

N-(p-Hydroxybenzyl)-p-chlorbenzamid (XIV)

Die Lösung von 1,23 g (10 mMol) p-Hydroxybenzylamin⁶⁾ in 20 ml Chloroform wurde allmählich mit der Lösung von 0,88 g (5 mMol) p-Chlorbenzoylchlorid in 10 ml Chloroform versetzt und anschließend eine Std. zum Sieden erhitzt. Das Filtrat von 0,8 g ausgefallenem p-Hydroxybenzylammoniumchlorid mit Schmp. 195—196°⁷⁾ hinterließ nach dem Eindunsten i. Vak. einen kristallinen Rückstand von unscharfem Schmp. um 175°. Nach Extraktion mit 2 nNaOH, Ansäuern und Behandeln der Fällung mit Sodalösung wurden 0,78 g (60% d. Th.) XIV vom Schmp. 196—197° (THF/Petrol) erhalten. Die Reaktion mit Fe(III)-Salzlösung ergab eine olivgrüne Färbung.

$C_{14}H_{12}ClNO_2$ (261,7)	Ber.: C 64,25	H 4,62	N 5,35
	Gef.: C 64,70	H 4,72	N 5,16

⁶⁾ E. Ott und K. Zimmermann, Liebigs Ann. Chem. 425, 328 (1921).

⁷⁾ Schmp. 195°; M. M. Tifeneau, Bull. Soc. chim. France (4) 9, 823 (1911).

Anschrift: Dr. D. Matthies, 2067 Reinbek b. Hamburg (Schloß).

[Ph 585]

F. Moll und H. Thoma

Die isomeren Hydroxyäthylpyrrole

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 19. April 1968)

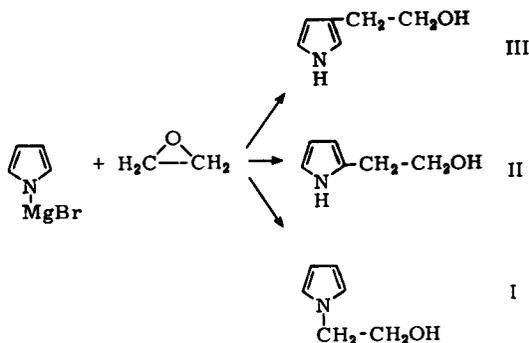
Bei der Umsetzung von Pyrrolmagnesiumbromid mit Äthylenoxid entstehen 2- und 3-Hydroxyäthylpyrrol als Hauptprodukte, 1-Hydroxyäthylpyrrol in Spuren. Das bisher unbekanntes 3-Hydroxyäthylpyrrol zeichnet sich ebenso wie die 1-Verbindung durch eine intramolekulare OH ··· π-Wasserstoffbindung aus und unterscheidet sich dadurch in charakteristischer Weise von 2-Hydroxyäthylpyrrol, bei dem eine intramolekulare NH ··· O-Wasserstoffbindung nachgewiesen werden konnte.

Pyrrolylmagnesium bromide reacts with ethylene oxide to give a mixture of nearly equal amounts of 2- and 3-hydroxyethylpyrrole as main product, together with a small amount of 1-hydroxyethylpyrrole. 3-Hydroxyethylpyrrole, a new compound, has intramolecular OH ··· π-hydrogen bonding as well as the 1-isomer. A characteristic difference is thus given between the 3-isomer and 2-hydroxyethylpyrrole, for which intramolecular NH ··· O-hydrogen bonding could be indicated.

1915 berichtete Hess¹⁾ über die Reaktion von Pyrrolmagnesiumbromid mit Äthylenoxid. Für das dabei entstehende Produkt nahm er auf Grund der Elementaranalyse in Analogie zu anderen Umsetzungen von Pyrrol-Grignard-Verbindungen

¹⁾ K. Hess, F. Merck und C. Uibrig, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 1886 (1915).

die Konstitution eines 2-Hydroxyäthylpyrrols (2-Pyrrol-2-äthanol-1) an. Bei einer eingehenden Untersuchung der Reaktion fanden wir nun zwei Alkohole mit nahe beieinander liegenden Siedepunkten in annähernd gleicher Menge als Hauptumsetzungsprodukte. Durch Drehbanddestillation und Gaschromatographie konnten die beiden Alkohole in reiner Form gewonnen und durch spektroskopische Methoden als 3- und 2-Hydroxyäthylpyrrol bestimmt werden. Die gleichzeitige Bildung eines 2- und eines 3-substituierten Pyrrols ist bemerkenswert, da bisher mit wenigen Ausnahmen^{2) 3)} nur 2-substituierte Pyrrol-Derivate als Umsetzungsprodukte von Pyrrol-Grignard-Verbindungen beschrieben wurden. Nun ist aber bekannt, daß Pyrrolmagnesiumbromid in Äther am Stickstoff substituiert vorliegt³⁾, womit die Voraussetzung zur Bildung aller drei isomeren Hydroxyäthylpyrrole gegeben ist:



Von den möglichen Umsetzungsprodukten ist I schon vor längerer Zeit aus Pyrrol-Kalium und β -Chloräthylacetat gewonnen worden⁴⁾. Im Einklang mit der allgemeinen Erfahrung, daß bei den Reaktionen von Pyrrol-Grignard-Verbindungen im Gegensatz zu denen des Pyrrol-Kaliums keine N-Substitution auftritt, fanden wir bei der Umsetzung von Pyrrolmagnesiumbromid 1-Hydroxyäthylpyrrol nur in einer Menge von 1% der gesamten Reaktionsprodukte; die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit einem aus Pyrrol-Kalium⁴⁾ erhaltenen Präparat*).

Für die als Hauptprodukt erhaltenen beiden Alkohole kamen demnach die Strukturen II und III in Frage. Die Strukturzuordnung erfolgte infrarotspektroskopisch

*) Bei der Umsetzung von Pyrrol-Kalium mit β -Chloräthylacetat entstehen neben 1-Hydroxyäthylpyrrol nach unseren Untersuchungen auch II und III und zwar in einem Mengenverhältnis von etwa 2 : 1 : 0,01.

²⁾ P. S. Skell und G. P. Bean, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4655 (1962).

³⁾ A. J. Castro, J. F. Deck, N. C. Ling und J. P. Marsh, *J. org. Chemistry* **30**, 344 (1931).

⁴⁾ F. F. Blicke und E. S. Blake, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 1015 (1931).

(vgl. Abb. 1 und Tab. 1). Bei beiden Alkoholen können intramolekulare Wasserstoffbindungen in bereits früher beschriebener Weise⁵⁾ nachgewiesen werden. Da sich die Wasserstoffbindungen der beiden Alkohole charakteristisch in Bezug auf Bandenlage und Frequenzdifferenz zwischen freier und gebundener Valenzschwingung unterscheiden, ist durch sie eine eindeutige Zuordnung möglich:

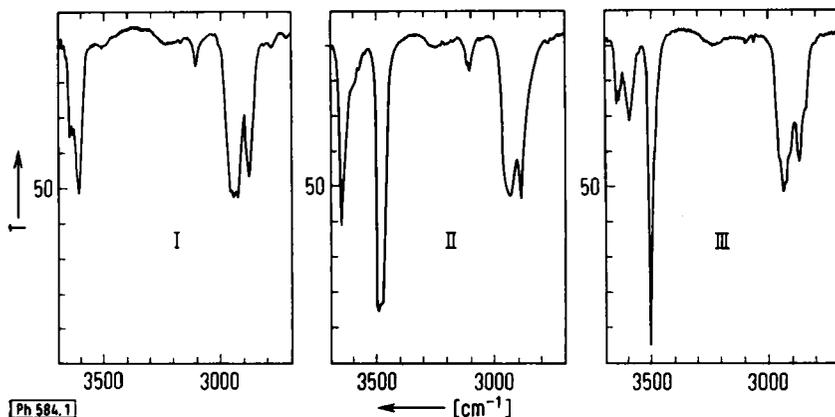


Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1c

Abb. 1. IR-Spektren der isomeren Hydroxyäthylpyrrole in CCl_4

Tabelle 1

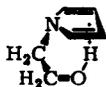
Zuordnung der IR-Absorptionsbanden

ν_{max} [cm^{-1}]	I	II	III
$\nu(\text{OH})$ frei	3645 3635	3645	3645
$\nu(\text{OH})$ geb.	3608	—	3580
$\nu(\text{CO})$	1055	1046	1048
$\nu(\text{NH})$ frei	—	3490	3502
$\nu(\text{NH})$ geb.	—	3475	—
$\nu(3,4\text{-CH})$ Intens.	3108 (+ +)	3100 (+ +)	3100 (+)
$\nu(\text{CH})$ i. d. E.	1124 1088 1045	1115 1087 1028	1064

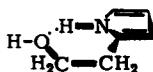
⁵⁾ a) F. Moll und H. Auerhoff, Arch. Pharmaz. 295, 52 (1962); b) F. Moll, ibid. 299, 429 (1966).

Der Alkohol Sdp._{3,5} 110°, n_D^{20} 1,5342 (Abb. 1 b) zeigt neben Banden für die freie NH- und OH-Valenzschwingung eine konzentrationsunabhängige Bande für die gebundene NH-Valenzschwingung, aus der sich, da eine Bande für eine gebundene OH-Valenzschwingung fehlt, das Vorliegen einer intramolekularen NH...O-Wasserstoffbrücke ergibt. Eine derartige Brückenbindung ist nur bei einer Verbindung möglich, die zu einem wesentlichen Teil im Sinne der Formel IIa vorliegt. Es handelte sich demnach bei diesem Alkohol um 2-Hydroxyäthylpyrrol.

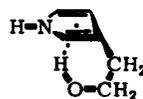
Der Alkohol Sdp._{3,5} 118°, n_D^{20} 1,5326 (Abb. 1 c) zeigt konzentrationsunabhängige Banden, durch die sich entsprechend Bandenlage und Frequenzdifferenz zwischen freier und gebundener OH-Valenzschwingung^{5b}) eine OH... π -Wasserstoffbindung nachweisen läßt. Eine Brückenbindung dieser Art ist nur bei einer Verbindung möglich, die zu einem wesentlichen Teil im Sinne von Formel IIIa mit einer Wasserstoffbindung vom Hydroxyl der Seitenkette zu den π -Elektronen des Pyrrolringes existiert. Hier lag demnach das bisher unbekannte 3-Hydroxyäthylpyrrol vor. Für die NH-Valenzschwingung zeigt dieses Isomer mit 3502 cm^{-1} eine höhere Wellenzahl als Pyrrol selbst, für das 3498 cm^{-1} bestimmt wurde⁶). Dies steht im Einklang mit Befunden an Alkyl-Pyrrolen; 3-alkylierte Pyrrole zeigen höhere Wellenzahlen für die NH-Valenzschwingung als 2-alkylierte Verbindungen und Pyrrol selbst⁷).



Ia



IIa



IIIa

Das bei der Umsetzung von Pyrrolmagnesiumbromid in Spuren und aus Pyrrolkalium als Hauptprodukt entstehende 1-Hydroxyäthylpyrrol liegt nach dem IR-Spektrum (Abb. 1 a, Tab. 1) überwiegend mit einer OH... π -Wasserstoffbindung im Sinne von Formel Ia vor.

Die Zuordnung der Alkohole auf Grund der Banden im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingung läßt sich durch Beobachtungen im Bereich der CH-Deformationsschwingung in der Ebene des Pyrrolringes ergänzen. 2-Hydroxyäthylpyrrol zeigt Banden bei 1115 , 1087 und 1028 cm^{-1} ; 3-Hydroxyäthylpyrrol dagegen zeigt nur eine Bande bei 1064 cm^{-1} . Im Einklang damit wurden von *Castro*⁸) bei 2-Methylpyrrol Banden bei 1119 , 1094 und 1026 cm^{-1} bei 3-Methylpyrrol jedoch nur eine Bande bei 1062 cm^{-1} gefunden.

Die Kernresonanzspektren der Verbindungen II und III bestätigen die vorgenommene Zuordnung. Sie zeigen komplizierte Multipletts bei $\tau = 3,3$ und $\tau = 4,0$. Das erstere ist den α -Protonen, das letztere den β -Protonen zuzuordnen; der induk-

⁶) P. Mirone, Gazz. chim. ital. 86, 165 (1956).

⁷) R. J. Abraham, E. Bullock und S. S. Mitra, Canad. J. Chem. 37, 1859.

tive Effekt des Stickstoffs ist bei den α -Protonen stärker und verschiebt diese zu tieferem Feld. Das Spektrum von 2-Hydroxyäthylpyrrol zeigt den Erwartungen gemäß ein Multiplett bei $\tau = 3,3$ für ein α -Proton und bei $\tau = 4,0$ für zwei β -Protonen; das Spektrum von 3-Hydroxyäthylpyrrol zeigt der Zuordnung entsprechend ein Multiplett bei $\tau = 3,3$ für zwei α -Protonen und bei $\tau = 3,9$ für ein β -Proton. Die beobachteten chemischen Verschiebungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen einer eingehenden Untersuchung an Pyrrol und 2-Methylpyrrol⁸⁾.

Das Verhalten der Alkohole bei der Gaschromatographie an Polyäthylenoxid als stationärer Phase entspricht den auf Grund der spektroskopischen Zuordnung zu erwartenden Verteilungseigenschaften. Bei Verbindungen mit Hydroxyl- und Aminofunktionen ist für die Verteilung zwischen stationärer Phase und Trägergas die Stärke der H-Bindung zu den Äthersauerstoffen des Polyäthylenoxids maßgebend⁹⁾; als Wasserstoffdonator dominiert bei den Pyrrolalkoholen die NH-Gruppe über die OH-Gruppe. Bei 2-Hydroxyäthylpyrrol ist die NH-Gruppe sterisch und durch die beschriebene intramolekulare Wasserstoffbindung an der Wechselwirkung mit der stationären Phase gehindert, bei der 3-Verbindung dagegen ist die NH-Gruppe frei. Der theoretischen Erwartung entsprechend und in Bestätigung der übrigen Befunde zeigte 2-Hydroxyäthylpyrrol unter den angewandten Bedingungen eine um 4 Min. kürzere Retentionszeit als die 3-Verbindung.

H. Thoma dankt der Dr.-Jost-Henkel-Stiftung für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Für die Messung der Brechungsindices wurde ein Zeiss-Abb.-Refraktometer benutzt, die 4. Stelle ist geschätzt. — Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten die Beckman-IR-Spektrophotometer IR-4 und IR-8. — Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman-DB-Spektralphotometer und mit dem Zeiss-PMQ-II-Spektralphotometer in 10 mm-Quarzküvetten gemessen. — Die NMR-Spektren wurden bei 60 MHz mit einem Varian A 60 A-Gerät in CDCl_3 aufgenommen*). — Bei den elementaranalytischen C,H,N-Bestimmungen und bei den osmometrischen Mol.-Gew.-Bestimmungen ergaben sich für alle angeführten Verbindungen befriedigende Werte.

Umsetzung von Pyrrolmagnesiumbromid mit Äthylenoxid

Zu einer aus 12 g (0,50 gAt) Magnesium und 60 g (0,55 Mol) Äthylbromid bereiteten Lösung von Äthylmagnesiumbromid in insgesamt 140 ml abs. Äther wurden 33 g (0,5 Mol) frisch dest. Pyrrol langsam eingetropft. Nach Beendigung der Äthan-Entwicklung wurden 75 ml abs. Benzol und anschließend ohne Kühlung eine Auflösung von 22 g (0,5 Mol) Äthylenoxid in 50 ml abs. Benzol so rasch zugegeben, daß die Lösung im Sieden gehalten wurde. Versuche, bei denen der Äther vor der Äthylenoxidzugabe abdestilliert wurde, brachten keine Änderung in den Ergebnissen. Bei der heftigen Reaktion schied sich die Magnesium-Verbindung der Pyrrolalkohole als feste weiße Masse ab. Gegen Schluß der

*) Für die Messung der NMR-Spektren danken wir Herrn H. Ehrhardt.

⁸⁾ R. J. Abraham und H. J. Bernstein, *Canad. J. Chem.* 37, 1056 (1959).

⁹⁾ Vgl. F. Moll, *Naturwissenschaften* 49, 450 (1962).

Reaktion mußte stark gerührt werden, um eine möglichst vollständige Umsetzung des Äthylenoxids zu erzielen. Dann wurde 2 Std. in einem Ölbad von 100° erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur zur Hydrolyse mit 250 g Eis versetzt. Die benzolische Lösung wurde dekantiert, der wäßrige Rückstand mehrmals mit Äther extrahiert. Der verbliebene Brei wurde unter Umrühren mit 30proz. Essigsäure angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ansätze wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel aus dem Filtrat abdestilliert. Bei der Destillation im Vak. gingen als Vorlauf 15 g Pyrrol über, dann bei 2 Torr und einem Sdp. von 105—120° (Ölbadtemperatur 140°) die Pyrrylalkohole.

GC (Säule B¹⁰), 225°, 42 ml/Min.): Isomer I t_R 8 Min., Isomer II t_R 18 Min., Isomer III t_R 24 Min.

DC (Kieselgel G; Fließmittel Chloroform-Äthanol-25proz. Ammoniak, 9:1:1, organische Phase): Isomer I Rf 0,62 (mit Jod ockerbraun); Isomer II Rf 0,50 (mit Jod schwarzbraun); Isomer III Rf 0,50 (mit Jod ockerbraun).

Mengenverhältnisse der Isomere bei verschiedenen Ansätzen: 0,8:1,0:0,01; 1,2:1,0:0,01; 1,0:1,0:0,01.

Die Drehbanddestillation wurde an einer 1-m-Drehbandkolonne der Firma Haage, Mülheim, ausgeführt.

3-Hydroxyäthylpyrrol

Ausbeute: 4,0—4,5 g (0,036—0,040 Mol; 7,2—8,0% d. Th.); Sdp._{3,5} 118°, n_D^{20} 1,5326. IR-Spektrum: Tab. 1. UV-Spektrum: λ_{max} 219,2 nm (ϵ 45500).

2-Hydroxyäthylpyrrol

Ausbeute: 4,0—4,5 g (0,036—0,040 Mol; 7,2—8,0% d. Th.); Sdp._{3,5} 110°, n_D^{20} 1,5342. IR-Spektrum: Tab. 1. UV-Spektrum: λ_{max} 219,2 nm (ϵ 25500).

1-Hydroxyäthylpyrrol

Ausbeute (gc): 0,05 g (0,0004 Mol). Bei der Herstellung aus 11,5 g (0,11 Mol) Pyrrol-Kalium und 10,0 g (0,08 Mol) β -Chloräthylacetat⁴⁾ wurde eine Ausbeute von 4,2 g (45% d. Th.) erhalten. Sdp.₃ 74—75°, n_D^{20} 1,5124. IR-Spektrum: Tab. 1. UV-Spektrum: λ_{max} 217 nm (ϵ 7500).

¹⁰⁾ F. Moll, Arch. Pharmaz. 301, 230 (1968).