

Glyoxal als Synthon, III¹⁾Eine einfache Synthese von Aminopyrrolen und Dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrrolen

Heindirk tom Dieck*, Uwe Verfürth, Klaus Diblitz, Jens Ehlers und Gert Fendesak

Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 5. Juli 1988 (veränderte Fassung am 26. September 1988)

Keywords: Aminopyrroles / Diaminopyrroles / 1,4-Diaza-1,3-dienes / Glyoxal / Pyrrolopyrroles

Die aus Glyoxaldiimininen **1** mit Alkalimetall und Dichlorsilanen leicht zugänglichen Diazasilacyclopentene **2** ergeben bei der Alkoholyse entweder 3-aminosubstituierte Pyrrole **4** oder, mit wenig Alkohol, die *N*-substituierten Dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrrole **5**. Auch bei der katalytischen Reduktion von **1** in Ethanol an wenig Palladium/Kohle mit Wasserstoff können **4** und **5** sowie ein 3,4-Diaminopyrrol **7**, bei mehr Katalysator auch das Diaminoethan **6** als Hauptprodukt, erhalten werden. Am *N,N'*-Di-*tert*-butyl-Derivat **5a** wurde eine Einkristall-Röntgenstrukturuntersuchung durchgeführt, die den erwarteten inversionssymmetrischen Bau belegt.

Pyrrole können leicht in der α -Position zum Stickstoff durch Elektrophile angegriffen werden, und Pyrrol selbst läßt sich elektrochemisch leicht zu einem gut leitfähigen Polymer oxidieren. Pyrrole mit Donor-Substituenten in 3-Position sollten diesbezüglich noch reaktiver sein. Heterocyclische Aromaten vom Typ Aminopyrrol und Dihydropyrrolopyrrol sind von Interesse für eine potentielle Anwendung in der Synthese leitfähiger Polymerer und pharmakologisch wirksamer Verbindungen²⁾. Einfache Wege zu 3-Aminopyrrolen sind bisher nicht beschrieben, und die zur Zeit bekannten Synthesen für Pyrrolopyrrole behindern eine solche Anwendung dieser Verbindungen, da sie nur unter hohem Aufwand und in sehr geringen Ausbeuten darstellbar sind³⁾. In dieser Arbeit stellen wir zwei Synthesen vor, die aus billigen Ausgangsverbindungen in einfacher Form *N*-substituierte 3-Aminopyrrole **4** und 1,4-Dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrrole **5** liefern.

Ausgangspunkt der Synthesen sind 1,4-Diaza-1,3-diene (DAD) **1**, Kondensationsprodukte von Glyoxal und primären Aminen. Wie schon früher mitgeteilt, lassen sich die DAD durch Alkalimetalle reduzieren, nachfolgende Umsetzung mit Dichlordimethylsilan führt zu Diazasilacyclopentenen **2**²⁾.

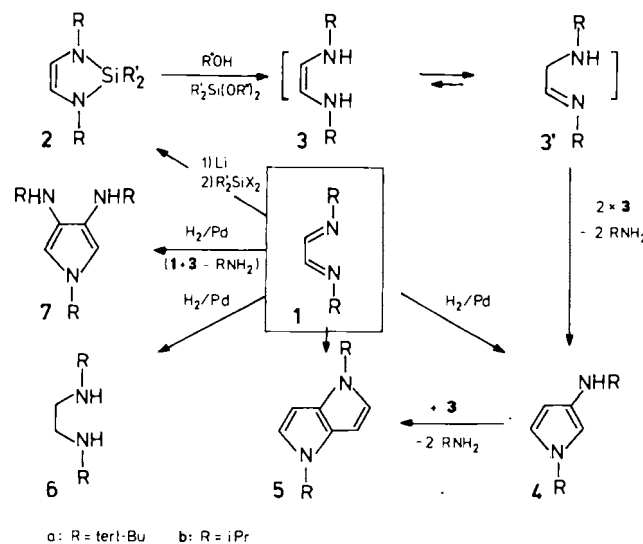
Synthesen

Löst man Diazasilacyclopentene **2** in Alkohol (MeOH, EtOH), so werden die Si-N-Bindungen gespalten. Die dabei intermediär auftretenden tautomeren Zwischenprodukte **3**, **3'** (1,2-Diaminoethene bzw. α -Aminoimine) reagieren rasch zum 3-Aminopyrrol **4**.

Glyoxal as Synthone, III¹⁾. — A Simple Synthesis of Aminopyrroles and of Dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrroles

The alcoholysis of diazasilacyclopentenes **2**, easily obtained from glyoxaldiiminines **1** with alkali metal and dichlorosilanes, gives either 3-amino-substituted pyrroles **4** or, with only small amounts of alcohol, *N*-substituted dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrroles **5**. Reduction of **1** with hydrogen in ethanol in the presence of small amounts of a Pd/C catalyst also gives **4** and **5**, together with smaller quantities of a 3,4-diaminopyrrole **7**. With more of the catalyst the formation of the 1,2-diaminoethanes **6** predominates. A single-crystal X-ray diffraction study was performed for the *N,N'*-di-*tert*-butyl derivative **5a**, which confirms the expected centrosymmetric structure.

Schema 1



Das ¹H-NMR-Spektrum von **4** zeigt das für die Protonen 2-, 4- und 5-H zu erwartende Kopplungsmuster eines ABC-Systems mit den typischen kleinen Kopplungskonstanten in Pyrrolsystemen^{5,6)}. Führt man die Reaktion in THF oder Hexan als Lösungsmittel unter Zutropfen von nur zwei bis vier Äquivalenten Alkohol durch, so bildet sich neben **4a** das Dihydropyrrolopyrrol **5a** als Hauptprodukt.

Bei der katalytischen Hydrierung der *N,N'*-Dialkyldiazadiene **1a,b** mit Wasserstoff an Palladium auf Kohle als Katalysator in Ethanol wird ebenfalls die Bildung von **4a** bzw. **5b** beobachtet. Ausschlaggebend ist neben einer relativ

geringen Menge an Katalysator die Reduktionsdauer (1.5–2 h). Bei längerer Reaktionszeit und erhöhtem Zusatz an Katalysator erhält man die Diaminoethane **6a**, **b** als Produkte der vollständigen Hydrierung. Ferner wird in wechselnden Mengen bei der katalytischen Reduktion von **1a** auch noch das entsprechende 3,4-Bis(*tert*-butylamino)pyrrol **7a** gefunden.

Röntgenstrukturanalyse von **5a**

Um die Bestätigung für das Vorliegen eines heteroaromatischen 10- π -Elektronen-Systems für Verbindungen vom Typ **5** zu erbringen, wurde eine Strukturuntersuchung von **5a** durchgeführt. Wesentliche Kristallstrukturdaten sind in Tab. 1 aufgeführt, Atomkoordinaten stehen in Tab. 2.

Tab. 1. Kristallographische Daten für 1,4-Di-*tert*-butyl-1,4-dihydropyrrolo[3,2-*b*]pyrrol (**5a**) (Kristallgröße 0.3 × 0.4 × 0.7 mm)

Formel C₁₄H₂₂N₂, Molmasse 218.34, Kristallsystem Monoklin, Raumgruppe P2₁/n, Z = 2
 $a = 7.737(6)$, $b = 11.058(6)$, $c = 7.880(5)$ Å, $\beta = 96.63(6)^\circ$
 $V = 669.72$ Å³, $D_{\text{cal}} = 1.083$ g cm⁻³
 Mo-K α -Strahlung, 70.926 pm, 2 θ : 4.5–55°
 Datensatz: Zahl der Reflexe = 1750, Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe = 1549, Zahl der benutzten Reflexe = 1007
 $R = 0.0570$, $R_w = 0.0570$, $w^{-1} = \sigma^2(F) + 0.0003 \cdot F^2$

Tab. 2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und Temperaturparameter ($\text{pm}^2 \times 10^{-1}$) von **5a**

Atom	x/a	y/b	z/c	U _{eq} ^{a)}
N(1)	933(2)	880(1)	6679(2)	50(2)
C(2)	736(2)	353(2)	5075(2)	44(2)
C(3)	1503(3)	265(2)	3543(3)	56(2)
C(4)	2345(2)	1708(2)	7353(3)	54(2)
C(5)	-459(3)	492(2)	7474(3)	55(2)
C(6)	4092(2)	1078(2)	7299(4)	84(2)
C(7)	2328(3)	2811(2)	6191(4)	89(2)
C(8)	2165(3)	2086(2)	9151(4)	108(2)

^{a)} Alle angegebenen Atome wurden anisotrop verfeinert.

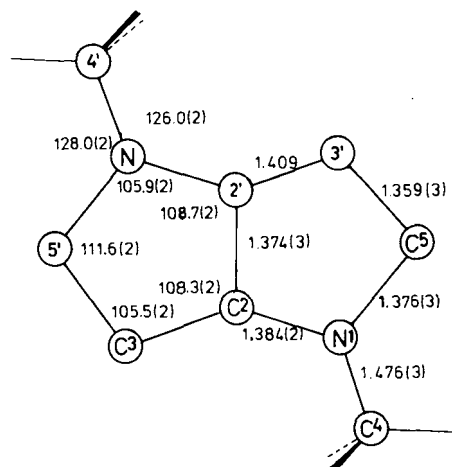


Abb. 1. Molekülstruktur von **5a**

Die Struktur wurde über Direktmethoden gelöst, die Verfeinerung erfolgte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate im Vollmatrixverfahren⁷⁾. Alle Nichtwasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren gerechnet. Die Wasserstoffatomlagen H31 und H51 wurden bestimmt, die *tert*-Butyl-H-Atome in idealen geometrischen Positionen berechnet. Abb. 1 zeigt die Molekülstruktur von **5a** mit Bindungslängen und -winkeln. Die *tert*-Butylgruppen zeigen übliche Winkel und Abstände⁸⁾.

Diskussion

Sowohl die Alkoholyse von **2** als auch die katalytische Hydrierung von **1** liefert wohl als Zwischenprodukt die reaktiven Tautomeren **3**, **3'**. Ähnliche, aber stabile Verbindungen sind bereits von uns⁹⁾ durch Umsetzung von **1** mit Organometallreagenzien (RMgX, RLi) erhalten worden. **3** reagiert mit **3'** im Sinne einer Aza-analogen Aldoladdition und ergibt dann unter Eliminierung von zwei Molekülen Amin das Aminopyrrol **4**. Das Pyrrolopyrrol **5** stellt formal das Produkt der Abspaltung von vier Molekülen Amin aus drei Äquivalenten **3** dar. Da seine Bildung besonders bei langsamer Alkoholyse von **2** erfolgt, kann man aber annehmen, daß **4** mit **3** zu **5** reagiert. Eine Bestätigung für das intermediäre Auftreten von **3** bei der katalytischen Hydrierung kann man auch in der Bildung geringer Mengen eines 3,4-Diaminopyrrols **7** sehen. **7** entspricht dem Produkt einer Aldoladdition von **3** an **1** mit nachfolgender Aminabspaltung. Bei den aus **3** aufbaubaren Produkten dominieren offenbar, anders als in der Zuckerchemie, Kondensationsprodukte. Dieser Unterschied zwischen N- und O-Verbindungen wird ja auch bereits deutlich in der leichten Darstellbarkeit der Glyoxalbis(alkylimine) **1** im Gegensatz zur stabilen Hydratform des Glyoxals selbst.

Die planaren Pyrrolo[3,2-*b*]pyrrole **5** haben mit < 6 eV nochmals geringere 1. Ionisierungsenergien⁹⁾ als ihre [2,3-*b*]-Isomeren¹⁰⁾ und sollten daher interessante Vorläufer für Polypyrrolsysteme darstellen. Über die Redox Eigenschaften von **4** und **5** werden wir in Kürze berichten.

Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, unterstützt. Der Hoechst AG danken wir für die Überlassung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Arbeiten zur Erzeugung und Verwendung von Radikationen wurden unter nachgereinigtem Stickstoff in getrockneten, N₂-gesättigten Lösungsmitteln durchgeführt. Alkoholysereaktionen erfolgten mit absolutierten und N₂-gesättigten Alkoholen. — NMR-Spektren: Bruker WP 80 SY-FT und AM 360. — Infrarotspektren: Perkin-Elmer-Gitter-Spektrograph 325 bzw. 457. — Massenspektren: Varian MAT CH 7. — Ramanspektren: Raman-Spektrometer Ramanor U-1000 Jobin Yvon. — Strukturuntersuchung: Vierkreisdiffraktometer Syntex P2₁. Strukturberechnungen auf dem Rechner Siemens 7.882 des Universitätsrechenzentrums.

Die Synthese von **2** wurde von uns bereits beschrieben⁴⁾.

1-*tert*-Butyl-3-(*tert*-butylamino)pyrrol (**4a**): In einem 100-ml-Schlenk-Kolben werden 5 ml (20 mmol) 1,3-Di-*tert*-butyl-2,2-dimethyl-1,3-diaza-2-sila-4-cyclopenten (**2a**) mit 20 ml Methanol ver-

setzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemp. wird von der nunmehr roten Lösung der überschüssige Alkohol i. Vak. entfernt. Durch Destillation (0.01 Torr, 50 °C) erhält man das fast farblose, flüssige Produkt **4a**. Ausb. 1.65 g (85%). — IR (Film): 3300 cm^{-1} (NH), 2940–2880 (CH), 1560, 1475, 1325, 1230, 1082, 1021. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.56 (2-H, J = 2.2 und 3.0 Hz), 6.42 (5-H, J = 2.2 und 1.9 Hz), 5.77 (4-H, J = 1.9 und 3.0 Hz), 2.8 (s, NH), 1.5 (s, CH_3 , 9H), 1.15 (s, CH_3 , 9H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 29.8 (CH_3), 30.5 (CH_3), 51.5 (C_q), 54.2 (C_q), 105.5 (=CH), 110.8 (=CH), 115.2 (=CH), 129.8 (C_q). — MS (70 eV): m/z (%) = 194 (M^+ , 15), 179 ($\text{M} - \text{CH}_3$, 20), 123 (18), 82 (30), 56 (48), 41 (100).

Bei der katalytischen Hydrierung von **1a** (5.0 g, 30 mmol) in 50 ml Ethanol an Pd (10% auf Kohle, 0.19 g \approx 0.6 Mol-%) werden bei relativ kurzen Hydrierzeiten (1.5 h) neben wenig des vollständig hydrierten Produkts **6a** (8%) (s. unten) **4a** (30%) und **7a** (24%) gefunden. Die Hydrierdauer wurde für die Produkte **4** bzw. **7** nicht optimiert.

1,4-Di-tert-butyl-1,4-dihydropyrrolo[3,2-b]pyrrol (5a): In einem 50-ml-Schlenk-Kolben löst man 1 ml (3.9 mmol) **2** in 10 ml THF und tropft langsam (3 h) 0.8 ml (15.6 mmol) Ethanol, gelöst in 10 ml THF, zu. Nach 3 d wird die blaßgelbe Lösung eingengt, und man erhält ein viskoses Öl. Durch Umkristallisieren (Hexan/ Et_2O 1:1) erhält man **5a** in farblosen, würfelförmigen Kristallen. Ausb. 115 mg (40%). Durch Umkondensation der Mutterlauge (0.01 Torr, 50 °C) erhält man noch **4a** (96 mg, 25%). Ein entsprechender Ansatz in Hexan als Lösungsmittel ergibt eine geringere Gesamtausbeute (50%) mit folgender Verteilung: **4a** 35%, **5a** 15%. — **5a**: IR (KBr): 3145 cm^{-1} (=CH), 3110 (=CH), 2978, 2940, 2900, 2870 (CH), 1590, 1480 (Ring), 1368, 1335, 1235, 1185, 1150, 670, 660, 620, 570. — Raman (Einkristall): 3140 cm^{-1} , 3114, 2980, 2931, 2906, 2860, 1539, 1441, 1331, 1254, 1177, 1126, 837, 802, 780. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.8 (d, 2-, 5-H, 2H), 6.0 (d, 3-, 6-H, 2H), 1.6 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 18H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 127.6 (C_q), 116.8 (=CH), 91.6 (=CH), 54.9 (C_q), 29.8 (CH_3). — MS (70 eV): m/z (%) = 218 (M^+ , 30), 162 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8$, 12), 106 (162 - C_4H_8 , 100), 105 (17), 79 (14).

1,4-Dihydro-1,4-diisopropylpyrrolo[3,2-b]pyrrol (5b): 5.0 g (36 mmol) **1b** werden in 50 ml Ethanol gelöst. Man hydriert mit molekularem Wasserstoff unter Verwendung von 38 mg (0.1 Mol-% Pd) Pd/C als Katalysator. Nach 1.5 h wird die Reaktion unterbrochen, der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und bei 3 Torr/80 °C destilliert. Ausb. 2.0 g (30%).

Reduktionsdauer nicht für **5b** optimiert (s. unten für **6b**). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.7 (d, 2-, 5-H, 2H, J = 2.9 Hz), 6.0 (d, 3-, 6-H, 2H), 4.3 [sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2H], 1.5 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 12H]. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 127.5 (C_q), 119.8 (=CH), 89.8 (=CH), 50.0 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.8 (CH_3). — MS (70 eV): m/z (%) = 190 (M^+ , 70), 175 ($\text{M} - \text{CH}_3$, 65), 133 ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{CH}_3$, 100), 106 ($\text{M} - 2 \text{C}_3\text{H}_6$, 25), 105 ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7 - \text{C}_3\text{H}_6$, 55), 79 (30).

***N,N'*-Di-tert-butyl-1,2-ethandiamin (6a)**: Bei der katalytischen Reduktion, wie für **4a** beschrieben, werden mit 5 Mol-% Katalysator und einer Reduktionszeit von 3 h 81% **6a** neben 12% unumgesetztem **1a** erhalten. Sdp. 52 °C/3 Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.64 (s, 4H), 1.26 (2H, NH, Austausch mit D_2O), 1.09 (18H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 28.9 (CH_3), 43.0 (CH_2), 49.7 (C_q). — MS

(70 eV): m/z (%) = 173 ($\text{M} + \text{H}^+$, 8), 101 (10), 86 (1/2 M , 87), 72 (30).

In Diethylether bzw. THF wird keine Reduktion beobachtet. Die Ergebnisse mit Pt/C sind schlechter als mit Pd/C.

***N,N'*-Diisopropyl-1,2-ethandiamin (6b)**: Aus 5.0 g **1b** (36 mmol) in 50 ml Ethanol werden mit 1 Mol-% Pd/C (0.38 g Pd/C, 10% Pd) nach 3 h Hydrierdauer und anschließender Destillation (Sdp. 41 °C/4 Torr) 3.8 g (73%) **6b** erhalten. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.53 (sept, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.4 (2H, NH), 0.95 (d, 12H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 18.3 (CH_3), 48.6 (CH_2), 54.0 (CH).

1-tert-Butyl-3,4-bis(tert-butylamino)pyrrol (7a): Beim oben für **5a** beschriebenen Hydrierexperiment wird nach 1.5 h abgebrochen, zunächst alles Flüchtige abkondensiert und sodann nochmals fraktionierend destilliert. Bei 91 °C/3 Torr werden 1.3 g (24%) **7a** erhalten. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.35 (s, 2H), 2.5 (br. 2H, H/D-Austausch), 1.45 (s, 9H), 1.15 (s, 18H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 29.9 (6 CH_3), 30.4 (3 CH_3), 52.0 (2 C_q), 53.9 (C_q), 108.7 (=CH), 124.8 (C_q). — MS (70 eV): m/z (%) = 265 (M^+ , 10), 208 ($\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$, 12), 194 (25), 152 (34), 106 (26), 41 (100).

Mit Pt/C (0.7 Mol-%) werden ebenfalls gute Ausbeuten an **5a** und **7a** erhalten. Die Hydrierparameter wurden aber nicht für diese Produkte optimiert.

CAS-Registry-Nummern

1a: 30834-74-3 / **1b**: 24764-90-7 / **2a**: 84814-09-5 / **4a**: 117203-10-8 / **5a**: 117203-12-0 / **5b**: 117203-13-1 / **6a**: 4062-60-6 / **6b**: 4013-94-9 / **7a**: 117203-11-9

¹⁾ II. Mitteilung: H. tom Dieck, M. Zettlitzer, *Chem. Ber.* **120** (1987) 795.

²⁾ R. Lazzaroni, J. P. Boutique, J. Riga, J. J. Verbist, J. G. Fripiat, J. Delhalle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 97; H. Hemetsberger, D. Knittel, *Monatsh. Chem.*, **103** (1972) 194; H. Prinzbach, *Chimia* **33** (1979) 332.

³⁾ T. Kumagai, S. Tanaka, T. Mukai, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 5669; K. Satake, T. Kumagai, T. Mukai, *Chem. Lett.* **1984**, 2033.

⁴⁾ H. tom Dieck, B. Bruder, K.-D. Franz, *Chem. Ber.* **116** (1983) 136.

⁵⁾ H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.

⁶⁾ M. Komatsu, S. Takamatsu, M. Uesaka, S. Yamamoto, J. Ohshiro, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 2691, erhalten unter extremen Bedingungen ein 3-Piperidinopyrrol in mäßiger Ausbeute.

⁷⁾ M. Nardelli, PARST 7, *Programs for Crystallographic Calculations*; G. M. Sheldrick, SHELX, *Programs for Crystal Structure Determination*, Univ. of Cambridge 1977; SHELXS-84, Univ. Göttingen 1984.

⁸⁾ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53220, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

⁹⁾ L. Stamp, H. tom Dieck, *J. Organomet. Chem.* **277** (1984) 297.

¹⁰⁾ S. Tanaka, T. Kumagai, T. Mukai, T. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 1981.

¹¹⁾ R. Gleiter, M. Kobayashi, J. Spanget-Larsen, S. Gronowitz, A. Konar, M. Farnier, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2230.