

Eine einfache Synthese von 3,4-Dihydro-5(1*H*)-pyrromethenonmodellen

Kurze Mitteilung

Karl Grubmayr

Institut für Analytische, Organische und Physikalische Chemie,
Johannes-Kepler-Universität Linz, A-4040 Linz, Österreich

(Eingegangen 24. Juni 1982. Angenommen 8. Juli 1982)

A Simple Synthesis of 3,4-Dihydro-5(1H)-pyrromethenon Models
(Short Communication)

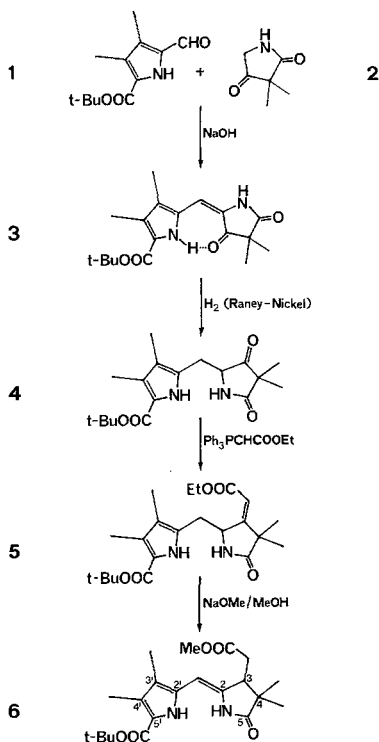
Starting from monocyclic precursors a model of 3,4-dihydro-5(1*H*)-pyrromethenones, important partial-structures of 2,3-bilatrienes-abc, is prepared by a four-step-synthesis.

[Keywords: 3,4-Dihydro-5(1*H*)-pyrromethenones; Partial-structure]

Das chromophore System einiger photobiologisch aktiver Bili-proteide enthält das Strukturelement der 3,4-Dihydropyrromethenone. Verbindungen dieses Typs sind nunmehr gut zugänglich^{1,2}, obwohl eine für diese Systeme noch nicht ausreichend verstandene Labilität die Bildung tautomerer und diastereomerer Spezies auszulösen vermag. Es lag deshalb nahe, für die anfänglichen Untersuchungen des Chromophors einfache Modellverbindungen einzusetzen, in denen durch entsprechende Substitutionen die Anzahl der möglichen Tautomeren und Diastereomeren eingeschränkt wird. In Anlehnung an die ähnlich gelagerte Problematik der Corrin-^{3,4} und Chlorinchemie⁵ schienen dafür die 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-5(1*H*)-pyrromethenone geeignet zu sein. Ihre Synthese wird am Beispiel der Verbindung **6** vorgestellt.

Die bei Raumtemperatur und unter Basenkatalyse ablaufende Kondensationsreaktion des Pyrrolaldehyds **1** mit dem Pyrrolidindion **2** führt ausschließlich zu (*E*)-**3**. Die Konfigurationszuordnung stützt sich

einerseits auf die bekannten (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnisse in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur⁶ und stimmt andererseits mit der Beobachtung, daß die langwellige Absorptionsbande der (*E*)-Isomeren im UV-VIS-Spektrum nach Zusatz von Zinkacetat keine bathochrome Verschiebung erfährt^{1,7}, überein.



Mit der anschließenden katalytischen Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung mit *Raney*-Nickel erreicht man vorerst den gewünschten endgültigen Reduktionsgrad und erhöht gleichzeitig die bekannt niedrige Reaktivität der konjugierten Ketofunktion in (*E*)-**3**^{4,8}. Der hierbei stattfindende Übergang von der vinylogenen Amidocarbonyl- zur Ketocarbonylreaktivität und die durch den zusätzlichen Rotationsfreiheitsgrad sterisch begünstigten Reaktionsverhältnisse in **4** ermöglichen damit einen problemlosen Umsatz mit Phosphoranen, wie Ethoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran.

Das dabei gebildete Olefin **5** besitzt, wie aus Nuclear-*Overhauser*-Differenzspektren und dem Vorliegen einer ⁵J-Kopplung zwischen dem Lactam- und dem olefinischen Wasserstoff abgeleitet wird, die (*Z*)-

Konfiguration. Der entsprechende Ethylester ist für die chromatographische Abtrennung vom Triphenylphosphinoxid dem Methylester wegen seiner besseren Löslichkeit im Elutionsmittel vorzuziehen.

Im letzten Schritt erfolgt gleichzeitig mit der Umesterung zum Methylester die durch Natriummethanolat in Methanol katalysierte Doppelbindungsverschiebung zu (*Z*)-**6**. Diese Reaktion verläuft im Unterschied zur basenkatalysierten Umlagerung der naturstoffanalogen Monomethylverbindungen¹ unter vollständigem Umsatz des Edukts und ohne nennenswerte Bildung von Zersetzungsprodukten.

Damit ergibt sich ein einfacher Zugang für Modellverbindungen, die sich nicht nur für das Studium der 3,4-Dihydro-5(1*H*)-pyrromethenonreaktivität eignen⁹, sondern auch als geeignete Vorstufen für die Darstellung von 2,3-Dihydrobilatrienen-abc zur Verfügung stehen¹⁰.

Experimenteller Teil

(*E*)-1,3,4,5-Tetrahydro-3',4,4,4'-tetramethyl-3,5-dioxo-2,2'-pyrromethen-5'-carbonsäure-*tert*-butylester (**3**)

Eine methanolische Lösung (60 ml) von 5-Formyl-3,4-dimethylpyrrol-2-carbonsäure-*tert*-butylester **1**¹¹ (6,69 g, 30 mmol) und 3,3-Dimethylpyrrolidin-2,4-dion **2**³ (3,81 g, 30 mmol) wird mit wäßriger Natriumhydroxidlösung (30 ml, 4*N*) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Essigsäure angesäuert und der sich bildende gelbe Feststoff nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Wasser über Calciumchlorid im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 8,98 g (90%); gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp.: 235 °C (unter Zersetzung).

MS (70 eV, 120 °C): $m/e = 332, 1741 \pm 0,0015$ (berechnet für C₁₈H₂₄N₂O₄: 332, 1736); 332 (M^+ , 18); 276 (100); 243 (58%).

¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): $\delta = 1,35$ (s, 2CH₃-4); 1,62 (s, *t*-Butyl); 2,09 (s, CH₃-3'); 2,26 (s, CH₃-4'); 6,28 (s, =CH -); 8,37 (s, breit, NH-Lactam); 12,45 ppm (s, breit, NH-Pyrrol).

IR (KBr): 1725, 1693 cm⁻¹.

UV-VIS (CH₃OH): $\lambda = 253$ (13 200), 267 (11 600), 422 (20 400) nm (ϵ); keine Verschiebung nach Zusatz von Zinkacetat.

rac.-2,3,4,5-Tetrahydro-3',4,4,4'-tetramethyl-3,5-dioxo-2,2'-dipyrrolmethan-5'-carbonsäure-*tert*-butylester (**4**)

In einer Mischung aus Ethylacetat (700 ml) und Methanol (100 ml) wird das Dihydropyrromethenon **3** (4,98 g, 15 mmol) in Gegenwart von Raney-Nickel (5 g), das vor Gebrauch mit Methanol gewaschen wurde, bei 4 bar hydriert. Die Hydrierung wird vor der Bildung des korrespondierenden Alkohols nach etwa 10 h abgebrochen. Die Alkoholbildung ist leicht mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel; Chloroform/Ethylacetat = 2/1; $R_f = 0,1$) erkennbar. Man filtriert über Cellite, destilliert das Lösungsmittel ab und chromatographiert den Rückstand (Kieselgel; Chloroform/Ethylacetat) unter Änderung des

Mischungsverhältnisses von 4/1 auf 1/1. Ausbeute: 4,07 g (81%); weiße Kristalle aus Methanol, Schmp.: 193 °C.

MS (70 eV, 100 °C): $m/e = 334,1899 \pm 0,0015$ (berechnet für $C_{18}H_{26}N_2O_4$: 334,1893); 334 (M^+ , 4); 208 (18); 152 (100%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): $\delta = 0,90$ und $1,24$ (je ein s, $2CH_3-4$); $1,52$ (s, *t*-Butyl); $1,89$ (s, CH_3-3'); $2,17$ (s, CH_3-4'); $3,05$ (A-Teil des ABX-Systems, $J_{AB} = 14,9$ Hz, $J_{AX} = 5,1$ Hz, $-CH_2-$); $3,02$ (B-Teil des ABX-Systems, $J_{AB} = 14,9$ Hz, $J_{BX} = 4,7$ Hz, $-CH_2-$); $4,23$ (X-Teil des ABX-Systems, $J_{AX} = 5,1$ Hz, $J_{BX} = 4,7$ Hz, HCN—); $7,42$ (s, breit, NH-Lactam); $9,25$ ppm (s, breit, NH-Pyrrol).

IR (KBr): 1683, 1662 cm^{-1} .

UV (CH_3OH): $\lambda = 278$ (16900) nm (ϵ).

rac.-(Z)-3-Ethoxycarbonylmethylen-2,3,4,5-tetrahydro-3',4,4',4'-tetramethyl-5-oxo-2,2'-dipyrrylmethan-5'-carbonsäure-tert-butylester (5)

Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran¹² (3,48 g, 10 mmol) und Dipyrrylmethanon **4** (1,67 g, 5 mmol) werden in Toluol (20 ml) unter Argon 24 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand chromatographiert (Kieselgel; Petrolether/Aceton = 4/1). Ausbeute: 1,66 g (82%); weiße Kristalle aus Methanol, Schmp.: 171 °C.

MS (70 eV, 120 °C): $m/e = 404,2307 \pm 0,0020$ (berechnet für $C_{22}H_{32}N_2O_5$: 404,2311); 404 (M^+ , 1); 208 (22); 152 (100%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): $\delta = 1,18$ und $1,28$ (je ein s, $2CH_3-4$); $1,33$ t, $J = 7,1$ Hz, CH_3CH_2-); $1,53$ (s, *t*-Butyl); $1,95$ (s, CH_3-3'); $2,20$ (s, CH_3-4'); $2,84$ (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 8,6$ Hz, $-CH_2-$); $3,24$ (dd, $J = 14,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $-CH_2-$); $4,24$ und $4,25$ (je ein q, $J = 7,1$ Hz, CH_3CH_2-); $5,04$ (dddd, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 0,5$ Hz, HCN—); $5,86$ (s, $J = 2,2$ Hz, =CH—); $6,41$ (s, breit, $J = 0,5$ Hz, NH-Lactam); $9,50$ ppm (s, breit, NH-Pyrrol).

IR (KBr): 1713, 1695, 1680, 1662 cm^{-1} .

UV (CH_3OH): $\lambda = 278$ (17400) nm (ϵ).

rac.-(Z)-1,3,4,5-Tetrahydro-3-methoxycarbonylmethyl-3',4,4',4'-tetramethyl-5-oxo-2,2'-pyrrromethen-5'-carbonsäure-tert-butylester (6)

In einer absoluten methanolischen Natriumethanolatlösung (75 ml, 1*N*) wird das Olefin **5** (2,02 g, 5 mmol) unter Argon 6 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Großteil des Methanols abdestilliert, zum Rückstand Methylenchlorid (30 ml) gegeben und unter Eiskühlung mit Schwefeldioxid neutralisiert. Es wird mit Wasser versetzt und noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Petrolether zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 1,72 g (88%); weiße Kristalle aus Methanol, Schmp.: 141 °C.

MS (70 eV, 90 °C): $m/e = 390,2148 \pm 0,0020$ (berechnet für $C_{21}H_{30}N_2O_5$: 390,2155); 390 (m^+ , 1); 208 (19); 152 (100%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 360 MHz): $\delta = 1,12$ und $1,27$ (je ein s, $2CH_3-4$); $1,55$ (s, *t*-Butyl); $1,89$ (s, CH_3-3'); $2,21$ (s, CH_3-4'); $2,60$ (d, $J = 7,1$ Hz, $-CH_2-$); $3,26$ (dt, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,7$ Hz, $-CHCH_2-$); $3,75$ (s, $-OCH_3$); $5,31$ (d, $J = 1,7$ Hz, =CH—); $7,57$ (s, breit, NH-Lactam); $8,50$ ppm (s, breit, NH-Pyrrol).

IR (KBr): 1738, 1687, 1667 cm^{-1} .

UV (CH_3OH): $\lambda = 224$ (13700), 308 (20000) nm (ϵ); Verschiebung auf 363 nm nach Zusatz von Zinkacetat.

Literatur

- ¹ *Gossauer A., Blacha-Puller M.*, Justus Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1492.
- ² *Pfieninger H., Preuss I.*, Tetrahedron Lett. **1982**, 43.
- ³ *Atkinson J. H., Johnson A. W., Raudenbusch W.*, J. Chem. Soc. (C) **1966**, 1155.
- ⁴ *Inhoffen H. H., Petrovicki W., Gossauer A.*, Justus Liebigs Ann. Chem. **1973**, 1067.
- ⁵ *Snow R. J., Fookes C. J. R., Battersby A. R.*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1981**, 524.
- ⁶ *Gossauer A., Inhoffen H. H.*, Justus Liebigs Ann. Chem. **738**, 18 (1970).
- ⁷ *Gossauer A., Kühne G.*, Justus Liebigs Ann. Chem. **1977**, 664.
- ⁸ Teil der Dissertation von *Petrovicki W.*, Technische Universität Braunschweig, 1972.
- ⁹ *Falk H., Grubmayr K., Kapl G., Zrunek U.*, Monatsh. Chem. in Vorbereitung.
- ¹⁰ *Falk H., Grubmayr K., Magauer K., Müller N., Zrunek U.*, in Vorbereitung.
- ¹¹ *Paine III, J. B., Woodward R. B., Dolphin D.*, J. Org. Chem. **41**, 2826 (1976).
- ¹² *Isler O., Gutmann H., Montavon M., Rüegg R., Ryser G., Zeller P.*, Helv. Chim. Acta **40**, 1242 (1957).