

## Eine neue, einfache Synthese für 3,3'-Diamino-2,2'-bipyrrole

M. Glaser, M. Gruner und H. Viola

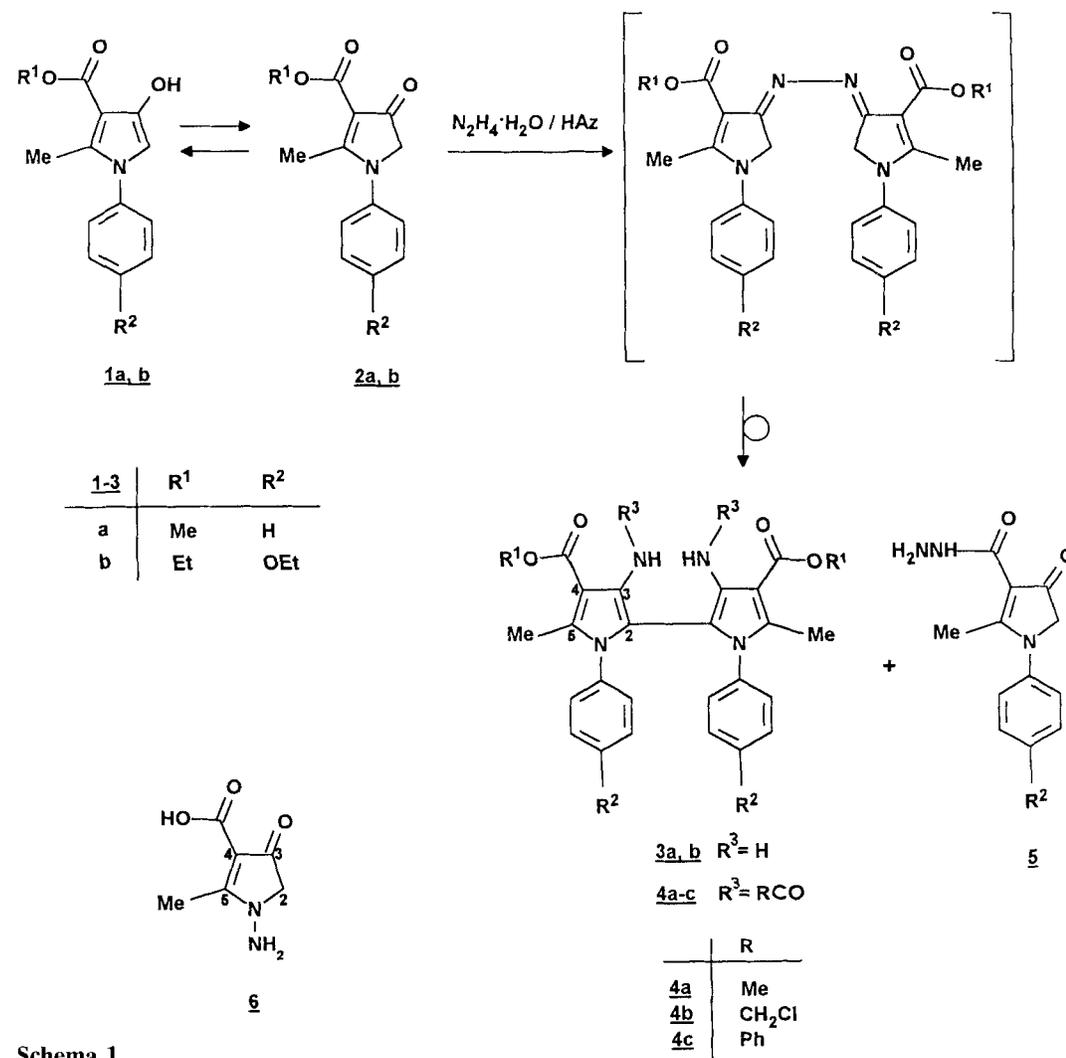
Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität

Eingegangen am 3. Mai bzw. 21. Juli 1993

### A New Simple Synthesis of 3,3'-Diamino-2,2'-bipyrroles

MADDELUNG berichtete erstmalig von der Darstellung des leukoindigoiden 3,3'-Diamino-2,2'-diindolyls [1]. Bei einer Chinazolin-Synthese vermutete SCHWEDOV eine analoge Verbindung als nicht isolierten Zwischenstoff [2]. Sein formulierter Mechanismus enthält einen Teilschritt, der einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung vom o-Benzidintyp entspricht. Wie

wir zeigen konnten, lassen sich 3,3'-Diamino-2,2'-bithiophene mit Hydrazin über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung gewinnen [3]. Die analoge Umsetzung von Alkyl-N-aryl-4-hydroxy-2-methyl-pyrrol-4-carboxylat **1a, b** mit Hydrazinhydrat in Alkohol/Eisessig ergibt in mittleren Ausbeuten die entsprechend substituierten 3,3'-Diamino-2,2'-bipyrrole **3a, b**.



Schema 1

Kondensationsversuche von **3** mit aromatischen Aldehyden (z. B. Benzaldehyd oder p-Nitro-benzaldehyd) und Diazotierungsversuche mit salpetriger Säure schlugen fehl. Mit Säurechloriden entstehen die entsprechenden N-Acyl-Derivate **4a-c**.

Ohne überschüssigen Eisessig bildet sich im Falle von **1a/2a** statt des Umlagerungsproduktes nur das 2*H*-5-Methyl-3-oxo-1-phenyl-pyrrol-4-carbonsäurehydrazid **5**. Die Umsetzung von 3-Acetoxy-indol oder 3-Acetoxy-1-methyl-indol mit Hydrazinhydrat liefert ein oxidables, schwer trennbares Reaktionsgemisch. Ethyl-1*H*-4-hydroxy-2-methyl-pyrrol-3-carboxylat als Beispiel für N-unsubstituiertes 3-Hydroxypyrrol geht die Umlagerung nicht ein. Nach vierstündigem Erhitzen mit Hydrazinhydrat und Eisessig in Chloroform entsteht 2*H*-1-Amino-5-methyl-3-oxo-pyrrol-4-carbonsäure **6**. Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **3a, b** und **6** belegen die vorgeschlagenen Strukturen (s. Beschreibung der Versuche).

Nach einer Simulation der Torsion um die 2,2'-Bindung von **3a** mit Hilfe der MMX-Kraftfeld-Methode erhält man annähernd die energetischen Verhältnisse von rotationsgehinderten o-substituierten Biphenylen [6]. Um das Auftreten atropisomerer Enantiomere auch experimentell zu prüfen, wurde deshalb **3a** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit dem chiralen Shift-Reagenz Eu(facam)<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub> untersucht<sup>1)</sup>. Dabei zeigten die Methyl-, Methoxy- und Aminogruppen Aufspaltungen, die von der Konzentration an Eu(facam)<sub>3</sub> abhängig waren (vgl. Abbildung 1).

Die unterschiedlichen Verschiebungsraten entsprechen den Modellvorstellungen. Danach ist das Ausmaß der Tieffeldverschiebungen der <sup>1</sup>H-NMR-Signale eine Funktion des Lewis-Basencharakters der jeweiligen funktionellen Gruppe, der Konzentration des Shift-Reagenzes und der Entfernung des betreffenden Protons vom Koordinationszentrum [7].

**3a** und **3b** geben mit (1*S*)-(+)-Campher-10-sulfonsäuremonohydrat und (R)-(-)-Phosphorsäure-(1,1'-binaphthyl-2,2'-diylester) kristalline diastereomere Salzgemische, deren Trennung durch fraktionierte Kristallisation experimentell jedoch nicht gelang.

## Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Mikroheitzisch; Elementaranalysen: EA 1108 (FISONS-Instruments); Massenspektrum: MAT95 (Finnigan); UV-Spektren: Specord (Carl-Zeiss-Jena); <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: FT-Spektrometer WH-90 und MSL-300 (Bruker), Lösungsmittel DMSO-d<sub>6</sub> (δ (<sup>1</sup>H) = 2,50 ppm und δ (<sup>13</sup>C) = 39,56 ppm jeweils gegen TMS).

Die benötigten 3-Hydroxy-pyrrole werden aus den entsprechenden β-Arylaminocrotonsäureestern über Chloracetylierung und Ringschluß erhalten [4,5].

### Ethyl-2*H*-1-(p-ethoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-pyrrol-4-carboxylat (**2b**)

Darstellung entsprechend [5]. Ausb. 31 % d. Th.; Nadeln, Fp. (EtOH): 107–111 °C; C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, (288,6), Ber. C 66,53 H 6,58 N 4,85, Gef. C 66,42 H 6,61 N 4,84; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,31 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,24 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 7,18 ppm (m, 4H, Ar-H).



Abb. 1 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>) von **3a** (0.) sowie in Abhängigkeit vom Konzentrationsverhältnis zwischen dem Shift-Reagenz Eu(facam)<sub>3</sub> (SR)\* und dem Substrat (S) (1.-7.), wobei [SR]/[S]: 1. (0,01), 2. (0,11), 3. (0,21), 4. (0,28), 5. (0,36), 6. (0,43) und 7. (1,00).

### 2,2'-Bis-[methyl-3-amino-5-methyl-1-phenyl-pyrrol-4-carboxylat] (**3a**)

11,1 g Hydrazinhydrat (100 %) werden unter Eiskühlung mit 12,1 g Eisessig in 15 ml MeOH neutralisiert und mit 15,5 g **1/2a** in 100 ml MeOH 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Einrühren von wenig Eiswasser fällt zunächst 2*H*-5-Methyl-3-oxo-1-phenyl-pyrrol-4-carbonsäurehydrazid **5** aus. **3a** wird bei weiterer Verdünnung erhalten. Die Reinigung von **3a** erfolgt durch Auskochen mit Cyclohexan. Ausb. 5,38 g (35 % d. Th.); Fp. (MeOH): 204–210 °C; UV (EtOH): 250 nm (3,42); C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, (457,6) Ber. C 68,18 H 5,68 N 12,24, Gef. C 68,91 H 5,74 N 12,17; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,42 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,6 und 7,27 ppm (m, 5H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (75,475 MHz)<sup>2)3)</sup>: δ = 104,14 t, 135,97 s, 101,40 m, 133,15 (q) (Ring-C-2 bis C-5); 165,53 q (C=O), 136,56 t (C-ipso), 128,04 d, 126,93 (Ar-CH), 49,88 s (OCH<sub>3</sub>), 12,68 ppm s (CH<sub>3</sub>).

<sup>2)</sup> Bezifferung der Atome s. Formelbild

<sup>3)</sup> Multiplizitäten der <sup>13</sup>C-NMR-Signale über 3 CH-Bindungen ohne Klammern, über 2 Bindungen in Klammern

<sup>1)</sup> facam = 3-Trifluoracetyl-D-campher

*2,2'-Bis-[ethyl-3-amino-1-(p-ethoxyphenyl)-5-methyl-pyrrol-4-carboxylat] (3b)*

**3b** wird analog **3a** aus 10 g **1/2b** mit 5,2 g Hydrazinhydrat (100 %) und 12,4 g Eisessig in 50 ml EtOH erhalten. Ausb. 5,35 g (54 % d. Th.); Fp. (EtOH): 150–161 °C; UV (EtOH): 250 nm (4,25); C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, (573,4), Ber. C 66,97 H 6,63 N 9,77, Gef. C 66,73 H 6,68 N 9,79; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 1,21 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,27 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,35 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,73 ppm (m, 4H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (75,475 MHz): δ = 104,47 m, 136,23 s, 101,13 m, 133,35 (q) (Ring-C-2 bis C-5); 165,43 t (CO), 157,59 t (C-*ipso*), 129,57 t (C-*ipso*), 128,48 d, 114,00 d (Ar-CH), 63,21 (q), 58,55 (q), 14,57 (t), 14,44 (t) (2 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12,93 ppm s (CH<sub>3</sub>).

**Darstellung der Acylierungsprodukte (4a–c)**

1 g (2,2 mmol) des Diamins **3a** wird in 5 ml Pyridin gelöst oder suspendiert und mit der äquivalenten Menge an Säurechlorid versetzt. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad gibt man das Gemisch in Eiswasser, trennt den Niederschlag ab und kristallisiert aus EtOH oder Dioxan um. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): **4a** δ = 1,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 7,00 (m, 5H, Ar-H), 9,02 ppm (s, 1H, NH); **4b** δ = 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65–7,25 (m, 5H, Ar-H), 9,38 ppm (s, 1H, NH); **4c** δ = 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6,5–8,0 (m, 10H, Ar-H), 9,91 ppm (s, 1H, NH).

*2H-1-Amino-5-methyl-3-oxo-pyrrol-4-carbonsäure (6)*

3 g Hydrazinhydrat (100 %) werden mit 4 g Eisessig in 40 ml MeOH unter Eiskühlung versetzt und mit 500 ml Chlo-

roform vermischt. Nach dem Zugeben von 3,4 g (0,02 mol) Ethyl-1*H*-4-hydroxy-2-methyl-pyrrol-3-carboxylat wird 4,5 h am Wasserabscheider erhitzt. Beim Abrotieren des Lösungsmittels fällt eine gelbe Kristallmasse aus. Ausb. 2,55 g (81 % d. Th.); Fp. (EtOH): 180–188 °C; C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (156,1), Ber. C 46,15 H 5,16 N 17,94, Gef. C 46,72 H 5,14 N 17,84; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,49 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 11,6 ppm (m, 1H, COOH); <sup>13</sup>C-NMR (75,475): δ = 70,04 s, 194,03 m, 87,53 q, 165,27 (q) (Ring-C-2 bis C-5); 173,43 m (C=O), 12,50 s (CH<sub>3</sub>); MS: m/e = 156

**Literaturverzeichnis**

- [1] W. Madelung, Liebigs Ann. Chem. **405** (1914) 58
- [2] W. I. Schwedow, G. N. Kurilo, A. A. Tscherkasowa, A. N. Grinev, Khim. Get. Soedin. **1975**, (8) 1096
- [3] H. Viola, 11. Internationales Farbensymposium 1991, Montreux/Schweiz
- [4] E. Benary, B. Silbermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46** (1913) 1363
- [5] E. Benary, R. Konrad, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **56** (1923) 50
- [6] G. H. Christie, J. Kenner, J. Chem. Soc. **121** (1921) 614
- [7] H. Günther, „NMR-Spektroskopie“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1992, S. 388

Korrespondenzadresse:

Dr. M. Gruner  
 Institut für Organische Chemie der TU Dresden  
 Mommsenstr. 13  
 D-01069 Dresden