

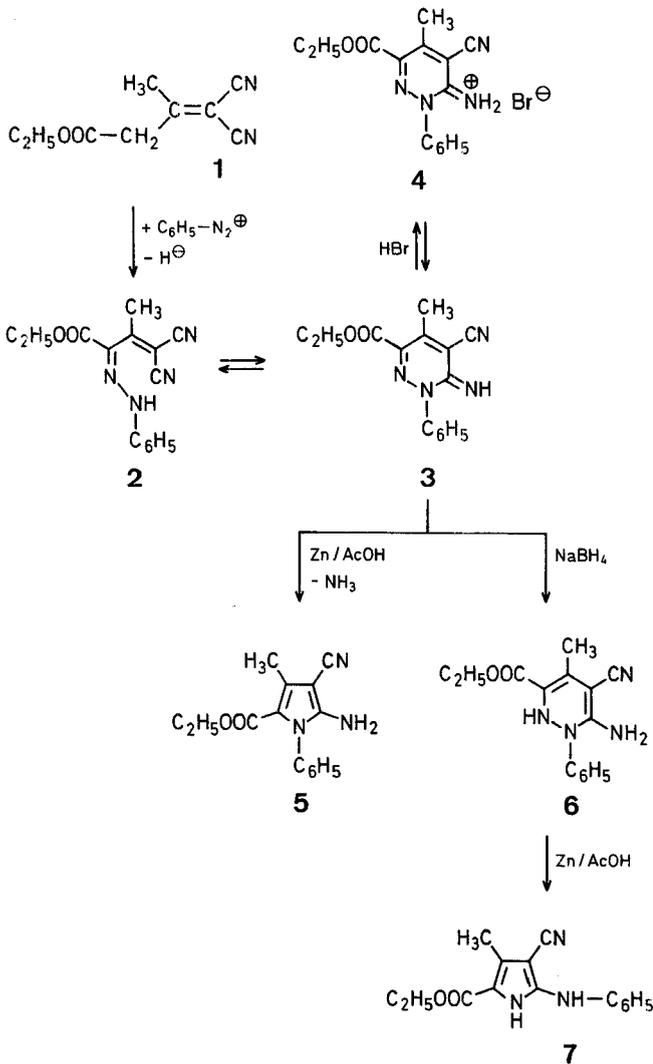
Substituierte 2-Amino- und 2-Hydroxy-pyrrole aus Ylidennitrilen

K. GEWALD*, U. HAIN

Sektion Chemie der Technischen Universität Dresden, DDR-8027 Dresden, Mommsenstr. 13

Vinylloge Methylene-Gruppen in Yliden-malononitrilen, wie sie durch Knoevenagel-Kondensation zugänglich sind, kuppeln nicht mit Aryldiazonium-Salzen¹. Wir fanden aber, daß ein zusätzlicher Akzeptor an einer solchen Methylene-Gruppe die Azokupplung ermöglicht (vgl. dazu die Reaktion von dimeren Cyanoessigsäure-Derivaten²).

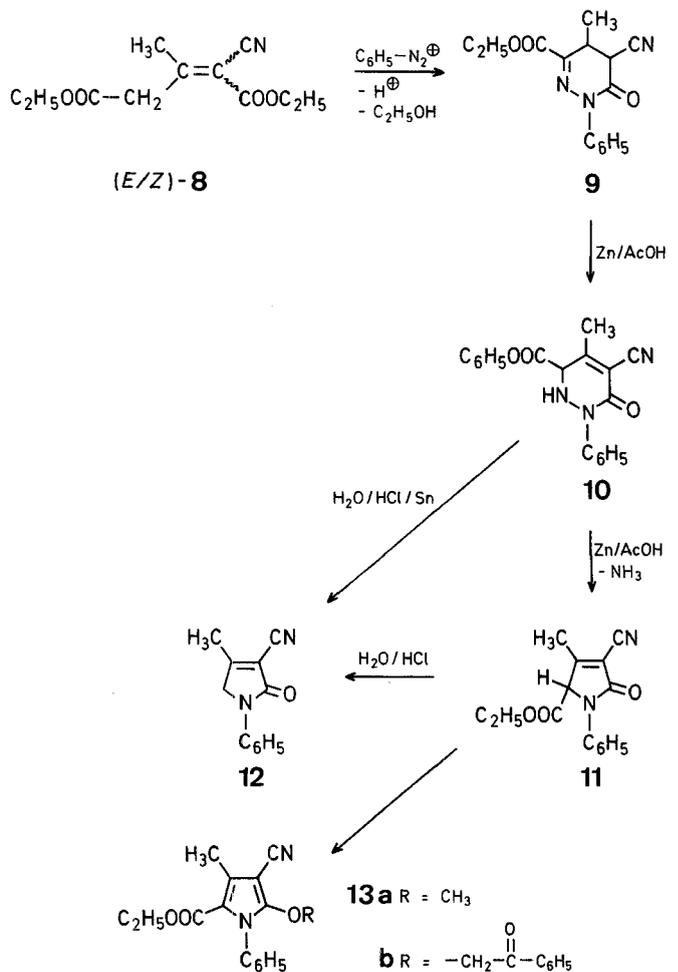
So kuppelt Phenyl diazonium-chlorid unter üblichen Bedingungen³ mit dem 4,4-Dicyano-3-methyl-but-3-en-säure-ethyl-ester⁴ (**1**). Die resultierende Hydrazone-Verbindung stabilisiert sich sehr wahrscheinlich durch Ringschluß zum Pyridazin-3-on-imin **3**. Letzteres läßt sich als Salz **4** isolieren.



Bei der Behandlung von **3** mit Zink/Eisessig entsteht unter Reduktion und Ammoniak-Eliminierung das substituierte 2-Aminopyrrol-3-carbonitril **5**. Natriumborhydrid reduziert **3** unter Erhalt des Ringsystems zum Dihydropyridazin **6**. Dessen Behandlung mit Zink/Eisessig liefert das zu **5** isomere 2-Anilino-pyrrol-3-carbonitril **7**. (2-Amino-pyrrol-3-carbonitrile sind bereits auf anderen Wegen aus Malononitril hergestellt worden⁵).

Bei der Kupplung mit 2-Cyan-3-methyl-glutaconsäure-ethyl-ester⁶ (**8**) tritt sekundär ausschließlich die Estercarbonyl-

Gruppe in Erscheinung und man erhält mit Phenyl diazonium-chlorid das Pyridazin-3-on **9**. Dessen Reduktion mit Zink/Eisessig führt in Analogie zur Reaktion **3**→**5** zum substituierten Δ^3 -Pyrrolin-2-on-carbonitril **11** (das in Dimethylsulfoxid vollständig in der Hydroxy-Form vorliegt). Dabei bildet sich intermediär das Dihydropyridazin-3-on **10**, das durch eine modifizierte Reaktionsführung auch gesondert hergestellt werden kann. Verbindung **11** verliert bei der sauren Hydrolyse die Ester-Gruppe unter Bildung des Δ^3 -Pyrrolin-2-ons **12** mit nucleophiler 5-Position; **12** kann auch aus **10** unter Zusatz von Zinn hergestellt werden. Verbindung **11** ist erwartungsgemäß *O*-alkylierbar: mit Diazomethan entsteht das 2-Methoxy-pyrrol-Derivat **13a**, mit Phenacyl-bromid das substituierte 2-Phenacyloxy-pyrrol **13b**.



Die Spektren der Verbindungen stehen im Einklang mit den postulierten Strukturen.

Ylidennitril 8: Die Herstellung erfolgte nach Ref.⁶, aber unter Zusatz von wenig *p*-Toluolsulfonsäure, auch vor der Destillation; Ausbeute: 60%.

4-Cyano-3-imino-5-methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-6-carbonsäure-ethylester (**3**):

Zu einer gerührten Lösung von **1**⁴ (3.6 g, 20 mmol) in Ethanol (10 ml), der man Natriumacetat (2 g) und 50proz. Ethanol (25 ml) zugefügt hat, läßt man eine aus Anilin (20 mmol) hergestellte Phenyl diazonium-chlorid-Lösung zutropfen. Nach 5–10 min wird Eis und Ammoniak-Lösung (2–3 ml) zugesetzt (neutrale bis schwach basische Reaktion) und nach 20–30 min abgesaugt; Ausbeute: 3.5 g (66%); F: 136–138 °C (*n*-Propanol).

C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂	ber.	C 63.82	H 5.00	N 19.85
(282.3)	gef.	64.04	5.12	19.64

6-Amino-5-cyano-3-ethoxycarbonyl-4-methyl-1-phenyl-pyridazinium-bromid (4):

Eine Lösung von **3** in Eisessig wird mit konz. Bromwasserstoffsäure versetzt, wobei **4** ausfällt; F: 195–197 °C.

5-Amino-4-cyano-3-methyl-1-phenyl-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (5):

Eine Lösung von **3** (1.4 g, 5 mmol) in Eisessig (20 ml) wird mit Zinkstaub (2 g) versetzt und 15 min im siedenden Wasserbad gerührt. Man filtriert heiß, wäscht mit Eisessig, verdünnt das Filtrat mit Wasser (100 ml) und saugt nach 30 min ab; Ausbeute: 0.7 g (54%); F: 176–178 °C (Ethanol); Acetylderivat mit Acetanhydrid; F: 116–118 °C (Ethanol).

$C_{15}H_{15}N_3O_2$	ber.	C 66.90	H 5.61	N 15.61
(269.3)	gef.	67.22	5.76	15.59

I.R. (KBr): $\nu = 3430, 3330, 3320$ w (NH₂); 2200 (CN); 1680 cm⁻¹ (CO).

U.V. (C₂H₅OH): $\lambda_{max} = 303$ nm (log $\epsilon = 4.58$).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): $\delta = 1.1$ (t, 3H); 2.4 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 4.3 (s, 2H); 7.2–7.6 ppm (m, 5H).

6-Amino-5-cyano-4-methyl-1-phenyl-1,2-dihydro-pyridazin-3-carbonsäure-ethylester (6):

Eine Lösung von **3** (2.8 g, 10 mmol) in abs. Ethanol (25 ml) wird mit Natriumborhydrid (0.76 g, 20 mmol) etwa 10 min bei 30–35 °C gerührt. Danach wird mit Wasser (60 ml) verdünnt und abgesaugt; Ausbeute: 2.7 g (90%); F: 147–149 °C (Ethanol).

$C_{15}H_{16}N_4O_2$	ber.	C 63.36	H 5.67	N 19.71
(284.3)	gef.	63.24	5.57	20.75

M.S.: $m/e = 284$ (M⁺).

U.V. (C₂H₅OH): $\lambda_{max} = 267$ (log $\epsilon = 4.22$); 356 nm (log $\epsilon = 3.49$).

5-Phenylamino-4-cyano-3-methyl-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (7):

Ester **6** (2.8 g, 10 mmol) wird in Eisessig (25 ml)/Zinkstaub (2 g) wie für **5** beschrieben reduziert und aufgearbeitet; Ausbeute: 1.9 g (70%); F: 186–188 °C (Ethanol).

$C_{15}H_{15}N_3O_2$	ber.	C 66.90	H 5.61	N 15.61
(269.3)	gef.	67.07	5.69	15.17

M.S.: $m/e = 269$ (M⁺).

I.R. (KBr): $\nu = 3270$ (br., NH); 2210 (CN); 1670 cm⁻¹ (CO).

U.V. (C₂H₅OH): $\lambda_{max} = 304$ nm (log $\epsilon = 4.33$).

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): $\delta = 1.28$ (t, 3H); 2.33 (s, 3H); 4.23 (q, 2H); 6.75–7.37 (m, 5H); 8.6 ppm (s, 1H).

4-Cyano-5-methyl-2-phenyl-3-oxo-2,3-dihydro-pyridazin-6-carbonsäure-ethylester (9):

Wie für **3** beschrieben, erhält man **9** aus **8** (4.5 g, 20 mmol); Ausbeute: 4.6 g (82%); F: 154–156 °C (*n*-Propanol).

$C_{15}H_{13}N_3O_3$	ber.	C 63.59	H 4.63	N 14.83
(283.3)	gef.	63.56	4.65	14.80

I.R. (KBr): $\nu = 1700; 1675$ cm⁻¹ (CO).

U.V. (C₂H₅OH): $\lambda_{max} = 342$ nm (log $\epsilon = 3.74$).

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): $\delta = 1.2$ (t, 3H); 2.65 (s, 3H); 4.34 (q, 2H); 7.56 ppm (m, 5H).

5-Cyano-4-methyl-1-phenyl-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin-3-carbonsäure-ethylester (10):

Eine im siedenden Wasserbad gerührte Lösung von **9** (1.65 g, 5 mmol) in Eisessig (15 ml) versetzt man in einem Weithalskolben auf einmal mit Zinkstaub (3 g). Nach 8–10 min wird heiß filtriert, gewaschen, das Filtrat mit Wasser (70 ml) verdünnt und abgesaugt. (Etwa beigemengtes **11** kann mit 1 normaler Natronlauge entfernt werden); Ausbeute: 0.9 g (64%); F: 146–148 °C (Ethanol).

$C_{15}H_{15}N_3O_3$	ber.	C 63.15	H 5.30	N 14.73
(285.3)	gef.	63.77	5.33	14.62

I.R. (KBr): $\nu = 3410, 3320$ (w, NH), 2220 (CN); 1730, 1700 cm⁻¹ (CO).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): $\delta = 1.25$ (t, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.33 (s, 1H); 4.24 (q, 2H); 7.23–7.47 ppm (m, 5H).

4-Cyano-6-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (11):

Eine im siedenden Wasserbad gerührte Lösung von **9** (3.5 g, 13 mmol) oder **10** (13 mmol) in Eisessig (15 ml) versetzt man während 20 min portionsweise mit Zinkstaub (4 g). Nach weiteren 15 min Rühren wird heiß filtriert, gewaschen und das Filtrat mit Eis/Wasser (100 ml) verdünnt. Nach 1 h wird abgesaugt. (Falls erforderlich, kann zur Reinigung aus 1 normaler Natronlauge umgefällt werden); Ausbeute 1.8 g (59%); F: 124–126 °C.

$C_{15}H_{14}N_2O_3$	ber.	C 66.65	H 5.22	N 10.37
(270.3)	gef.	66.29	5.23	10.19

M.S.: $m/e = 270$ (M⁺).

I.R. (KBr): $\nu = 1730, 1700$ cm⁻¹ (CO).

¹H-N.M.R. (CDCl₃): $\delta = 1.1$ (t, 3H); 4.13 (q, 2H); 5.35 (s, 0.8H); 7.01–7.6 ppm (m, 5H).

3-Cyano-4-methyl-1-phenyl-3-pyrrolin-2-on (12):

In einem Gemisch von Eisessig (7 ml) und konz. Salzsäure (3 ml) wird **11** (5 mmol) oder eine Zinn-Granalie und **10** (5 mmol) 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser (30 ml) verdünnt und nach 1 h abgesaugt; Ausbeute: 0.4 g (41%); F: 209–211 °C (Essigsäure).

$C_{12}H_{10}N_2O$	ber.	C 72.71	H 5.09	N 14.13
(198.2)	gef.	71.77	5.08	13.43

¹H-N.M.R. (CDCl₃): $\delta = 2.42$ (s, 3H); 4.47 (s, 2H); 7.14–7.62 ppm (m, 5H); vgl. dazu Ref.⁷.

4-Cyano-5-methoxy-3-methyl-1-phenyl-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (13a):

Eine Lösung von **11** (0.9 g, 3.5 mmol) oder **10** (0.9 g, 3.5 mmol) in Aceton (5 ml) wird mit etherischer Diazomethanlösung versetzt (20 ml oder 30 ml; für **10** ist ein großer Überschuss erforderlich) und eingedunstet; Ausbeute: 0.6 g oder 0.5 g (71% oder 58%); F: 83–85 °C (Ethanol).

$C_{16}H_{16}N_2O_3$	ber.	C 67.59	H 5.67	N 9.85
(284.3)	gef.	67.34	5.72	9.46

U.V. (C₂H₅OH): $\lambda_{max} = 219$ (log $\epsilon = 4.29$); 274 nm (log $\epsilon = 4.10$).

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆): $\delta = 0.93$ (t, 3H); 3.94 (q, 2H); 4.08 (s, 3H); 7.18–7.50 ppm (m, 5H).

4-Cyano-3-methyl-5-phenacyloxy-1-phenyl-pyrrol-2-carbonsäure-ethyl-ester (13b):

Zu einer Lösung von **11** (2.7 g, 10 mmol) und Triethylamin (2 g) in Aceton (20 ml) läßt man unter Rühren Phenacylbromid (2 g) in wenig Aceton (15 ml) zutropfen und hält 30 min bei 25–30 °C. Anschließend wird mit Wasser (80 ml) verdünnt und abgesaugt; Ausbeute: 2.8 g (72%); F: 144–146 °C (*n*-Propanol).

$C_{23}H_{20}N_2O_4$	ber.	C 71.12	H 5.19	N 7.21
(388.4)	gef.	70.55	5.17	7.18

U.V. (C₂H₅OH): $\lambda_{max} = 220$ (log $\epsilon = 4.39$); 241 s (log $\epsilon = 4.27$); 276 nm (log $\epsilon = 4.20$).

Eingang: 18. Juli 1983

- M. Coenen, *Liebigs Ann. Chem.* **640**, 85 (1961).
- S. M. Fahmed, N. H. Abed, R. M. Mohareb, M. H. Elnagdi, *Synthese* **1982**, 490.
- H. A. F. Daboun, S. E. Abdou, M. M. Hussein, M. H. Elnagdi, *Synthesis* **1982**, 503.
- E. A. Hafez, M. A. Khalifa, S. K. A. Guda, M. H. Elnagdi, *Z. Naturforsch.* [b] **35**, 485 (1980).
- E. Enders in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., herausgegeben von E. Müller, Band X/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, S. 490.
- J. L. van der Baan, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **31**, 1545 (1975).
- K. Gewald, *Z. Chem.* **1**, 349 (1961).
- H. J. Roth, K. Eger, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **308**, 179 (1975).
- K. Gewald, M. Hentschel, *J. Prakt. Chem.* **318**, 663 (1976).
- R. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1121.
- vgl. A. Gossauer, *Die Chemie der Pyrrole*, Springer Verlag, Heidelberg, 1974, S. 338.