

Zur Tautomerie 2,5-disubstituierter Pyrrole

Wilhelm Flitsch* und Franz Kappenberg

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 14. Oktober 1977

Die säurekatalysierte Isomerisierung $1 \rightleftharpoons 2$ wurde untersucht. In zwei Fällen konnten bei Raumtemperatur Gleichgewichte beobachtet und ^1H -NMR-spektroskopisch quantitativ von beiden Seiten aus bestimmt werden ($1\mathbf{a} : 2\mathbf{a} = 8 : 1$; $1\mathbf{b} : 2\mathbf{b} = 30 : 1$). In den übrigen untersuchten Fällen wurden lediglich Pyrrolisomere ($1\mathbf{c} - 1\mathbf{e}$) beobachtet. Die Strukturabhängigkeit der relativen Stabilität der Tautomeren 1 und 2 wird diskutiert.

On the Tautomerism of 2,5-Disubstituted Pyrroles

The isomerization $1 \rightleftharpoons 2$ has been investigated in acidic solutions. Equilibria could be observed in two instances starting from both sides at ambient temperature. Their positions have been determined by means of ^1H NMR spectroscopy ($1\mathbf{a} : 2\mathbf{a} = 8 : 1$; $1\mathbf{b} : 2\mathbf{b} = 30 : 1$), pyrroles ($1\mathbf{c} - 1\mathbf{e}$) being observed only in the remaining instances. The relative stability of the tautomers 1 and 2 has been discussed.

Wir haben in den vergangenen Jahren mehrfach Pyrrole und Pyrrolidine des Typs 1 und 2 dargestellt¹⁾ und ihre Umwandlung ineinander sowohl thermisch als auch säurekatalysiert erreichen können²⁾. Im Gleichgewicht konnten 1 und 2 bisher jedoch nicht nebeneinander beobachtet werden.

Unsere Untersuchungen an gespannten Pyrrolidinen $3^{3,4)}$ machen wahrscheinlich, daß das π -Elektronensystem der Pyrrole 1 bei gleicher Substitution um weniger als 10 kcal/mol stabiler ist als das der isomeren Pyrrolidine 2 .

Wir berichten hier über Versuche, durch Variation des Substitutionsmusters eine Angleichung des Energieinhaltes beider Isomere zu erreichen, und haben in zwei Fällen Gleichgewichte beobachten können. Ergänzende Versuche an weiteren Pyrrolen führten zu ersten Auskünften über Substituenteneinflüsse auf den Energieinhalt der Pyrrole 1 und Pyrrolidine 2 .

In den Verbindungen 1 und 2 ist der Einfluß von Substituenten R^1 auf die π -Elektronensysteme gleichsinnig. Sieht man von einem möglichen unterschiedlichen Ausmaß dieser Wirkung ab, so scheint eine Änderung der relativen Stabilität beider Isomere eher mit Hilfe der Substituenten X und R^2 möglich, wobei X in der Hauptsache das Pyrrolidin 2 ³⁾, R^2 hingegen das Pyrrol 1 beeinflussen sollte.

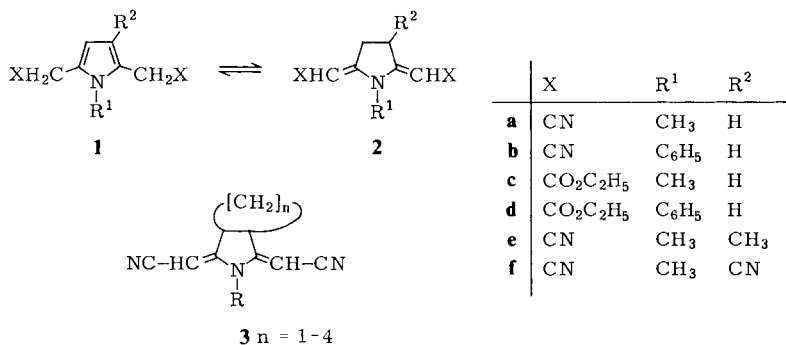
¹⁾ Zusammenfassung: W. Flitsch und S. Schindler, *Synthesis* **1975**, 685.

²⁾ W. Flitsch und H. Peters, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1475; *Chem. Ber.* **103**, 805 (1970); W. Flitsch, R. Heidhues, H. Peters, E. Gerstmann, V. von Weissenborn, H.-D. Bartfeld und K. Gurke, *Imide, Imidoide und Enamide*, Forschungsbericht des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 2220, Westdeutscher Verlag, Opladen 1972.

³⁾ W. Flitsch und F. Kappenberg, *Chem. Ber.* **111**, 2396 (1978), vorstehend.

⁴⁾ H. Lerner, Diplomarbeit, Univ. Münster 1972.

⁵⁾ Die Vilsmeier-Formylierung 2,5-disubstituierter N, N' -Bipyrrole unterliegt jedoch einem starken indirekten Substituenteneinfluß, dem von X in 1 entsprechend: W. Flitsch und H. Lerner, *Chem. Ber.* **110**, 2765 (1977).



Synthesen

Die Darstellung der Verbindungen **1a**, **b**, **c** und **2c** wurde schon früher beschrieben¹⁾. Die Pyrrolidinderivate **1d** und **e** und die Pyrrolidine **2a**, **b** und **d** konnten in der gleichen Weise durch Umsetzung der zugehörigen Imide mit *Wittig*-Reagentien in siedendem Xylol erhalten werden. Nebenher entstehen gelegentlich Monoolefinierungsprodukte, die im experimentellen Teil beschrieben sind. Das Pyrrolidin **2e** war auf dem *Wittig*-Wege nicht erhältlich. **2a** und **b** lassen sich auch aus äquilibrierten sauren Lösungen der Pyrrole **1a** und **b** gewinnen, jedoch ist präparativ die Olefinierungsreaktion vorzuziehen.

Die Zugehörigkeit der Olefinierungsprodukte zur Reihe der Pyrrole **1** beziehungsweise der Pyrrolidine **2** folgt eindeutig aus der Lage der CN-Valenzschwingungsbanden (**1**: ν_{CN} 2250 cm^{-1} ; **2**: ν_{CN} 2200 cm^{-1}). Die NMR-Spektren der neu dargestellten Verbindungen (siehe exp. Teil) sind mit der Konstitution in Übereinstimmung. Wie schon in früheren Fällen¹⁾ liegen die Pyrrolidine **2a**, **b** und **d** wahrscheinlich in der *E,E*-Konfiguration vor.

Isomerisierungen

Der qualitative Nachweis der Isomeren **1** und **2** geschieht am einfachsten dünnschichtchromatographisch. Die hierbei verwendete Ehrlich-Reaktion ist um vieles empfindlicher als die NMR-Spektroskopie. Der DC-Test ist daher zur Entscheidung der Frage, ob unter Gleichgewichtsbedingungen nur ein Isomeres vorliegt, besonders geeignet.

Auf diese Weise konnte nachgewiesen werden, daß sich die Pyrrolidine **2c** und **2d** in Trifluoressigsäure/Salzsäure schon in wenigen Minuten vollständig in die Pyrrolisomeren **1c** und **1d** umlagern lassen. **1a/2a** sowie **1b/2b** jedoch waren unter den gleichen Bedingungen nebeneinander nachweisbar. Das Isomerenverhältnis ließ sich in beiden Fällen NMR-spektroskopisch in Trifluoressigsäure/Deuteriochloroform (1/5) bestimmen. Es betrug für **1a/2a** = 8:1 und für **1b/2b** = 30:1. Dabei konnte das Gleichgewicht sowohl von den Pyrrolen **1a** und **1b** als auch von den Pyrrolidinen **2a** und **2b** ausgehend erreicht werden. Wir haben **1a** und **2a** aus einer Gleichgewichtslösung isoliert und IR-spektroskopisch charakterisiert.

Das Pyrrol **1e** konnte in Gegenwart von Säuren nicht ins Pyrrolidinisomere umgelagert werden. Dünnschichtchromatographisch waren auch nicht Spuren des zweiten Isomeren nachweisbar.

Folgerungen

Unsere Untersuchungen lassen einige Struktureinflüsse auf die Lage des Gleichgewichtes $1 \rightleftharpoons 2$ erkennen.

1. Ein Vergleich der Isomerenpaare **1b/2b** und **1a/2a** zeigt, daß der Ersatz einer *N*-ständigen Phenylgruppe ($R^1 = C_6H_5$) durch eine Methylgruppe ($R^1 = CH_3$) eine Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten des Pyrrolidinisomeren **2** zur Folge hat.

2. Unter Gleichgewichtsbedingungen beobachtet man bei den Nitrilen neben den Pyrrolen **1a** und **1b** die Pyrrolidine **2a** und **2b**. Die analogen Ester hingegen liegen ausschließlich als Pyrrole (**1c¹⁾**, **1d**) vor.

3. Eine β -ständige Methylgruppe stabilisiert das Pyrrolisomere.

Eine Diskussion dieser Ergebnisse erfolgt unter der vereinfachenden Voraussetzung, daß die Lage des Gleichgewichtes in erster Näherung durch Unterschiede in den π -Elektronenenergien der isomeren Verbindungen bestimmt wird⁶⁾. Schließt man sterische Einflüsse und Substituenteneinflüsse, die die Energie der beiden Isomeren in unterschiedlichem Maße verändern, aus, so kann man annehmen, daß die Pyrrole **1** stabiler sein werden, als die isomeren Pyrrolidine **2**^{2, 3, 4, 7)}.

Die Stabilität von push-pull- π -Systemen des Typs **2** wird durch eine Verstärkung der Elektronendonatorwirkung des Stickstoffatoms – z.B. beim Übergang von $R^1 = C_6H_5$ zu $R^1 = CH_3$ – ebenso erhöht, wie durch eine Vergrößerung der Akzeptorwirkung der Substituenten X, z.B. beim Übergang von $X = CO_2C_2H_5$ zu $X = CN$ ⁸⁾. Eine Stabilisierung der Pyrrolidine **2c** und **2d** durch die Estergruppen reicht jedoch nicht zur Ausbildung eines Gleichgewichtes. Dies wird erst durch die verstärkte Akzeptorwirkung der Nitrilgruppen⁹⁾ in den Verbindungen **2a** und **2b** ermöglicht, welche nun neben den Pyrrolen **1a** und **1b** nachweisbar sind.

Einflüsse von Substituenten auf die π -Elektronenenergie von Pyrrolen lassen sich in einfacher Weise mit der Störungstheorie erfassen¹⁰⁾. Ausgangspunkt der Betrachtung ist der Energieunterschied zwischen dem Pentadienid-Anion und dem Cyclopentadienid-Anion („Dewar-Resonanzenergie“¹¹⁾).

Die Einführung einer Störung durch eine Änderung der Elektronegativität von π -Zentren, zum Beispiel durch Einführung von Heteroatomen oder von elektronenziehenden Substituenten, hat eine Änderung der π -Elektronenenergie zur Folge, die der Elektronendichte am betrachteten Ort proportional ist¹⁰⁾.

⁶⁾ Andere Einflüsse auf die Lage des Gleichgewichtes, wie z.B. sterische Effekte oder Solvationseneinflüsse, werden nicht berücksichtigt.

⁷⁾ Eine zusammenfassende Darstellung der Pyrrol-Tautomerie geben: *J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda*, *Advances Heterocycl. Chem., Suppl. I*, 214 (1976); *A. R. Katritzky und J. M. Lagowsky*, ebenda *I*, 3 (1963).

⁸⁾ Substituenteneinflüsse auf die Eigenschaften von push-pull-Systemen beschreibt: *G. Blume*, Staatsexamensarbeit, Univ. Münster 1975.

⁹⁾ Unterschiedliche Substituenteneinflüsse von Ester- und Nitrilgruppen haben wir bereits früher diskutiert⁵⁾.

¹⁰⁾ *M. J. S. Dewar*, *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*, Kapitel 6, McGraw-Hill, N. Y. 1969; *M. J. S. Dewar, R. C. Dougherty*, *The PMO Theory of Organic Chemistry*, Kapitel 3, Plenum Press N. Y. 1975. Ein einfaches MO-Modell für 5-gliedrige Heterocyclen geben: *N. D. Epiotes, W. R. Cherry, F. Bernardi und W. J. Hehre*, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 4361 (1976).

¹¹⁾ *Dewar* konnte zeigen, daß die bei der „Cyclisierung“ offenkettiger π -Elektronensysteme eintretende Änderung der π -Elektronenenergie zur Rationalisierung der Chemie cyclischer π -Systeme besonders geeignet ist¹⁰⁾.

Da sich die π -Elektronendichten aller äquivalenten Positionen des Pentadienid-Anions und des Cyclopentadienid-Anions unterscheiden, hat die Einführung eines elektronegativen Heteroatoms in das Cyclopentadienid-Anion wegen der größeren Stabilisierung des als Bezugssystem verwendeten offenkettigen Anions eine *Verminderung* der Resonanzenergie¹¹⁾ zur Folge. Die Resonanzenergie ist umgekehrt proportional zur Elektronegativität des gestörten Atoms. Daher stabilisieren elektronenliefernde Reste R^1 am Stickstoffatom das Pyrrol **1** in gleicher Weise wie das push-pull-System der Pyrrolidine **2**. Ein Vergleich der Gleichgewichtskonstanten der untersuchten Isomerenpaare **1a/2a** und **1b/2b** lehrt jedoch, daß die Elektronendonatorwirkung auf das Pyrrolidin **2** größer ist als die auf das Pyrrol **1**.

Aus Abb. 1 erkennt man ferner, daß die Einführung eines weiteren Heteroatoms oder auch eines elektronenziehenden Substituenten in das Pyrrolsystem zu einer Stabilisierung führt, wenn die Störung benachbart zum Stickstoffatom erfolgt. Ist das gestörte Atom jedoch vom Pyrrol-Stickstoffatom durch ein Kohlenstoffatom getrennt, so führt eine Erhöhung der Elektronegativität zu einer Destabilisierung des π -Systems¹²⁾.

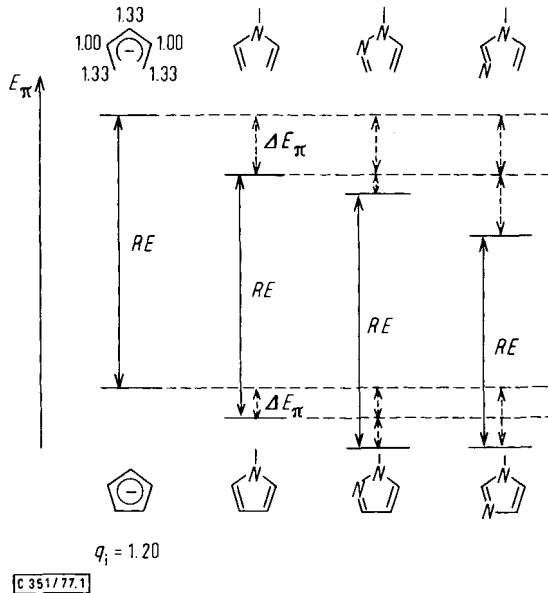


Abb. 1. Resonanzenergie nach Dewar¹⁰⁾

Elektronenliefernde, die Elektronegativität vermindernde Substituenten haben eine entgegengesetzte Wirkung. Es ist daher verständlich, daß trotz der fördernden Wirkung der *N*-ständigen Methylgruppe und der Nitrilgruppen unter Gleichgewichtsbedingungen lediglich das Pyrrolisomere **1e** beobachtet wird.

Dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie haben wir für die Förderung der Untersuchungen zu danken.

¹²⁾ In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen ist die empirische Resonanzenergie des Pyrrols größer als die des Imidazols: M.J.Cook, A.R.Katritzky und P.Linda, Adv. Heterocycl. Chem. **17**, Tab. II auf S. 261 (1974).

Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise und Geräteausrüstung siehe Lit.³⁾

Darstellung von 1-Phenylpyrrolidin- $\Delta^{2,\alpha},\Delta^{5,\alpha'}$ -diacetonitril (2b) und 1-Phenylpyrrol-2,5-diacetonitril (1b): 1.8 g (10 mmol) *N*-Phenylsuccinimid und 9.0 g (0.03 mol) (Cyanmethylen)triphenylphosphoran wurden in siedendem Xylol 24 h unter Rückfluß erhitzt und die erkaltete Lösung fast bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit wenig Fließmittel (Benzol/Essigester/Benzin 1 : 1 : 1) aufgenommen und nicht gelöstes Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Die Trennung der entstandenen Isomeren gelang durch Säulenchromatographie an grobem Kieselgel mit dem oben erwähnten Fließmittel.

*Fraktion 1: 1b*¹³⁾. Ausb. 0.49 g (22%). Charakterisiert durch IR-Vergleich mit einer authentischen Probe.

Fraktion 2: 2b. Ausb. 0.49 g (22%), Schmp. 170–171°C (Essigester/Benzin), R_F : 0.65 (mit Ehrlichs Reagenz schwach rot gefärbt). – IR (KBr): 3050, 2200, 1600 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 3.2 (s, 4, C_2H_4), 4.02 (s, 2, olefin. H); 7.1–7.6 (m, 5, arom. H). – MS: m/e = 221 M^+ (100%), 104 (52.9).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (221.3) Ber. C 75.99 H 5.01 N 18.99 Gef. C 75.72 H 4.97 N 18.70

*Fraktion 3: 5-Oxo-1-phenylpyrrolidin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetonitril*¹³⁾. Ausb. 1.1 g (55.1%). Charakterisiert durch IR-Vergleich mit einer authentischen Probe.

Darstellung von 1-Methylpyrrol-2,5-diacetonitril (1a) und 1-Methylpyrrolidin- $\Delta^{2,\alpha},\Delta^{5,\alpha'}$ -diacetonitril (2a): 1.1 g *N*-Methylsuccinimid und 9.0 g (30 mmol) (Cyanmethylen)triphenylphosphoran wurden in siedendem Xylol 24 h unter Rückfluß erhitzt und weiterverarbeitet wie oben beschrieben.

*Fraktion 1: 1a*¹³⁾. Ausb. 50 mg (3.1%). Charakterisiert durch IR-Vergleich mit einer authentischen Probe.

Fraktion 2: 2a. Ausb. 0.26 g (16%), Schmp. 167–169°C (Essigester/Benzin), R_F : 0.59 (mit Ehrlichs Reagenz schwach rot gefärbt). – IR (KBr): 3060, 2200, 1580 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 2.94 (s, 3, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.02 (s, 4, CH), 4.36 (s, 2, olefin. H). – MS: m/e = 159 M^+ (100%), 119 (21.5).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$ (159.2) Ber. C 67.90 H 5.70 N 26.40 Gef. C 68.14 H 5.74 N 26.84

*Fraktion 3: 1-Methyl-5-oxopyrrolidin- $\Delta^{2,\alpha}$ -acetonitril*¹³⁾. Ausb. 0.75 g (54.2%). Charakterisiert durch IR-Vergleich mit einer authentischen Probe.

1,3-Dimethylpyrrol-2,5-diacetonitril (1e): 2.0 g (15.7 mmol) 1,3-Dimethylsuccinimid¹⁴⁾ und 15.1 g (50.0 mmol) (Cyanmethylen)triphenylphosphoran wurden in siedendem Xylol 4 h unter Rückfluß erhitzt, wie oben beschrieben aufgearbeitet und an grobem Kieselgel mit Benzol/Essigester (1 : 1) chromatographiert. Ausb. 0.47 g (17%), Schmp. 81–84°C (Essigester/Benzin), R_F : 0.79 (mit Ehrlichs Reagenz rot gefärbt). – IR (KBr): 2910, 2250, 1610, 1590 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 2.00 (s, 3, arom. Methyl), 3.50 (s, 3, *N*-Methyl), 3.61 (s, 4, Methylen-H). – MS: m/e = 173 M^+ (97%), 133 (100), 146 (59.7).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (173.2) Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.34 H 6.35 N 24.31

Die *Isomerisierungsversuche* wurden wie folgt ausgeführt:

A) Die Probe wurde in einem Reagenzglas unter N_2 als Schutzgas abgeschmolzen und 2 h auf 200°C erhitzt. Auswertung dünn-schichtchromatographisch.

¹³⁾ W. Flitsch und B. Mütter, Chem. Ber. **104**, 2847 (1971).

¹⁴⁾ C. A. Miller und L. M. Long, J. Am. Chem. Soc. **75**, 373 (1953).

B) Die Probe wurde in ein Gemisch aus Chloroform und Trifluoressigsäure (5:1) gegeben, Auswertung NMR-spektroskopisch. Zusätzlich wurde mit Chloroform versetzt, die Säure durch Ausschütteln mit Hydrogencarbonat entfernt und das Reaktionsprodukt dünn-schichtchromatographisch untersucht. R_F -Werte und Fließmittelgemische sind bei den Präparaten angegeben. Im folgenden sind die säurekatalysierten Isomerisierungsversuche tabellarisch zusammengefaßt. $t_{1/2}$ ist die geschätzte Halbwertszeit.

Tab.: Isomerisierungsversuche $1 \rightleftharpoons 2$

Verb.	entstehende Isomere	$t_{1/2}$ [h]	Bemerkungen
1a	1a und 2a 8:1	8	
2a	1a und 2a 8:1	2	
1b	1b und 2b 30:1	10	Die Isomerisierungsprodukte wurden chromatographisch getrennt und anhand der IR-Spektren identifiziert
2b	1b und 2b 30:1	2	
1d	1d		Keine Veränderung
2d	1d	1	$t_{1/2}$ nur in $CDCl_3$: 1 Tag
1e	1e		Keine Veränderung
1f	1f		Keine Veränderung in CF_3CO_2H Zersetzung

[351/77]