

Beiträge zur Chemie der Pyrrolpigmente, 76. Mitt. [1]: Die Synthese von symmetrisch substituierten 2,2'-Bipyrrolen durch oxidative Kupplung

Heinz Falk* und **Heinz Flödl**

Institut für Chemie, Johannes-Kepler-Universität Linz, A-4040 Linz, Austria

(Eingegangen 19. Mai 1987. Angenommen 10. Juni 1987)

On the Chemistry of Pyrrole Pigments, LXXVI:

A Synthesis of Symmetrically Substituted 2,2'-Bipyrroles by Oxidative Coupling

A method for the synthesis of symmetrically substituted 2,2'-bipyrroles using the oxidation of α -unsubstituted pyrrole derivatives—in analogy to the oxidative coupling of phenols—is presented together with four examples. The mechanistic implications are discussed.

(Keywords: 2,2'-Bipyrroles; Oxidative coupling)

Einleitung

Im Zuge unserer Untersuchungen linearer Oligopyrrole — vor allem im Hinblick auf die Entwicklung neuer Ligandensysteme [2—4] — schien eine kurze und effiziente Synthesemöglichkeit für symmetrisch substituierte 2,2'-Bipyrrole wünschenswert.

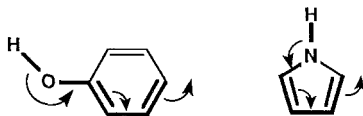
Obwohl 2,2'-Bipyrrole im Zusammenhang mit Naturstoffen des Prodigiosentyps [5] oder der Corrine [6] wie auch als Dyadenfragment des Polypyrrols [7] großes Interesse beanspruchen, ist die Auswahl an Synthesemöglichkeiten für diese Substanzgruppe wenig umfangreich und zumeist durch geringe Ausbeuten oder schwer und aufwendig zugängliche Edukte behindert. Die Zugänglichkeit von 2,2'-Bipyrrolen ist im wesentlichen auf die Anwendung der *Ullmann-Reaktion* [8], der *Vilsmeier-Haak-Formylierung* von Pyrrolen mit Laktamen [9] und der *Paal-Knorr-Zyklisierung* von Pyrrolyl- (bzw. Aryl- und Hetaryl-)-1,4-Dioxosystemen [10] beschränkt.

Über die Entwicklung einer einfachen Synthese von symmetrisch substituierten 2,2'-Bipyrrolen soll in der vorliegenden Mitteilung berichtet werden.

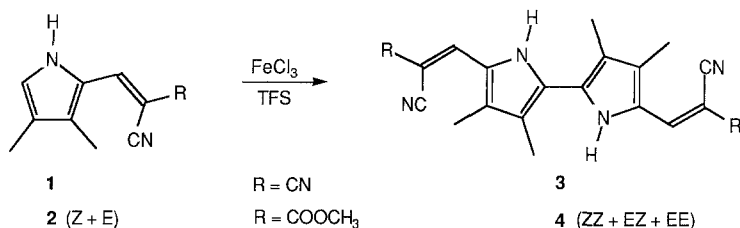
Ergebnisse und Diskussion

Folgt man der ausgeprägten Analogie der elektrophilen und auch radikalischen Reaktivität des Pyrrols zu jener des Phenols (Schema 1), so liegt es nahe, bezüglich der Synthese das pyrrolische Analogon der oxidativen Kupplung von Phenolen in Betracht zu ziehen.

Schema 1

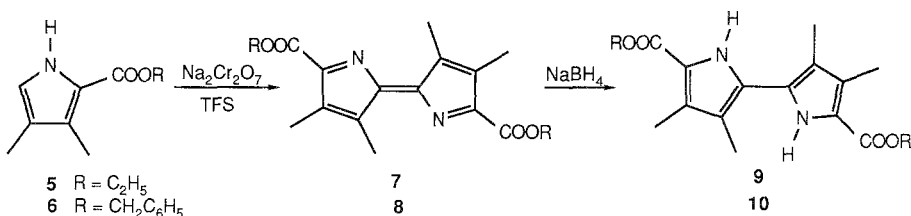


Diese Methode hat außerordentliche Erfolge im Bereich der biomimetischen Naturstoffsynthese vorzuweisen [11, 12]: So gelingt im Falle geeignet blockierter Positionen bzw. entsprechender Aktivierung die regioselektive Dimerisierung in guten Ausbeuten [13]. Aus der Literatur der Pyrrolchemie [14, 15] liegen zwar Hinweise dafür vor, daß in speziellen Fällen solche oxidative Kupplungen prinzipiell möglich sind, in Hinblick auf die präparative Darstellung von 2,2'-Bipyrrolen sind sie jedoch kaum genutzt worden. So ist die Bildung von Polypyrrolen durch elektrochemische Oxidation [16] im Prinzip wahrscheinlich als oxidative Kupplung in Analogie zu Phenolen zu interpretieren, ebenso wie jene chemischen Oxidationsreaktionen, die zur Darstellung von „Pyrrolindigo“ und seinen Derivaten führen [17—20].



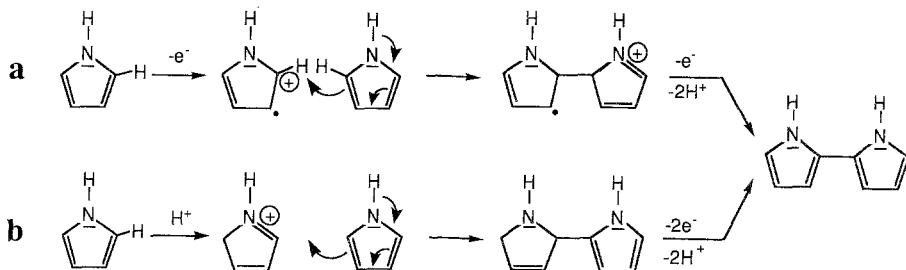
Bezüglich der Substituenten schien es wesentlich, die extreme Reaktivität des Pyrrols, Bipyrrols und deren Alkylderivaten gegenüber Oxidantien zu vermindern und dementsprechend den Pyrrolring durch Konjugation mit Carbonylgruppen oder Carbonylanaloga zu stabilisieren. Solche Gruppen sind ja auch in Hinblick auf die Synthese reaktiver Folgederivate nützlich. Man ging deshalb von trisubstituierten Pyrrolen mit freier 2-Position aus, wobei die 5-Position durch eine Esterfunktion bzw. eine geschützte Aldehydgruppierung besetzt ist. Die Pyrrole **1** und **2** geben mit Eisen-(III)-chlorid als Oxidationsmittel in Trifluoressigsäure (TFS) (vgl. [21]) in ausgezeichneten Ausbeuten die 2,2'-Bipyrroldialdehydderivate **3** und **4**, wobei **4** als Diastereomergemisch (ZZ, ZE und EE) erhalten wird. Dieses Gemisch erhielt man im Zuge der Arbeiten zur Synthese von

Sapphyrinen [22] über eine Reihe aufwendiger Schritte in nur mäßigen Ausbeuten; es ist dann anschließend in sehr guten Ausbeuten in den Dialdehyd transformierbar [22]. Im Falle der Estergruppierung, wie sie in **5** und **6** vorliegt, reicht das Oxidationspotential von Eisen-(III)-chlorid nicht mehr aus. Umsatz von **5** und **6** mit Natriumbichromat in Trifluoressigsäure führt hier zu den oxidierten Systemen **7** und **8**, die anschließend mit Natriumborhydrid zu den Bipyrrolderivaten **9** und **10** reduziert werden. Die Ausbeute ist allerdings in diesen Fällen geringer als bei den Bipyrroldialdehydderivaten **3** und **4**.



Hinsichtlich des Verlaufs der Reaktion ist der Umstand, daß diese bevorzugt im sauren Milieu abläuft, ein Hinweis auf die elektrophile Substitution eines Pyrrolringes mit dem Radikalkation, das durch Abstraktion eines Elektrons aus einem anderen Pyrrolkern gebildet wird (s. Schema 2a). Das dabei gebildete Radikalkation kann dann durch einen zweiten Oxidationsschritt zum Produkt stabilisiert werden. Eine alternative Interpretation ist die primär ablaufende sauer katalysierte Selbstkondensation [23] mit anschließender Dehydrierung (Schema 2b). Umsatz von **1** in *TFS* mit dem Dehydrierungsmittel Dichlordicyano-benzochinon ergibt jedoch keine Spur des Produkts **3**; deshalb dürfte die Umsetzung in Gegenwart von Eisen-(III)-chlorid doch eher gemäß Schema 2a ablaufen. Im Falle der Esterderivate **5** und **6** erfolgt wegen des hohen Oxidationspotentials des Chromates die Dehydrierung der Hydrochinonanaloga **9** und **10** zu den Chinonanaloga **7** und **8**.

Schema 2



Dank

Die vorliegende Untersuchung wurde durch Mittel aus dem Projekt Nr. P 5570 des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert. Herrn Dr. K. Grubmayr danken wir für Diskussionen sehr herzlich.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte bestimmte man mit einem Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert, Wien). Die $^1\text{H-NMR}$ -, UV-VIS-, IR- und M-Spektren wurden an den Varian-FT-80A-, Bruker-WM-360-, Perkin-Elmer-330-, Zeiss-IMR- und Finnigan-MAT-111-Spektrometern erhalten.

5,5'-Bis-(2,2-dicyanovinyl)-3,3',4,4'-tetramethyl-2,2'-bipyrrol [3; $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6$]

171 mg (1 mmol) 2-(2,2-Dicyanovinyl)-3,4-dimethyl-pyrrol (**1**; [24]) und 487 mg (3 mmol) wasserfreies FeCl_3 werden in 10 ml Trifluoressigsäure (*TFS*) 24 h bei 40°C gerührt. *TFS* wird abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Aceton/Ethylethanoat (1:1) aufgenommen, über K_2CO_3 entsäuert, mit etwas Kieselgel 60 versetzt und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird an einer kurzen, dicken Säule an Kieselgel 60 ($d:l = 2:1$) chromatographiert, wobei das Edukt mit Ethylethanoat und **3** mit 1,2-Dichlorethan/Aceton (1:1) eluiert wird. Nach Abkühlen des Eluates auf -20°C und anschließendem Filtrieren wird eingengt, wobei 140 mg (82% d. Th.) violetter fasriger Kristalle, die nicht unterhalb von 350°C schmelzen, erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ , 80 MHz): 11.13 (s, breit, 2 NH), 8.05 (s, 2 = CH—), 2.17 (s, 4 CH_3) ppm.

IR (KBr): 2 212, 1 565 cm^{-1} .

UV-VIS (CH_2Cl_2): 278 (12 000), 350 (10 000), 504 (64 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 150°C): $m/e = 340$ (M^+).

5,5'-Bis-(2-cyano-2-methoxycarbonyl-vinyl)-3,3',4,4'-tetramethyl-2,2'-bipyrrol [4; $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$]

204 mg (1 mmol) 2-(2-cyano-2-methoxycarbonyl-vinyl)-3,4-dimethylpyrrol (**2**, [24]) und 487 mg (3 mmol) wasserfreies FeCl_3 werden in 5 ml *TFS* wie oben beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. DC an Al_2O_3 gibt 120 mg (60% d. Th.) des Diastereomerenmischens. Die folgende Charakterisierung wurde an chromatographisch gereinigtem Hauptprodukt, dessen Konfiguration aufgrund der $^1\text{H-NMR}$ -Spektrensymmetrie (*Z,Z*) oder (*E,E*) ist, vorgenommen: Schmp. $182\text{--}185^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 360 MHz): 9.64 (s, breit, 2 NH), 8.02 (s, 2 = CH—), 3.89 (s, 2 OCH_3), 2.32 (s, 2 CH_3), 2.24 (s, 2 CH_3) ppm.

IR (KBr): 2 193, 1 703, 1 593 cm^{-1} .

UV-VIS (CH_2Cl_2): 380 (65 000), 504 (28 000) nm (ϵ).

MS (70 eV, 150°C): $m/e = 406$ (M^+).

Der korrespondierende Ethylester wurde in [22] beschrieben.

Diethyl-3,3',4,4'-tetramethyl-2,2'-bipyrrol-5,5'-dicarboxylat [9; $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$]

168 mg (1 mmol) 3,4-Dimethyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester (**5**, [8]) wird in 5 ml *TFS* gelöst und 100 mg (0.33 mmol) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 5 ml H_2O gelöst zugetropft und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml CHCl_3 wird mit H_2O gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Nach DC-

Abtrennung mit CH_2Cl_2 an Silikagel wird das Eluat mit einer Lösung von NaBH_4 in CH_3OH bis zur Farblosigkeit titriert. Nach Abrotieren, Aufnehmen in CH_2Cl_2 , Waschen und Trocknen erhält man 42 mg (25% d. Th.) eines Produktes vom Schmp. 196 °C, das in seinen Eigenschaften mit jenem bei [8] beschriebenen identisch ist.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 10.72 (s, breit, 2 NH), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 OCH_2CH_3), 2.19 (s, CH_3 -4,4'), 1.84 (s, CH_3 -3,3'), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr): 1 672, 1 640 cm^{-1} .

UV-VIS (CH_2Cl_2): 325 (24 400) nm (ϵ); s. [8].

MS (70 eV, 150 °C): $m/e = 332$ (M^+).

Dibenzyl-3,3',4,4'-tetramethyl-2,2'-bipyrrol-5,5'-dicarboxylat [10; $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$]

Die Darstellung erfolgt analog zu jener von 9. Aus 6 [25] erhält man ein Produkt in einer Ausbeute von 25% d. Th. vom Schmp. 220 °C, das hinsichtlich seiner Eigenschaften mit jenem bei [8] beschriebenen übereinstimmt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , 80 MHz): 10.54 (s, breit, 2 NH), 7.26 (m, 10 H, Phenyl), 5.09 (s, breit, 2 OCH_2), 2.16 (s, CH_3 -4,4'), 1.91 (s, CH_3 -3,3') ppm.

IR (KBr): 1 673, 1 640 cm^{-1} .

UV-VIS (CH_2Cl_2): 286 (14 400), 350 (1 200) nm (ϵ).

MS (70 eV, 180 °C): $m/e = 454$ ($M^+ - 2$).

Literatur

- [1] 75. Mitt: Falk H, Medinger W, Müller N (1988) *Monatsh Chem* 119: 113
- [2] Eichinger D, Falk H (1987) *Monatsh Chem* 118: 255
- [3] Falk H, Flödl H (1985) *Monatsh Chem* 116: 1177
- [4] Falk H, Flödl H (1986) *Monatsh Chem* 117: 57
- [5] Williams RP, Hearn WR (1967) In: Gottlieb D, Shaw PD (eds) *Biosynthesis*. Springer, Berlin Heidelberg New York (Antibiotics, vol 2, pp 410—451)
- [6] Siehe z. B.: Jackson AH, Smith KM (1973). In: Simon A (ed) *The total synthesis of natural products*, vol 1. Wiley-Interscience, New York, p 144. Vgl. dazu auch die kürzlich dargestellten Porphycene: Vogel E, Kocher M, Schmückler H, Lex J (1986) *Angew Chem* 98: 262
- [7] Andre JM, Vercauteren DP, Street GB, Bredas JL (1984) *J Chem Phys* 80: 5643; Orti E, Sanchez-Marin J, Tomas F (1986) *Theor Chim Acta* 69: 41
- [8] Grigg R, Johnson AW, Wasley JWF (1963) *J Chem Soc* 1963: 359; Grigg R, Johnson AW (1964) *J Chem Soc* 1964: 3315
- [9] Z. B.: Rapoport H, Castagnol N (1962) *J Am Chem Soc* 84: 2178
- [10] Hinz W, Jones A, Patel SU, Karatza M (1986) *Tetrahedron* 42: 3753
- [11] Musso H (1963) *Angew Chem* 75: 965
- [12] Taylor WS, Battersby AR (1967) *Oxidative coupling of phenols*. Dekker, New York
- [13] Barton DHR, Deflorin AM, Edwards OE (1956) *J Chem Soc* 1956: 530; Kharasch MS, Yoshi BS (1957) *J Org Chem* 22: 1439
- [14] Gossauer A (1974) *Die Chemie der Pyrrole*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [15] Jones RA, Bean GP (1977) *The chemistry of pyrroles*. Academic Press, London
- [16] Diaz AF, Kanazawa KK, Gardini GP (1979) *J Chem Soc Chem Commun* 1979: 635

- [17] *Kuhn R, Osswald G* (1956) *Chem Ber* 89: 1423
- [18] *Bauer H* (1967) *Chem Ber* 100: 1704
- [19] *Bauer H* (1968) *Chem Ber* 101: 1286
- [20] *Pfeiffer G, Bauer H* (1980) *Ann Chem* 1980: 564
- [21] *Rotermund GW, Seubert R* (1975) *Houben-Weyl* 5/1b: 673
- [22] *Bauer VJ, Clive DLJ, Dolphin D, Paine III JB, Harris FL, King MM, Loder J, Wang SC, Woodward RB* (1983) *J Am Chem Soc* 105: 6429
- [23] *Bender CO, Bonnett R* (1968) *J Chem Soc* 1968: 2526
- [24] *Fischer H, Höfelmann H* (1983) *Ann Chem* 533: 213
- [25] *Badger GM, Ward AD* (1964) *Austral J Chem* 17: 649