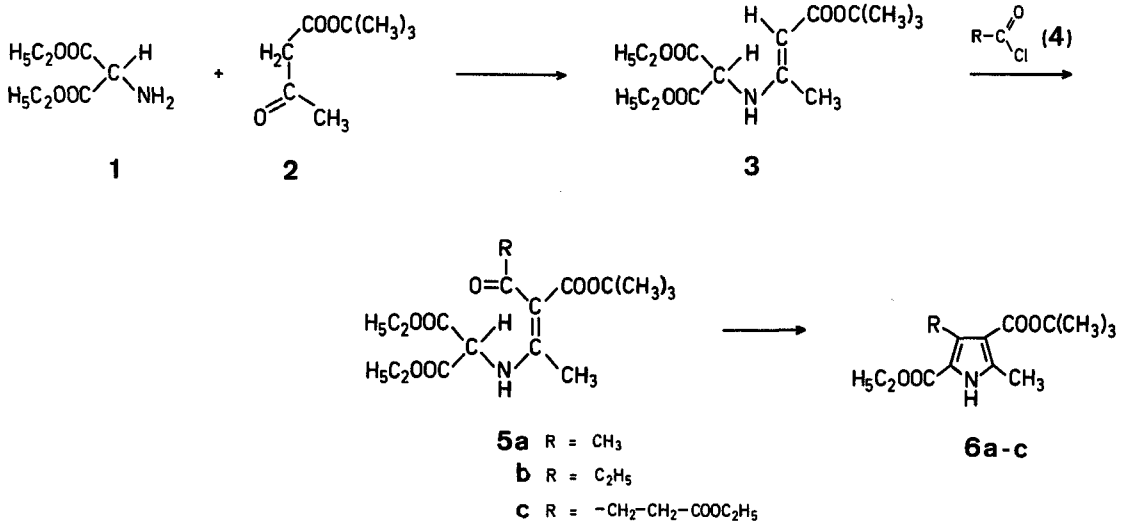
Notiz über eine variationsfähige Pyrrol-Synthese

Hans PLIENINGER und Hussein HUSSEINI

Organisch-chemisches Institut der Universität, D-69 Heidelberg

Wir fanden, daß man 2-Methyl-3-*t*-butyloxycarbonyl-4-alkyl-pyrrol-5-carbonsäureester (**6**) in folgender Weise gewinnen kann: Man kondensiert Acetessigsäure-*t*-butylester (**2**) mit Aminomalonsäure-diäthylester (**1**)[1] bei Raumtemperatur zum kristallisierten Enamin-ester **3**. Bei der Einwirkung von Säurechloriden (**4**) wie Acetylchlorid, Propanoylchlorid oder Bernsteinsäure-monoäthylester-monochlorid auf **3** in Chloroform entstehen die Keto-enamine **5a**, **5b**, **5c**, von denen letzteres im NMR-Spektrum identifiziert wurde. Beim Kochen mit Zinkacetat oder Zink-Pulver und Eisessig erfolgt ähnlich der Synthese von Kleinspehn[2] ein Ringschluß zu den Pyrrol-Derivaten **6a**, **6b**, **6c**.



Die Pyrrole können dank der *t*-Butyloxygruppe leicht in die freien Säuren[3] und diese unter Decarboxylierung in die β-unsubstituierten Pyrrol-Derivate umgewandelt werden, die weiteren Umsetzungen, z.B. der Alkylierung in der β-Stellung nach MacDonald[4], zugänglich sind. Die Umsetzung von **3** mit bifunktionellen Verbindungen dürfte zu interessanten Heterocyclen führen.

β-(N-Diäthoxycarbonylmethylamino)-crotonsäure-*t*-butylester (3): Zu einer Mischung von Acetessigsäure-*t*-butylester (214g, 1,35 mol), Benzol (300 ml) und wasserfreiem Natriumsulfat (250g) läßt man unter Rühren bei 25–30° frisch destillierten Aminomalonsäure-diäthylester (235g, 1,35mol) tropfen. Man rührt das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur, saugt dann ab und entfernt das Lösungsmittel weitgehend im Vakuum am Rotationsverdampfer. Nach dem Versetzen mit wenig Äther/Petroläther und Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert der Enaminester **3** in Form von farblosen Prismen aus; Ausbeute: 242g (56%); F: 43–45° (Äther/Petroläther)

$C_{15}H_{25}N$ (315,3)	ber.	C 57,10	H 8,00	N 4,44
	gef.	56,82	7,85	4,39

M.W. (osmometrisch): 329.

NMR ($CDCl_3$), ppm: 9,d 1 H (NH); 4,6,d 1 H (CH); 4,3 m4H (O—CH_2); 1,8, s3H (CH_3); 1,8–1, m ~14H (5 CH_3).

Acylierung des Enamins 3: Zu einer Lösung von **3** (158g, 0,5 mol) in trockenem Chloroform (400 ml) und Triäthylamin (53 g, 0,5 mol; über Na frisch destilliert) läßt man innerhalb von 2 Stunden unter Rühren bei 35° eine Lösung des Säurechlorids (0,5mol) in Chloroform (100ml) tropfen. Dann wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und schließlich das ausgefallene Triäthylammonium-chlorid abgesaugt. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer im Vakuum vom Chloroform befreit. Durch Versetzen mit absolutem Äther wird noch eine geringe Menge Ammoniumsalz ausgefällt. Nach nochmaligem Filtrieren und Eindampfen bleibt ein dunkles Öl zurück, das für die weitere Kondensation zum Pyrrol geeignet ist.

Nur **5c** wurde nach dem Trocknen im Hochvakuum NMR-spektrometrisch (CCl_4) untersucht; ppm-Werte: 9, d1H (NH); 4,6, d1H (CH); 4,2, m6H (O—CH_2—); 2,6, m4H (CH_2—CH_2—); 1,8, s3H (CH_3); 1,3, m18H (Methylgruppen).

Kondensation der Keto-enamine 5 zu den Pyrrolen 6: Man erhitzt das rohe Keto-enamin **5** (0,1 mol) mit Zinkacetat (2g) oder Zink-Pulver (2g) in Eisessig (60ml) unter Rühren 1 Stunde auf 95°. Anschließend kocht man das Gemisch 20 Min. unter Rückfluß und gießt es dann auf Eis, wobei das Pyrrol-Derivat meist kristallin ausfällt.

6a; Ausbeute: 31% (bezogen auf **3**); F: 125–127° (aus Äther/Petroläther; Lit.[3], F: 126–127°). Bei der Isobuten-Abspaltung[3] entsteht die bekannte 2,4-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-3-carbonsäure (Zers. 270°). Das NMR-Spektrum der Säure und des Pyrrol-Derivates **6a** ist mit der Struktur in Übereinstimmung.

6b; Ausbeute: 30% (bezogen auf **3**); F: 92–94° (aus Äther/Petroläther); freie Säure nach Abspaltung von Isobuten, F: 253–254°, und Zers. (Lit.[5], F: 251°, u. Zers.).

6c; Ausbeute: 32% (bezogen auf **3**); F: 114–115° (aus Äther/Petroläther). $C_{18}H_{27}N$ (353,4) gef. (osmometrisch) 334.

	ber.	C 61,17	H 7,70	N 3,96
	gef.	61,23	7,75	4,14

NMR ($CDCl_3$); ppm-Werte: 9, m 1H (NH); 4,25, q 4H (O—CH_2—); 3,35, 2,60, AB 4H (CH_2—CH_2—); 2,55, s3H (CH_3); 1,55, s 9H und 1,25, t 6H (Methylgruppen).

Die Abspaltung von Isobuten und Decarboxylierung führt zum bekannten 2-Methyl-4-(2-äthoxycarbonyl-äthyl)-5-äthoxycarbonyl-pyrrol, F: 65–66° (Lit.[6]).

Eingang: 7. August 1970

[1] P. MASTAGALI, M. METAYER, Bull. Soc. Chim. France **1948**, 1091.
[2] G.G. KLEINSPEHN, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1546 (1955).
[3] A. TREIBS, K. HINTERMEIER, Chem. Ber. **87**, 1167 (1954).
[4] B.V. GREGOROVICH, K.S.Y. LIANG, D.M. CLUGSTON, S.F. MAC DONALD, Canad. J. Chem. **46**, 3292 (1968).
[5] R. A. NICOLAUS, R. NICOLETTI, Ann. Chim. **47**, 167 (1957).
[6] S. F. MACDONALD, J. Chem. Soc. **1952**, 4176.

Heruntergeladen von: University of Pittsburgh. Urheberrechtlich geschützt.