

Über die Synthese neuer Pyrrol-2-carbonsäureamide

Von

Otto Hromatka, Dieter Binder und Peter Stanetty

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule in Wien,
Österreich

(Eingegangen am 14. Oktober 1974)

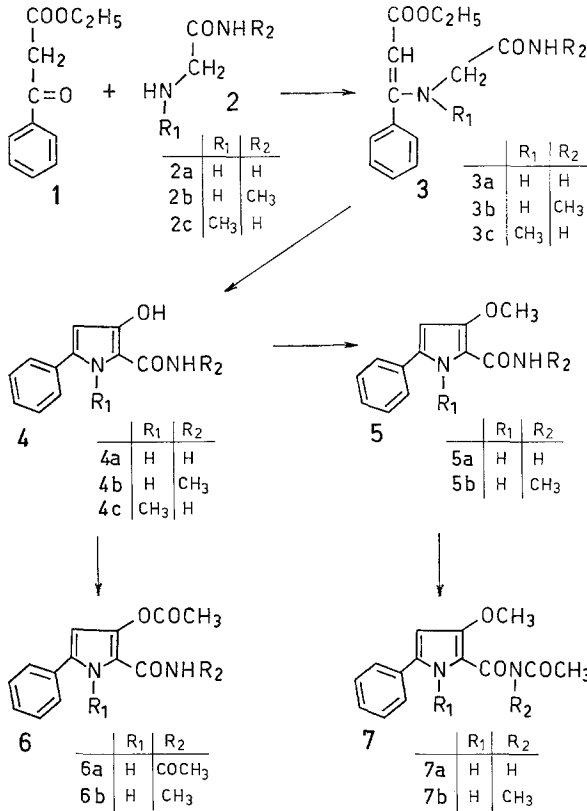
Synthesis of New Pyrrole-2-carboxamides

The preparation of 3-hydroxy-5-phenyl-pyrrol-2-carboxamides and their methylation and acetylation are described.

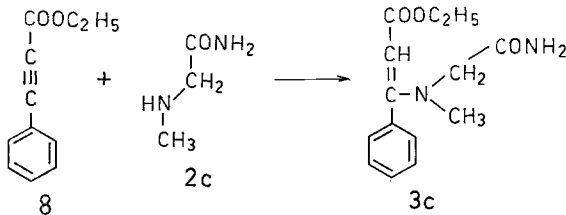
Treibs und *Ohorodnik*¹ berichteten erstmals über eine Pyrrolsynthese, welche durch Umsetzung von β -Ketocarbonsäureestern mit α -Aminosäureestern zu den entsprechenden *Schiffschen* Basen und mit nachfolgender *Dieckmannscher* Esterkondensation zu 3-Hydroxy-pyrrol-2- und -4-carbonsäureestern führte. Bei der Umsetzung der *Schiffschen* Base aus Benzoylessigsäureäthylester mit Glycinmethylester erhielten die genannten Autoren in geringer Ausbeute 4-Hydroxy-2-phenyl-pyrrol-3-carbonsäureäthylester, während die Umsetzung des Acetessigsäureäthylesters und Methylacetessigsäureäthylesters 3-Hydroxy-pyrrol-2-carbonsäureester lieferte. *Chong* und *Clezy*² stellten nach dem gleichen Verfahren die letztlich vom Acetessigester abgeleiteten Hydroxy-pyrrol-Derivate her und charakterisierten sie durch Methylierung und Acetylierung der OH-Gruppe. In neuerer Zeit verwendete *H. Bauer*³ Verbindungen dieses Typs als Zwischenprodukte zur Herstellung von Porphyrinen. Anknüpfend an den weniger erfolgreichen Versuch von *Treibs* und *Ohorodnik*¹, in Analogie zu den für die Reaktion gut geeigneten Acetessigestern Benzoylessigester **1** zu verwenden, haben wir diese Verbindung mit Glycinamiden umgesetzt in der Absicht, der Cyclisierung durch die geringe Carbonylaktivität der Säureamidgruppe die von uns gewünschte Reaktionsrichtung, nämlich die Bildung von 3-Hydroxy-pyrrol-2-carbonsäure-Derivaten, aufzuzwingen.

Bei der Umsetzung mit den Glycinamiden **2 a**, **2 b** bzw. **2 c** erwies sich der Benzoylessigsäureäthylester **1** als wesentlich reaktionsträger als Acetessigsäureäthylester, der schon bei Raumtemperatur unter

Wärmeentwicklung reagiert. Während die Reaktion mit **2 a** bzw. **2 b** in der Schmelze bei 100° im Vak. durchgeführt wurde und in guter Ausbeute zu **3 a** bzw. **3 b** führte, konnte auf diese Weise keine Um-



setzung von **1** mit Sarcosinamid **2 c** erreicht werden. **3 c** konnte aber durch Umsetzung des Phenylpropionssäureäthylesters **8** mit **2 c** in geringer Ausbeute dargestellt werden.



Während *Treibs* und *Ohorodnik*¹ die *Schiffschen* Basen aus β -Ketosäureestern und α -Aminosäureestern zum Teil als zersetzliche Öle

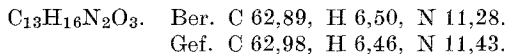
beschrieben, stellen **3 a**, **3 b** und **3 c** völlig beständige kristalline Produkte, die unbeschränkte Zeit aufbewahrt werden können, dar.

Die *Dieckmann*-Cyclisierung, ausgehend von **3 a**, **3 b** bzw. **3 c**, wurde mit Natriumäthylat in siedendem Äthanol durchgeführt. Die Reaktion gab, wie erwartet, jeweils nur ein einziges Cyclisierungsprodukt, nämlich **4 a**, **4 b** bzw. **4 c**, in befriedigender Ausbeute. Zur weiteren Charakterisierung der so erhaltenen Produkte, und um einen Vergleich mit den von *Chong* und *Clezy*² angegebenen NMR-Daten durchführen zu können, wurden die Verbindungen **4 a** und **4 b** einerseits in die Methyläther verwandelt, andererseits durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Hierbei ergab die Acetylierung von **4 a** ein Diacetylprodukt **6 a** in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Acetylierung von Salicylsäureamid. Hingegen gab die Umsetzung von **4 b** unter den gleichen Bedingungen nur ein O-Acetylprodukt. Bei der Acetylierung des methylierten Derivates **5 a** wurde die am Amidstickstoff acetylierte Verbindung **7 a** erhalten, hingegen konnte **5 b** unter den gleichen Bedingungen nicht zu **7 b** acetyliert werden.

Experimenteller Teil

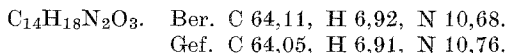
β -[*(Carbamoyl-methyl)-amino*]-*zimtsäureäthylester* (**3 a**)

96 g **1** und 50 g **2 a** wurden am sied. Wasserbad 9 Stdn. im Wasserstrahlvak. erhitzt. Der erstarrte Kolbeninhalt wurde mit wenig Methanol zerrieben, abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 76,65 g, farblose, feine Nadeln, Schmp. 180—182° (aus Äthanol).



β -[*(N-Methylcarbamoyl-methyl)-amino*]-*zimtsäureäthylester* (**3 b**)

12,4 g **2 b** · HCl wurden in 50 ml absol. Methanol suspendiert und mit 100 ml *n*-methanol. Natriummethylatlösung versetzt. Nach 10 Min. Schütteln wurde das abgeschiedene NaCl abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit 19,2 g **1** versetzt und 4 Stdn. am Wasserbad im Wasserstrahlvak. erhitzt. Der Kolbeninhalt wurde mit wenig Methanol zerrieben, abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und getrocknet. Dieses Rohprodukt wurde zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausb. 20,7 g farblose Kristalle, Schmp. 143—145° (aus Äthanol).



β -[*N-(Carbamoyl-methyl)-N-methyl-amino*]-*zimtsäureäthylester* (**3 c**)

2 g **8**, 1,43 g **2 c** · HCl und 11 ml *n*-methanolischer Natriummethylatlösung wurden nach Zugabe von 70 ml Äthanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde in etwa 500 ml Wasser gegossen, mit CH_2Cl_2 extra-

hiert, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Äther digeriert und abgesaugt. 1,5 g farblose Nadeln, Schmp. 148—151° (aus Benzol).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 64,11, H 6,92, N 10,68.

Gef. C 64,32, H 6,75, N 10,58.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7,28$ (m, 5 H arom.), 4,89 (s, 1 H, $-C=CH-$), 3,65 (m, 2 H, $-CH_2-CH_3$), 3,55 (s, 2 H, $-N-CH_2-$), 2,89 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 1,03 ppm (m, 3 H, $-CH_2-CH_3$).

3-Hydroxy-5-phenyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (4 a)

84,5 g **3 a** wurden in einer Lösung von 15,6 g Na in 1750 ml absol. Äthanol $2\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde 1 l Äthanol im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 1,5 l Wasser versetzt und mit konz. HCl angesäuert. Der abgeschiedene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 45,45 g. Nach Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle; Schmp. 225—245° (unter langsamer Zersetzung).

$C_{11}H_{10}N_2O_2$. Ber. C 65,34, H 4,98, N 13,85.

Gef. C 65,41, H 5,08, N 13,74.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 10,92$ (d, 1 H, $-NH-$), 9,88 (s, 1 H, $-OH$), 7,5 (m, 5 H arom.), 7,03 (s, 2 H, $-CONH_2$), 6,17 ppm (d, 1 H arom.).

3-Hydroxy-5-phenyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylamid (4 b)

50,0 g **3 b** wurden in einer Lösung von 8,8 g Na in 1 l absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde auf etwa 200 ml eingengt, mit 600 ml Wasser versetzt und mit konz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 17,2 g; aus Methanol fast farblose Kristalle, Schmp. 214—218°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 66,65, H 5,59, N 12,95.

Gef. C 66,72, H 5,66, N 13,09.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 11,03$ (d, 1 H, $-NH-$), 9,82 (s, 1 H, $-OH$), 7,5 (m, 6 H, 5 H arom., $-CONHCH_3$), 6,14 (d, 1 H arom.), 2,86 ppm (d, 3 H, $-NHCH_3$).

3-Hydroxy-1-methyl-5-phenyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (4 c)

3 g **3 c** wurden in einer Lösung von 0,56 g Na in 60 ml absol. Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in etwa 50 ml Wasser aufgenommen und mit konz. HCl angesäuert. Der abgeschiedene Feststoff wurde abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0,6 g, fast farblose Plättchen, Schmp. 240—244° (unter Zersetzung).

$C_{12}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 66,65, H 5,59, N 12,95.

Gef. C 66,70, H 5,57, N 13,01.

1H -NMR ($DMSO-d_6$): $\delta = 9,83$ (s, 1 H, $-OH$), 7,22 (s, 5 H arom.), 6,75 (s, 2 H, $-CONH_2$), 5,65 (s, 1 H arom.), 3,65 ppm (s, 3 H, $-NCH_3$).

3-Methoxy-5-phenyl-pyrrol-2-carbonsäureamid (5 a)

2,8 g **4 a** wurden in 16 ml *n*-methanol. Natriummethylatlösung gelöst und im Vak. eingedampft. Das so erhaltene Natriumsalz wurde in 16 ml *DMF* aufgenommen, mit 2,27 g CH_3J versetzt und $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde in etwa 250 ml Wasser gegossen; der hellbraune Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 2,3 g, farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 243—246° (unter Zersetzung).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 66,65, H 5,59, N 12,95.
Gef. C 66,65, H 5,89, N 12,70.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): $\delta = 11,37$ (d, 1 H, —NH—), 7,5 (m, 5 H arom.), 6,78 (s, 2 H, —CONH₂), 6,42 (d, 1 H arom.), 3,84 ppm (s, 3 H, —OCH₃).

3-Methoxy-5-phenyl-pyrrol-2-carbonsäure-methylamid (5 b)

0,5 g **4 b** wurden in 2,5 ml *n*-methanol. Natriummethylatlösung gelöst und im Vak. eingedampft. Das erhaltene Natriumsalz wurde in 3 ml *DMF* aufgenommen, mit 0,35 g CH_3J versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Ausb. 0,45 g farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 228—230°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 67,81, H 6,13, N 12,17.
Gef. C 67,79, H 6,14, N 12,34.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): $\delta = 11,4$ (d, 1 H, —NH—), 7,5 (m, 5 H arom.), 7,05 (d, 1 H, —CONHCH₃), 6,5 (d, 1 H arom.), 3,9 (s, 3 H, —OCH₃), 2,9 ppm (d, 3 H, —CONHCH₃).

3-Acetoxy-5-phenyl-pyrrol-2-(N-acetylcarboxamid) (6 a)

2,02 g **4 a** wurden mit 8 g Essigsäureanhydrid $4\frac{1}{2}$ Stdn. am sied. Wasserbad erwärmt; nach dem Abkühlen wurden die farblosen Kristalle abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen: 1,55 g. Das Filtrat wurde im Vak. zur Trockene eingedampft und die zweite Fraktion aus Äthanol umkristallisiert: 0,9 g. Ausb. 2,45 g farblose, feine Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 208—211° (unter Zersetzung).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 62,93, H 4,93, N 9,78.
Gef. C 62,93, H 4,96, N 9,77.

3-Acetoxy-5-phenyl-pyrrol-2-(N-methylcarboxamid) (6 b)

0,55 g **4 b** wurden in 5 ml Essigsäureanhydrid 4 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Danach wurde im Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,56 g farblose Nadeln, Schmp. 191—192°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 65,11, H 5,46, N 10,85.
Gef. C 65,12, H 5,50, N 10,88.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): $\delta = 11,58$ (d, 1 H, —NH—), 7,5 (m, 6 H, 5 H arom., —CONHCH₃), 6,50 (d, 1 H arom.), 2,82 (d, 3 H, —CONHCH₃), 2,27 ppm (s, 3 H, —COCH₃).

3-Methoxy-5-phenyl-pyrrol-2-carbonsäureacetimid (7 a)

0,36 g **5 a** wurden in 4 ml Essigsäureanhydrid 14 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,36 g fast farblose Kristalle, Schmp. 212—214°.

$C_{14}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 65,11, H 5,46, N 10,58.
Gef. C 64,69, H 5,67, N 10,67.

1H -NMR (*DMSO-d*₆): $\delta = 11,74$ (d, 1 H, —NH—), 9,28 (s, 1 H, —CONHCO—), 7,7 (m, 5 H arom.), 6,63 (d, 1 H arom.), 4,04 (s, 3 H, —OCH₃), 2,55 ppm (s, 3 H, —COCH₃).

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

Literatur

- ¹ *A. Treibs* und *A. Ohorodnik*, Ann. Chem. **611**, 139 (1958).
- ² *R. Chong* und *P. S. Clezy*, Austral. J. Chem. **20**, 935 (1967).
- ³ *H. Bauer*, Ann. Chem. **736**, 1 (1971).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. O. Hromatka
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich