

Helmut Bauer

Farbige Oxydationsprodukte aus β -Hydroxy-pyrrol-Derivaten

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg
(Eingegangen am 20. November 1967)

3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (**2**) und 3,3'-Diäthoxy-2,2'-bipyrrolyl-dicarbonensäure-(5,5') (**4**) liefern durch Oxydation den gleichen Farbstoff 4,4'-Diäthoxy-3,3'-bis-[3-äthoxy-5-carboxypyrrolyl-(2)]-2,2'-diazafulvalen (**3**), dessen Struktur mit Hilfe des Methylesters bestimmt wird. Beziehungen zu Oxydationsprodukten aus 3-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (**8**) werden erörtert.

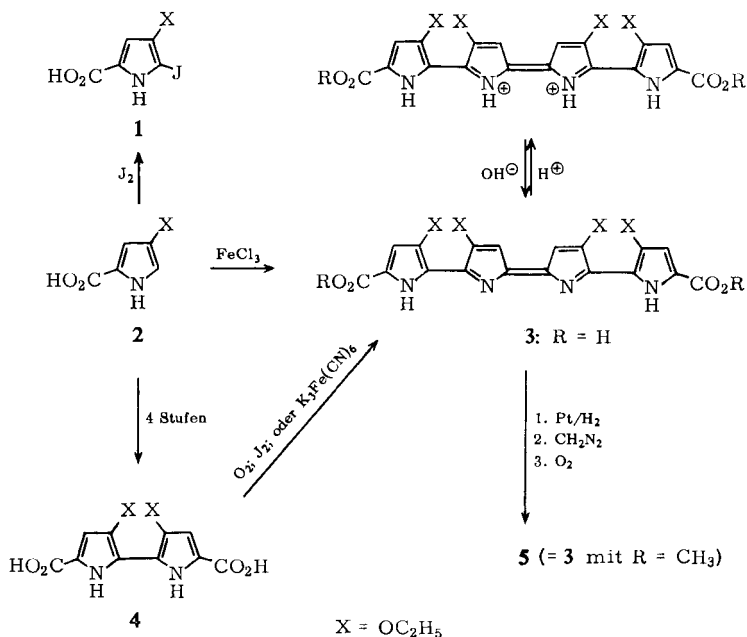
Im Verlauf der Untersuchungen über die Struktur des von *Kuhn* und *Osswald*¹⁾ aus 3-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (**8**) durch Oxydation in saurer Lösung erhaltenen blau-violetten Farbstoffs war es von Interesse, Oxydationen auch an 3-Alkoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) durchzuführen.

3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (**2**)¹⁾ liefert mit FeCl_3 den violetten, beim Pressen bronzefarben glänzenden Farbstoff **3**. Er ist stabil gegen heiße verd. Natronlauge und heißes HBr /Eisessig-Gemisch. Aus einer wäßrigen alkalischen Lösung kann er durch verd. Mineralsäure wieder ausgefällt werden. Die alkalische Lösung des Farbstoffs wird mit Dithionit entfärbt, durch Luft der Farbstoff wieder regeneriert. Die Absorptionen von **3** in alkalisch-methanolischer Lösung (λ_{max} 597 $\text{m}\mu$; 570 Schulter) werden durch Zugabe von verd. Mineralsäure gemäß der Ausbildung einer Cyaninstruktur bathochrom verschoben (λ_{max} 683 $\text{m}\mu$; 640 Schulter). In einem Phosphatpuffer pH7 ist λ_{max} 592 $\text{m}\mu$, in Pyridin 555 $\text{m}\mu$. Die Carboxylgruppen von **3** können mit alkoholischer Salzsäure verestert werden, besser jedoch über die Leukoform von **3** mit Diazomethan und Reoxydation mit Luft. Die direkte Methylierung des Farbstoffs mit Diazomethan in DMF oder Äthanol liefert ein sehr unreines Produkt. Die Leukoform der Farbstoffsäure **3**, die nur in Lösung erhalten wurde, zeigt im UV-Licht intensive, grüne Fluoreszenz. Im Gegensatz hierzu fluoresziert eine Lösung von 3,3'-Diäthoxy-2,2'-bipyrrolyl-dicarbonensäure-(5,5') (**4**)²⁾ blau. Der Farbstoffester **5** in methanolischer Lösung (λ_{max} 535 $\text{m}\mu$) zeigt auf Zugabe von Säure eine ähnliche Verschiebung der Absorption (λ_{max} 684 $\text{m}\mu$; 644 Schulter) wie **3**. Ähnlich der Säure **3** absorbiert der Ester **5** in Pyridin bei 537 $\text{m}\mu$, in Benzol bei 530 $\text{m}\mu$. **5** ist in fast allen org. Lösungsmitteln löslich und kann an SiO_2 in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ chromatographiert werden. Das Molekulargewicht, die IR-, UV- und NMR-Spektren beweisen für den Farbstoffester die Struktur eines 4,4'-Diäthoxy-3,3'-bis-[3-äthoxy-5-methoxycarbonylpyrrolyl-(2)]-2,2'-diazafulvalens (**5**).

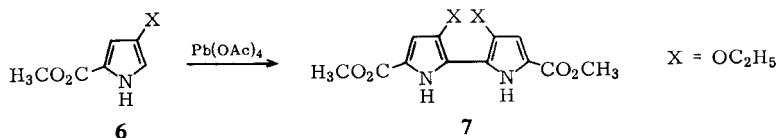
¹⁾ R. Kuhn und G. Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 (1956).

²⁾ H. Bauer, Chem. Ber. 100, 1704 (1967).

3 kann auch aus 3,3'-Diäthoxy-2,2'-bipyrrolyl-dicarbonsäure-(5,5') (4) durch Oxydation mit Luft, $K_3Fe(CN)_6$ oder Jod erhalten werden. Hierbei gewinnt man den Farbstoff wesentlich reiner als bei der Oxydation von 2.



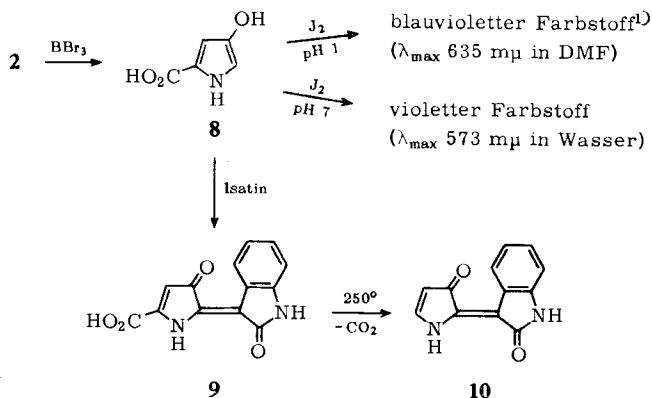
Die Bildung des Farbstoffs 3 aus 4 könnte erfolgen entweder durch Addition von 4 an die Dehydroform von 4 mit anschließender Decarboxylierung und Oxydation oder Dimerisation der Dehydroform von 4 unter Decarboxylierung. Allerdings konnte bei der Oxydation des Dimethylesters von 4 mit Bleidioxid oder Bleitetraacetat kein Diazafulvalen isoliert werden. Auch 3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5)-methylester (6)¹⁾ lieferte mit Bleitetraacetat nur die dimere Verbindung 7²⁾.



Bei der Umsetzung von 2 mit Jod in schwach alkalischem Medium erhält man 2-Jod-3-äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (1), die erst durch Behandlung mit HBr /Eisessig in einen blauen Farbstoff übergeht, der jedoch mit 3 nicht identisch ist. Mit Jod in äthanolischer Schwefelsäure bildet sich aus 2 kein Farbstoff.

Kuhn und Osswald haben den blauviolettten Farbstoff aus 3-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (8) durch Oxydation mit Jod in äthanolischer Schwefelsäure erhalten. Er enthält höchstwahrscheinlich mehr als zwei Pyrrolkerne, denn wird 8 in neutraler Lösung mit Jod oxydiert, so erhält man einen gegen Alkali instabilen violettten Farbstoff, der nach Elektronenspektrum die Bis-[pyrrol-(2)]-indigo-dicarbonsäure-(5,5')

darstellt (λ_{\max} 573 m μ in Wasser, vgl. mit Bis-[pyrrol-(2)]-indigo-dicarbonsäure-(5,5')-dimethylester²⁾, λ_{\max} 579 m μ in Methanol). Die violette wäßrige Lösung dieses Produktes wird durch Dithionit entfärbt unter Auftreten einer blauen Fluoreszenz im UV-Licht. (4 fluoresziert in Lösung ebenfalls blau.) Die Oxydation von 8 mit 1/2 molarer Menge Jod führt nur bis zur blau fluoreszierenden Leukoverbindung, deren UV-Spektrum dem von 4 sehr ähnlich ist. Anschließend kann zum Farbstoff weiter oxydiert werden.



3-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (8) wurde nur in Lösung erhalten. Ein kristallines Derivat lieferte die Kondensation mit Isatin zu [5-Carboxy-pyrrol-(2)]-[indol-(3)]-indigo (9), der sich thermisch zu 10 decarboxylieren läßt.

Herrn Dr. W. Otting danke ich für die Aufnahme der IR-Spektren, Fräulein G. Taigel für die Messung des NMR-Spektrums und Fräulein R. Stadter für fleißige Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

4,4'-Diäthoxy-3,3'-bis-[3-äthoxy-5-carboxy-pyrrolyl-(2)]-2,2'-diazafulvalen (3)

1. Durch Oxydation von 3-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (2) mit FeCl_3 : In eine Lösung von 0,5 g (3,2 mMol) 2 in 15 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser tropft man unter Rühren eine Lösung von 2,0 g (7,4 mMol) $\text{FeCl}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 30 ccm Wasser. Es tritt erst Rotfärbung auf, dann Blaufärbung mit Niederschlagsbildung. Man rührt noch 2 Stdn., zentrifugiert den violetten, flockigen Niederschlag ab und wäscht mehrmals mit Wasser. Das Rohprodukt wird in 0,1 *n* NaOH gelöst, vom Eisenhydroxid abfiltriert, der Farbstoff aus der violetten Lösung mit 2 *n* HCl ausgefällt, zweimal mit Wasser und zweimal mit THF gewaschen. Ausb. 0,2 g (47%) violettes, mikrokristallines Produkt, das zur weiteren Reinigung aus einer warmen DMSO-Lösung mit Wasser ausgefällt wird.

IR- und UV-Spektrum wie bei 3. beschrieben. Der hieraus nach der weiter unten beschriebenen Methode hergestellte Dimethylester ist nach IR-, UV-Spektrum und Misch-Schmp. identisch mit 5 aus 4.

2. Durch Oxydation von 3,3'-Diäthoxy-2,2'-bipyrrolyl-dicarbonsäure-(5,5') (4) mit Luft: Eine Lösung von 50 mg 4 in 100 ccm gesätt. wäßriger NaHCO_3 wird 3 Tage lang im offenen Becherglas gerührt. Es bildet sich das Na-Salz von 3 als violetter Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wird mit verd. Essigsäure angesäuert, der violette Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 25 mg (59%) violettes Pulver. IR- und UV-Spektrum wie bei 3. beschrieben.

3. *Durch Oxydation von 4 mit $K_3Fe(CN)_6$* : In eine Lösung von 560 mg (1.8 mMol) **4** in 75 ccm 0.1 *n* NaOH wird eine Lösung von 1.2 g (3.7 mMol) $K_3Fe(CN)_6$ in 10 ccm Wasser unter Rühren eingetropfelt. Die violette Reaktionslösung wird nach 30 Min. mit 2 *n* HCl angesäuert, der violette, flockige Niederschlag erst mit Wasser, dann mit THF gewaschen. Das Rohprodukt (530 mg), noch $K_3Fe(CN)_6$ -haltig, wird aus DMF umkristallisiert und bei 100° i. Vak. getrocknet. Ausb. 213 mg (45%) violettes, mikrokrist. Pulver, kein Schmp. bis 330°.

IR (KBr): 3410, 3120, 2980, 2930, 2880, 1695, 1615, 1560, 1535/cm.

UV (Pyridin): λ_{max} 555 m μ ; in gesätt. wäßriger $NaHCO_3$: λ_{max} 568 m μ .

$C_{26}H_{28}N_4O_8$ (524.5) Ber. C 59.53 H 5.38 N 10.68 OC_2H_5 34.35

Gef. C 59.66 H 5.70 N 10.79 OC_2H_5 33.46

4. *Durch Oxydation von 4 mit Jod*: Zu einer Lösung von 200 mg (0.7 mMol) **4** in 100 ccm 5proz. $NaHCO_3$ tropft man unter Rühren eine Lösung von 170 mg (0.8 mMol) *Jod* und 0.5 g *KJ* in 10 ccm Wasser. Die violette Lösung wird nach 20 Min. mit verd. Essigsäure angesäuert, der violette Niederschlag abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 157 mg (92%) violettes Pulver.

IR- und UV-Spektrum wie bei 3. beschrieben.

4.4'-*Diäthoxy-3.3'-bis-[3-äthoxy-5-methoxycarbonyl-pyrrolyl-(2)]-2.2'-diazafulvalen (5)*: 200 mg **3** in 50 ccm DMF werden mit Pd/ H_2 in der Schüttelbirne bei Raumtemperatur hydriert. Schon nach 3 Min. ist die violette Farbe verschwunden und intensive, grüne Fluoreszenz aufgetreten. Nach 30 Min. gibt man hierzu eine ätherisch-äthanolische Lösung von *Diazomethan* im Überschuß, filtriert sofort vom Katalysator ab, wobei sich das Filtrat allmählich wieder violett färbt, und engt i. Vak. zur Trockne ein. Der violette Rückstand wird in Benzol aufgenommen und im offenen Becherglas gerührt, bis die Fluoreszenz im UV verschwindet. Das Benzol wird abdestilliert. Rückstand 100 mg. Aus Methanol 67 mg (34%) violette Prismen, Schmp. 250° (Zers.).

IR (KBr): 3420, 3120, 2980, 2940, 2890, 1710, 1585, 1550/cm.

UV (Pyridin): λ_{max} 537 m μ ($\log \epsilon$ 4.70), in CH_3OH : λ_{max} 282 m μ ; 436; 535.

NMR ($CDCl_3$): τ 8.38 (Äthoxy- CH_3); δ 6.11 (Ester- CH_3); δ 5.75 (Äthoxy- CH_2); δ 3.45 (Vinyl-CH der äußeren Ringe); δ 3.11 (Vinyl-CH der inneren Ringe). Signale für NH-Protonen sind nicht zu sehen, infolge Wechselwirkung mit tertiärem N.

$C_{28}H_{32}N_4O_8$ (552.6) Ber. C 60.86 H 5.84 N 10.14

Gef. C 60.78 H 5.99 N 10.08

Mol.-Gew. 542 (osmometr. in Pyridin)

2-*Jod-3-äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(5) (1)*: In eine Lösung von 1.0 g (6.5 mMol) **2** und 1.1 g (13.1 mMol) $NaHCO_3$ in 20 ccm Wasser tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1.65 g (6.5 mMol) *Jod* und 2.0 g *KJ* in 20 ccm Wasser. Nach Ansäuern mit 2 *n* Essigsäure fällt ein weißlicher Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Ausb. an Rohprodukt 1.2 g (66%), Schmp. 110–115°, umgefällt aus warmem Chloroform durch Zugabe von Cyclohexan 0.7 g (38%) farblose Prismen, Schmp. 113–115° (Zers.).

IR (KBr): 3320, 3230, 2980, 1650, 1563/cm.

UV (CH_3OH): λ_{max} 243 m μ ($\log \epsilon$ 3.81); 291 (4.09).

$C_7H_8JNO_3$ (281.1) Ber. C 29.90 H 2.85 J 45.20 N 4.98 OC_2H_5 16.01

Gef. C 30.21 H 2.88 J 45.23 N 4.93 OC_2H_5 15.88

[5-*Carboxy-pyrrol-(2)]-[indol-(3)]-indigo (9)*: Eine Suspension von 100 mg (0.7 mMol) **2** in 30 ccm CH_2Cl_2 wird bei Eis/Kochsalz-Kühlung mit 1 ccm (10.6 mMol) BBr_3 versetzt. Die schwach gelbe Lösung scheidet im Kühlschränk (Gefäßverschluß mit $CaCl_2$ -Rohr) einen

farblosen, flockigen Niederschlag aus. Nach 5 Stdn. schüttet man das Reaktionsgemisch unter Rühren in eine kalte Lösung von 1.2 g NaOH in 50 ccm Wasser, schüttelt die beiden Phasen im Scheidetrichter, trennt das Methylenchlorid ab und gibt zur wäßrigen Phase eine Lösung von 100 mg (0.7 mMol) *Isatin* in 30 ccm Äthanol. Durch Zugabe von 2*n* NaOH fällt bei pH 9 das Na-Salz von **9** in Form violetter, grünlänzender Nadeln (153 mg, 85%), die durch Umkristallisieren aus Eisessig und Waschen mit Wasser die freie Säure liefern. Ausb. 107 mg (65%), kein Schmp. bis 330°.

IR (KBr): 3360, 3170 br., 2550 br., 1720, 1645, 1617, 1560/cm.

UV (DMSO): λ_{\max} 275 m μ (log ϵ 4.15); 367 (3.81); 390 Schulter (3.68); 523 (3.91).

C₁₃H₈N₂O₄ (256.2) Ber. C 60.94 H 3.15 N 10.93 Gef. C 60.87 H 3.26 N 10.67

[*Pyrrol-(2)*]-[*indol-(3)*]-*indigo* (**10**): 80 mg **9**, vermischt mit 100 mg Kupferbronze, werden i. Hochvak. 30 Min. auf 250° erhitzt. Am Kühlfinger schlagen sich 5 mg (7%) rote Prismen nieder, kein Schmp. bis 330°, ab 100° Braunfärbung.

IR (KBr): 3340, 3240, 1740, 1690, 1655, 1628, 1590, 1536/cm.

UV (CH₃OH): λ_{\max} 267 m μ (log ϵ 4.13); 355 (3.76); 497 (3.79), in DMF: λ_{\max} 496 m μ .

C₁₂H₈N₂O₂ (212.2) Ber. N 13.20 Gef. N 12.84

3,3-Diäthoxy-2,2'-bipyrrolyl-dicarbon säure-(5,5')-dimethylester (**7**): In eine warme Suspension von 0.45 g (1.0 mMol) *Bleitetraacetat* in 5 ccm Benzol wird eine Lösung von 338 mg (2.0 mMol) **6** in 5 ccm Benzol gegeben. Nach 5 Min. wird das gebildete Blei(II)-acetat abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Man engt das schwach orange gefärbte Filtrat i. Vak. ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Methanol um. Ausb. 32 mg (9.5%) gelbliche Prismen, Schmp. 212–213°. Nach UV-Spektrum und Misch-Schmp. identisch mit authentischem **7**²⁾. Bei äquimolarer Menge Pb(OAc)₄ konnte auch nur **7** isoliert werden.

Oxydation von 8 mit Jod in neutraler Lösung: Eine Suspension von 0.2 g (1.3 mMol) **2** in 30 ccm CH₂Cl₂ wird bei Eis/Kochsalz-Kühlung mit 1 ccm (10.6 mMol) *BBr*₃ versetzt. Es bildet sich ein flockiger Niederschlag. Nach 5 Stdn. Stehenlassen im Kühlschränk (Gefäßverschluß mit CaCl₂-Rohr) wird das Reaktionsgemisch in eine kalte Lösung von 1.2 g NaOH in 40 ccm Wasser geschüttet, intensiv geschüttelt, die wäßrige Phase abgetrennt und mit einer Lösung von 170 mg (0.7 mMol) *Jod* und 1 g *KJ* in 10 ccm Wasser versetzt. Der gebildete flockige, grünliche Niederschlag wird abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Er enthält nach Trocknen noch anorganische Salze.

UV (CH₃OH): 223 m μ ; 265; 373 (vgl. hierzu UV von **4** (CH₃OH): λ_{\max} 225 m μ ; 262; 362). Die im UV-Licht stark blau fluoreszierende methanolische Lösung färbt sich bei Zugabe von Chloranil violett (λ_{\max} 576 m μ) unter Verschwinden der Fluoreszenz. In wäßriger Lösung kann mit K₃Fe(CN)₆ oxydiert werden (λ_{\max} 573 m μ). Durch einen Überschuß an K₃Fe(CN)₆ wird der Farbstoff leicht überoxydiert unter Aufhellung der Lösung nach Gelb.