

181. 1-[(Dimethylamino)methyl]pyrrol aus Trimethyl (1-pyrrolyl)-ammonium-Ion

von Peter Zeltner und Karl Bernauer*

Pharmazeutische Forschungsabteilung der *Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

(7.VI.83)

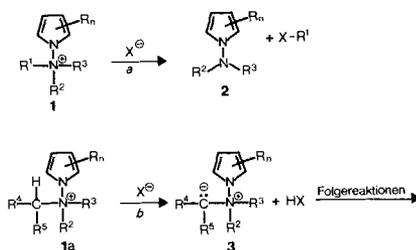
1-[(Dimethylamino)methyl]pyrrole from Trimethyl (1-pyrrolyl)ammonium Ion

Summary

Trimethyl (1-pyrrolyl)ammonium iodide (**5a**) and the corresponding *p*-toluene-sulfonate **5b** are transformed by strong bases into 1-[(dimethylamino)methyl]pyrrole (**9**), *i.e.* into a *N*-Mannich base, a type of compound novel in the pyrrole series. In this reaction, which is very fast in DMSO, the cation of compounds **5** is deprotonated to form the nitrogen ylide **6**. The latter undergoes a *Stevens*-type rearrangement to **9**. Several facts, namely the negative outcome of a cross-reaction experiment with 3,4-dimethylpyrrole and of an attempt to obtain **9** from pyrrole and dimethyl (methylidene)ammonium iodide in the presence of one equivalent of sodium methoxide, as well as unsuccessful CIDNP studies point to a rearrangement mechanism *via* the contact ion pair **12**.

1-Pyrrolylammonium-Ionen der allgemeinen Formel **1** bieten anionischen Agentien X^- vor allem zwei Reaktionsmöglichkeiten (*Schema 1*): Erstens kann einer der drei am Ammonium-N-Atom haftenden Reste R^1, R^2, R^3 auf X^- übertragen werden (*Weg a*). Zweitens, falls wenigstens einer dieser Reste vom Typ R^4-CH-R^5 ist (**1a**), kann mit hinreichend basischen X^- Ylid-Bildung erfolgen (*Weg b*). Welcher der zwei Wege im konkreten Fall tatsächlich beschritten wird, hängt von Nukleophilie und Basizität des Ions X^- , von den Substituenten R, R^1, R^2 und R^3 und schliesslich von den Reaktionsbedingungen, insbesondere vom Lösungsmittel ab.

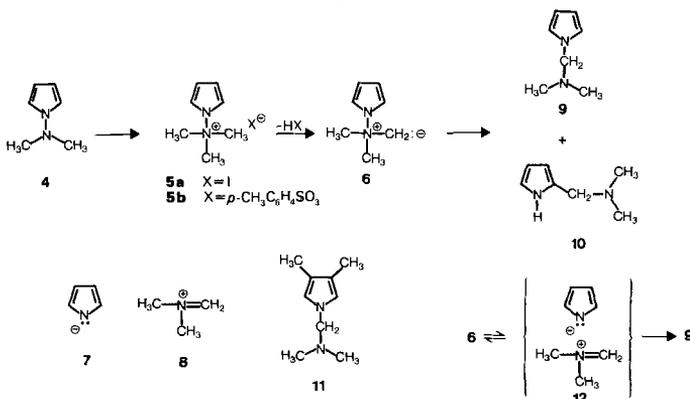
Schema 1



Die Trimethyl(1-pyrrolyl)ammonium-Salze **5** enthalten das einfachste stabile Ammonium-Ion des Typus **1**. Das Jodid **5a** ist leicht und in hoher Ausbeute durch Methylierung von 1-(Dimethylamino)pyrrol (**4**) [1] erhältlich. Durch Ionenaustausch oder Einsatz anderer Methylierungsmittel sind beliebige andere Salze des Kations von **5** zugänglich.

Die Demethylierung von **5** zu **4** (*Weg a*) wurde, obgleich nicht systematisch studiert, in folgenden Fällen beobachtet: Umsetzung von **5a** mit Natriumcyanid in DMF bei 50°; Erhitzen des Tosylats **5b** in Dimethylformamid (DMF); Umsetzung von **5b** mit Natriomalonsäure-dimethylester in DMF, wobei die Bildung von 2-Methylmalonsäure-dimethylester nachgewiesen wurde; Pyrolyse von **5a**. Auch durch 1 N wässrige NaOH-Lösung wird bei Rückflusstemperatur aus **5a** überwiegend das Demethylierungsprodukt **4** (GC: 53 Flächen-%) gebildet, daneben aber Pyrrol (41%) und in geringer Menge (6%) die *Mannich-Base* **10** (*Schema 2*). Die Entstehung der beiden letztgenannten Verbindungen lässt sich erklären, indem man Deprotonierung von **5** zu **6** (*Weg b*) und Zerfall des Ylids **6** in das Pyrrol-Anion **7** und das «*Mannich-Kation*» **8** und deren Weiterreaktion annimmt.

Schema 2



Damit stellt sich die Frage, wie sich **5** unter nicht-hydrolytischen, eine Deprotonierung begünstigenden Bedingungen verhält. Es hat sich gezeigt, dass unter solchen Voraussetzungen als Hauptprodukt (>90%) neben wenig **10** die «*N-Mannich-Base*» **9** gebildet wird. Pyrrol-Derivate dieses Typs sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden¹⁾. Die Verbindung **9** kann nur als Produkt einer Ylid-Umlagerung, d. h. über **6** entstanden sein. Wie zu erwarten, hängt die Geschwindigkeit der Reaktion **5** → **9** sehr stark vom Lösungsmittel ab. In Dimethoxyäthan und mit Kalium-*tert*-butylat oder Natrium-*tert*-pentylat liefern **5a** bzw. **5b** das Umlagerungsprodukt **9** relativ langsam, wogegen die Reaktion in Dimethylsulfoxid (DMSO) äusserst rasch abläuft²⁾. In DMSO/Methanol als Lösungsmittel mit Natriummethylat als Base lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeit durch das Mengenverhältnis DMSO/Methanol kontrollieren.

1) Man vergleiche dazu die Monographien [2–4].

2) DMSO beschleunigt Deprotonierungsreaktionen ausserordentlich [5] [6].

Die Reaktionsfolge **5** → **6** → **9** hat – zumindestens formal – grosse Ähnlichkeit mit der sog. *Stevens-Umlagerung* und stellt somit ähnliche mechanistische Probleme wie jene³⁾. Wir sind in orientierenden Versuchen der Frage nach Intra- oder Intermolekularität und der Frage Ionenpaar- und/oder Radikalpaar-Mechanismus der Reaktion nachgegangen. Zwei Befunde sprechen gegen eine intermolekulare Reaktion: Erstens bildet Pyrrol mit Dimethyl(methyliden)ammonium-jodid ($8 \cdot I^-$) und Natriummethylat unter den gleichen Bedingungen, unter welchen die Reaktion **5a** → **9** in wenigen Minuten abläuft, nicht die *N-Mannich-Verbindung* **9**. Zweitens gab ein Kreuzversuch mit **5a** und 3,4-Dimethylpyrrol kein Transaminomethylierungsprodukt **11** (Auswertung durch GC/MS).

Bei der Verfolgung der Reaktion **5** → **9** durch ¹H-NMR konnten keine CIDNP-Signale festgestellt werden, obwohl die Reaktionsgeschwindigkeit durch Verändern des Verhältnisses DMSO/CH₃OH in weiten Grenzen variiert wurde (Halbwertszeiten zwischen ca. 4,5 und ca. 22 Minuten). Es gibt demnach keine Anhaltspunkte für die Beteiligung eines Radikalpaar-Mechanismuses.

Angesichts der geschilderten Fakten und der beträchtlichen Acidität des Pyrrols ($pK_a \approx 17,5$) [8] ist als wahrscheinlich anzunehmen, dass die Umwandlung **5** → **9** über das Kontakt-Ionenpaar **12** abläuft.

Wir danken Frau Dr. M. Grosjean, den Herren Dr. W. Arnold, W. Meister und Dr. W. Vetter für die Aufnahme und Interpretation von IR-, NMR- und Massenspektren, den Herren Dr. M. Vecchi und G. Oesterheld für Gas-chromatogramme und GC/MS. Unser besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. Englert für ausführliche CIDNP-Studien.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Das Abdampfen der Lösungsmittel erfolgte nach Trocknen mit Na₂SO₄ im Wasserstrahlpumpenvakuum (i.V.) im Rotationsverdampfer bei 25–50°/12 Torr. Kristalline Substanzen wurden in der Regel i.HV. getrocknet. Smp. mit einem Smp.-Apparat nach Dr. Tottoli (Büchi), nicht korrigiert. Analytische Dünnschichtchromatographie (DC) auf Merck-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄. Gas-chromatographie (GC): Gehaltsangaben in Flächen-%. IR-Spektren: Festsubstanzen in KBr. Angaben in cm⁻¹. ¹H-NMR-Spektren: Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *br.* = breit; Kopplungskonstanten *J* in Hz. Massenspektren (MS): es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt; Angabe in Massenzahlen (*m/z*), in Klammern relative Intensitäten in % bzgl. Basis-Signal (= 100%) und gegebenenfalls Zuordnungen. Abkürzungen: DMF = Dimethylformamid; DMSO = Dimethylsulfoxid; DME = Dimethoxyäthan; RT = Raumtemperatur; RV = Rollverdampfer.

1. *Herstellung von Trimethyl(1-pyrrolyl)ammonium-jodid (5a).* Die Lösung von 7,7 g (70 mmol) **4** [1] in 100 ml Nitromethan wird bei 20° tropfenweise mit 50 g (350 mmol) Methyljodid versetzt und das Gemisch dann 20 Std. bei 45° gerührt. Dann wird i.RV. auf etwa das halbe Volumen eingeeengt und auf 0° gekühlt. Man nutsch, wächst das Kristallisat mit Et₂O und kristallisiert es aus AcOEt um: 13,5 g (74%) **5a**, gelblich-weiße Kristalle, Smp. 175–180° (Zers.). ¹H-NMR (80 MHz, D₂O): 7,44–7,54 (*m*, 2 H_a); 6,44–6,58 (*m*, 2 H_β); 4,05 (*s*, (CH₃)₃N⁺).

C₇H₁₃N₂ (252,10) Ber. C 33,35 H 5,20 N 11,11% Gef. C 32,96 H 4,93 N 10,81%

2. *Herstellung von Trimethyl(1-pyrrolyl)ammonium-p-toluolsulfonat (5b).* Die Mischung von 1,1 g (10 mmol) **4**, 2,05 g (10 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylester und 10 ml Nitromethan wird unter Ar 18 Std. auf 40° erwärmt und dann i.V. eingedampft. Der Rückstand wird aus CHCl₃/Hexan um-

³⁾ Vgl. [7] und dort zitierte Arbeiten.

kristallisiert; 2,5 g (84%) **5b**, Smp. 161–162° (Zers.). ¹H-NMR (60 MHz, (D₆)DMSO): 7,0–7,7 (*m*, 2 H_a, CH₃C₆H₄); 6,2–6,37 (*m*, 2 H_β); 3,90 (*s*, (CH₃)₃N⁺); 2,30 (*s*, CH₃C₆H₄).

C₁₄H₂₀N₂O₃S Ber. C 56,73 H 6,80 N 9,45 S 10,82%
(296,39) Gef. „ 56,58 „ 7,12 „ 9,32 „ 10,88%

3. *Reaktion von 5a mit Natriumcyanid*. Die Mischung von 1,26 g (5 mmol) **5a**, 0,29 g (6 mmol) NaCN (wasserfrei) und 10 ml DMF (wasserfrei) wird unter Ar 20 Std. auf 50° gehalten. Eine Probe des Gemisches wird bei RT/ca. 10⁻² Torr destilliert. Das Destillat wird durch GC und ¹H-NMR als **4** identifiziert.

4. *Thermische Demethylierung von 5b*. Unter Ar werden 0,5 g (1,7 mmol) **5b** in 10 ml DMF 16 Std. auf 130° erhitzt. Die Reaktion wird im GC verfolgt; als einzige nachweisbare Verbindung entsteht **4**.

5. *Reaktion von 5b mit Natriomalonsäure-dimethylester*. Natriumhydrid aus 0,32 g 55proz. Suspension (7,3 mmol) wird in 4 ml DME unter Ar mit 0,98 g (7,4 mmol) Malonsäure-dimethylester zur Reaktion gebracht. Nach beendeter H₂-Entwicklung wird die erhaltene Lösung von Natriomalonester unter Ar zur Suspension von 2,0 g (6,7 mmol) **5b** in 15 ml DME getropft. Man rührt dann nacheinander 3 Std. bei 20°, 5 Std. bei 50° und 14 Std. bei Rückflusstemp. und verfolgt den Reaktionsverlauf in GC. Dann wird mit ges. wässr. NH₄Cl versetzt und erschöpfend mit Et₂O extrahiert. Von dem nach Eindampfen der Et₂O-Lösungen erhaltenen Rückstand werden 1,1 g zwischen 50 ml 0,1N HCl und 30 ml Et₂O verteilt. Die wässr. Phase wird mit NaHCO₃ auf pH 8 gebracht und 3mal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Lösung wird i.V. eingedampft und der Rückstand (0,95 g) an 10 g Kieselgel mit Et₂O chromatographiert (Fraktionen je 3 ml, GC-Kontrolle). Die Fraktionen 1–15 (0,18 g) bestehen nach GC/MS aus **4**, Malonsäure-dimethylester und 2-Methylmalonsäure-dimethylester. Die Fraktionen 16–30 (0,08 g) enthalten als einzige Substanz **9**, nach ¹H-NMR, IR und MS identisch mit der unter **8** beschriebenen Substanz.

6. *Pyrolyse von 5a*. In einem einseitig zugeschmolzenen rotierenden Glasrohr werden 276 mg (1,1 mmol) **5a** im Kugelrohr auf 180° erwärmt. Das Pyrolyseprodukt (88 mg, 73%) schlägt sich im kalten Teil des Rohrs nieder und besteht nach GC und ¹H-NMR zu 98,5% aus **4**.

7. *Reaktion von 5a mit wässriger NaOH*. Die Lösung von 1,0 g (4 mmol) **5a** in 20 ml 1N NaOH wird unter Ar 24 Std. unter Rückfluss gekocht, dann mit HCl auf pH 7 gebracht und mit Et₂O extrahiert. Das nach Eindampfen der Et₂O-Lösung erhaltene Öl (155 mg) besteht nach GC aus Pyrrol, **4** und **10** (41, 53 bzw. 5,5%).

8. *Herstellung von 1-[(Dimethylamino)methyl]pyrrol (9)*. Zur Lösung von 1,26 g (5 mmol) **5a** in 15 ml DMSO unter Ar wird innert 10 Min. die NaOMe-Lösung aus 0,14 g (6 mmol) Na und 6 ml MeOH getropft. Das gelbliche Gemisch wird 3 Std. bei RT gerührt, dann mit 10 ml 15proz. wässr. NH₄Cl versetzt und 5mal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit je 10 ml ges. NaCl und H₂O ausgeschüttelt. Zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert man über eine Vigreux-Kolonne. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert: 503 mg (81%) **9**, farbloses Öl, Sdp. 60°/12 Torr; Reinheit nach GC 99,6% (Verunreinigung: 0,4 Flächen-% **10**). IR (CHCl₃): 2780 (CH von *N*-Alkyl); 1491 (Heteroaromat). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 6,63–6,77 (*m*, 2 H_a); 6,08–6,25 (*m*, 2 H_β); 4,54 (*s*, NCH₂N); 2,29 (*s*, N(CH₃)₂). MS: 124 (30, M⁺), 58 (100, (CH₃)₂N⁺=CH₂).

C₇H₁₂N₂ (124,19) Ber. C 67,70 H 9,74 N 22,56% Gef. C 67,81 H 9,74 N 22,66%

9. *Umsetzung von Pyrrol mit Dimethyl(methylen)ammonium-jodid* (Vergleich mit Versuch 8). Zur Lösung von 336 mg (5 mmol) Pyrrol in 15 ml DMSO (wasserfrei) gibt man unter Ar tropfenweise die NaOMe-Lösung aus 140 mg (6 mmol) Na und 6 ml MeOH. Nach 15 Min. fügt man 925 mg (5 mmol) Dimethyl(methylen)ammonium-jodid zu. In der Folge entnimmt man aus dem Gemisch Proben nach 15, 30, 60 und 150 Min., gibt sie in wenig wässr. 10proz. NH₄Cl und extrahiert mit CH₂Cl₂. In keiner der Proben lässt sich durch GC **9** oder **10** nachweisen.

10. *Erzeugung von 9 in Gegenwart von 3,4-Dimethylpyrrol (Kreuzversuch)*. Unter Ar werden 126 mg (0,5 mmol) **5a** in 3 ml DMSO gelöst und mit 48 mg (0,5 mmol) 3,4-Dimethylpyrrol versetzt. Dazu tropft man die Lösung von 16 mg (0,7 mmol) Na in 4 ml MeOH, rührt bei 25° und verfolgt die Reaktion durch GC. Nach 6 Std. kann mittels GC bzw. GC/MS das hypothetische Kreuzungsprodukt **11** nicht nachgewiesen werden. Man findet nur **9** (99,7%) und **10** (0,1%).

11. *NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion 5a → 9 (CIDNP-Untersuchungen)*. Alle Spektren im Zusammenhang mit den CIDNP-Experimenten wurden auf einem WM-400-Bruker-Spectrospin-FT-NMR-Spektrometer (400 MHz, ¹H-NMR) aufgenommen. Das Gerät war mit einem

Aspect-2000-Computer (80 K Speicher) und einer *CDC-Disc-Einheit 9448* (80 + 16 Mbyte) ausgerüstet. Der zeitabhängige Verlauf der Konzentrationen von **5** und **9** wurde aus mittels eines Microprogrammes automatisch ablaufenden Messungen bestimmt. Der Start der ersten Messung erfolgte i.allg. ca. 50 Sek. nach Zugabe der Base unter kräftigem Schütteln und anschliessendem Einsetzen des Proberöhrchens in den Magneten. Wegen der hohen Empfindlichkeit genügte i.allg. jeweils ein einziger 90°-Beobachtungspuls. Der daran anschliessend aufgenommene freie Induktionszerfall (Dauer ca. 2 Sek.) wurde auf der Disc-Einheit gespeichert. Als typische Messzeiten ergaben sich somit ca. 60, 70, 90, 130, 170, 230 und 290 Sek. nach Basenzugabe. Ausserdem wurden weitere Messungen mit Verzögerungen bis zu 30 Min., je nach Ergebnis dieser ersten Messungen, durchgeführt. In allen Experimenten wurden nur positive Signale in den Spektren beobachtet, die einerseits den (je nach experimentellen Bedingungen mit Halbwertszeiten von ca. 4,5 bis ca. 23 min.) abfallenden Konzentrationen der Ausgangsverbindung und andererseits den entsprechend zeitlich ansteigenden Konzentrationen des Folgeproduktes entsprachen. In NMR-Röhrchen wurden 10 mg **5a** in (D₆)DMSO/CD₃OD gemäss *Tabelle* gelöst und mit 0,1 ml 0,12_N CD₃ONa in CD₃OD versetzt. Das Mengenverhältnis **5a/9** wurde anhand der Integrale der Signale bei 6,32 (2 H_a) und 3,94 ((CH₃)₃N) bzw. 6,03 (2 H_a) und 4,57 (NCH₂N) ermittelt. Messwerte siehe *Tabelle*.

Tabelle. NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion **5a** → **9**.

(D ₆)DMSO	CD ₃ OD	Halbwertszeit	Zeit	5a [%]	9 [%]
0,5 ml	0,1 ml	ca. 4 Min.	1 Min. 5 Sek.	86	14
			2 Min. 3 Sek.	75	25
			4 Min. 33 Sek.	47	53
			7 Min. 39 Sek.	26	74
			20 Min.	ca. 5	ca. 95
0,4 ml	0,1 ml	ca. 10 Min.	1 Min. 5 Sek.	ca. 95	ca. 5
			1 Min. 15 Sek.	92	8
			1 Min. 35 Sek.	89	11
			1 Min. 55 Sek.	87	13
			2 Min.	82	18
			3 Min. 30 Sek.	78	22
			5 Min. 20 Sek.	66	34
			10 Min. 22 Sek.	50	50
			20 Min.	23	77
			31 Min.	9	91
0,3 ml	0,1 ml	ca. 20 Min.	1 Min. 25 Sek.	97	3
			1 Min. 45 Sek.	96	4
			4 Min. 20 Sek.	89	11
			5 Min. 20 Sek.	87	13
			10 Min. 30 Sek.	75	25
			22 Min.	ca. 50	ca. 50
			33 Min.	19	81
40 Min. 30 Sek.	ca. 10	ca. 90			

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. R. Martinez, P. A. Grieco & C. V. Srinivason, *J. Org. Chem.* **46**, 3760 (1981).
- [2] K. Schoffield, 'Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds', London 1967, S. 71.
- [3] A. Grossauer, «Die Chemie der Pyrrole», Berlin 1974.
- [4] R. A. Jones & G. P. Bean, 'The Chemistry of Pyrroles', London etc. 1977, S. 171.
- [5] D. Martin & H. G. Hauthal, «Dimethylsulfoxid», Berlin 1971, S. 147.
- [6] C. Reichardt, 'Solvent Effects in Organic Chemistry', Weinheim 1979, S. 159 ff.
- [7] W. D. Ollis, M. Rey & I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 543.
- [8] G. Yagil, *Tetrahedron* **23**, 2855 (1967).