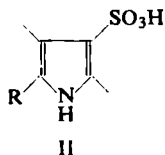
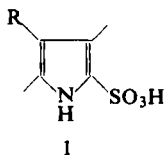
(Eingegangen am 21. Juli 1958)

Am Beispiel der Pyrrolsulfonsäuren läßt sich der Mechanismus der Pyrrol-Austauschreaktionen beweisen. Elektrophile Reagenzien addieren sich an das austauschfähigen Substituenten tragende C-Atom des Pyrrolkerns zu Pyrrolen-Zwischenverbindungen, die den Substituenten abstoßen.

Sulfonsäuren der Pyrrolreihe sind noch wenig untersucht. G. CIAMICIAN und P. SILBER<sup>1)</sup> erhielten mit Oleum eine Sulfonsäure des 2-Acetyl-pyrrols, P. PRATESI<sup>2)</sup> mit Chlorsulfonsäure die 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-sulfonsäure-(3) (II), M. STRELL und I. KLEBE<sup>3)</sup> eine Reihe von Sulfochloriden. TERENTJEW<sup>4-8)</sup> konnte mit Pyridin-Schwefeltrioxyd, das sich zur Sulfonierung von Porphyrinen als geeignet erwiesen hatte<sup>9)</sup>, Pyrrol und Alkylpyrrole in Mono- und Disulfonsäuren überführen, die als Ba-Salze isoliert wurden. Die Sulfonsäure von CIAMICIAN und SILBER wurde als 2-Acetyl-pyrrol-sulfonsäure-(4) erkannt<sup>5)</sup>. Bei der Kupplungs-Reaktion mit *p*-Nitrobenzoldiazonium-acetat wurde die Sulfogruppe der Pyrrol-sulfonsäure-(2) eliminiert<sup>4)</sup>.

Pyrrolsulfonsäuren waren von Interesse, um den Austausch der Sulfogruppe gegen andere Substituenten näher zu untersuchen. Bekanntlich werden Sulfogruppen im aromatischen Kern durch Hydrolyse bei höheren Temperaturen abgespalten und in manchen Fällen bei der Azokupplung, der Bromierung oder Nitrierung eliminiert.

Als Modelle sollten Pyrrolderivate mit elektronenanziehenden Substituenten geeignet sein. Die Sulfonierung von 2,4-Dimethyl-5-anilinofornyl-pyrrol mit Hilfe von SO<sub>3</sub>-haltiger Schwefelsäure war bereits früher gelungen, die Sulfonsäure konnte ausgesalzen werden<sup>10)</sup>.



1) Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 879 [1885].

2) Gazz. chim. ital. **65**, 43 [1935]; C. **1935** II, 849.

3) Dissertat. ILSE KLEBE, Techn. Hochschule München 1945.

4) A. P. TERENTJEW und M. A. SCHADCHINA, C. **1947** I, 424.

5) A. P. TERENTJEW und L. A. JANOWSKAJA, C. **1949** E, 858.

6) A. P. TERENTJEW, L. A. JANOWSKAJA und I. A. TERENTJEW, C. **1950** II, 779.

7) A. P. TERENTJEW und L. A. JANOWSKAJA, C. **1952**, 4434.

8) A. P. TERENTJEW, L. A. JANOWSKAJA und I. A. TERENTJEW, C. **1955**, 8818.

9) A. TREIBS, Liebigs Ann. Chem. **506**, 196 [1933].

10) A. TREIBS und W. OTT, Liebigs Ann. Chem. **577**, 119 [1952].

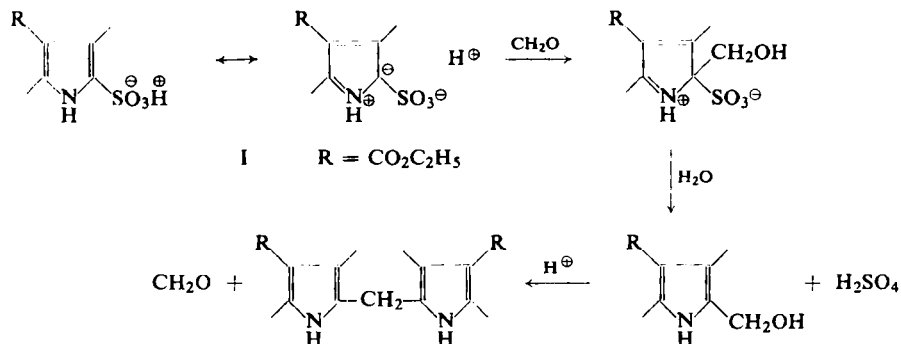
Am Beispiel des 2,4-Dimethyl-3- und 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrols wurde gefunden, daß bereits konz. Schwefelsäure sulfoniert; quantitative Umsetzung erreicht man mit 5-proz. Oleum. Die in Wasser sehr leicht löslichen Sulfonsäuren I und II lassen sich durch Aussalzen als Natriumsalze isolieren. Etwas schwerer löslich sind die Bariumsalze, über die auch die freien Sulfonsäuren dargestellt werden können. Einfacher gestaltet sich ihre Isolierung jedoch durch Verdünnen der Sulfonierungsansätze auf Schwefelsäure von 50 Vol.-%, worin die Sulfonsäuren schwerlöslich sind.

Wie erwartet, zeigen sowohl die  $\alpha$ -Sulfonsäure (I), wie auch die  $\beta$ -Sulfonsäure (II) die Ehrlich-Reaktion, jedoch deutlich langsamer als die entsprechenden Pyrrole mit freier Kernstellung. Das gleiche ist der Fall bei der Kupplung mit *p*-Nitrobenzoldiazoniumsalz. Aus diesen Befunden geht klar hervor, daß die Sulfogruppe leicht eliminiert wird. In wäßriger, mineralsaurer Lösung findet jedoch keine hydrolytische Spaltung statt. Selbst bei längerem Erhitzen mit verdünnter Salzsäure erweisen sich die beiden Sulfonsäuren als stabil, auch in Gegenwart von Bariumchlorid.

Durch Umsetzung mit Formaldehyd werden aus der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Sulfonsäure Dipyrrylmethane gebildet. Eine angesäuerte Lösung der Sulfonsäuren wird mit Bariumchlorid in der Hitze nicht getrübt, auf Zugabe von Formaldehyd jedoch sofort unter Abscheidung von Bis-[2,4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrryl-(5)]-methan bzw. Bis-[2,4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrryl-(3)]-methan und von Bariumsulfat zerlegt. Durch Aufkochen mit Ameisensäure werden die beiden Sulfonsäuren sofort in die entsprechenden Dipyrrylmethene umgewandelt.

Diese Eliminierungsreaktionen der Sulfonsäuregruppen aus dem Pyrrolkern sind ein neues Beispiel der zahlreichen von uns geklärten und neu aufgefundenen Pyrrol-Austauschreaktionen<sup>11)</sup> und bilden eine hervorragende Bestätigung des vorgeschlagenen Austauschmechanismus über die Pyrrolenformen des Pyrrolkerns<sup>12)</sup>.

Die Stabilität der Sulfonsäuren gegen reine Säurehydrolyse, im Gegensatz zur leichten Angreifbarkeit durch elektrophile Reagenzien läßt keine andere Deutung des Reaktionsmechanismus zu als die über Pyrrolenformen.



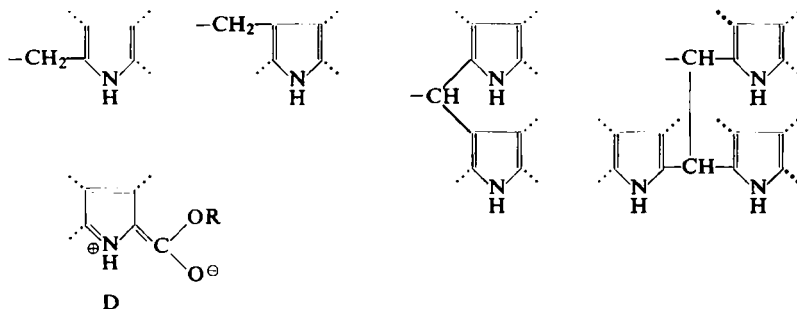
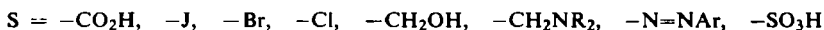
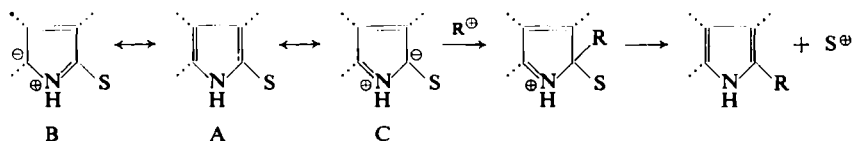
<sup>11)</sup> A. TREIBS, E. HERRMANN, E. MEISSNER und A. KUHN, Liebigs Ann. Chem. **602**, 153 [1957]; A. TREIBS und F. REITSAM, Chem. Ber. **90**, 777 [1957]; H. TREIBS und F. REITSAM, Liebigs Ann. Chem. **611**, 194, 205 [1958].

<sup>12)</sup> A. TREIBS und F. FRITZ, Liebigs Ann. Chem. **611**, 162 [1958].

Das elektrophile Agens kann nur an dem die  $\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppe tragenden C-Atom angreifen. Mit geringerem Gewicht der  $\beta$ -Pyrrolenform könnten die Unterschiede der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Sulfonsäure im polarographischen Verhalten<sup>6, 8)</sup> begründet werden.

Als weitere Austauschreaktionen haben wir bei den beiden Sulfonsäuren die Überführung in die Nitroverbindungen<sup>13)</sup>, bei der  $\beta$ -Sulfonsäure den Übergang in die Bromverbindung erzielt, während sich bei der Bromierung der  $\alpha$ -Sulfonsäure Komplikationen ergaben.

Die Austauschbarkeit des Brücken-C-Atoms in Dipyrrylmethanen<sup>13)</sup> in Verbindung mit den neuen Austauschreaktionen der Sulfogruppen am Pyrrolkern beweist den allgemein gültigen Mechanismus:



Die Austauschfähigkeit des Substituenten S (wovon nur die wichtigsten Beispiele aufgezählt sind) hängt nur davon ab, ob der polaren Pyrrolen-Struktur C ein ausreichendes Gewicht zukommt oder ob diese zugunsten anderer Grenzformeln wie etwa D unterdrückt wird<sup>12)</sup>.

Die vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen<sup>14)</sup> der Bildung von Uroporphyrin III und I und ihre Biosynthese aus einkernigen Pyrrolderivaten finden eine wesentliche Stütze.

<sup>13)</sup> A. TREIBS und H. G. KOLM, Liebigs Ann. Chem. **614**, 199 [1958].

<sup>14)</sup> A. TREIBS und W. OTT, Liebigs Ann. Chem. **615**, 137 [1958].

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

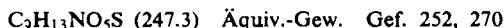
*2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-sulfonsäure-(5) (I)*: 4.2 g (25 mMol) *2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol* wurden in 10 ccm 5-proz. *Oleum* gelöst; die Temperatur der dunkelbraunen Lösung stieg auf 55°. Nach 10 Min. wurde auf Eis gegossen; dabei blieb kein nennenswerter Rückstand. Aus dem klaren Filtrat konnte durch Aussalzen mit NaCl das Na-Salz erhalten werden, das abgesaugt, mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und auf Ton abgepreßt wurde; Ausb. 5.5 g (80 % d. Th.).

1.2 g (4.5 mMol) des *Natriumsalzes* wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1.25 g (5 mMol)  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 5 ccm Wasser versetzt. Das ausgefallene *Bariumsalz* wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet; Ausb. 0.75 g (53 % d. Th.).



Gießt man die Sulfonierungslösung auf soviel Eis, daß eine Schwefelsäure von etwa 50 Vol.-% entsteht, so kristallisiert die Sulfonsäure aus. Durch Absaugen auf einer Glasfritte und Trocknen auf Ton läßt sich anhaftende Schwefelsäure weitgehend, aber nicht vollständig entfernen. Das gleiche Verhalten zeigt die  $\beta$ -Sulfonsäure.

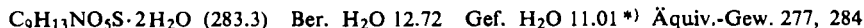
Die wäßrige Suspension von 6.5 g (10.35 mMol) Bariumsalz in 50 ccm Wasser wurde mit 10.32 ccm 2*n*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Nach Abfiltrieren vom Bariumsulfat wurde die klare Lösung i. Vak. bis zur Kristallisation eingeengt, der Kristallbrei in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad noch weiter entwässert und nach Erkalten auf Ton abgepreßt und im Vakuumexsikkator getrocknet.



*2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-sulfonsäure-(3) (II)*: 20 g (0.12 Mol) *2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol* wurden in 50 ccm konz. *Schwefelsäure* eingerührt; dabei stieg die Temperatur auf 36°. Tags darauf wurde die dunkelrote Lösung auf Eis gegossen, vom Rückstand abgesaugt und das klare Filtrat (250 ccm) mit NaCl versetzt. Das ausgefallene Natriumsalz der Sulfonsäure wurde abgesaugt, mit gesätt. Kochsalzlösung säurefrei gewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Nicht umgesetztes Pyrrol 4.0 g (20 % der eingesetzten Menge), *Natriumsalz* 23.6 g (90 % d. Th.). Mit *Oleum* wurde die Darstellung, wie bei I beschrieben, vorgenommen.

Aus 6.7 g (25 mMol) *Natriumsalz* in 40 ccm Wasser und 20 g (80 mMol)  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 20 ccm Wasser wurde wie bei I das *Bariumsalz* dargestellt. Ausb. 6.5 g (83 % d. Th.).

Die reine  $\beta$ -Sulfonsäure wurde aus dem Bariumsalz ebenso wie I dargestellt; sie liegt als *Dihydrat* vor, Schmp. 112°.



\* ) i. Vak. bei 90° entwässert.

#### *Reaktionen mit den Natriumsalzen der $\alpha$ - und $\beta$ -Sulfonsäure*

*Mit Salzsäure*: Proben der Salzlösungen werden in wäßr. Lösung mit stöchiometrischen Mengen Bariumchlorid und einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt und im Wasserbad auf 90° erwärmt. Nach 1 Stde. kann noch keine Bariumsulfattrübung festgestellt werden; somit sind die Natriumsalze der betr. Pyrrolsulfonsäuren gegen Mineralsäure beständig. Zugabe von Formaldehyd bewirkt sofortige Ausfällung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methan und Bariumsulfat.

*Mit Formaldehyd*: Versetzt man die Salzsäure-angesäuerten wäßr. Lösungen mit *Formaldehyd*, so werden sie bald gelb. Beim Erwärmen trübt sich die Probe der  $\alpha$ -Verbindung bereits bei 50°, und nach 5 Min. scheidet sich das entspr.  *$\alpha$ -Dipyrrylmethan* ab, während die

$\beta$ -Verbindung noch klar gelöst ist. Erst bei 90° und nach 15 Min. fällt das  $\beta$ -Dipyrrylmethan aus. Zur Beendigung der Reaktion wird noch 1 Stde. auf 90° gehalten und dann abgesaugt. Beide Verbindungen sind infolge teilweiser Oxydation gelb verfärbt, nach Umkristallisieren aus Alkohol jedoch heller und zeigen die richtigen Schmelzpunkte. In beiden Filtraten ist  $\text{SO}_4^{2-}$  nachweisbar. *Bis-[2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol-(5)]-methan*, Schmp. 224°, Misch-Schmp. mit Präparat aus 2.4-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol, Formaldehyd und HCl: 224°. *Bis-[2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol-(3)]-methan*, Schmp. 231°, Misch-Schmp. mit Präparat aus 2.4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol, Formaldehyd und HCl: 232°.

*Mit Salpetersäure:* Werden die Natriumsalze portionsweise in konz. Salpetersäure eingetragen, so verschwindet die auftretende Braunfärbung nach vollständigem Lösen der Salze, und nach wenigen Min. kristallisieren die Nitroverbindungen aus. Sie werden aus Alkohol umkristallisiert und durch Misch-Schmp. identifiziert; *3-Nitro-2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol*, Schmp. 204°, *5-Nitro-2.4-dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol*, Schmp. 149°.

*Mit Brom:* Eine wäbr. Lösung des Na-Salzes der  $\beta$ -Sulfonsäure wird mit Brom versetzt, die sofort ausgefallene Bromverbindung abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert; *3-Brom-2.4-dimethyl-5-carbäthoxy-pyrrol*, Schmp. 150°.

## THEODOR WIELAND und HERMANN KRANTZ<sup>1)</sup>

### Die vier isomeren $\gamma$ -Lactone des $\gamma,\delta$ -Dihydroxy-leucins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 25. Juli 1958)

Die diastereomeren DL- $\alpha$ -Amino- $\gamma,\delta$ -dihydroxy-isocaprinsäuren lassen sich als  $\gamma$ -Lacton-hydrochloride durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol/Äther trennen. Die Spaltung der beiden Racemate in die optischen Antipoden gelingt enzymatisch oder über die sauren Di-*p*-toluyl-tartrate. Durch Anwendung der HUDSONSchen Lactonregel wird die Zuordnung zu den *threo*- und *erythro*-Formen getroffen.

Als Hydrolyseprodukt des Knollenblätterpilzgiftes Phalloidin wurde vor einiger Zeit ein Lacton des  $\gamma,\delta$ -Dihydroxy-leucins ( $\delta$ -Hydroxy-leucenin-hydrats) als kristallisiertes Hydrochlorid isoliert<sup>2)</sup>, das über 200° unter Zersetzung schmilzt. Die wenig später ausgeführte Synthese<sup>3)</sup> führte zu einem Präparat, dessen IR-Spektrum im wesentlichen mit dem des Naturproduktes übereinstimmte, das sich jedoch schon bei 176° zersetzte. Diese Abweichung wurde darauf zurückgeführt, daß die Synthese ein Gemisch der beiden Diastereomerenpaare A und B ergeben habe, die beim Vorhandensein von zwei asymmetrischen C-Atomen, C-2 und C-4, zu erwarten sind.

Wir haben nun die Hydrochloride der vier isomeren Lactone I, II, III und IV, die bei der Synthese entstehen, getrennt und isoliert, worüber im folgenden berichtet wird.

<sup>1)</sup> Dissertat. H. KRANTZ, Univ. Frankfurt a. M. 1958.

<sup>2)</sup> TH. WIELAND und W. SCHÖN, Liebigs Ann. Chem. **593**, 157 [1955].

<sup>3)</sup> TH. WIELAND und O. WEIBERG, Liebigs Ann. Chem. **607**, 168 [1957].