

# Új, optikailag aktív 1-(szubsztituált aril)pirrol-2-karbonsavak szintézise

## Synthesis of New, Optical Active 1-(substituted aryl)pyrrole-2-carboxylic Acids

FELDHOFFERNÉ VAS Bernadett Éva<sup>1</sup>, THURNER Angelika<sup>2</sup>, CZUGLER Mátyás<sup>3</sup>,  
TÁRKÁNYI Gábor<sup>3</sup>, FAIGL Ferenc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék, H-1111 Budapest, Budafoki út 8,

<sup>2</sup> MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, H-1111 Budapest, Budafoki út 8,

<sup>3</sup> MTA Kémiai Kutatóközpont H-1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67.

### ABSTRACT

*Novel, efficient synthesis and optical resolution of 1-(2-ethyl-6-carboxymethylphenyl)pyrrole-2-carboxylic acid and 1-(2-phenyl-6-carboxyphenyl)pyrrole-2-carboxylic acid has been developed. The prepared optically active carboxylic acids are new members of 1-arylpyrrole type atropisomers. Steric arrangements of these compounds were monitored by single crystal X-ray diffraction measurements.*

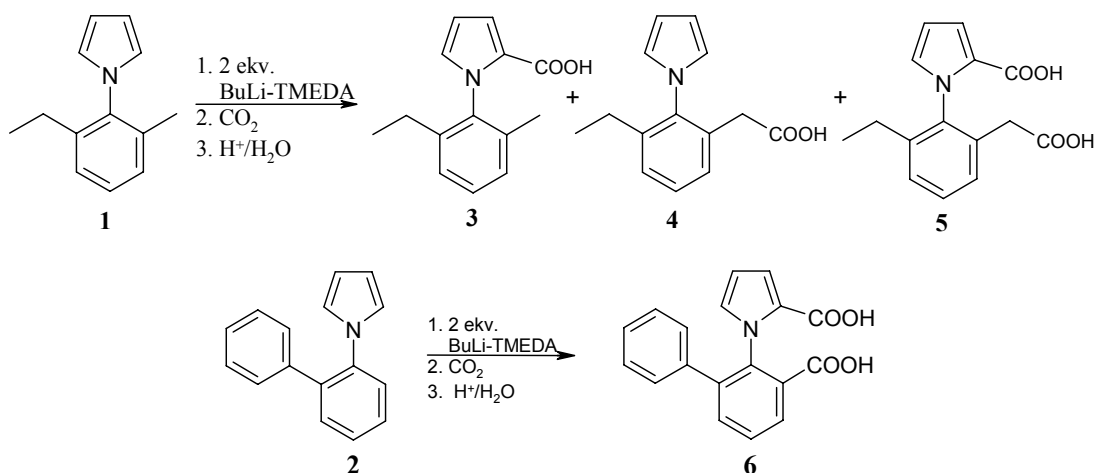
### ELŐZMÉNYEK

A királis ligandumként alkalmazható, C<sub>1</sub> szimmetriával rendelkező, gátolt rotációjú 1-[2-karboxi-6-(trifluormetil)fenil]pirrol-2-karbonsavat hat évvel ezelőtt állította elő kutatócsoportunk [1]. Az optikailag aktív dikarbonsavból kapott félészter-félamid származék hidrides redukciója során azonban a trifluormetil-csoporton részleges defluorozódás történt. Ezért a továbbiakban olyan 1-fenilpirrolokat választottunk ki kutatásra, amelyek ütöző csoportként alkil- és/vagy aril-szubsztituenseket tartalmaznak. A korábbiakban már vizsgáltunk az 1-(2-metilfenil)pirrol [2] és 1-(2-etilfenil)pirrol metallálási lehetőségeit. A kísérleti eredmények azt mutatták, hogy a dilítálásra a kétfogú N,N,N',N'-tetrametil-dietilén-triaminnal (TMEDA) aktivált butil-lítium (BuLi) a legalkalmasabb. Ezeknek a vegyületeknek a dikarbonsav származékainál azonban nem tapasztaltunk optikai aktivitást. Ezért a továbbiakban a fenil gyűrű *orto* helyzetében nagyobb térkitöltésű szubsztituenseket tartalmazó modellvegyületeket vizsgáltunk.

### EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

Az 1-(2-etil-6-metilfenil)pirrolt (**1**) és az 1-[(1,1'-bifenil)-2-il]pirrolt (**2**) az irodalomból ismert módon, a megfelelő anilin származékból és *cisz,transz*-2,5-dimetoxi-tetrahidrofuranból állítottuk elő, jégecetben (oldószer és katalizátor egyben) forralva [3]. A kapott termékeket vákuumdesztillációval tisztítottuk. Vizsgáltuk **1** és **2** vegyület dimetallálási reakcióit. Bázisként minden alkalommal N,N,N',N'-tetrametil-dietilén-triaminnal aktivált butil-lítiumot használtunk, abszolútizált éter oldószerben. A kísérletek során a reakcióidőt és a hőmérsékletet változtattuk. A metallálás után a lítium vegyületeket szén-dioxiddal stabil karbonsavvá alakítottuk és <sup>1</sup>H-NMR spektrumuk alapján azonosítottuk.

Az 1-(2-etil-6-metilfenil)pirrol esetében az elektonküldő alkil csoportok dezaktiváló hatása miatt 0°C-on még 4 órás reakcióidő alkalmazásával is csak közepes termelést tudtunk elérni. A hőmérséklet emelésének hatására viszont csökkent a monometallált termékek mennyisége és nőtt a hozam is. A **3** és **4** karbonsavak lítium intermedierjei nem melléktermékek, ugyanis egy újabb metalláló ágenssel találkozáva a másik pozícióban is lejátszódik a fém-hidrogén csere ami **5** termék keletkezéséhez vezet. Az 1-(2-etil-6-metilfenil)pirrol-2-karbonsav (**3**) kis mennyisége azt mutatja, hogy ha a lítium először a pirrol gyűrű  $\alpha$  hidrogénjét cseréli le a második metallálási lépés szinte azonnal lejátszódik, míg benzil helyzetű monolítálás esetén a második lépés lassabb.



1. ábra

Az 1-(2-etil-6-metilfenil)pirrol (1) és az 1-[(1,1'-bifenil)-2-il]pirrol (2) dimetallálása.

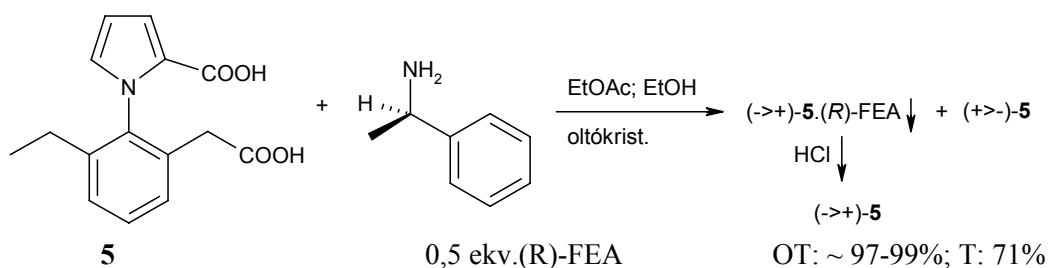
Az 1 és 2 vegyületek dimetallálásának körülményei és eredményei.

1. táblázat

Körülmények	Modellvegyület	Termék (arány <sup>a</sup> )	Hozam <sup>b</sup>
Et <sub>2</sub> O, 0°C, 2h	1	3+4+5 (3:35:62)	19 %
Et <sub>2</sub> O, 0°C, 4h	1	4+5 (23:77)	49 %
Et <sub>2</sub> O, 22°C, 2h	1	3+4+5 (1:6:93)	77 %
Et <sub>2</sub> O, 23°C, 3h	1	3+4+5 (1:7:92)	80 %
Et <sub>2</sub> O, 20°C, 4h	2	6 (100)	84 %
Et <sub>2</sub> O; 24°C, 4h	2	6 (100)	94%

Az 1-[(1,1'-bifenil)-2-il]pirrol (2) reakcióját a fenil gyűrű mezomer effektusa lassíthatja, ezért szoba-hőmérsékleten 4 órán át kevertettük a vegyületet a bázissal, így egyedüli termékként kaptuk a 1-[(1,1'-bifenil)-2-il-6-karboxi]pirrol-2-karbonsavat (6). Ez az eredmény egybevág a monometallálási kísérleti tapasztalatokkal, ugyanis 1 pirrolszármazék vizsgálata során a reagensek minden alkalommal a benzil-helyzetet részesítették előnyben, így 3 származék nem vagy csak minor komponensként jelent meg a termékelegyen. Ezzel szemben 2 reakciónál a reagensek mindig a pirrol gyűrű α hidrogénjét preferálták és a második metallálási lépés gyors.

Az 5 vegyület reszolválását 40x mennyiségű etilacetát és 0,1x etanol oldószerkeletben hajtottuk végre fél ekvivalensnyi mennyiségű (R)-feniletilaminnal ((R)-FEA, 2. ábra)



2. ábra

Az 1-(2-etil-6-karboximetilfenil)pirrol-2-karbonsav reszolválása.

A sókiválás megindításához szükség volt oltókristály hozzáadására, az így kivált diasztereomer só tiszta sósavval bontottuk el. A módszer kidolgozása során azt tapasztaltuk, hogy etanol hozzáadása nélkül racém kristály válik ki, ha viszont több alkoholt használunk, a kivált só optikai tisztasága romlik.

