

Hans Plieninger, Peter Hess und Jürgen Ruppert

## Eine neue Synthese wichtiger Pyrrolderivate

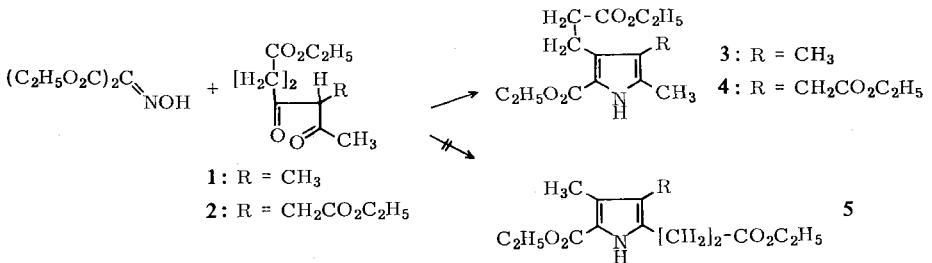
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 27. Juli 1967)

Es wird eine einfache Darstellung für 2,3-Dimethyl-pyrrol-propionsäure-(4)-carbonsäure-(5)-diäthylester (**3**) und für 2-Methyl-pyrrol-essigsäure-(3)-propionsäure-(4)-carbonsäure-(5)-triäthylester (**4**) beschrieben. Da man aus **4** Porphobilinogen gewinnen kann, ist damit auch die Synthese dieses Naturstoffs wesentlich vereinfacht worden.

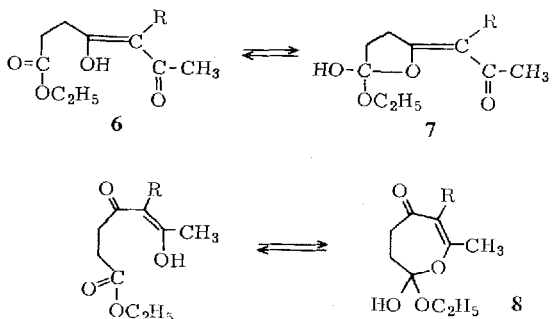
Die beiden Pyrrolcarbonsäureester **3** und **4** sind für Synthesen auf dem Porphyrin- und Gallenfarbstoffgebiet wichtige Zwischenprodukte. Beide Verbindungen sind bekannt, jedoch relativ umständlich herzustellen<sup>1–4)</sup>.

Die Synthese gelingt durch Umsetzung von  $\beta$ -Diketonen der Struktur **1** oder **2** mit Oximinomalonestern in einer nach *Kleinspehn*<sup>5)</sup> modifizierten Knorr'schen Pyrrol-Synthese. Dabei entstehen Pyrrole vom Typ **3** oder **4** und keine vom Typ **5**. Das bedeutet, daß die Aminogruppe des aus dem Oximinomalonestern entstandenen Aminomalonesters mit der Carbonylfunktion der Acetylgruppe von **1** bzw. **2** reagiert hat.



Daß diese Carbonylgruppe aktiver ist als die mittelständige, kann sterische Ursachen haben. Wahrscheinlicher erscheint uns, daß das aus **1** bzw. **2** entstandene Enol **6** sich durch Anlagerung von OH an die Carbonylgruppe des Esters unter Ausbildung eines Fünfrings zu **7** stabilisieren kann. Aus der anderen möglichen Enolform könnte sich nur der Siebenring **8** bilden.

- 1) A. Hayes, G. W. Kenner und N. R. Williams, J. chem. Soc. [London] **1958**, 3779.
- 2) A. Treibs und W. Ott, Liebigs Ann. Chem. **615**, 137 (1958).
- 3) S. F. MacDonald und R. J. Stedman, Canad. J. Chem. **33**, 458 (1955).
- 4) G. P. Arsenaull und S. F. MacDonald, Canad. J. Chem. **39**, 2043 (1961).
- 5) G. G. Kleinspehn, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1546 (1955).

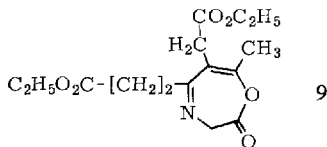


Bisher haben wir die Synthese für die Reste  $R = \text{CH}_3$  und  $R = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  ausgearbeitet und dabei die Pyrrole 3 und 4 in 54 bzw. 41% Ausbeute gewonnen. 3 fällt hierbei sofort kristallin an und ist im Schmp. und IR-Spektrum mit authent. Material identisch. 4 muß durch Chromatographie von Verunreinigungen und einem zweiten Reaktionsprodukt der Zusammensetzung  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  abgetrennt werden, das offenbar  $\text{C}_2\text{H}_4$  weniger enthält als 4. Eine Carboxylgruppe liegt nicht als Ester vor, wie auch die Analyse zeigt ( $2 \text{OC}_2\text{H}_5$ ).

Die Verbindung gibt keine Ehrlich-Reaktion, auch nicht nach Kochen mit verd. Salzsäure (wie 4). Sie löst sich in der Kälte in verd. Natronlauge.

Das IR-Spektrum mit Banden bei 1740, 1660 und 1595/cm schließt eine freie Carboxylgruppe aus. Die Säure kann daher nur als ein Lacton vorliegen, das größer als ein Fünfringlacton ist. Auch die Bande für NH fehlt. Das UV-Spektrum zeigt Absorptionen bei 297 ( $\log \epsilon = 4.08$ ) und 230  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3.41$ ).

Das NMR-Spektrum ist kompliziert: Eindeutig erkennt man, entsprechend der Analyse, zwei ähnliche  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ -Gruppen mit 2 Quartetts bei 5.75 und 5.90  $\tau$  (je 2H) und zwei Triplets bei 8.7 und 8.75  $\tau$  (je 3H). Von den aus der Synthese ableitbaren Strukturen halten wir 9, ein 2.3-Dihydro-1.4-oxazepinon-(2), für die wahrscheinlichste.



Sie erklärt das sonst kaum zu interpretierende Auftreten eines Triplets (3H) bei 7.65  $\tau$  mit  $J = 2.5 \text{ Hz}$  und einem offenbar dazugehörigen Quartett bei 6.63  $\tau$  ( $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 2H) als Homoallylkopplung der Methylgruppe mit der Methylen-Gruppe des Essigesterrestes. Die  $\text{CH}_2$ -Gruppe zwischen CO und N wäre verantwortlich für ein Singulett 5.75  $\tau$  (2H) und die beiden noch fehlenden  $\text{CH}_2$ -Gruppen an der Propionester-Seitenkette für die Bandengruppe (4H) zwischen 7.25 und 7.55  $\tau$ \*).

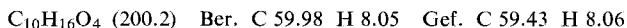
\*) *Anm. b. d. Korr. (10. 11. 67)*: Das Oxazepinon 9 hat Fr. He Duck Mah inzwischen mit konz. Salzsäure zu 2 und Glycin hydrolysieren können. Auch gelang die Synthese des Siebenrings 9 aus 2 und Glycin, worüber in einer späteren Arbeit ausführlicher berichtet werden soll.

Die  $\beta$ -Ketoester **1** und **2** haben wir durch Kondensation von Bernsteinsäurehalbester-chlorid mit Magnesiumenolaten substituierter Acetylacetonderivate dargestellt, wobei wir im zweiten Fall das Magnesiumsalz in reiner Form gewonnen und dadurch die Ausbeute fast verdoppelt haben.

Die vereinfachte Darstellung von **4** (17% Ausb., bezogen auf Acetylaceton in 4 Stufen) macht Porphobilinogen wesentlich besser zugänglich als bisher<sup>4)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

4.6-Dioxo-5-methyl-heptansäure-äthylester (**1**)<sup>6)</sup>: 25 g (1.04 g-Atom) *Magnesiumspäne* werden mit 200 ccm absol. Äthanol und 5 ccm CCl<sub>4</sub> 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird überschüss. Äthanol bei 20° i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 600 ccm absol. Äther aufgenommen. Zu dieser Suspension von *Magnesiumäthylat* werden unter starkem Rühren bei 15° langsam 114 g (1 Mol) 3-Methyl-pentandion-(2.4) in 300 ccm absol. Äther getropft. Man rührt 3 Stdn. bei 20° und kocht anschließend 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf etwa -20° tropft man unter Rühren 200 g *Bernsteinsäure-äthylesterchlorid*<sup>7)</sup> (1.2 Mol) in 200 ccm absol. Äther langsam zu. Während der Acylierung verwandelt sich die zähflüssige Suspension in eine klare, hellgelbe Lösung. Man läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen. Die Lösung wird unter intensiver Eis/Kochsalz-Kühlung mit etwa 200 ccm 25proz. Schwefelsäure langsam bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt. Die hellgelbe äther. Lösung gießt man vom Brei der Magnesium-Salze ab, wäscht diesen zweimal mit Äther gut durch, filtriert und schüttelt die vereinigten Filtrate mit etwa 10proz. *Ammoniak*-Lösung zur vollständigen Abspaltung der Acetylgruppe. Anschließend wird mit Wasser gut gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der ölige, rötlichbraune Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>0.05</sub> 94-96°; Sdp.<sub>0.4</sub> 103-106° (Badtemp. 125°),  $n_D^{25}$  1.4510. Ausb. 87.2 g (44%).



2.3-Dimethyl-4-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-5-äthoxycarbonyl-pyrrol (**3**): Zu einer Lösung von 100 g (0.5 Mol) **1** in 500 ccm *Eisessig* gibt man bei 80° (Innenthermometer) unter kräftigem Rühren 130 g (1.6 Mol) wasserfreies *Natriumacetat* und 110 g (1.7 g-Atom) *Zinkstaub*. Bei 95° wird langsam eine Lösung von 95 g (0.5 Mol) *Oximinomalonester* in 150 ccm *Eisessig* und 50 ccm Wasser eingetropft, anschließend 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht und die Reaktionsmischung dann unter Rühren auf etwa 1.5 kg *Eisschnee* gegossen, wobei das rohe *Pyrrol 3* kristallin anfällt. Dieses wird zusammen mit noch vorhandenem *Zinkstaub* abgesaugt, mit Wasser gewaschen, auf dem Filter fest abgepreßt, der Niederschlag in kochendem Äthanol aufgenommen und der *Zinkstaub* abfiltriert. Man engt das Filtrat auf das halbe Volumen ein, gießt auf etwa 1 kg Eis, kühlt, saugt ab und trocknet im *Exsiccator*. Schmp. 83-85°, Ausb. 72.3 g (54%), Schmp. 90-90.5° (aus Äthanol); Vergleichsmaterial \*): Schmp. 91°.

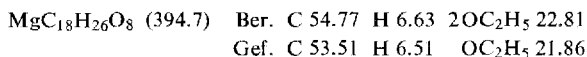
$\beta$ , $\beta$ -Diäcetyl-propionsäure-äthylester: Man rührt und kocht ein Gemisch von 150 g (1.5 Mol) *Pentandion-(2.4)*, 167 g (1 Mol) *Bromessigsäure-äthylester*, etwa 50 g (0.4 Mol) *Kaliumjodid* und 140 g (1 Mol) wasserfreies *Kaliumcarbonat* in 1 l *Aceton* 20 Stdn. unter Rückfluß. Dann saugt man ab. Das Filtrat wird auf dem Wasserbad eingengt, nochmals vom ausgefallenen Salz abfiltriert und destilliert. Die bei 12 Torr zwischen 130 und 150° übergehende Fraktion wird erneut destilliert. Sdp.<sub>12</sub> 135°;  $n_D^{25}$  1.4475. Ausb. 173 g (93%).

\*) Wir danken Herrn Prof. A. W. Johnson, Nottingham, für eine Probe des authent. Materials.

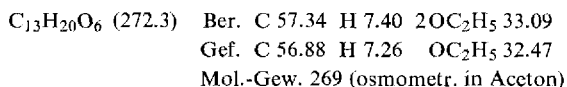
6) Vgl. H. Plieninger und J. Kurze, *Liebigs Ann. Chem.* **680**, 60 (1964).

7) B. Riegel und W. M. Lilienfeld, *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 1273 (1945).

*Magnesiumsalz des  $\beta,\beta$ -Diacetyl-propionsäure-äthylesters:* Man rührt 372 g (2 Mol) des Esters, 24 g (1 g-Atom) *Magnesiumspäne*, 150 ccm absol. *Äthanol* und 25 ccm Tetrachlorkohlenstoff in 1 l trockenem Äther unter Rückfluß, bis sich das Magnesium aufgelöst hat. Dann filtriert man und destilliert den Äther i. Vak. ab. Das zurückbleibende gelbbraune, dicke Öl wird in eine flache Schale gegossen und im Exsiccator stengelassen, wobei es im Lauf eines Tages zu einem dicken Brei kristallisiert, der mit wenig Äther verrührt und abgesaugt wird. Man erhält 218 g farbloses Kristallpulver. Das Filtrat engt man nochmals ein und bekommt so eine zweite und eine dritte Kristallfraktion von 107 g und 14.5 g. Gesamtausb. 339.5 g (86%). Eine Probe wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert und 48 Stdn. i. Hochvak. bei 70° getrocknet. Schmp. 100–103°. Das Salz ist schwach hygroskopisch.

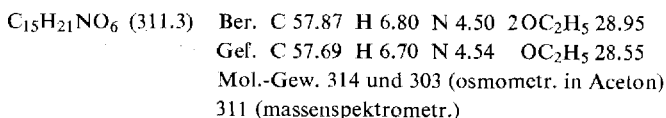


*4-Oxo-3-acetyl-pimelinsäure-diäthylester (2):* Man rührt eine Aufschlämmung von 370 g (1.1 Mol)  $\beta,\beta$ -Diacetyl-propionsäure-äthylester-magnesiumsalz mit 370 g (2.3 Mol) *Bernsteinsäure-äthylester-chlorid*<sup>7)</sup> und 1.1 l absol. Äther 3 Tage bei Raumtemp. Dann rührt man unter Eiskühlung 1 l 10proz. *Ammoniak* dazu. Die Ätherschicht wird abgetrennt, mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. zuletzt bei 120° Badtemp. eingengt. Man bekommt so ein gelbbraunes Öl, das in dem Molekulardestillations-Apparat 5593 mvz. des Jenaer Glaswerks Schott & Gen., Mainz, destilliert wird. Nach dem ersten Durchgang bei Sdp.<sub>10</sub><sup>-1.7</sup> 80° erhält man als Destillat 79 g Diacetylpropionester zurück. Aus dem Rückstand destillieren im zweiten Durchgang bei Sdp.<sub>10</sub><sup>-2.8</sup> 104° 174 g **2** (34%, bez. auf das Magnesiumsalz oder 36%, bez. auf den insgesamt verbrauchten Diacetylpropionsäureester). Bei der Destillation in einer normalen Apparatur erhält man wegen Zersetzung eine geringere Ausb. Schwach gelbes Öl, Sdp.<sub>0.1</sub> 148°,  $n_D^{20}$  1.4562,  $n_D^{25}$  1.4548.



*2-Methyl-3-äthoxycarbonylmethyl-4-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-5-äthoxycarbonyl-pyrrol (4):* In eine Lösung von 27.2 g (0.1 Mol) **2** in 52 ccm *Eisessig* rührt man bei 80° zuerst 26 g (0.4 Mol) wasserfreies *Natriumacetat* und dann 22 g (0.3 g-Atom) *Zinkstaub* ein. Jetzt tropft man bei 95° langsam eine Lösung von 22.7 g (0.12 Mol) *Oximinomalonsäure-diäthylester* in 29 ccm *Eisessig* und 12 ccm *Wasser* zu, rührt noch 1 Stde. bei 120° weiter, gießt dann noch heiß auf 350 g zerstoßenes Eis und neutralisiert mit 120 ccm konz. *Ammoniak*. Man äthert aus, trocknet den Auszug mit Calciumchlorid und dampft den Äther bei 40° i. Vak. ab. Die zurückbleibenden 29 g werden in Anteilen zu 9–10 g an neutralem Aluminiumoxid chromatographiert (Säule: 4 × 50 cm, Äther/Petroläther 1 : 1). Ausb. 14 g (41%), Schmp. 62° (aus Petroläther) (Lit.<sup>3)</sup>: 63–64°). Eine Probe **4** wurde mit *Sulfurylchlorid* in den *Aldehyd* verwandelt<sup>8)</sup>. Schmp. 80° (Lit.<sup>8)</sup>: 80–81°).

Als Nachlauf erhält man 2 g *7-Methyl-6-äthoxycarbonylmethyl-5-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-2,3-dihydro-1,4-oxazepinon-(2)* (**9**) als gelbes Öl, das allmählich kristallisiert. Schmp. 94–95° (aus Petroläther).



<sup>8)</sup> D. M. MacDonald und S. F. MacDonald, *Canad. J. Chem.* **33**, 573 (1955).