

HANS GROSS

Über α -Halogenäther, XII¹⁾Darstellung von *N*-substituierten Pyrrolen
aus 2.5-Dichlor-tetrahydrofuran²⁾Aus dem Institut für Organische Chemie
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 17. April 1962)

2.5-Dichlor-, 2.5-Dialkoxy- bzw. 2.5-Dialcyloxy-tetrahydrofurane lassen sich in guten Ausbeuten mit primären Aminoverbindungen zu den entsprechenden *N*-substituierten Pyrrolen umsetzen.

Pyrrol und seine Derivate wurden bisher meist durch Ringschluß geeigneter acyclischer Verbindungen dargestellt.

H. SCHWANERT³⁾ erhielt durch Destillation des Ammoniumsalzes der Schleimsäure Pyrrol, während Aminalsalze *N*-substituierte Pyrrole ergaben⁴⁾. C. PAAL⁵⁾ setzte 1.4-Diketone mit Ammoniak um und erhielt 2.5-disubstituierte Pyrrole. Ein Spezialfall dieser Synthese ist die Bildung des unsubstituierten Pyrrols aus Ammoniak und Succindialdehyd nach C. HARRIES⁶⁾.

Neuerdings wurden auch andere Heterocyklen in Pyrrole übergeführt.

JU. K. JURJEV⁷⁾ stellte Pyrrol durch Umsetzung von Furan mit Ammoniak dar, und B. HELFERICH⁸⁾ erhielt substituierte Pyrrole in guten Ausbeuten durch Umsetzung von alkyl-substituierten Butadien-(1.3)-sultonen mit primären Aminen. N. ELMING und N. CLAUSON-KAAS⁹⁾ stellten Pyrrol bzw. *N*-substituierte Pyrrole aus 2.5-Dimethoxy-tetrahydrofuran (II) mit Ammoniak bzw. primären Aminen dar.

Das kürzlich von uns beschriebene 2.5-Dichlor-tetrahydrofuran (I)¹⁰⁾ liefert bei der Umsetzung mit primären Aminen unter Abspaltung von Wasser und Chlorwasserstoff die entsprechenden *N*-substituierten Pyrrole:



I: X = Cl-
II: X = CH₃O-
III: X = C₃H₇O-

IV: X = CH₃COO-
V: X = C₆H₅COO-

R = Alkyl-, Aryl-, Acyl-,
Carbalkoxy-, Carbaryloxy-

¹⁾ XI. Mittel.: A. RIECHE und H. GROSS, Chem. Ber. 95, 91 [1962].

²⁾ Das Prinzip dieses Verfahrens wurde bereits in einer früheren Mittel. (s. Lit.¹⁰⁾ beschrieben. Siehe auch H. GROSS, Angew. Chem. 72, 268 [1960] und 73, 684 [1961].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 114, 65 [1860]; 116, 278 [1860].

⁴⁾ M. KÖTTNITZ, J. prakt. Chem. [2] 6, 148 [1872].

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 367 [1885].

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 1488 [1901].

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 440, 1002 [1936].

⁸⁾ B. HELFERICH, R. DHEIN, K. GEIST, H. JÜNGER und D. WIEHLE, Liebigs Ann. Chem. 646, 45 [1961].

⁹⁾ Acta chim. scand. 6, 867 [1952].

¹⁰⁾ H. GROSS, Chem. Ber. 95, 83 [1962].

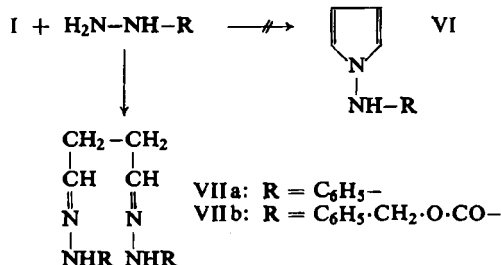
Läßt man I der Lösung desamins in Pyridin, Dioxan oder in Toluol unter Umschütteln zutropfen, so setzt die Reaktion meist sofort unter Selbsterwärmung ein. Bei Umsetzung in Pyridin dient das Lösungsmittel gleichzeitig zur Bindung von HCl, Umsetzung in anderen Medien erfordert meist den Zusatz einer Base, z. B. Pyridin oder Triäthylamin, oder aber man verwendet 3 Mol an primärem Amin pro Mol I.

Nach diesem Verfahren ließen sich aliphatische, alicyclische, araliphatische und aromatische Amine in die Pyrrole überführen. Die Ausbeuten lagen meist zwischen 50 und 80% d. Th. *N*-Aryl-pyrrole mit Hydroxyl-, Amino- oder Nitrogruppen im Aromat. Rest ließen sich besser nach dem weiter unten beschriebenen Verfahren aus 2.5-Diacyloxy- oder 2.5-Dialkoxy-tetrahydrofuranen gewinnen. Bei Umsetzung von Glycin- bzw. Alaninester wurde *N*-Pyrrol-essigester bzw. α -[*N*-Pyrrolyl]-propionsäureester erhalten, die jedoch nicht in Substanz isoliert, sondern mit Ammoniak bzw. Hydrazinhydrat in die betr. Amide bzw. Hydrazide übergeführt wurden. Säureamide bzw. Urethane gaben *N*-Acyl-pyrrole bzw. Pyrrol-*N*-carbonsäureester, allerdings in weniger guten Ausbeuten. Ammoniak selbst reagiert unter den verschiedensten Bedingungen lebhaft mit I. Pyrrol war auch stets mit Hilfe der Fichtenspanreaktion nachzuweisen, seine Isolierung in nennenswerten Mengen gelang aber nicht.

Durch Umsetzung von I mit Carbonsäuren bzw. Alkoholen sind 2.5-Diacyloxy- (IV, V) bzw. 2.5-Dialkoxy-tetrahydrofurane (II, III) zugänglich¹⁰. Wir versuchten deshalb, diese Verbindungen in Anlehnung an das Verfahren von ELMING und CLAUSON-KAAS⁹ mit primären Aminen zu *N*-substituierten Pyrrolen zu kondensieren. Bei kurzem Kochen von IV oder V mit Aminen in wenig Essigsäure trat Abspaltung von Wasser und Carbonsäure unter Bildung der Pyrrol-derivate ein. Das Verfahren eignete sich besonders für die Darstellung von *N*-Aryl-pyrrolen, die Ausbeuten lagen zwischen 50 und 96% d. Th. Analog erhielten wir die Pyrrole aus 2.5-Dipropoxy-tetrahydrofuran (III) durch kurzes Erwärmen mit primärem Amin. Während ELMING und CLAUSON-KAAS⁹ die entsprechenden Kondensationen mit dem Dimethoxyderivat (II) in Eisessig vornahmen, arbeiteten wir ohne Lösungsmittel mit einer Spur *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator. Die Ausbeuten sind etwa die gleichen.

In der Tabelle auf S. 2272 sind die Ergebnisse der Versuche zusammengestellt.

Versuche, durch Umsetzung von I mit Hydrazinderivaten zu substituierten *N*-Amino-pyrrolen (VI) zu kommen, hatten nicht den gewünschten Erfolg. Phenylhydrazin z. B. gab mit I in Pyridin das Bis-phenylhydrazon des Succinaldehyds (VIIa), während bei Umsetzung mit III in Eisessig *N*-Phenyl-*N'*-acetyl-hydrazin¹¹)



¹¹) Schmp. 126–127°; Lit.: 128.5°, siehe E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. 190, 129 [1878].

entstand. Ebenso erhielten wir aus Carbobenzoy-hydrazin das Bis-carbobenzoy-hydrazon des Succindialdehyds (VIIb) und nicht das 1-[Carbobenzoy-amino]-pyrrol.

Übersicht über die dargestellten *N*-substituierten Pyrrole

R-	Ausgangs-Prod.	Meth.	Ausb. **) % d. Th.	Physik. Daten, Schmp. (Sdp./Torr)	Analyse bzw. Lit.-Daten
n-C ₄ H ₉ -	I	A	53	(62—63°/18) n_D^{25} 1.4734	Sdp. ₁₁ 53—54° ¹²⁾
n-C ₇ H ₁₅ -	I	A	50	(104.5—107.5°/12) n_D^{25} 1.4717	C ₁₁ H ₁₉ N Ber. N 8.48 (165.3) Gef. N 8.44
cyclo-C ₆ H ₁₁ -	I	A	54	(95°/10) n_D^{25} 1.5125	Sdp. ₁ 62—63°, n_D^{20} 1.5111 ¹³⁾
C ₆ H ₅ ·CH ₂ -	I	A	53	(116—119°/11) n_D^{20} 1.5690	Sdp. ₂₇ 138—139° ¹⁴⁾
H ₂ N·CO·CH ₂ -	I	*)	60	166—167°	Schmp. 168° ¹⁵⁾
H ₂ N·NH·CO·CH ₂ -	I	*)	36	119—121°	C ₆ H ₉ N ₃ O Ber. N 30.2 (139.2) Gef. N 30.38
H ₂ N·CO·CH(CH ₃)-	I	*)	30	90—92°	C ₇ H ₁₀ N ₂ O Ber. N 20.28 (138.2) Gef. N 20.48
C ₆ H ₅ -	I	B	64	61—62°	Schmp. 62° ⁴⁾
	III	C	85		
	V	D	65		
(<i>p</i>)CH ₃ ·C ₆ H ₄ -	I	B	76	80—82°	Schmp. 82° ¹⁶⁾
	III	C	93 ¹⁰⁾		
	IV	D	84		
	V	D	89		
α-C ₁₀ H ₇ -	IV	D	57	40°	Schmp. 42° ¹⁶⁾
(<i>p</i>)HO·C ₆ H ₄ -	III	C	81	119—121°	C ₁₀ H ₉ NO Ber. N 8.80 (159.2) Gef. N 8.84
(<i>p</i>)CH ₃ O·C ₆ H ₄ -	I	B	65	111—113°	Schmp. 112—113° ¹⁷⁾
	III	C	57		
	IV	D	68		
	V	D	68		
(<i>o</i>)H ₂ N·C ₆ H ₄ -	III	C	57	97—99°	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ Ber. N 17.71 (158.2) Gef. N 17.51
(<i>p</i>)O ₂ N·C ₆ H ₄ -	III	C	87	180—181°	Schmp. 181° ¹⁸⁾
	IV	D	83		
	V	D	96		
C ₆ H ₅ ·CO-	I	*)	29	(70—71°/12)	Sdp. 181—182° ¹⁹⁾
CH ₃ ·CO-	I	*)	20	n_D^{25} 1.5107	
C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CO-	I	*)	41	72—74°	C ₁₂ H ₁₁ NO Ber. N 7.56 (185.2) Gef. N 7.50
n-C ₄ H ₉ ·O·CO-	I	*)	49	(97°/12) n_D^{25} 1.4670	C ₉ H ₁₃ NO ₂ Ber. N 8.38 (167.2) Gef. N 8.25
C ₆ H ₅ ·O·CO-	III	C	28	46—47°	C ₁₁ H ₉ NO ₂ Ber. N 7.48 (187.2) Gef. N 7.37

*) Siehe Versuchsteil.

**) Die Ausbeuten beziehen sich auf einmal destillierte Produkte bzw. bei festen Verbindungen auf Rohprodukte.

¹²⁾ T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* **10**, 389 [1927].

¹³⁾ M. F. FEGLEY, N. M. BORTNICK und CH. H. MCKEEVER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4144 [1957].

¹⁴⁾ G. CIAMICIAN und P. SILBER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **20**, 1369 [1887].

¹⁵⁾ W. E. SOHL und R. L. SHRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 4169 [1931].

¹⁶⁾ A. PICTET, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 2792 [1904].

¹⁷⁾ D. A. SHIRLEY, B. H. GROSS und P. A. ROUSSEL, *J. org. Chemistry* **20**, 229 [1955].

¹⁸⁾ J. DHONT und J. P. WIBAUT, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **62**, 177 [1943].

¹⁹⁾ G. CIAMICIAN und P. SILBER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **18**, 881 [1885].

Die hier beschriebene einfache und allgemein anwendbare Synthese von, *N*-substituierten Pyrrolen aus 2.5-Dichlor-tetrahydrofuran ergänzt das Verfahren von ELMING und CLAUSON-KAAS. Die Reaktion verläuft unter milden Bedingungen, außerdem sind mit Hilfe von I auch α -[*N*-Pyrryl]-fettsäureester sowie *N*-acylierte Pyrrole zugänglich, die üblicherweise durch Umsetzung von Pyrrol-kalium mit Halogenfettsäuren bzw. mit Acylchloriden dargestellt werden.

Herrn Prof. Dr. A. RIECHE bin ich für die Förderung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Unter Mitarbeit von FrI. URSULA BEIER)

Nähere Angaben über Ausbeuten, physik. Daten usw. s. Tabelle.

N-Substituierte Pyrrole aus 2.5-Dichlor-tetrahydrofuran (I)

Methode A: In eine Lösung von 0.065—0.07 Mol Amin in 5 ccm wasserfreiem Dioxan wurden unter Umschütteln innerhalb von 1 Min. 2.82 g (0.02 Mol) I eingetropf, wobei starke Selbsterwärmung eintrat. Die Reaktionsmischung wurde kurz aufgekocht und nach 15 Min. mit 20 ccm Wasser versetzt. Dann wurde das ausgeschiedene Reaktionsprodukt aus der Mischung unmittelbar mit Wasserdampf überdestilliert, das Destillat wurde ausgeäthert, die äther. Phase mit verd. Salzsäure, verd. Natriumcarbonatlösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurde der Äther abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Methode B: Eine Lösung von 0.015—0.018 Mol Amin in 5 ccm wasserfreiem Pyridin wurde, wie bei A beschrieben, mit 1.41 g (0.01 Mol) I umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 50 ccm Wasser versetzt, die Mischung mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und dann gut durchgeschüttelt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte hierbei aus; es wurde mit Wasserdampf destilliert oder aus verd. Alkohol umkristallisiert.

***N*-Pyrryl-acetamid:** 3.2 g (0.031 Mol) *Glycinester* wurden in 5 ccm Dioxan gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 1.41 g (0.01 Mol) I innerhalb von 2 Min. versetzt. Nach 20 Min. wurde die Kühlung entfernt und der Ansatz noch 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde mit 40 ccm Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die organische Phase wurde mit wenig Wasser und verd. Salzsäure ausgeschüttelt und der Äther nach Trocknung mit Na₂SO₄ i. Vak. entfernt. Der aus *N*-Pyrryl-essigester bestehende Rückstand wurde mit konz. wäbr. *Ammoniak* 2 Stdn. geschüttelt und dann 24 Stdn. stehengelassen. Nach Abdampfen des überschüss. *Ammoniaks* blieben 750 mg farblose Kristalle von *N*-Pyrryl-acetamid, die aus einem Gemisch von Essigester/Äther/Petroläther umkristallisiert werden können.

***N*-Pyrryl-acethydrazid:** *Glycinester* wurde mit I analog der vorstehenden Vorschrift umgesetzt und der so erhaltene *N*-Pyrryl-essigester mit wäbr. *Hydrazinhydrat*-Lösung 2 Stdn. geschüttelt und dann 24 Stdn. stehengelassen. Nach Abdampfen der überschüss. *Hydrazinhydrat*-Lösung wurde *N*-Pyrryl-acethydrazid in farblosen Kristallen erhalten, die aus Essigester/Äther/Petroläther umkristallisiert wurden.

α -[*N*-Pyrryl]-propionamid: 1.7 g (0.0145 Mol) *Alaninester* wurden in 5 ccm Pyridin mit 1.41 g (0.01 Mol) I und dann mit konz. wäbr. *Ammoniak* wie beim *N*-Pyrryl-acetamid umgesetzt. Farblose Kristalle aus Essigester/Äther/Petroläther.

***N*-Acetyl-pyrrol:** 3.8 g (0.065 Mol) *Acetamid* wurden in 10 ccm Aceton unter Erwärmen gelöst und in die warme Lösung 2.82 g (0.02 Mol) I eingetropf. Die Mischung wurde 20 Min.

unter Rühren unter Rückfluß gekocht. Dann wurde von der ausgeschiedenen krist. Masse abgesaugt, das Filtrat vom Aceton durch Einengen i. Vak. befreit und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde ausgeäthert, der Äther nach Trocknung verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert.

N-Benzoyl-pyrrol: 3 g (0.025 Mol) *Benzamid* wurden in 20 ccm Dioxan unter Erwärmen gelöst und dann ca. 2 g Natriumsulfat zugesetzt. Die Mischung wurde mit 2.82 g (0.02 Mol) *I* 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 80 ccm Wasser versetzt, das ausgeschiedene Öl ausgeäthert und die Ätherschicht mit Wasser und verd. Ammoniak gewaschen. Nach Abdestillieren des Äthers wurde das Benzoylpyrrol mit Wasserdampf destilliert, aus der Vorlage ausgeäthert und der Äther i. Vak. restlos entfernt. Es blieben 1.0 g eines farblosen Öls, aus dem sich durch kurzes Kochen mit verd. NaOH und Ansäuern der filtrierten Lösung 0.66 g Benzoesäure (Schmp. 121–122°) gewinnen ließen. Das Öl bestand demnach zu mindestens 92% aus Benzoylpyrrol.

N-Phenacetyl-pyrrol: 1.4 g (0.0103 Mol) *Phenylacetamid* wurden unter Erwärmen in 10 ccm Toluol gelöst und mit 1.41 g (0.01 Mol) *I* 3 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei HCl entwich. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser und verd. Ammoniak gut durchgeschüttelt und nach Trocknung mit Natriumsulfat das Toluol i. Vak. verdampft. Es hinterblieben 0.77 g an farblosen Kristallen von *N-Phenacetyl-pyrrol*, die sich nahezu verlustlos durch Wasserdampfdestillation reinigen ließen.

Pyrrol-N-carbonsäure-butylester: Die Lösung von 2.4 g (0.0205 Mol) *O-Butyl-urethan*, in 15 ccm Toluol gelöst, wurde unter Umschütteln mit 2.82 g (0.02 Mol) *I* versetzt und 3 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei HCl entwich. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser und verd. Ammoniak durchgeschüttelt, Toluol i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Wasserdampf destilliert und das Destillat ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers wurde i. Vak. destilliert.

aus 2.5-Dipropoxy-tetrahydrofuran (III)

Methode C: Eine Mischung von 1.88 g (0.01 Mol) III und 0.013–0.015 Mol Amin wurde mit einem Körnchen *p*-Toluolsulfonsäure einige Minuten zum Sieden erhitzt, wobei der bei der Reaktion abgespaltene Alkohol z. T. abdestilliert wurde. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit verd. Essigsäure verrührt, wobei das Reaktionsprodukt meist in reiner Form kristallisierte. Zur weiteren Reinigung destillierte man mit Wasserdampf oder kristallisierte aus verd. Äthanol um. — Bei der Umsetzung von III mit *o*-Phenylendiamin, *p*-Amino-phenol bzw. *p*-Nitranilin empfiehlt es sich, an Stelle von Toluolsulfonsäure 3 ccm Essigsäure zuzusetzen und 5–10 Min. unter Rückfluß zu kochen. Weitere Verarbeitung dann wie oben.

aus 2.5-Diacyloxy-tetrahydrofuran (IV oder V)

Methode D: Eine Mischung von entweder 1.88 g (0.01 Mol) IV oder 2.21 g (0.01 Mol) V mit 0.013–0.015 Mol Amin in 5 ccm Eisessig wurde 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt und das kristallin ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt. Bei Verwendung von V wurde die Kristallmasse zur Entfernung anhaftender Benzoesäure mit verd. Ammoniak verrührt und nach dem Absaugen auf dem Filter mit Wasser, verd. Salzsäure und nochmal mit Wasser gewaschen. — Bei Umsetzung von V mit Cyclohexylamin wurde nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser in Essigester aufgenommen, die organische Phase mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser ausgeschüttelt, Essigester bei Raumtemperatur i. Vak. verdampft und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde ausgeäthert, der Äther nach Trocknung verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert.

Succindialdehyd-bis-phenylhydrazon: Phenylhydrazin und I wurden im Molverhältnis 1.1 : 1 nach Methode B umgesetzt. Das Rohprodukt wurde aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert. Gelbliche Blättchen, Schmp. 123–124° (Lit.⁶⁾: 125°).

Succindialdehyd-bis-carbobenzoxyhydrazon: Carbobenzoxyhydrazin wurde, wie vorstehend beschrieben, mit I umgesetzt und das krist. Reaktionsprodukt aus Dimethylformamid umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 219–221°.

$C_{20}H_{22}N_4O_4$ (382.4) Ber. C 62.81 H 5.79 N 14.65 Gef. C 63.07 H 5.91 N 14.76
