

Die Umsetzung von 2-Äthoxy-3,4-dimethylpyrrol mit Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester

Shafiq Ahmad Khan, Hans Plieninger* und Dieter Wild
(Mitbearbeitet von A. Siddiqui)

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
D-6900 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 7

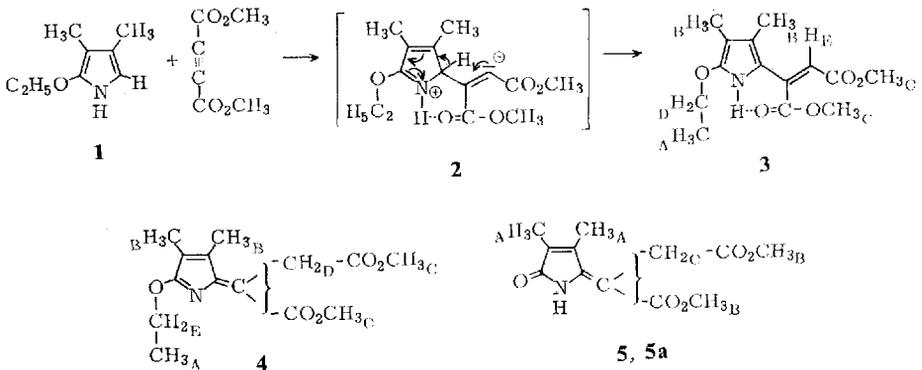
Eingegangen am 2. Oktober 1972

2-Äthoxy-3,4-dimethylpyrrol (**1**) reagiert bei -70° mit Acetylenedicarbonsäure-dimethylester zu dem 1:1-Addukt **3**, das bei Raumtemperatur zu **4** isomerisiert. Die Addukte werden leicht zu den Pyrrolinonderivaten **5** oder **5a** hydrolysiert.

The Reaction of 2-Ethoxy-3,4-dimethylpyrrole with Dimethyl Acetylenedicarboxylate

2-Ethoxy-3,4-dimethylpyrrole (**1**) reacts at -70° with dimethyl acetylenedicarboxylate to give the 1:1-adduct **3**, which isomerizes at room temperature to yield **4**. The adducts hydrolyse easily with formation of the pyrrolinone derivatives **5** or **5a**.

Vor einiger Zeit war beobachtet worden¹⁾, daß 2-Äthoxyindol²⁾ mit Acetylenedicarbonsäureester einerseits unter Substitution, andererseits unter Ringerweiterung zu Benzazepinen reagieren kann. Nun wird über das Verhalten von 2-Äthoxy-3,4-dimethylpyrrol (**1**) gegenüber dem Acetylenedicarbonsäure-dimethylester berichtet.



Da die Komponenten bei Raumtemperatur unter Erwärmung und Dunkelfärbung miteinander reagieren, arbeitet man bei -70° . Aus der gelben Lösung erhält man beim Versetzen mit Petroläther in der Kälte hellgelbe Kristalle eines 1:1-Addukts. Für diese bei Raumtemperatur zersetzliche Verbindung nehmen wir die Struktur **3** an. Das sofort nach dem Lösen gemessene NMR-Spektrum sowie die Analyse und das Molekular-

¹⁾ H. Plieninger und D. Wild, Chem. Ber. **99**, 3070 (1966).

²⁾ H. Plieninger, H. Bauer und A. R. Katritzky, Liebigs Ann. Chem. **645**, 165 (1962).

gewicht stimmen mit diesem Strukturvorschlag überein. Charakteristisch ist im NMR das Signal bei $\delta = 5.03$ ppm für das vinylische Proton H_E und das Auftreten eines NH-Signals bei $\delta = 13.1$ ppm.

Nach Winterfeldt^{3,4)} darf man wegen des cyclischen Vierring-Mechanismus eine Maleinester-Struktur wie in **3** annehmen. Zusätzlich wird die für diesen Mechanismus günstige Konformation des Zwischenprodukts **2** durch eine Wasserstoffbrücke festgehalten. Die Lage des Signals von H_E im NMR-Spektrum ist besser mit der *cis*- als mit der *trans*-Anordnung an der olefinischen Doppelbindung zu deuten³⁾.

Bei der Wiederholung des NMR-Spektrums in CCl_4 beobachtet man nach einigen Minuten eine Intensitätsabnahme der Signale von **3** und das Auftreten neuer Signale. Nach 4 Stunden bei 30° hat sich das Spektrum völlig verändert. Das Verschwinden des NH-Protons und des olefinischen Protons sowie das Auftreten eines neuen Singulets bei $\delta = 3.89$ ppm (2H) sind im Einklang mit dem Strukturvorschlag **4**. Die Verbindung **4** konnte nicht zur Kristallisation gebracht oder anderweitig gereinigt werden. Die Isomerisierung von **3** zu **4** kann auch im Elektronenanregungsspektrum verfolgt werden. **3** absorbiert in Methanol bei 221 und 423 nm. Nach Lösen in Methanol oder CCl_4 nimmt die Intensität dieser Absorptionen ab, dafür erscheint eine neue Bande bei 277 nm, die nach etwa 11 Stunden ihre maximale Intensität erreicht. Die Bande bei 423 nm verschiebt sich nach 384 nm unter Verminderung der Extinktion.

Das UV-Spektrum von Lösungen, die **3** oder **4** enthalten, ändert sich auf Zugabe eines Tropfens verd. Salzsäure augenblicklich; aus solchen Lösungen kann man das Hydrolyseprodukt **5** isolieren.

Die Verbindung **5** kann auch durch alkalische Kondensation von 3,4-Dimethyl-2-pyrrolinon mit Oxalessäure-dimethylester gewonnen werden. Damit ist die Struktur **5** auf unabhängigem Wege gesichert, und auch für **3** und **4** steht eine mögliche Azepinstruktur nicht mehr zur Diskussion.

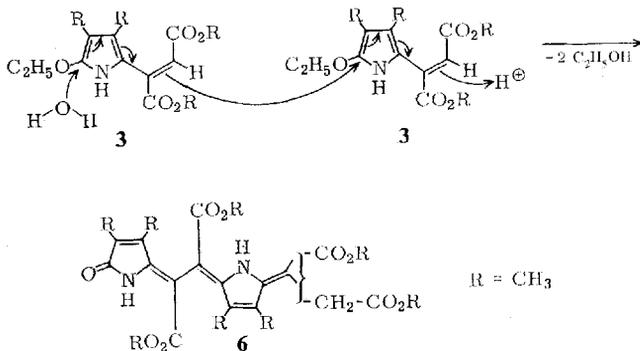
Ein zu **5** isomeres Hydrolyseprodukt **5a** erhält man bei der Chromatographie von **3** an Kieselgel. Die UV- und NMR-Spektren von **5** und **5a** sind sehr ähnlich, weswegen wir eine *cis-trans*-Isomerie der Substituenten an der exocyclischen Doppelbindung annehmen. Beim Versetzen einer verd. methanolischen Lösung von **5a** mit verd. Natronlauge tritt ein Farbenspiel von Gelb über Grün nach Blau auf. Eine geringe Menge von **5a** entsteht auch bei der salzsauren Hydrolyse von **3** und kann dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Bei Raumtemperatur zersetzt sich **3** im Laufe einiger Tage, ebenso beim Kochen in Dioxan. Nach Chromatographie erhält man rotgelbe Kristalle. Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signale für NH-Protonen und wie bei **4** zwei Protonen bei $\delta = 3.74$ ppm. Im Elektronenanregungsspektrum tritt, ähnlich wie bei **5** und **5a**, ein Absorptionsmaximum bei 288 nm auf, außerdem eine Bande bei 432 nm. Aus diesen Daten, der Analyse und der Molekulargewichtsbestimmung folgt für das „Zersetzungsprodukt“ die Struktur eines zweikernigen Methylenpyrrolinons **6**. Im Formelschema

³⁾ E. Winterfeldt und H. Preuss, Chem. Ber. **99**, 451 (1966).

⁴⁾ E. Winterfeldt, Angew. Chem. **79**, 389 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 423 (1967).

ist der mögliche Bildungs-Mechanismus aufgezeigt; die gleiche Verbindung erhält man auch bei der Umsetzung von 2-Äthoxy-3,4-dimethylpyrrol mit Oxaleissäure-dimethylester in siedendem Dioxan. Die Kondensation verläuft sicherlich über die einernige Verbindung **3**, die hier aber nicht gefaßt werden konnte.



Die vorliegende Arbeit wurde durch eine Beihilfe der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* ermöglicht, wofür gedankt sei. Dr. Khan dankt dem *Deutschen Akademischen Austauschdienst* für die Finanzierung seines Aufenthaltes in Heidelberg. Dem *Beilstein Institut*, Frankfurt am Main, danken wir für die Beratung in Nomenklaturfragen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop bestimmt; sie sind nicht korrigiert. UV-Spektren: Leitz-Unicam Spektrometer S. P. 800, NMR-Spektren: Varian AH 60. Die Molekulargewichte wurden osmotrisch in Aceton bestimmt.

(5-Äthoxy-3,4-dimethyl-2-pyrrolyl)maleinsäure-dimethylester (**3**): Zur Lösung von 2.43 g (17.5 mmol) 2-Äthoxy-3,4-dimethylpyrrol (**1**)²⁾ in 5 ml absol. Äther tropft man bei -70° unter Rühren eine Lösung von 2.6 g (18.3 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 10 ml absol. Äther. Nach 60 min dampft man bei $-30^\circ/1$ Torr den Äther von der gelben Lösung ab. Nach Waschen des kristallinen Rückstands mit kaltem Petroläther ($40-60^\circ$) und Absaugen erhält man 4.1 g (83%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. $83-88^\circ$ (Zers.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther bei -60° Schmp. $90-92^\circ$ (Zers.). — UV (Methanol): λ_{\max} 221 nm ($\log \epsilon$ 4.03), 423 (4.27). — NMR (CCl_4 , δ -Werte in ppm): t 1.47 H_A ; s 1.82 H_B ; 3.68, 3.78 H_C ; q 4.24 H_D ; s 5.03 H_E ; s 13.1 (NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (281.3) Ber. C 59.77 H 6.81 N 4.98

Gef. C 59.74 H 6.83 N 5.31 Mol.-Masse 281

Umwandlung von **3** in **4**: Man läßt 250 mg **3** in 20 ml CCl_4 unter Ausschluß von Feuchtigkeit 48 h bei 25° stehen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels bleibt eine gelbe Masse zurück, die bisher nicht kristallisiert werden konnte. — UV (Methanol): λ_{\max} 277 nm ($\log \epsilon$ 4.05), 384 (3.90). — NMR (CCl_4): t 1.4 H_A ; s 1.85, 1.98 H_B ; s 3.64, 3.77 H_C ; s 3.89 H_D ; q 4.44 H_E .

(3,4-Dimethyl-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)bernsteinsäure-dimethylester (**5** oder **5a**)

a) Zu einer Suspension von 354 mg (1.26 mmol) **3** in 10 ml Methanol fügt man 0.5 ml 2 N HCl. Nach 5 h Rühren bei 20° dampft man i. Vak. ab und kristallisiert den gelblichen Rückstand aus wenig Methanol um. Ausb. 201 mg (63%) farblose Kristalle vom Schmp. $118-119^\circ$. DC an Kieselgel mit Petroläther/Äther (1:4) R_F 0.58. — UV (Methanol): λ_{\max}

285 nm ($\log \epsilon$ 4.23). — NMR (CDCl_3 , δ -Werte in ppm): s 1.89, 2.04 H_A ; s 3.70, 3.80 H_B ; s 3.57 H_C ; s 9.08 (NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (253.2) Ber. C 56.91 H 5.97 N 5.55 Gef. C 56.79 H 6.23 N 5.51

b) Man gibt eine Lösung von 1.6 g (10 mmol) Oxalessigsäure-dimethylester in 40 ml Methanol zu einer Lösung von 1.11 g (10 mmol) 3,4-Dimethyl-2-pyrrolinon in 30 ml Methanol und fügt einige Tropfen einer Natriummethylat-Lösung aus 230 mg (0.01 mol) Na in 15 ml Methanol zu. Die Mischung wird sofort gelb, und im UV-Spektrum erscheint die Bande bei 285–290 nm. Man läßt 3 h bei 20° stehen und verdampft das Methanol i. Vak. am Rotationsverdampfer, versetzt mit 10 ml Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Versetzen mit eiskaltem Methanol. Ausb. 1.68 g (66%), Schmp. 117–120°, Mischschmp. mit unter a) hergestellter Verbindung: 118–119°. Die Spektren der nach a) und b) hergestellten Verbindungen stimmen überein.

Isomeres 5a: Man rührt 300 mg (1.06 mmol) **3** in Chloroform mit 5 g luftfeuchtem Kieselgel. Nach Absaugen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 190 mg (70%) fast farblose Kristalle. Schmp. 123–124° (aus Toluol). DC an Kieselgel mit Petroläther/Äther (1:4) R_F 0.75. — UV (Methanol): λ_{\max} 293 nm ($\log \epsilon$ 4.27). — NMR (CDCl_3 , δ -Werte in ppm): s 1.90, 2.17 H_A ; s 3.70, 3.80 H_B ; s 3.67 H_C ; s 9.76 (NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (253.2) Ber. C 56.91 H 5.97 N 5.53 Gef. C 56.85 H 5.83 N 5.51

Dimere Verbindung 6 = 2-(3,4-Dimethyl-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-3-{3,4-dimethyl-5-[1,2-bis(methoxycarbonyl)äthyliden]-3-pyrrolin-2-yliden}bernsteinsäure-dimethylester

a) Beim Stehenlassen der Verbindung **3** an der feuchten Luft entsteht im Verlauf einiger Tage eine teerige Massc. Bei der Chromatographie von 2 g davon an 300 g Kieselgel mit Petroläther/Äther (1:1) wird ein nicht näher untersuchtes Produkt eluiert. Aus der Säule gewinnt man nach Zerschneiden und Extraktion der Zonen mit Äther 276 mg (15%) rohe Verbindung **5a** und 1.3 g (74%) **6** als rotgelbe Kristalle vom Zers.-P. 192–196° (aus Methanol). R_F 0.55 (Kieselgel, Petroläther/Äther 1:4). — UV (Methanol): λ_{\max} 243 nm ($\log \epsilon$ 4.26), 288 (4.27), 432 (4.46). — NMR (CDCl_3 , δ -Werte in ppm): s 1.82, 1.90, 2.12 (4 ringständige CH_3); s (12 H) 3.68, 3.83 (4 Ester- CH_3); s 3.74 (2H, CH_2); s 7.47 (NH); s 12.27 (NH).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$ (488.5) Ber. C 59.01 H 5.78 N 5.73

Gef. C 59.00 H 5.93 N 5.79 Mol.-Masse 466

b) Man kocht 2.1 g (7.5 mmol) 2-Äthoxy-3,4-dimethylpyrrol (**1**) in 40 ml Dioxan mit 3 g (18.6 mmol) Oxalessigsäure-dimethylester 1 h unter Rückfluß. Nach Abdampfen des Dioxans i. Vak. chromatographiert man den gelben Rückstand an 300 g Kieselgel zuerst mit Petroläther/Äther (1:1) und dann mit reinem Äther. Aus der Ätherlösung gewinnt man 1.5 g (85%) **6** als rotgelbe Kristalle vom Schmp. 191–192°. Das Spektrum im sichtbaren und UV-Bereich stimmt mit der nach a) gewonnenen Verbindung überein.