

Zum Problem der Selektivität von Pyrrolsynthesen: Isomere und Homologe bei Synthesen nach Fischer—Fink

Von

H. Falk, O. Hofer und H. Lehner

Aus der Lehrkanzel für Organische Chemie der Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 14. Februar 1973)

*Concerning the Selectivity Problem in the Synthesis of Pyrroles:
Isomers and Homologues in the Fischer—Fink Type Synthesis*

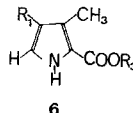
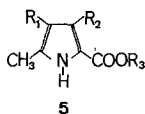
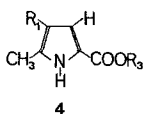
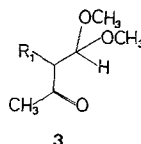
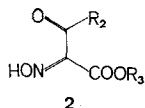
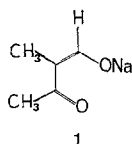
In the course of the *Fischer—Fink* synthesis not only the expected esters of alkylpyrrole-2-carboxylic acids are obtained, but isomers and homologues as well. Their formation can be avoided by suitable variations of the starting materials. The product ratios were analyzed by means of gas chromatography.

Einleitung

Alkylsubstituierte Pyrrol-2-carbonsäureester (4) sind wichtige Zwischenprodukte für die Darstellung von Porphyrinen und Gallenpigmenten. Der kürzeste Zugang führt über einen direkten, ringsynthetischen Aufbau. Im Rahmen unserer Untersuchungen über Konformationszustände von Gallenpigmenten benötigten wir u. a. 4,5-Dimethylpyrrol-2-carbonsäureester, der nach Angaben der Literatur¹ (*Fischer—Fink*-Synthese) einfach zugänglich sein sollte. Es zeigte sich jedoch, daß bei der Reaktion von Oximinoacetessigester mit dem Natriumsalz des 2-Methyl-3-oxobutyrinaldehyds (1) in Gegenwart von Zink und Essigsäure erhebliche Mengen des isomeren 3,4-Dimethylpyrrol-2-carbonsäureäthylesters und des homologen 3,4,5-Trimethylpyrrol-2-carbonsäureäthylesters gebildet werden. Aus dem Produktgemisch läßt sich das zuerst genannte Nebenprodukt leicht, das zweite jedoch nur unter beträchtlichem Aufwand (z. B. durch fraktionierte Kristallisation) abtrennen. Die Beobachtung, daß bei der Darstellung von 4,5-Dimethylpyrrol-2-carbonsäurebenzyl- bzw. -methylester homologes Material entsteht, wurde kürzlich² mitgeteilt.

Diese Nebenreaktion und die aufwendige Reinigung erschwert den einfachen Zugang zu 4; deshalb haben wir nach Möglichkeiten gesucht, die Selektivität der reduktiven Cyclisierung von Oximinocarbonyl-

verbindungen mit β -Dicarboxylderivaten zu erhöhen. Hierzu sollte einerseits der Einfluß der Reaktionsparameter untersucht werden, andererseits hielten wir eine gezielte Variation der Ausgangsmaterialien für erfolgversprechend.



Methodisches

Die Voraussetzung für das Studium der Produktverteilung war zunächst eine geeignete analytische Methodik. Die Gaschromatographie wurde u. W. auf Alkoxy-carbonyl- oder Acyl-pyrrole bisher nicht angewendet. Wir fanden, daß sich diese Verbindungen an OV-17-Phase unzersetzt trennen und somit auch quantitativ bestimmen lassen. Die Kopplung des Chromatographen mit einem Massenspektrometer bietet zudem eine ausgezeichnete Kontrolle für die Konstitution der getrennten Verbindungen.

Einer besonderen Erwähnung bedarf das Natriumsalz des 2-Methyl-3-oxobutyrinaldehyds (1): Man erhält es durch Kondensation von Methyläthylketon und Ameisensäureester mit Natrium¹. Obwohl vor einiger Zeit nachgewiesen werden konnte³, daß das Produkt etwa 25% 3-Oxovaleraldehyd-Natriumsalz enthält, wurde dieses Gemisch auch in jüngster Zeit für derartige Synthesen eingesetzt, ohne diesen Umstand zu berücksichtigen^{2, 4}. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Salzes (in D₂O) erlaubte die Bestimmung des unerwünschten Produktes: die Protonensignale der Äthylgruppe sind von den Signalen der beiden Methylgruppen gut getrennt. Da eine Variation der Reaktionsbedingungen kaum eine Verbesserung erhoffen ließ⁵, haben wir die Reinigung des Rohproduktes vorgezogen: durch Lösen in Methanol/Wasser und partielles Fällen mit Äther erhält man in ausgezeichneter Ausbeute die gewünschte Verbindung 1 isomerenfrei.

Ergebnisse

Am Beispiel der *Fischer-Fink*-Synthese mit dem Natriumsalz 1 und Oximino-acetessigsäureäthylester (2, R₂ = CH₃, R₃ = C₂H₅) zeigte sich

zunächst, daß die Variation der Reaktionsparameter, wie Temperatur (65—110°), Zeit (10—120 Min.), Essigsäurekonzentration (50—96%), Natriumacetatzusatz (1—3 Mol), Zinkmenge (1,2—3 gAt) und Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Reaktionspartner praktisch keinen Einfluß auf die Isomeren- bzw. Homologenverteilung des Produktgemisches hat. Die Gesamtausbeute wird hievon gleichfalls nur geringfügig beeinflußt. Die in der Tab. 1 angeführten Beispiele wurden deshalb unter Standardbedingungen (vgl. Exper. Teil) ausgeführt; für die in der Literatur beschriebenen Fälle stellten wir sicher, daß die Reaktion unter den dort angegebenen Bedingungen zu vergleichbaren Resultaten führt.

Tabelle 1. Produktverteilung bei *Fischer—Fink*-Synthesen

Versuch Nr.	Ausgangsstoffe				Produktverteilung (Molverhältnisse)			Ausb. an 4, % d. Th.	vgl. Lit.
	1 R ₁	3 R ₁	2 R ₂	R ₃	4	5	6		
1 ^a	CH ₃		CH ₃	C ₂ H ₅	100	22	10	46	1
2 ^a	CH ₃		CH ₃	CH ₃	100	14	14	33	2
3 ^a	CH ₃		CH ₃	t-But.	100	31	52	25	
4 ^a	CH ₃		CH ₃	CH ₂ Ph	100	13	17	47	4
5 ^a	CH ₃		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	1	16	55	
6 ^a	CH ₃		CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	100	1	12	53	
7 ^{a,b}	CH ₃		OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	0	385	34	6
8 ^a		H	CH ₃	C ₂ H ₅	100	1	1	37	7
9 ^a		H	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	0	1	37	
10 ^b		CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	0	53	28	
11 ^b		CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	1	3	33	

^a In 70proz. Essigsäure. ^b In Eisessig als Lösungsmittel.

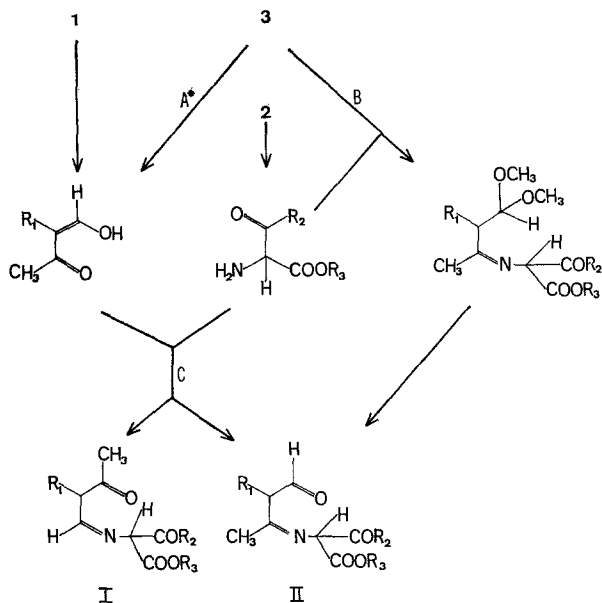
Ein Testansatz mit Oximinoacetessigsäureäthylester und dem *rohen* Natriumsalz, **1**, das 25% des Methylkondensates enthielt, gab zusätzlich zu den aus **1** gebildeten Pyrrolderivaten **4**, **5**, **6** (Vers.-Nr. 1, Tab. 1) etwa 20 Mol% (bezogen auf **4**) 5-Äthyl-4-methylpyrrol-2-carbonsäureäthylester.

Diskussion

Die *Fischer—Fink*-Synthese, wie auch die verschiedenen Formen der *Knorr*schen Pyrrolsynthese^{6, 7, 8, 9, *, 10}, sind Varianten eines allgemeinen Synthesepinzips, das auf der Knüpfung einer C—N-Bindung und nachfolgendem C—C-Ringschluß beruht. Man hat es mit einem

* Auch die bei ⁹ beschriebene Synthese von 2-Äthoxycarbonyl-4,5-dimethyl-3-pyrrolpropionsäureäthylester verläuft entgegen den dort gemachten Angaben nicht selektiv. *GLC—MS*-Analyse des Rohproduktes zeigt, daß auch der isomere 5-Äthoxycarbonyl-3,4-dimethyl-2-pyrrolpropionsäureäthylester zu etwa 8% gebildet wird!

mehrstufigen, verzweigten Reaktionssystem zu tun, das im wesentlichen kinetisch kontrolliert sein dürfte. Im Rahmen dieses Synthesepinzips erfolgt die Klassifizierung in Namensreaktionen nach den — unter bestimmten strukturellen Voraussetzungen beschrittenen — Reaktionswegen. Wir beschränken uns in der Diskussion auf den Bereich der *Fischer—Fink-Synthese*, d. h., daß β -Formylketonderivate und Oximino- β -ketoester bzw. Oximinomalonester als Ausgangsverbindungen dienen. Entsprechendes gilt für die Synthesen vom *Knorr-Typ*¹⁰.

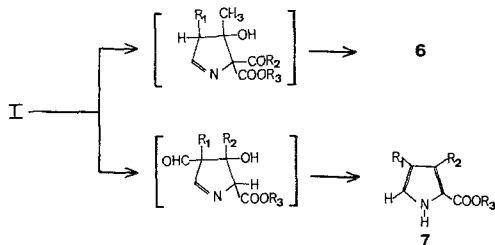


* Zur besseren Übersichtlichkeit sind eventuelle Gleichgewichte nicht eingezeichnet.

Der Primärschritt kann zunächst zu zwei Zwischenprodukten, I und II, führen. Daß die Knüpfung der C—N-Bindung offenbar die Primärreaktion darstellt, kann aus den Versuchen Nr. 7 und 10 gefolgert werden: Im Falle des Acetals findet gegenüber dem „Natriumsalz“ eine Inversion der relativen Produktmengen statt. Über den Reaktionsweg C hat man mit der Bildung von I und II zu rechnen, deren relative Anteile von den Verhältnissen in der Umgebung der durch die Reduktion gebildeten Aminogruppe abhängig sind. Das β -Ketoformylderivat ist in Lösung praktisch vollständig enolisiert (NMR); es sollte demnach die Ketogruppe bevorzugt zum Ketimin abreagieren (Tab. 1, Vers.-Nr. 1, 2, 3 und 4; I führt ja zu 6, s. u.). Wird jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit dieses Schrittes, z. B. durch sterische Einflüsse, verringert, so gewinnt auch die andere Möglichkeit an Bedeutung (Vers.-Nr. 3 und 7 in Tab. 1).

II wird nahezu ausschließlich gebildet, wenn die Geschwindigkeit der Verseifung des eingesetzten Acetals **3** unter den Reaktionsbedingungen kleiner ist als die der Azomethinbildung — die Reaktion läuft dann bevorzugt über den Weg B ab, wie im Falle von **3 a** ($R_1 = H$, Vers.-Nr. 8 und 9 in Tab. 1). Bei **3 b** ($R_1 = CH_3$, Vers.-Nr. 10, Tab. 1) kann auch durch Verwendung von Eisessig der Weg A nicht völlig unterdrückt werden (vgl. Vers.-Nr. 10 unter Verwendung von **3 b**; Vers.-Nr. 7, ausgehend von **1**). Hier scheint aber eine Rückreaktion eine gewisse Rolle zu spielen, da sich die Verseifungsgeschwindigkeiten der Acetale **3 a** und **3 b** nicht wesentlich unterscheiden (vgl. Exper. Teil).

Das weitere Schicksal von I bzw. II hängt nun von der relativen Carbonylreaktivität der verbleibenden Oxogruppen ab bzw. davon, welches der beiden aktivierten Zentren das stabilere Carbanion zu bilden vermag.



Für $R_1 = R_2 = CH_3$, wird **6** mit **7** ident (Tab. 1, Vers.-Nr. 1—4); das Produkt **7** wird im Falle $R_1 = CH_3$, $R_2 = OC_2H_5$ nicht gebildet (Vers.-Nr. 7). Bei den Versuchen Nr. 5 und 6 (Tab. 1) wird — aus Gründen, die noch zu diskutieren sind — kein **7** erhalten. Über das Zwischenprodukt I führt also der Weg zur *isomeren* Verbindung.

Entsprechendes gilt für II:



Hier liegt der zweite Ansatzpunkt zur Erhöhung der Selektivität der *Fischer—Fink*-Synthese: Die Bildung des Homologen **5** kann durch die Verminderung der Carbonylreaktivität der Oximinokomponente unterdrückt werden. Einerseits wird dies durch Verwendung von Oximinomalonestern erreicht (vgl. hierzu die von *Kleinspehn* beschriebene Variante⁶). Dadurch kommt es jedoch zu einer Bevorzugung des Weges über I (vgl. Vers.-Nr. 7), es sei denn, man verwendet das Acetal **3 a** (Vers.-Nr. 9); damit wird volle Selektivität erreicht. Es sei darauf hingewiesen, daß die Variante des Vers. Nr. 9 gegenüber der Originalvorschrift (Vers.-Nr. 8) den Vorteil hat, daß das Rohprodukt frei von harzigen Nebenprodukten ist. Die aufwendige Reinigung, wie sie bei **7** angegeben ist, fällt weg.

Andererseits besteht die Möglichkeit, im Oximino- β -ketoester **2** die

Carbonylreaktivität zu modifizieren: Schon der Ersatz von CH_3 (R_2) durch C_2H_5 oder $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bringt den gewünschten Effekt (Vers.-Nr. 5 und 6, Tab. 1). In dieser Variante läßt sich die Bildung des Isomeren **6** gleichfalls durch Verwendung des Acetals **3 b** herabsetzen (Vers.-Nr. 11).

Für den präparativen Aspekt bedeutet dies, daß 4,5-Dimethylpyrrol-2-carbonsäureäthylester (**4**, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$) am besten nach Variante Nr. 5 zugänglich ist. Die Abtrennung des Isomeren **6** ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$) ist durch einen einzigen Kristallisationsschritt (aus Methanol—Wasser) möglich; somit bietet die Variante Nr. 11 kaum Vorteile: Durch Verwendung von Eisessig als Reaktionsmedium (die Acetalverseifung wird dadurch verlangsamt) sinkt die Ausbeute etwas ab. Wie schon oben angedeutet, ist 5-Methylpyrrol-2-carbonsäureester (**4**, $\text{R}_1 = \text{H}$) besser über die Variante Nr. 9 darstellbar.

Damit wurde nun ein Weg erschlossen, auf dem (mit hoher Selektivität) die Hauptprodukte der *Fischer—Fink*-Synthese in homologenfreier Form zugänglich sind.

Für die Aufnahme der *MS*-Kopplungsspektren und der *NMR*-Spektren danken wir Herrn Dr. *A. Nikiforov* und Fr. *H. Martinek*, Herrn *K. Grubmayr* für seine experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der *NMR*-Spektren erfolgte auf einem Varian-A-60-A-Spektrometer, die Gaschromatogramme erhielt man mit einem Varian-Aerograph 1400, Säule: OV-17, $3' \times 1/8''$; $120\text{—}180^\circ$; N_2 : 25 ml/Min.; Anzeige *FID* bzw. Kopplung mit dem Massenspektrometer Varian-MATCH 7 (Reihenfolge der getrennten Verbindungen im *GLC*: **6**, **4**, **5**). Von der Reinheit der Ausgangsmaterialien haben wir uns durch *GLC*- und *NMR*-Analysen überzeugt.

Natriumsalz des 2-Methyl-3-oxobutyraldehyds (1)

Die Darstellung erfolgte nach^{1, 11}, jedoch unter Verwendung von Natrium-Suspension. Laut *NMR* (D_2O , $\delta = 1,58$, s; 2,21, s für **1** und $\delta = 1,10$, t, ppm, für das Methylkondensationsprodukt) enthält dieses Material 25% des 3-Oxovaleraldehyd-Natriumsalzes. Zur Reinigung löste man 100 g dieses Gemisches in 350 ml absol. Methanol, fügte in der Wärme bis zur vollständigen Lösung Wasser (10 ml) zu und fällte nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 900 ml absol. Äther. Absaugen und Waschen mit 150 ml absol. Äther gab nach dem Trocknen im Vak. 62 g (82% des im Gemisch vorhandenen Materials) **1**, das laut *NMR*-Spektrum praktisch frei (< 3%) von der Beimengung ist. Bei dieser Operation verwendeten wir absolute Lösungsmittel, um den Wassergehalt, der für die relativen Mengen Methanol und Äther entscheidend ist, genau einstellen zu können.

Oximino- β -dicarbonylverbindungen (2)

Acetessigsäure-methyl-, -äthyl- und -*tert.*-butyl-ester waren Handelsware, den Benzylester erhielt man durch Umesterung (in Analogie zu¹²). Die

Darstellung von 2-Methyl-3-oxopentansäureäthylester erfolgte nach¹³. Die Verseifung von Propionylmalonester, die bei¹⁴ in Analogie zu¹⁵ beschrieben wurde, konnten wir nicht reproduzieren: es bildete sich dabei der kaum abtrennbare Malonsäurediäthylester als Nebenprodukt. Leitungswasser — pH 5,5, Aqua bidest., 5proz. Essigsäure und 5proz. NaHCO₃-Lösung gaben, als Verseifungsmedien angewendet, 25, 28, 37 bzw. 70% der Beimengung (NMR-Analyse). Die Verseifung des Isobutyrylmalonesters mit Leitungswasser verlief hingegen glatt (< 5% Malonester). Die Substitution dieser β -Ketoester mit der Oximinogruppe erfolgte in der üblichen Weise mit NaNO₂ in Eisessig/Wasser¹⁶. Für die Versuche (Tab. 1) setzten wir die isolierten Oximinoderivate ein — die gleichen Ergebnisse erhält man auch, wenn die Oximierungslösung nach mehrstdg. Stehen im Eisbad direkt für die Synthesen verwendet wird (der Wassergehalt ist dann entsprechend zu berücksichtigen; vgl. z. B.^{2, 4}).

Acetale 3

3-Oxobutyraldehyd-dimethylacetal (**3 a**) ist im Handel erhältlich, 2-Methyl-3-oxobutyraldehyd-dimethylacetal (**3 b**) stellte man aus **1** nach¹⁷ dar.

Saure Hydrolyse von **3 a** und **3 b**

Die Hydrolysegeschwindigkeit dieser beiden Acetale schätzten wir mittels NMR ab (40°): 0,35 ml **3 a** bzw. **3 b** wurden mit 0,35 ml 50proz. Trifluoressigsäure (in D₂O) versetzt und die Zeitabhängigkeit aus dem Verschwinden des acetalischen und dem Anwachsen des aldehydischen Protonensignals bestimmt. Für die Reaktion (formal erster Ordnung¹⁸) erhielt man folgende Halbwertszeiten: **3 a**, 12 \pm 2 Min.; **3 b**, 7 \pm 1,5 Min.

Standardvorschriften für die Fischer—Fink-Synthesen

Diese erstellten wir in Anlehnung an die entsprechenden Literaturvorschriften^{1, 2, 4, 6, 7}:

1. Bei Anwendung von **1**

0,05 Mol des Oximinoderivates, 0,05 Mol (6,10 g) **1** und 0,05 Mol (4,10 g) wasserfr. Natriumacetat wurden unter Rühren in 30 ml 70proz. Essigsäure auf 50° erwärmt und dann rasch 0,08 gAt Zink (5,2 g) portionenweise eingetragen (etwa 5 Min.), wobei die Temp. bis gegen 100° anstieg. Sodann erhitze man bis zur vollständigen Auflösung des Zinks (15 Min.) unter Rückfluß und goß in 400 ml Eis/Wasser. Nach kurzem Stehen wird das manchmal anfangs ölige Produkt kristallin (tritt dies nicht ein, so kristallisiert der Rückstand nach nasser Aufarbeitung zumeist gut). Absaugen, Waschen mit 100 ml Wasser und Trocknen im Vak. gab das Rohmaterial, welches wir nach Lösen in Benzol oder Aceton gaschromatographisch analysierten (Ausbeutebestimmung mittels NMR; zur Identifizierung von Pyrrolderivaten durch MS siehe vor allem^{4, 19}). Die Kristallisation der so erhaltenen Produkte gelang am besten aus Methanol/Wasser.

2. Bei Anwendung von **3 a** und **3 b**

In diesen Fällen verfuhr man wie unter 1. angegeben. Die Zugabe des Acetals (0,05 Mol) und Zinks erfolgte jedoch gleichzeitig. In den (in Tab. 1) mit „a“ bzw. „b“ bezeichneten Versuchen verwendete man 70proz. Essigsäure bzw. Eisessig.

Literatur

- ¹ H. Fischer und E. Fink, Z. physiol. Chem. **283**, 152 (1948).
- ² P. J. Crook, A. H. Jackson und G. W. Kenner, Ann. Chem. **748**, 26 (1971); P. S. Clezy und A. W. Nichol, Austral. J. Chem. **18**, 1977 (1965).
- ³ E. Royals und K. C. Brannock, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1180 (1954).
- ⁴ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, A. H. Jackson, G. W. Kenner, D. J. Newman und J. M. Wilson, J. Chem. Soc. **1964**, 1949.
- ⁵ C. R. Hauser, F. W. Swamer und J. T. Adams, Org. React. **8**, 59 (1954).
- ⁶ G. G. Kleinspehn, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1546 (1955).
- ⁷ H. Fischer und E. Fink, Z. physiol. Chem. **280**, 123 (1944).
- ⁸ E. Baltazzi und L. I. Krimen, Chem. Rev. **63**, 511 (1963).
- ⁹ H. Plieninger, P. Hess und J. Ruppert, Chem. Ber. **101**, 240 (1968).
- ¹⁰ E. Bullock, A. W. Johnson, E. Markham und K. B. Shaw, J. Chem. Soc. **1958**, 1430.
- ¹¹ A. H. Tracy und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. **6**, 63 (1941).
- ¹² W. Kimel und A. C. Cope, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1992 (1943).
- ¹³ G. W. Anderson, I. F. Halverstadt, W. H. Miller und R. O. Roblin, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **67**, 2197 (1945).
- ¹⁴ J. Ellis, A. H. Jackson, A. C. Jain und G. W. Kenner, J. Chem. Soc. **1964**, 1935.
- ¹⁵ S. F. McDonald und R. J. Stedman, Canad. J. Chem. **33**, 458 (1955).
- ¹⁶ Vgl. z. B. A. J. Zambito und E. E. Howe, Org. Synth. **40**, 21 (1960).
- ¹⁷ S. Sugawara, Jap. Pat.: Chem. Abstr. **47**, 4363 c (1953).
- ¹⁸ Vgl. z. B. M. M. Kreevoy und R. W. Taft, Jr., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5590 (1955).
- ¹⁹ R. A. Jones, Adv. Heterocycl. Chem. **11**, 383 (1970).