

Helmut Bauer

Indigoide Farbstoffe aus β -Äthoxy-pyrrol-Derivaten

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg
(Eingegangen am 10. Dezember 1966)

Aus 2-Jod-3-äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester (**1**) wird durch Ullmann-Reaktion das 2.2'-Bipyrrölyl **2** erhalten, das durch Ätherspaltung und Oxydation in den Bis-[pyrrol-(2)]-indigo-dicarbonensäure-(5.5')-dimethylester (**5**), durch Verseifung und Decarboxylierung in 3.3'-Diäthoxy-2.2'-bipyrrölyl (**6**) übergeführt wird.

Bei der Umsetzung von 3-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(5) mit Jod erhielten *Kuhn* und *Osswald*¹⁾ einen violettblauen, bronzeglänzenden, indigoähnlichen Farbstoff. Auch die Oxydation weiterer β -Hydroxy-pyrrole²⁾ mit unbesetzter α -Stellung liefert tieffarbige Produkte unbekannter Struktur. Für den Farbstoff aus 3-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(5) wurde die Formel $C_{10}H_6N_2O_6$ vorgeschlagen³⁾. Während der mit Jod erhaltene Farbstoff¹⁾ in DMF bei 635 $m\mu$ absorbiert, fanden wir nach Oxydation mit $FeCl_3$ in DMF ein Maximum bei 545 $m\mu$. Die IR-Spektren beider Farbstoffe sind sehr ähnlich. Es konnten dimere oder polymere Hydroxy-pyrrollderivate vorliegen. Da für beide Oxydationsprodukte ein indigoides Strukturelement wahrscheinlich war, versuchten wir die Synthese eines solchen Farbstoffs, ausgehend von 3.3'-Diäthoxy-2.2'-bipyrrölyl-dicarbonensäure-(5.5')-dimethylester (**2**).

Zur Darstellung des 2.2'-Bipyrrölyls **2** bot sich die Ullmann-Reaktion^{4,5)} mit dem entsprechenden α -Jod-pyrrol an. Die Jodierung von 3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester¹⁾ führte in guter Ausbeute zum 2-Jod-3-äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester (**1**). Dieser lieferte bei einer Ullmann-Reaktion in DMF bei Raumtemperatur sowohl mit Kupferbronze als auch mit aktivem Kupfer nur Spuren des Bipyrrölyls **2**, als Hauptprodukt aber einen olivfarbenen Kupferkomplex (IR in KBr: 3400, 3100, 2980–2890, 1740, 1710, 1693 Schulter, 1620, 1547/cm), aus dem durch Entfernung des Kupfers mit H_2S ein gelbes kristallines Produkt erhalten wurde, das nach Molgewicht und Analyse ein Terpyrrölyl darstellt.

Erst die Ullmann-Reaktion in siedendem Toluol mit aktivem Kupfer (1 Stde.) lieferte das gewünschte **2**, dessen UV-Spektrum durch die Äthoxygruppen eine

1) R. Kuhn und G. Osswald, Chem. Ber. **89**, 1423 (1956).

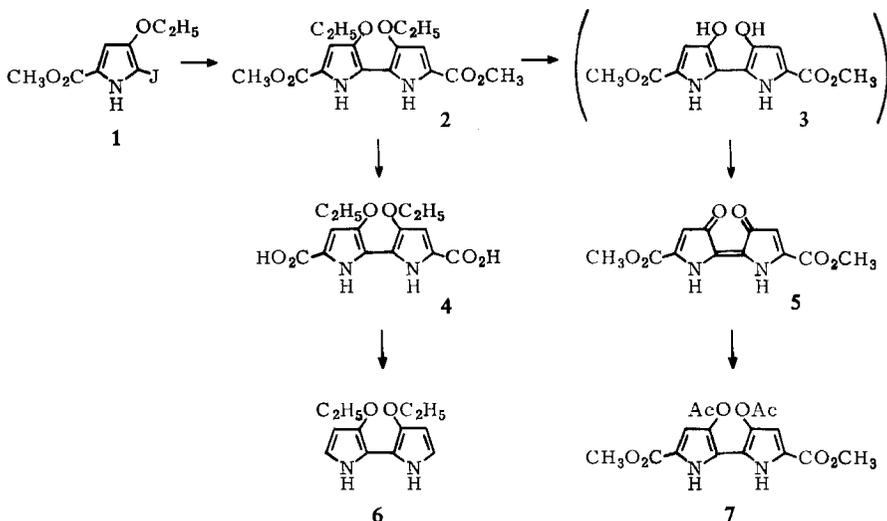
2) A. Treibs und A. Ohorodnik, Liebigs Ann. Chem. **611**, 149 (1958).

3) Für ein kürzlich als Bipyridylderivat erkanntes Bakterienpigment haben R. Kuhn, H. Bauer und H. J. Knackmuss, Chem. Ber. **98**, 2139 (1965), und R. Kuhn, M. P. Starr, D. A. Kuhn, H. Bauer und H. J. Knackmuss, Arch. Mikrobiol. **51**, 71 (1965), dieselbe Bruttoformel $C_{10}H_6N_2O_6$ sichergestellt.

4) J. L. A. Webb und R. T. Threlkeld, J. org. Chemistry **18**, 1406 (1953).

5) R. Grigg, A. W. Johnson und J. W. Wasley, J. chem. Soc. [London] **1963**, 359.

längerwellige Absorption (λ_{\max} 369 $m\mu$) zeigt als Bipyrrrolyle⁶⁾, die in 3,3'-Stellung Alkylgruppen tragen. Die im Vergleich zu anderen Bipyrrrolyl-dicarbonensäure-(5,5')-diestern⁶⁾ oder monomeren Pyrrol-carbonsäure-(2)-estern⁷⁾ (ν_{CO} 1710–1732/cm) bei besonders niedriger Frequenz (1690/cm) liegende Ester-carbonyl-Bande ist ebenfalls auf den Einfluß der Äthoxygruppen zurückzuführen. Die scharfe NH-Bande bei 3435/cm beweist, daß keine intramolekularen Wasserstoffbrücken⁶⁾ vorhanden sind. Das Vorliegen von zwei aktiven H-Atomen (Zerewitinow) und das NMR-Spektrum beweisen die 2,2'-Verknüpfung im Bipyrrrolyl. Als Nebenprodukt entstehen noch 3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester und eine aus Methanol in gelben Nadeln kristallisierende, im UV-Licht gelbgrün fluoreszierende Substanz, die nach Mol.-Gewicht, Analyse, UV-, IR- und NMR-Spektrum ein Terpyrrrolyl⁸⁾ darstellt, das jedoch von dem aus der Ullmann-Reaktion in DMF verschieden ist. Das Bipyrrrolyl 2 wurde vom Terpyrrrolyl durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol abgetrennt. Reines Terpyrrrolyl konnte durch Chromatographie an SiO_2 erhalten werden. Wurde bei der Ullmann-Reaktion in Toluol länger als 90 Minuten erhitzt, so nahm die Ausbeute an Bipyrrrolyl 2 ab, die an Terpyrrrolyl zu; ebenso, wenn in Benzol mehrere Stunden erhitzt wurde.



Mit BBr_3 können beide Äthergruppen von 2 unter Erhaltung der Esterfunktionen gespalten und in Hydroxyle übergeführt werden. Die sehr oxydationsempfindliche, in Lösung grün fluoreszierende Dihydroxyverbindung 3 wurde nicht isoliert, sondern gleich mit $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ zum bronzefarbenen Bis-[pyrrol-(2)]-indigo-dicarbonensäure-(5,5')-dimethylester (5) oxydiert. Dessen Absorption in Benzol bei 588 $m\mu$ ist der von Indigo⁹⁾ (λ_{\max} in Xylol 591 $m\mu$) sehr ähnlich. Die neben der Esterbande bei 1730

6) R. Grigg und W. Johnson, J. chem. Soc. [London] 1964, 3315.

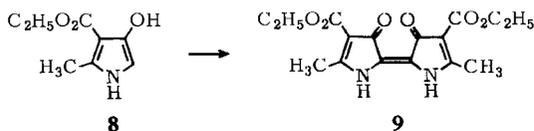
7) R. Grigg, J. chem. Soc. [London] 1965, 5149.

8) Terpyrrrolyle als Reaktionsprodukte bei Ullmann-Synthesen wurden beschrieben von R. Grigg, J. A. Knight und M. V. Sargent, J. chem. Soc. [London] 1966, 976.

9) M. Klessinger und W. Lüttke, Chem. Ber. 99, 2136 (1966).

liegende Ringcarbonyl-Bande bei 1625/cm (KBr) entspricht der des Indigos bei 1626/cm (KBr)¹⁰. Die scharfe NH-Bande bei 3395/cm (KBr) spricht aber für eine nicht assoziierte NH-Gruppe wie bei den in 7.7'-Stellung substituierten Indigoderivaten¹⁰. **5** wurde in NaHCO₃-Lösung mit Dithionit reduziert unter Ausbildung einer starken grünen Fluoreszenz. Der Farbstoff konnte jedoch aus der Küpe durch Luftoxydation nicht wiedergewonnen werden. Auch ließ sich **5** mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge nicht zur freien Dicarbonsäure verseifen (Zerstörung des Moleküls). Die reduktive Acetylierung lieferte die Leukoverbindung **7**, die im UV-Licht blau, in alkalischer Lösung aber infolge der Ausbildung der Dihydroxyverbindung **3** grün fluoresziert. Das UV-Spektrum von **7** ist dem von *O,O'*-Diacetyl-leukoindigo sehr ähnlich.

Von den indigoidartigen Bipyrrolylderivaten ist bisher nur das aus 3-Hydroxy-5-methyl-pyrrol-carbonsäure-(4)-äthylester (**8**) synthetisierte näher untersucht worden^{11,12}. Der Farbstoff **9** (λ_{max} 490.2 m μ) absorbiert im Gegensatz zu **5** bei auffallend kurzer Wellenlänge. Die hellere Farbe rührt her von der besonderen Stellung der beiden Estergruppen. Sie stehen ebenfalls wie die beiden Ring-Carbonyle in Konjugation mit den Ring-Stickstoffen. Außerdem ist eine tautomere Form möglich mit einer Chelatbindung zwischen einer enolischen Hydroxygruppe und einem Estercarbonyl.



Das Bipyrryl **2** konnte leicht mit Äthanol, Natronlauge zur Dicarbonsäure **4** verseift werden, deren Decarboxylierung im Hochvakuum das 3.3'-Diäthoxy-2.2'-bipyrryl (**6**) ergab. Lösungen von **6** werden an der Luft schnell blau, noch schneller mit Jod, FeCl₃ und K₃Fe(CN)₆. Auch die Bipyrryldicarbonsäure **4** wird in alkalischer Lösung sowohl vom Luftsauerstoff als auch von Jod zu einem violetten Farbstoff oxydiert.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Kuhn für wertvolle Diskussionen. Außerdem danke ich Herrn Dr. W. Otting für IR-spektroskopische Messungen, Fräulein G. Taigel für die Aufnahme der NMR-Spektren und Fräulein R. Stadter für fleißige Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

2-Jod-3-äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester (**1**): In eine Lösung von 19.3 g (114 mMol) *3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester*¹⁾ in 280 ccm Äthanol und 12 g (143 mMol) NaHCO₃ in 280 ccm Wasser tropft man unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung aus 30.4 g (119 mMol) Jod und 60 g KJ in 280 ccm Wasser. Unter schwacher CO₂-Entwicklung fallen farblose Blättchen aus. Nach Zugabe der Jodlösung rührt man noch 30 Min., versetzt dann mit 400 ccm Wasser und läßt 1 Stde. stehen. Der Niederschlag (26.65 g) wird abfiltriert und

10) W. Lüttke und M. Klessinger, Chem. Ber. **97**, 2342 (1964).

11) E. Benary und B. Silbermann, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 1363 (1913).

12) R. S. Atkinson und E. Bullock, Canad. J. Chem. **42**, 1524 (1964).

mit Wasser gewaschen. Aus dem Filtrat fallen nach 20stdg. Stehenlassen noch weitere 4.55 g aus. Gesamtausb. 30.2 g (90%), Schmp. 169°. Aus Methanol farblose Prismen, Schmp. 170–172°.

IR (KBr): 3300, 3000–2900, 1680, 1575/cm.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 243 m μ (log ϵ 3.80); 295 (4.13).

NMR (CDCl₃): τ 8.57 ($J = 7$ Hz, Äthoxy-CH₃); δ 6.10 (Ester-CH₃); δ 5.96 ($J = 7$ Hz, Äthoxy-CH₂); δ 3.49 ($J = 3$ Hz, H_{arom.}); δ (breit) 0.7 (N–H). Das Dublett bei τ 3.49 rührt her von einer Kopplung von H_{arom.} mit dem N–H-Proton.

C₈H₁₀JNO₃ (295.1) Ber. C 32.55 H 3.39 J 43.10 N 4.75

Gef. C 32.54 H 3.49 J 42.51 N 5.03

Mol.-Gew. 286 (osmometr. in THF)

3,3'-Diäthoxy-2,2'-bipyrrolyl-dicarbonsäure-(5,5')-dimethylester (2): Eine Suspension von 3.0 g (10.2 mMol) **1** und 5.0 g aktivem Kupfer¹³ in 60 ccm Toluol wird 1 Stde. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Von dem heißen Reaktionsgemisch wird das anorg. Material abfiltriert und mit 200 ccm heißem Benzol ausgewaschen. Das dunkelbraune, im UV-Licht blau fluoreszierende Filtrat wird bei 40° i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Petroläther (40°) übergossen und nach 20stdg. Stehenlassen abfiltriert (die Petrolätherlösung liefert nach Eindampfen 0.6 g 3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester, Schmp. 76.5°, Lit.¹⁾: 77–78°). Nach Digerieren mit Methanol wird das gelbe Produkt (0.4 g) aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 200–300 mg (12–17%) gelbliche Prismen, Schmp. 210–212°.

IR (KBr): 3435, 2980–2880, 1690, 1540/cm.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 226 m μ (log ϵ 4.28); 263 (3.80); 270 (3.78) Schulter; 369 (4.54).
Fluoreszenz (CH₃OH): λ_{\max} 420 m μ .

NMR (CDCl₃): τ 8.53 ($J = 7$ Hz, Äthoxy-CH₃); δ 6.14 (Ester-CH₃); δ 5.86 ($J = 7$ Hz, Äthoxy-CH₂); δ 3.42 ($J = 3$ Hz, H_{arom.}); δ (breit) 0.5 (N–H). Bei Zugabe von D₂O verschwindet das NH-Signal, das H_{arom.}-Dublett wird zum Singulett, weil Kopplung mit NH-Proton aufgehoben.

C₁₆H₂₀N₂O₆ (336.3) Ber. C 57.13 H 5.99 N 8.33

Gef. C 57.21 H 6.20 N 8.42 Mol.-Gew. 343 (osmometr. in THF)

Gef. 4 Alkoxygruppen (Zeisel). Gef. 0.586% aktiver Wasserstoff (Zerewitinow), ber. für 2 aktive Wasserstoffe 0.595.

Beim Einengen der Mutterlauge kristallisiert ein weiteres Produkt (*Terpyrrolyl*) in Form gelber Nadeln aus. Ausb. 50–80 mg. Aus Methanol Schmp. 191–192°. Abtrennung von **2** durch Chromatographie an SiO₂ mit Benzol.

IR (KBr): 3425, 3380, 3200 (breit), 2980–2875, 1695, 1670, 1625, 1580/cm.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 230 m μ (log ϵ 4.28); 248 (4.33); 392 (4.57).

C₂₄H₂₉N₃O₉ (503.5) Ber. C 57.20 H 5.81 N 8.35

Gef. C 57.25 H 5.70 N 8.35 Mol.-Gew. 498 (osmometr. in THF)

Bis-[pyrrol-(2)]-indigo-dicarbonsäure-(5,5')-dimethylester (5): Eine Lösung von 0.16 g (0.48 mMol) **2** in 15 ccm Methylenchlorid wird bei –60° mit 1.5 ccm (2 mMol) BBr₃ versetzt. Die hierauf stark grün fluoreszierende Lösung scheidet im Kühlschrank (Gefäßverschluss

¹³⁾ G. Brauer, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, 2. Bd., S. 1418, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1962.

mit CaCl_2 -Rohr) einen orangefarbenen Niederschlag aus. Nach 3 Stdn. schüttet man das Reaktionsgemisch unter Rühren auf eine kalte Lösung von 1.8 g NaOH in 100 ccm Wasser. In die neutrale, langsam sich blau färbende Lösung gibt man nach 5 Min. 0.3 g (0.94 mMol) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ in 5 ccm Wasser. Sofort tritt tiefe Blaufärbung unter Niederschlagsbildung ein. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids bei 10° i. Vak. wird der Farbstoff abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen 88 mg (67%) blauviolett Pulver, aus Benzol violette Nadeln, Zers. ab 220° .

IR (KBr): 3395, 3130, 1730, 1625, 1555/cm.

UV (Benzol): λ_{max} 588 m μ (log ϵ 4.13).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$ (278.2) Ber. C 51.80 H 3.62 N 10.07 2OCH_3 22.25
Gef. C 51.60 H 3.78 N 10.10 OCH_3 22.10

3.3'-Diacetoxy-2.2'-bipyrrolyl-dicarbon säure-(5.5')-dimethylester (7): Eine Mischung von 85 mg **5** und 1 g *Zn-Staub* in 8 ccm *Acetanhydrid* wird 1 Stde. unter Rühren auf 110° erhitzt. Die farblose Lösung filtriert man vom Zink ab, engt i. Vak. ein, entfernt die restlichen Spuren *Acetanhydrid* durch zweimaliges Behandeln mit Äthanol und Abdest. des Lösungsmittels i. Vak. und kristallisiert den festen Rückstand aus wenig Methanol um. Ausb. 50 mg (45%) farblose Nadeln, Schmp. $216-217^\circ$.

IR (KBr): 3435, 3150, 3000—2850, 1755, 1710, 1690, 1555/cm.

UV (CH_3OH): λ_{max} 288 m μ (log ϵ 4.15); 319 (4.33).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$ (364.3) Ber. C 52.70 H 4.43 N 7.70 $2\text{CH}_3\text{CO}$ 23.65
Gef. C 52.27 H 4.23 N 7.89 CH_3CO 23.91
Mol.-Gew. 373 (osmometr. in THF)

3.3'-Diäthoxy-2.2'-bipyrrolyl-dicarbon säure-(5.5') (**4**): Man löst 1.0 g **2** in 300 ccm heißem Äthanol unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre. Nach Zugabe von 60 ccm 2-proz. *Natronlauge* erhitzt man noch 5 Stdn. unter Rückfluß. Die Lösung fluoresziert violett. Der größte Teil des Äthanol wird abdestilliert, der Rest schnell filtriert und mit 20 ccm Wasser verdünnt. Durch Ansäuern mit 2*n* HCl fällt die Dicarbon säure **4** als grünlicher, gelatinöser Niederschlag aus, der abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert wird. Ausb. 0.68 g (74%), Zers. ab 220° .

IR (KBr): 3435, 2985—2890, 2580, 1650, 1545/cm.

UV (10-proz. NaHCO_3 -Lösung): λ_{max} 226 m μ (log ϵ 4.13); 256 (3.71); 263 (3.70) Schulter; 349 (4.40).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (308.0) Ber. C 54.54 H 5.23 N 9.09 $2\text{OC}_2\text{H}_5$ 29.20
Gef. C 54.49 H 5.49 N 9.39 OC_2H_5 28.99

3.3'-Diäthoxy-2.2'-bipyrrolyl (6): 175 mg **4**, vermischt mit 300 mg *Kupferbronze*, werden i. Hochvak. 45 Min. auf 230° erhitzt. Am Kühlfinger schlagen sich 99 mg (79%) farblose Prismen nieder. Schmp. $140-145^\circ$ (Zers.).

IR (KBr): 3425, 3120, 3110, 2980—2870, 1620, 1535/cm.

UV (CH_3OH): λ_{max} 286 m μ (log ϵ 4.19); 339 (3.54).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (220.0) Ber. C 65.50 H 7.28 N 12.73 $2\text{OC}_2\text{H}_5$ 40.90
Gef. C 65.32 H 7.34 N 12.51 OC_2H_5 40.45

Ullmann-Reaktion von 2-Jod-3-äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester (1) in DMF: Eine Suspension von 1.52 g (5.2 mMol) **1** und 1.0 g (18 mMol) aktivem *Kupfer* in 30 ccm DMF wird im verschlossenen Kolben 16 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Dann wird DMF i. Hochvak.

abdestilliert und der halb feste Rückstand in warmem Methanol/Chloroform (200 : 50) aufgenommen. Man filtriert vom Ungelösten ab und leitet in das braune Filtrat unter Rühren und schwachem Erwärmen 3 Stdn. H_2S ein. Unter Auftreten einer grünen Fluoreszenz fällt *Kupfersulfid* aus, das abfiltriert wird. Man dampft das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den braunen Rückstand aus Methanol um. Ausb. 84 mg grügelbe Kristalle. Schmp. 223—225°.

IR (KBr): 3425, 3305, 3110, 2985—2870, 1705, 1665, 1620, 1590/cm.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 228 m μ (log ϵ 4.31); 287 (3.84) Schulter; 413 (4.67).

C₂₃H₂₇N₃O₈ (473.5) Ber. C 58.34 H 5.75 N 8.88

Gef. C 58.54 H 5.81 N 8.96 Mol.-Gew. 478 (osmometr. in THF)

Gef. 5 Alkoxygruppen (Zeisel).

[526/66]