

Aminosäuren, 9¹⁾

Zur Reaktion von Pyroglutaminsäure-Derivaten mit Phosphorpentachlorid – Darstellung chlorierter Pyrrol-2-carbonsäure-Derivate

Franz Effenberger*, Wolfgang Müller^{2a)} und Heinz Isak^{2b)}Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 25. Juli 1986

N-Benzyl-5-oxoprolinester **5** werden mit PCl_5 über verschiedene chlorierte Zwischenstufen zu *N*-Benzyl-4,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureestern **6** chloriert, während *N*-Benzhydryl- **L-3** und *N*-Acyl-5-oxoprolinester **L-4** mit PCl_5 unter Abspaltung des *N*-Substituenten **L-4,4,5-Trichlor-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonsäureester **18** bilden, die mit Base in die 4,5-Dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureester **20** übergehen. Diese Umsetzungen stellen die beste Methode zur Herstellung von 4,5-Dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-Derivaten, die zur Gewinnung von Verbindungen des Pyoluteorin-Typs dienen können, dar.**

Amino Acids, 9¹⁾ – Reactions of 5-Oxoproline Derivatives with Phosphorus Pentachloride – Synthesis of Chloro-pyrrole-2-carboxylic Acid Derivatives

N-Benzyl-4,5-dichloro-1*H*-pyrrole-2-carboxylic esters **6** are formed from *N*-benzyl-5-oxoproline esters **5** and PCl_5 via differently chlorinated intermediates. The *N*-benzhydryl- **L-3** and *N*-acyl-5-oxoproline esters **L-4**, on the other hand, suffer cleavage of the *N*-substituent in the course of this reaction sequence to give **L-4,4,5-trichloro-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole-2-carboxylic esters **18**, which are dehydrohalogenated in the presence of base, yielding 4,5-dichloro-1*H*-pyrrole-2-carboxylic esters **20**. These reactions provide the best access to 4,5-dichloro-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid derivatives which, in turn, can serve as precursors in the synthesis of pyoluteorin type compounds.**

Über die Umsetzung von 5-Oxoprolinestern mit Phosgen und die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs vom *N*-Substituenten haben wir kürzlich berichtet^{1,3)}, wir teilen hier unsere Ergebnisse bei der Halogenierung mit PCl_5 mit.

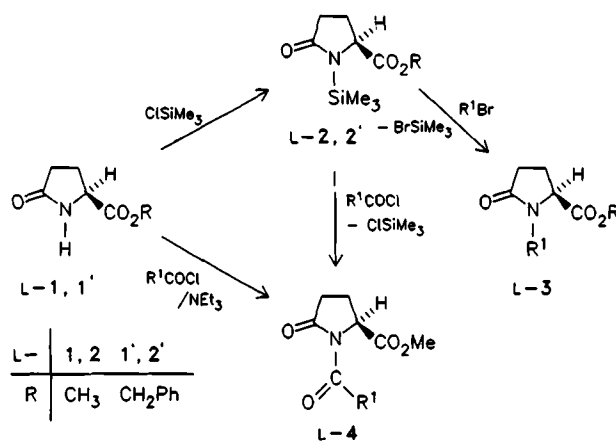
Darstellung und Umsetzung *N*-substituierter 5-Oxoprolinester mit Phosphorpentachlorid

Optisch reine *N*-Benzhydryl- **L-3**- bzw. *N*-Acyl-5-oxoprolinester **L-4** haben wir – um Racemisierung zu vermeiden – wie früher^{1,3,4)} aus den 5-Oxoprolinestern **L-1** mit Chlortrimethylsilan über die 5-Oxo-1-(trimethylsilyl)prolinester **L-2** und deren Umsetzung mit Benzhydrylbromiden bzw. Acylchloriden dargestellt.

Bei der bekannten *N*-Alkylierung von Pyroglutaminsäureestern wurden wegen der angewandten stark basischen Bedingungen⁵⁾ stets die Racemate **DL-3** erhalten.

PCl_5 reagiert mit *N*-substituierten Carbonsäureamiden zu Amid- bzw. Imidchloriden, die jedoch häufig Folgereaktionen eingehen⁶⁾, mit 2-Pyrrolidinon wurde zunächst die Bildung von 2-Chlor-1-pyrrolin angenommen⁷⁾, später jedoch als Hauptprodukt 2,3-Dichlor-1-(2-pyrrolin-1-yl)-2-pyrrolin festgestellt⁸⁾. Diese Produktbildung zeigt die Möglichkeit der Chlorierung von CH-Bindungen über das Gleichgewicht $\text{PCl}_5 \rightleftharpoons \text{PCl}_3 + \text{Cl}_2$ ⁹⁾.

Racemischer 1-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (**5a**) gibt mit 3 Moläquivalenten PCl_5 in Dichlormethan bzw. Toluol in der Siedehitze 1-Benzyl-4,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6a**) neben geringen Mengen 1-Benzyl-5-chlor- (**7a**) und 1-Benzyl-3,4,5-trichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**8a**), die durch Umkristallisieren entfernt werden konnten.

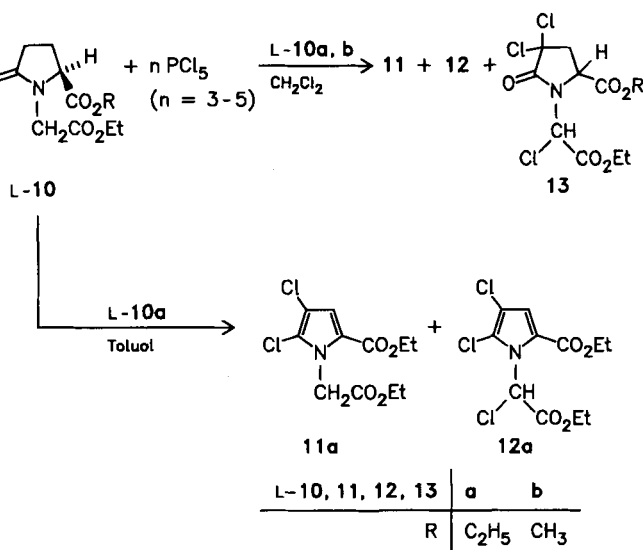
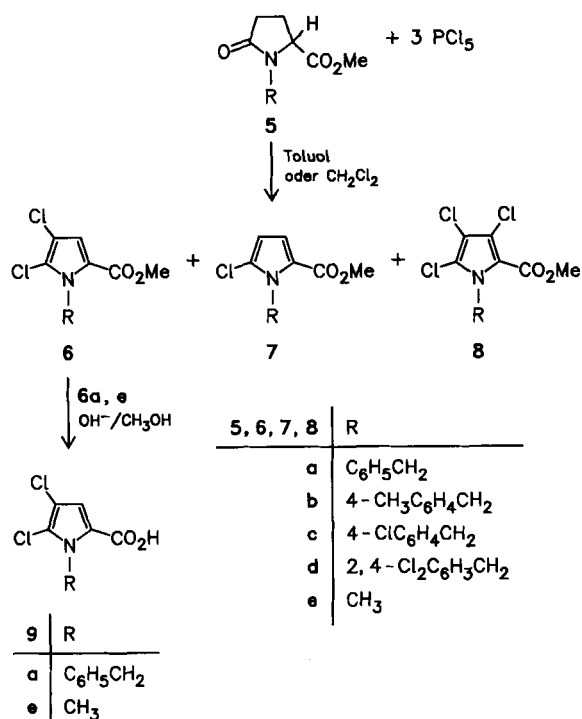


L-3	R	R ¹	L-4	R ¹
a	CH ₃	CH(Ph) ₂ [Lit. 3)]	a	Ph [Lit. 3)]
a'	CH ₂ Ph	CH(Ph) ₂	b	CH ₃ [Lit. 3)]
b	CH ₃	CH[C ₆ H ₄ OCH ₃ - (4)] ₂		
b'	CH ₂ Ph	CH[C ₆ H ₄ OCH ₃ - (4)] ₂		
c	CH ₃	CH(Ph)C ₆ H ₄ OCH ₃ - (4)		
c'	CH ₂ Ph	CH(Ph)C ₆ H ₄ OCH ₃ - (4)		

Nachdem bei der Umsetzung von **5a** mit PCl_5 Pyrrole entstehen, die naturgemäß kein Chiralitätszentrum im Fünfring besitzen, haben wir die weiteren Umsetzungen mit PCl_5 mit den racemischen *N*-substituierten 5-Oxoprolin-methylestern **5b–e** durchgeführt. Bedingt durch die höhere Reaktionstemperatur laufen in siedendem Toluol die Umsetzungen von **5a–d** rascher ab als in siedendem Dichlor-

methan, i. a. ohne wesentliche Änderung der Produktverteilung. Beim *N*-Methyl-Derivat **5e** entstehen in Dichlormethan bei 45 °C nach 24 h neben der 4,5-Dichlor-**6e** (44%) auch isolierbare Mengen der 3,4,5-Trichlor-Verbindung **8e** (34%). Bei der Umsetzung von **5a** mit PCl_5 in der Schmelze erhielten wir nach anschließender destillativer Aufarbeitung in einer Gesamtausbeute von 92% ein Gemisch, das neben **6a** noch **8a** im Verhältnis von 82:18 enthielt, das sich nur gaschromatographisch, nicht jedoch destillativ trennen läßt. Alkalische Verseifung der Methylester **6** ergibt die Carbonsäuren **9**. Da der von uns ermittelte Schmelzpunkt von **9e** mit Literaturangaben^{10a)} gut übereinstimmt, wir für den Methylester **6e** jedoch einen deutlich höheren Schmelzpunkt

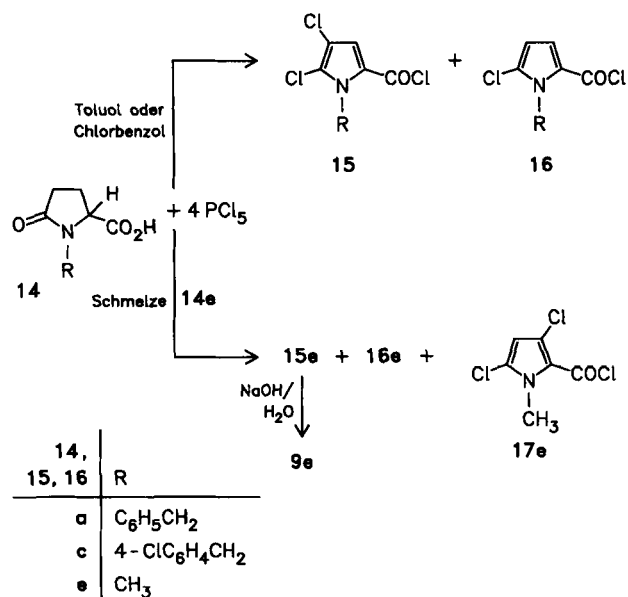
als in der Literatur^{10b)} finden, vermuten wir, daß dort nicht die 2,4-Dichlorverbindung **6e**, sondern das isomere 3,5-Dichlor-Derivat beschrieben wurde.



Ein von **5** abweichendes Reaktionsverhalten gegenüber PCl_5 zeigen die *N*-(Ethoxycarbonyl)methyl-substituierten Derivate **10**. Bei der Umsetzung von **L-10a** mit drei, vier oder mehr Moläquivalenten PCl_5 in Toluol unter Rückfluß entstand neben dem erwarteten „normalen“ 4,5-Dichlorpyrrol-Derivat **11a** auch das Pyrrol-Derivat **12a** (zusammen ca. 90% nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des öligen, rohen Gemisches); durch mehrmaliges Umkristallisieren haben wir 4,5-Dichlor-1-[chlor(ethoxycarbonyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (**12a**) in reiner Form (maximal 27%) erhalten. Die Umsetzungen der Ester **L-10a, b** mit drei bis vier Moläquivalenten PCl_5 in siedendem Dichlormethan führten ebenfalls zu den Produktgemischen **11/12**, jedoch zusätzlich noch zu den diastereomeren 4,4-Dichlor-1-[chlor(ethoxycarbonyl)methyl]-5-oxoprolineestern **13** (Diastereo-

Tab. 1. Umsetzung von *N*-substituierten 5-Oxoproline-methylestern **5** mit 3 Moläquivalenten Phosphorpentachlorid

5	R	Lösungsmittel	Reaktionszeit h	Temp. °C	Produkt	Ausb. %
5a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	Dichlormethan	22	50	6a	82
5a		Toluol	2	50	6a	82 ^{a)}
5a		—	20 min	100	6a + 8a	92 ^{b)}
5b	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	Toluol	1.5	110	6b	77
5c	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	Toluol	2.5	110	6c	90
5d	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$	Toluol	3	110	6d	85
5e	CH_3	Toluol	5	80	6e	59
5e		Dichlormethan	24	45	6e + 8e	44 34



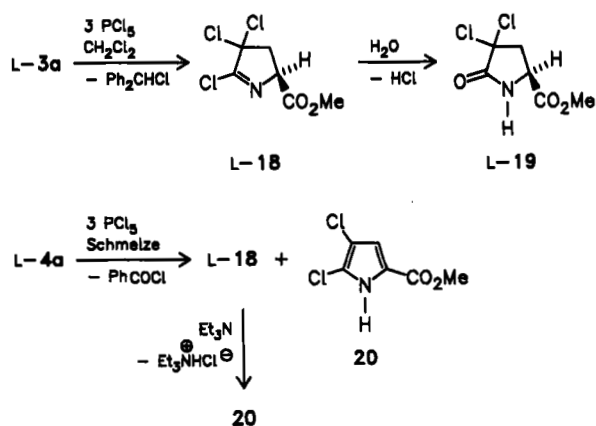
^{a)} Außerdem 1-Benzyl-5-chlor- (**7a**) und 1-Benzyl-3,4,5-trichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**8a**), durch MS bzw. GC/MS im Rohprodukt nachgewiesen. — ^{b)} **6a/8a** = 82:18 (gaschromatographisch bestimmt).

merenverhältnis jeweils 3:2; die Absolutkonfiguration wurde nicht bestimmt).

Die *N*-substituierten 5-Oxoprolin-14 bilden mit überschüssigem PCl_5 in einem Lösungsmittel die 4,5-Dichlor-15 und 5-Chlorpyrrol-2-carbonylchloride 16; letztere wurden nur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen, während die Hauptprodukte 15 nach Umkristallisieren in reiner Form isoliert wurden.

Bei der Umsetzung der *N*-Methylverbindung 14e mit PCl_5 in der Schmelze erhielten wir ein Gemisch aus 15e, 16e, dem isomeren 3,5-Dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonylchlorid (17e) sowie einem weiteren, nicht charakterisierten, vermutlich hochchlorierten Nebenprodukt. Die alkalische Verseifung des Säurechlorids 15e führt zur Carbonsäure 9e.

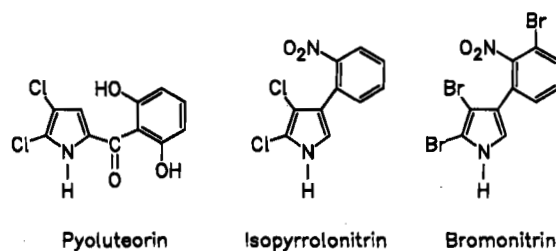
Im Gegensatz zu den Reaktionen der *N*-Benzyl- bzw. *N*-Methylprolin-Derivate 5, 10 bzw. 14 führten die Umsetzungen von PCl_5 mit *N*-Benzhydryl- (L-3a) oder *N*-Benzoyl-5-oxoprolin-methylester (L-4a) unter Abspaltung des *N*-Substituenten zu einer von den bisherigen Ergebnissen abweichenden Produktbildung.



L-3a reagiert mit PCl_5 schon beim Erwärmen in Dichlormethan unter Abspaltung von Benzhydrylchlorid zu L-4,4,5-Trichlor-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (L-18), bei wäßriger Aufarbeitung erhält man direkt das Hydrolyseprodukt L-4,4-Dichlor-5-oxoprolin-methylester (L-19). Die Acylderivate 4 setzten sich mit PCl_5 dagegen erst bei höherer Temperatur um; beim Zusammenschmelzen von L-4a mit PCl_5 erfolgte eine stürmische Reaktion, unter Abspaltung von Benzoylchlorid bilden sich L-18 (52%) neben geringen Mengen des 4,5-Dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylesters (20). Letzterer entsteht auch nach längerem Stehenlassen von L-18 bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß bzw. rascher in Gegenwart von Triethylamin. In einem Eintopfverfahren kann 20 so ausgehend von L-4a in 55proz. Ausbeute erhalten werden.

In der Natur kommt eine kleine Gruppe verschiedener 4,5-Dihalogenpyrrol-Derivate in Bakterien vor, wie z.B. Pyoluteorin¹¹⁾, Isopyrrolonitrin¹²⁾ oder Bromonitrin¹³⁾.

Für das stark antibakteriell wirksame Pyoluteorin wurden viele Synthesen entwickelt¹⁴⁾, die alle mit gewissen Schwierigkeiten verbunden sind: Bei der Chlorierung von Pyrrol-2-carbonsäure-Derivaten entstehen i.a. Mono-, Di- und Trichlorpyrrol-Derivate^{14c-e)}, lediglich 2-(Trichloracetyl)-1*H*-pyrrol liefert in guten Ausbeuten das entsprechende 4,5-Dichlor-Derivat^{14b)}; bei der Acylierung von 2,3-Dichlor-1*H*-pyrrol mit 2,6-Dimethoxybenzoylchlorid/Zinn(IV)-chlorid und anschließender Entmethylierung^{14b)} ist die Darstellung des 2,3-Dichlor-1*H*-pyrrols aufwendig¹⁵⁾, während bei der analogen Acylierung von Pyrrol bzw. Pyrrolmagnesiumbromid die entstehenden Benzoyl-Derivate vor der Chlorierung zunächst entmethyliert, anschließend acetyliert und nach der Chlorierung wieder entacetyliert werden müssen^{14h,i)}. Auf diesem Wege verläuft die bislang beste Pyoluteorin-Synthese über die Chlorierung von 2-(2,6-Diacetylbenzoyl)pyrrol und anschließende Entacetylierung in einer Gesamtausbeute von 27%, bezogen auf Pyrrol¹⁴ⁱ⁾.



Die von uns beschriebene Methode der Chlorierung einfach zugänglicher 5-Oxoprolin-Derivate mit PCl_5 gestattet es nun, 4,5-Dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-Derivate, die zur Synthese von Verbindungen des Pyoluteorin-Typs dienen können, einfach und in guten Ausbeuten isomerenfrei darzustellen.

Mechanistische Deutung der Produktbildung bei den Reaktionen von 5-Oxoprolinestern mit Phosphorpentachlorid

Zur Ermittlung der Struktur der dargestellten chlorierten 1*H*-Pyrrol-2-carbonsäureester haben wir die bekannten ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten von Pyrrol und substituierten Pyrrolen^{10a,16-22)} herangezogen und mit Hilfe der voll ^{13}C , ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektren jedem C-Atom die exakte ^{13}C -Resonanzfrequenz zugeordnet²³⁾.

Zur Bestimmung des Substitutionsmusters von 1-Benzyl-4,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (6a) wurden das ^1H -NMR-Signal bei 6.92 ppm sowie die ^{13}C -NMR-Signale bei 110.52 (A), 116.94 (B), 120.74 (C) und 121.99 ppm (D) verwendet. Das ^1H -Signal bei 6.92 ppm kann eine 4,5- oder 3,4-Dichlor-, nicht jedoch eine 3,5-Dichlor-Substitution bedeuten. Das ^{13}C -Signal B bei 116.94 ppm zeigt eine 6fach stärkere Intensität als die Signale A, C und D. Dieser deutliche Kern-Overhauser-Effekt erlaubt bereits die Zuordnung von B zu einem nicht substituierten C-Atom, was zusätzlich noch durch die Dublett-Aufspaltung mit $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H}) = 183 \text{ Hz}$ bestätigt wird. Die ^{13}C -Signale C und D können dann mit ziemlicher Sicherheit den α -C-Atomen und die ^{13}C -Signale A und B den β -C-Atomen zugeordnet werden.

Nachdem eine 3,5-Dichlor-Substitution ausgeschlossen werden konnte (s.oben), muß sich das H-Atom im Pyrrol-Kern in 3-Position befinden und die Verbindung 6a das 4,5-Dichlor-substituierte Isomer darstellen. Mittels der Daten des ^{13}C , ^1H -gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrums von 6a wurden die vorstehend beschriebenen Zuordnungen wie folgt gesichert:

^{13}C -Signal A \cong C-4 [nicht koppelndes Signal, $^2J(^{13}\text{C},^1\text{H})$ -Kopplungen sind im aromatischen System sehr klein]

^{13}C -Signal B \cong C-3 [mit 3-H koppelndes Signal (d), $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H}) = 182 \text{ Hz}$]

^{13}C -Signal C \cong C-2 [mit 3-H (d), mit CO_2CH_3 (q) und CH_2Ph (t) koppelndes Signal \rightarrow m]

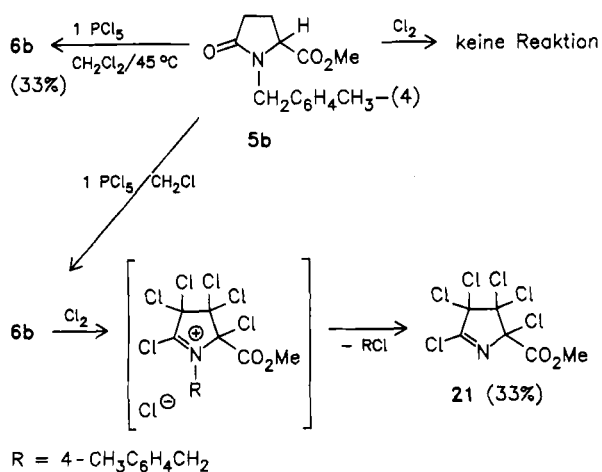
^{13}C -Signal D \cong C-5 [mit 3-H (d) und CH_2Ph (t) koppelndes Signal].

Der Vergleich der ^{13}C -Verschiebungen der C-Atome 2–5 sowie der ^1H -Verschiebung von 3-H in den Verbindungen **6b–e**, **12a**, **15a,c,e** und **20** mit den spektroskopischen Daten von **6a** zeigt, daß mit großer Sicherheit in diesen Verbindungen ebenfalls die 4,5-Dichlor-substituierten Isomere vorliegen. Analog wurden die Signale der 5-Mono-**16e**, 3,5-Di- **17e** und 3,4,5-Trichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-Derivate **8e** zugeordnet.

In **15a,c,e**, **16e** und **17e** resultiert von dem stärkeren –M-Substituenten eine deutliche Tieffeldverschiebung für C-2 und C-3 und eine abgeschwächte für C-5, außerdem kann man den relativ geringen Einfluß der Halogenatome^{10a)} erkennen.

Für mechanistische Betrachtungen sollten ergänzende Umsetzungen von **5** mit molaren Mengen PCl_5 , mit trockenem Chlorgas und mit Chlorgas/ PCl_5 klären, ob Zwischenstufen der Reaktionen zu den 4,5-Dichlor-Verbindungen **6** abgefangen werden können.

Bei Umsetzungen von **5b** in siedendem Dichlormethan mit molaren Mengen PCl_5 reagierte nur 1/3 des Eduktes zu **6b** und 2/3 blieben unverändert, während mit molarem Chlor überhaupt keine Reaktion erfolgte; erst nach Zugabe von PCl_5 unter weiterem Durchleiten von Chlor erfolgte eine Umsetzung unter Abspaltung der *N*-Benzylgruppe zur Hexachlor-Verbindung **21** (33%).



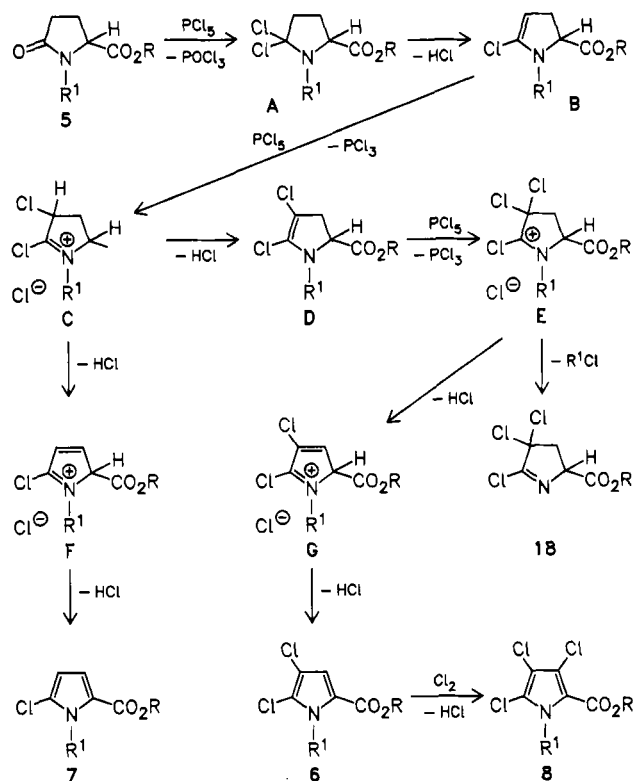
Dagegen setzte sich das chlorierte Pyrrol-Derivat **6a** mit elementarem Chlor in siedendem Dichlormethan über den 1-Benzyl-3,4,5-trichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**8a**) zu **21** um.

Mehrständiges Erhitzen von 4,5-Dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6e**) in CDCl_3 auf 50°C

führte zu keiner Reaktion, so daß wir die Bildung der Mono- bzw. Trichlor-Derivate **7** bzw. **8** durch Disproportionierung der Dichlor-Verbindungen **6** ausschließen. Bei längerem Erhitzen von **5a** mit der dreifach molaren Menge Phosphor-trichlorid in Toluol auf 110°C tritt ebenfalls keinerlei Reaktion ein.

In Schema 1 schlagen wir einen Reaktionsverlauf für die Produktbildung chlorierter Pyrrol-2-carbonsäure-Derivate vor.

Schema 1



Als einleitender Schritt erfolgt stets die Chlorierung der 5-Oxoprolinester **5** nur mit PCl_5 zu den α,α -Dichlor-Aminen **A** und anschließend HCl-Eliminierung zu den α -Chlor-Enaminen **B**. Die weiteren Chlorierungen von **B** zu **C** und von **D** zu **E** haben elektrophilen Charakter und erfolgen ebenfalls nur mit PCl_5 , wobei als Chlorelektrophil z.B. $\text{Cl}_3\text{P}\cdots\delta^-\text{Cl}\cdots\text{Cl}^{\delta+}$ (über das Gleichgewicht $\text{PCl}_5 \rightleftharpoons \text{PCl}_3 + \text{Cl}_2$) oder PCl_4^{\oplus} (durch polare Dissoziation $2 \text{PCl}_5 \rightleftharpoons \text{PCl}_4^{\oplus} + \text{PCl}_6^{\ominus}$) wirken können. **E** reagiert in Abhängigkeit von der Austrittstendenz des *N*-Substituenten R^1 weiter, entweder durch HCl-Abspaltung über **G** zum 4,5-Dichlorpyrrol-Derivat **6** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Ph}$) oder unter Entalkylierung zu **18** ($\text{R}^1 = \text{CHPh}_2$).

Die 5-Chlorpyrrol-Derivate **7** entstehen aus **C** durch eine vergleichsweise weniger bevorzugte HCl-Eliminierung über **F** und das Trichlorpyrrol-Derivat **8** durch Chlorierung von **6**, die auch mit Cl_2 erfolgen kann.

Die nach Schema 1 erforderlichen drei mol PCl_5 für die Bildung der Dichlor-Verbindungen **6** aus den Prolinestern **5** werden durch die erzielten Ausbeuten an **6b** (33%) bei der Umsetzung von **5b** mit molaren Mengen PCl_5 bestätigt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit. W. M. dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Promotions-Stipendium.

Experimenteller Teil

Gaschromatographie: Gaschromatograph Hewlett-Packard, Modell 5700 A mit Flammenionisationsdetektor, Spectra-Physics Minigrator. Trägergas: 30 ml/min Stickstoff. Glassäulen: 2.3 m × 2 mm. Phasen: OV 225/3% auf Chromosorb W. Temperaturprogramm: 80–250°C, 16°C/min. — Carlo-Erba Fractovap, Modell GI, CE 2150 und CE 4160 mit Flammenionisationsdetektor, Spectra-Physics Minigrator. Trägergas: Helium, Wasserstoff. Glaskapillaren 20 m. Phasen: SE 52. Temperaturprogramm: 50°C bis 250°C, 5°C/min. — **Gaschromatographie/Massen-Spektren:** Gaschromatograph Carlo-Erba Fractovap 2150 AC Special (Fa. Brechbühler AG), Massenspektrometer Finnigan 4023 mit Inco-Datensystem 2300. Glaskapillaren: 20 m. Phasen: SE 52. Bedingungen CI, Methan.

Präparative Säulenchromatographie: Säulen verschiedener Größe, gepackt mit Kieselgel A 60, Korngröße 0.032–0.063 mm (Fa. Riedel-de Haen).

Präparative Mitteldruck-Säulenchromatographie (MPLC): Nach Glatz²⁴ entwickeltes System mit Kieselgelsäule Typ C (25 × 2.4 cm), gefüllt mit Kieselgel (Fa. Merck) 0.015–0.025 mm, 6300 theoretische Böden.

NMR-Spektren: ¹H: Geräte Varian T 60 (60 MHz) und EM 360 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), HX 90 (90 MHz) und CXP 300 (300 MHz); δ(ppm) bezogen auf TMS als int. Standard. — ¹³C: Bruker HX 90 (22.63 MHz) und CXP 300 (75.47 MHz); δ(ppm) bezogen auf TMS als int. Standard. — **Drehwerte:** Perkin-Elmer Polarimeter 241.

L-5-Oxo-1-(trimethylsilyl)prolin-benzylester (L-2')

a) L-5-Oxoprolin-benzylester (L-1'): Man tropft bei –10°C zu 230.30 g (2.13 mol) Benzylalkohol unter Rühren 46.10 g (0.39 mol) Thionylchlorid, gibt 2 ml Dimethylformamid zu, anschließend portionsweise 25.0 g (0.19 mol) L-5-Oxoprolin, rührt 15 h bei Raumtemp., entfernt die flüchtigen Bestandteile i.Vak. — zuletzt i.Hochvak. — und filtriert den hochviskosen Rückstand in zwei Portionen über Kieselgel mit Ethylacetat als Eluens. Ausb. 40.1 g (96%) farblose hochviskose Substanz, die nach Kristallisation bei 49–50.5°C schmilzt. $[\alpha]_D^{20} = -13.381$ ($c = 1$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.07–2.47 (m, 4H, [CH₂]₂), 4.13–4.37 (m, 1H, 2-H), 5.20 (s, 2H, CO₂CH₂), 7.40 (s, 6H, Ph, NH).

C₁₂H₁₃NO₃ (219.2) Ber. C 65.74 H 5.98 N 6.39
Gef. C 65.66 H 5.92 N 6.41

b) Aus 35.39 g (0.16 mol) L-1', 17.54 g (0.16 mol) Chlortrimethylsilan, 16.33 g (0.16 mol) absol. Triethylamin, 250 ml absol. Dichlormethan und 300 ml tiefsiedendem absol. Petrolether analog Lit.⁹. Ausb. 30.4 g (65%) L-2', Sdp. 134–136°C/10⁻² Torr, $[\alpha]_D^{20} = -35.983$ ($c = 2.7$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.20 [s, 9H, 3Si(CH₃)₃], 2.10–2.47 (m, 4H, [CH₂]₂), 4.15–4.33 (m, 1H, 2-H), 5.20 (s, 2H, CO₂CH₂), 7.37 (s, 5H, Ph).

C₁₅H₂₁NO₃Si (291.4) Ber. C 61.82 H 7.26 N 4.81
Gef. C 61.88 H 7.54 N 5.06

N-Benzhydryl-substituierte 5-Oxoprolinester L-3,3', Allgemeines: L-2³ bzw. L-2' und Alkylhalogenid werden in einer ausgeheizten und mit Stickstoff belüfteten Apparatur unter den angegebenen Bedingungen gerührt. Nach 12 h Stehenlassen bei Raumtemp. wird das Rohprodukt destilliert oder umkristallisiert.

L-1-Benzhydryl-5-oxoprolin-benzylester (L-3a'): Aus 5.00 g (17.1 mmol) L-2' und 4.24 g (17.1 mmol) Benzhydrylbromid nach 71 h bei 130°C i. Wasserstrahlvak.; nach Umkristallisieren aus *n*-Hexan/Ethylacetat (2:1) Ausb. 4.07 g (62%), Schmp. 131.5–132°C, $[\alpha]_D^{20} = -200.719$ ($c = 1.39$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.97–2.63 (m, 4H, [CH₂]₂), 4.20–4.33 (m, 1H, 2-H), 4.60 (s, 2H, CO₂CH₂), 6.60 (s, 1H, CHPh₂), 7.30 (m, 15H, 3Ph).

C₂₅H₂₃NO₃ (385.5) Ber. C 77.90 H 6.01 N 3.63
Gef. C 77.99 H 5.92 N 3.36

L-1-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (L-3b): Aus 6.0 g (27.86 mmol) L-2³ und 8.10 g (26.36 mmol) Bis(4-methoxyphenyl)methylbromid nach 30 min bei 130°C i. Wasserstrahlvak.; nach Anreiben des hochviskosen Produktes mit Ethylacetat und Waschen der Kristalle mit Diethylether Ausb. 4.20 g (41%), nach Umkristallisieren aus *n*-Hexan/Ethylacetat hellrosa Nadeln, Schmp. 119–120°C, $[\alpha]_D^{20} = -196.4699$ ($c = 1.728$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.01–2.82 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.27 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 4.16–4.24 (m, 1H, 2-H), 6.45 (s, 1H, CH(C₆H₄OCH₃)₂), 6.75–7.18 (m, 8H, 2C₆H₄OCH₃).

C₂₁H₂₃NO₅ (369.4) Ber. C 68.28 H 6.28 N 3.80
Gef. C 68.51 H 6.29 N 3.81

L-1-[Bis(4-methoxyphenyl)methyl]-5-oxoprolin-benzylester (L-3b'): Aus 34.80 g (0.12 mol) L-2' und 36.55 g (0.12 mol) Bis(4-methoxyphenyl)methylbromid nach 1 h bei 130°C; nach Chromatographieren der Rohsubstanz über Kieselgel mit Polaritätsgradient Petrolether/Ethylacetat (1:1 → 3:7) Ausb. 20.99 g (40%) rot-orange flaumige Substanz, Schmp. 89.5–90.5°C, $[\alpha]_D^{20} = -166.375$ ($c = 1.6$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.98–2.56 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.19–4.27 (m, 1H, 2-H), 4.65 (s, 2H, CO₂CH₂), 6.46 (s, 1H, CH(C₆H₄OCH₃)₂), 6.71 bis 7.36 (m, 13H, Ph, 2C₆H₄OCH₃).

C₂₇H₂₇NO₅ (445.5) Ber. C 72.80 H 6.11 N 3.14
Gef. C 72.60 H 6.16 N 3.27

L-1-[(4-Methoxyphenyl)phenylmethyl]-5-oxoprolin-methylester (L-3c): Aus 2.30 g (10.68 mmol) L-2³ und 2.96 g (10.68 mmol) (4-Methoxyphenyl)phenylmethylbromid nach 5 h bei 130°C i. Wasserstrahlvak.; nach zweimaligem Umkristallisieren aus *n*-Hexan/Ethylacetat (1:1) läßt sich selektiv ein Diastereomer abtrennen. Die Mutterlauge wurde nicht aufgearbeitet, das Diastereomerenverhältnis wurde nicht bestimmt. Ausb. 0.66 g (18%) farblose Nadeln, Schmp. 151–153°C, $[\alpha]_D^{20} = -145.620$ ($c = 1.73$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.91–2.54 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.23 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 6.51 (s, 1H, CH(C₆H₄OCH₃)), 6.80–7.27 (m, 9H, Ph, C₆H₄OCH₃).

C₂₀H₂₁NO₄ (339.4) Ber. C 70.78 H 6.24 N 4.13
Gef. C 70.60 H 6.20 N 4.08

L-1-[(4-Methoxyphenyl)phenylmethyl]-5-oxoprolin-benzylester (L-3c'): Aus 1.45 g (5.0 mmol) L-2' und 1.39 g (5.0 mmol) (4-Methoxyphenyl)phenylmethylbromid nach 15 h bei 130°C i. Wasserstrahlvak.; das Rohprodukt wurde über eine 5-cm-Kieselgelsäule mit Ethylacetat filtriert und mittels MPLC mit Petrolether/Ethylacetat (6:4) aufgearbeitet. 1/25 des Rohprodukts wurde präparativ in drei Portionen getrennt. Ausb. 33.7 mg Diastereomer I und 38.7 mg Diastereomer II = 72.4 mg (89%). $[\alpha]_D^{20}$ Diastereomer I –139.79 ($c = 0.75$, CH₂Cl₂), Diastereomer II –119.38 ($c = 0.77$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (CDCl₃) Diastereomer I: δ = 1.91–2.03, 2.31–2.44, 2.56–2.69 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 4.19 (d, $J = 7.61$ Hz, 1H, 2-H), 4.56 (s, 2H, CO₂CH₂), 6.45 (s, 1H, CH(C₆H₄OCH₃)), 6.69–7.30 (m, 14H, 2Ph, C₆H₄OCH₃). Diastereomer II: δ = 1.91–1.98, 2.26–2.43, 2.55–2.69 (m, 4H,

[CH₂]₂, 3.72 (s, 3H, CH₃O), 4.14–4.18 (m, 1H, 2-H), 4.57 und 4.50 (AB, J_{AB} = –12.26 Hz, 2H, CO₂CH₂), 6.44 (s, 1H, CH(C₆H₄OCH₃)), 6.74–7.31 (m, 14H, 2Ph, C₆H₄OCH₃). – MS (70 eV): Diastereomer I: m/z (%) = 415 (64, M⁺), 359 (13, M⁺ – 2CO), 324 (44, M⁺ – C₆H₅CH₂), 268 (51, M⁺ – C₆H₅CH₂ – CO), 197 (100, ¹³CH(C₆H₅)C₆H₄OCH₃), 91 (41, C₆H₅CH₂⁺). – Diastereomer II: 415 (61, M⁺), 359 (14, M⁺ – CO), 324 (46, M⁺ – C₆H₅CH₂), 268 (54, M⁺ – C₆H₅CH₂ – 2CO), 197 (100, ¹³CH(C₆H₅)C₆H₄OCH₃), 91 (39, C₆H₅CH₂⁺).

C₂₆H₂₅NO₄ (415.5) Ber. C 75.16 H 6.07 N 3.37

Diastereomer I: Gef. C 75.32 H 6.01 N 3.17

Diastereomer II: Gef. C 74.07 H 6.15 N 3.22

N-Benzyl- und *N*-Methyl-substituierte 5-Oxoprolin-methylester 5

1-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (**5a**): Nach Lit.^{5b}), Schmp. 64–65°C (Lit.^{5b}) 63.5–65°C).

1-[(4-Methylphenyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (**5b**): Nach Lit.^{5b}), Schmp. 87°C (Petrolether/Ethylacetat 4:1) (Lit.^{5c}) 98°C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.00–2.70 (m, 4H, [CH₂]₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.70–4.10 (m, 1H, 2-H), 4.00 und 5.05 (d, d, J_{AB} = 15 Hz, 2H, NCH₂), 7.05–7.35 (m, 4H, C₆H₄).

1-[(4-Chlorphenyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (**5c**)²⁵): Nach Lit.^{5b}), Schmp. 117°C (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1) (Lit.^{5c}) 114°C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.00–2.70 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.85–4.15 (m, 1H, 2-H), 4.05 und 5.00 (d, d, J_{AB} = 15 Hz, 2H, NCH₂), 7.10–7.50 (m, 4H, C₆H₄).

1-[(2,4-Dichlorphenyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (**5d**)²⁵): Nach Lit.^{5b}), Schmp. 67–68°C (Ethylacetat/*n*-Hexan 1:1). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.05–2.60 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.95–4.25 (m, 1H, 2-H), 4.30 und 5.05 (d, d, J_{AB} = 15 Hz, 2H, NCH₂), 7.10–7.50 (m, 3H, C₆H₃).

C₁₃H₁₃Cl₂NO₃ (302.1) Ber. C 51.68 H 4.34 Cl 23.47 N 4.64

Gef. C 51.85 H 4.29 Cl 25.59 N 4.41

1-Methyl-5-oxoprolin-methylester (**5e**): Nach Lit.^{5a}), Sdp. 107 bis 110°C/5 × 10⁻² Torr (Lit.^{5a}) 104°C/0.6 Torr, Lit.^{5d}) 124°C/3 Torr), Schmp. 36°C.

Umsetzungen der Ester 5 mit Phosphorpentachlorid, Allgemeines: In einem i. Vak. ausgeheizten und mit Reinstickstoff belüfteten Einhalskolben mit Rückflußkühler, Paraffinblasenzähler und Sicapent-Trockenrohr wird **5** im absol. Lösungsmittel vorgelegt und die angegebene PCl₅-Menge auf einmal zugegeben. Nach Erhitzen des anfangs heterogenen Reaktionsgemisches unter kräftigem Rühren werden nach Beendigung der kräftigen HCl-Entwicklung die flüchtigen Bestandteile i. Wasserstrahlvak. entfernt. Der meist ölige Rückstand wird entweder destilliert (Methode A) oder wäbrig aufgearbeitet (Methode B). Hierzu wird das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Natronlauge neutralisiert, die organische Phase abgetrennt und über eine kurze Kieselsäule mit Petrolether/Ethylacetat filtriert. Das eingeeengte Eluat wird mit Diethylether digeriert, kristalline Produkte werden z. T. noch umkristallisiert.

1-Benzyl-4,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6a**)

a) Aus 16.02 g (68.70 mmol) **5a** und 42.96 g (206.30 mmol) PCl₅ in 200 ml absol. Dichlormethan nach 22 h bei 50°C und Aufarbeiten nach B, Eluens: Petrolether/Ethylacetat (9:1), Ausb. 16.03 g (82%), Schmp. 88–89°C (*n*-Hexan) (Lit.^{14a}) 88–89°C, aus Petrolether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.60 (s, 2H, NCH₂), 6.92 (s, 1H, 3-H), 7.00–7.30 (m, 5H, Ph) (übereinstimmend mit Lit.^{14a}).

b) Aus 1.17 g (5.0 mmol) **5a** und 3.12 g (15.0 mmol) PCl₅ in 12.5 ml absol. Toluol nach 2 h bei 110°C und Aufarbeiten wie unter a). Ausb. 1.16 g (82%), Schmp. 89°C (*n*-Hexan).

Bei beiden Umsetzungen lassen sich durch MS bzw. durch GC/MS noch *1*-Benzyl-5-chlor- (**7a**) sowie *1*-Benzyl-3,4,5-trichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**8a**) nachweisen. – GC/MS (Cl, CH₄): **6a**: m/z (%) = 284/286 (23/14, MH⁺), 252/254 (3.5/2.3, MH⁺ – CH₃OH), 206/208 (17/11, MH⁺ – C₆H₅), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺). **8a**: m/z (%) = 318/320 (13/13, MH⁺), 286/288 (17/18, MH⁺ – CH₃OH), 240/242 (3.5/3.5, – C₆H₅), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺). – MS (EI, 20 eV): **6a**: m/z (%) = 283/285/287 (73/48/1, M⁺). **7a**: 249/251 (10/6, M⁺). **8a**: 317/319 (0.5/0.8, M⁺).

c) 3.54 g (15.20 mmol) **5a** und 9.48 g (45.50 mmol) PCl₅ wurden in einem Rundkolben vermengt und innerhalb 20 min auf 100°C erhitzt. Bei ca. 50°C schmolz die Masse unter kräftiger Gasentwicklung, über eine Feststoffkolonne destillierte ein Gemisch (4.3 g) aus PCl₃/PCl₅ ab. Anschließend wurden bei 130°C/10⁻³ Torr 3.98 g (90%) eines Gemisches **6a/8a** (82:18 FID-%) als klares viskoses Öl abdestilliert. Beide Verbindungen zeigten den R_T-Wert 0.55 nach Eluieren mit Petrolether/Ethylacetat (9:1); sie lassen sich gaschromatographisch trennen, eine präparative Trennung wurde nicht durchgeführt.

4,5-Dichlor-1-[(4-methylphenyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6b**): Aus 2.47 g (10 mmol) **5b** und 6.25 g (30 mmol) PCl₅ in 25 ml absol. Toluol; nach 1.5 h bei 110°C und Aufarbeiten nach B, Eluens Petrolether/Ethylacetat (7:3), Ausb. nach Kugelrohrdestillation 2.30 g (77%), Schmp. 53.5°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.65 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 1H, 3-H), 7.05 (m, 4H, C₆H₄).

C₁₄H₁₃Cl₂NO₂ (298.2) Ber. C 56.40 H 4.40 Cl 23.78 N 4.70

Gef. C 56.30 H 4.26 Cl 23.76 N 4.60

4,5-Dichlor-1-[(4-chlorphenyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6c**): Aus 10.00 g (37.40 mmol) **5c** und 23.40 g (112.40 mmol) PCl₅ in 100 ml Toluol; nach 2.5 h bei 110°C und Aufarbeiten nach B, Eluens: Petrolether/Ethylacetat (7:3). Das eingeeengte hochviskose Öl kristallisierte rasch, Ausb. 10.75 g (90%), Schmp. 71°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.65 (s, 2H, NCH₂), 7.00 (s, 1H, 3-H), 7.10–7.50 (m, 4H, C₆H₄).

C₁₃H₁₀Cl₃NO₂ (318.6) Ber. C 49.01 H 3.16 Cl 33.38 N 4.40

Gef. C 48.86 H 3.04 Cl 33.25 N 4.18

4,5-Dichlor-1-[(2,4-dichlorphenyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6d**): Aus 5.84 g (19.30 mmol) **5d** und 11.87 g

Tab. 2. ¹³C-NMR-spektroskopische Daten der 1-Benzyl-4,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester **6** (in CDCl₃, δ, ppm, TMS int. Standard)

	C-2	C-3	C-4	C-5	CO ₂	OCH ₃	NCH ₂	C ₆ H ₄
6a	120.74	116.94	110.52	121.99	160.02	51.41	49.31	136.71, 126.57, 128.62, 127.53
6b	120.60	116.91	110.42	121.95	160.06	51.44	49.03	137.23, 133.73, 129.30, 126.60
6c	120.60	117.10	110.71	121.88	160.03	51.56	48.67	133.51, 135.18, 128.85, 128.08
6d	120.95	117.16	110.93	122.17	159.77	51.63	47.04	133.73, 133.25, 132.88, 129.33, 127.57, 126.89

(57.00 mmol) PCl_5 in 50 ml absol. Toluol nach 3 h bei 110°C und Aufarbeiten nach B, Eluens: Petrolether/Ethylacetat (7:3), Ausb. 5.80 g (85%), Schmp. $143-144^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.80$ (s, 3H, CO_2CH_3), 6.73 (s, 2H, NCH_2), 6.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Benzol-H), 7.06 (s, Pyrrol-H), 7.10–7.26 (m, Benzol-H), Pyrrol- und Benzol-H zusammen 4H.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_2$ (353.0)

Ber. C 44.23 H 2.57 Cl 40.17 N 3.97

Gef. C 44.43 H 2.67 Cl 40.13 N 3.82

Umsetzung von 1-Methyl-5-oxoprolin-methylester (5e)

a) Aus 25.00 g (0.16 mol) **5e** und 100.0 g (0.48 mol) PCl_5 in 500 ml absol. Toluol nach 5 h bei 80°C , Aufarbeiten nach A und Destillation des Rohproduktes (Gemisch aus 4,5-Dichlor- (6e), 5-Chlor- (7e) und 3,4,5-Trichlor-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (8e) 90:3:7 FID-%) bei 10^{-3} bis 5×10^{-3} Torr, 1. Fraktion: Sdp. $34-50^\circ\text{C}$, 0.25 g **6e/7e** ($\approx 1:1$ FID-%), 2. Fraktion: Sdp. $50-51^\circ\text{C}$, 1.30 g **6e/7e** ($\approx 85:15$ FID-%), 3. Fraktion: Sdp. $51-60^\circ\text{C}$, 19.63 g (59%) **6e**, Schmp. $54-55^\circ\text{C}$ (Lit.^{10b}) $40-42^\circ\text{C}$, 4. Fraktion Sdp. $60-75^\circ\text{C}$, 0.95 g **6e/8e**. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **6e**: $\delta = 3.80$ (s, 3H, CO_2CH_3), 3.92 (s, 3H, NCH_3), 6.88 (s, 1H, 3-H).

6e: $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (208.0)

Ber. C 40.41 H 3.39 Cl 34.09 N 6.73

Gef. C 40.61 H 3.52 Cl 33.87 N 6.67

b) Aus 12.50 g (80 mmol) **5e** und 49.90 g (240 mmol) PCl_5 in 150 ml Dichlormethan nach 24 h bei 45°C und Aufarbeiten nach B. Das Rohprodukt (**6e/7e/8e** = 50:5:45 FID-%) wird i. Hochvak. bei 50°C sublimiert, das Sublimat aus Ether umkristallisiert, Ausb. 6.60 g (34%) **8e**, Schmp. $72-75^\circ\text{C}$ (Lit.^{10b}) $73-74.5^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.85$ (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}_2$ (242.5) Ber. C 34.67 H 2.50 Cl 43.86 N 5.77

Gef. C 35.35 H 2.48 Cl 43.69 N 5.53

Der Sublimationsrückstand wird i. Hochvak. fraktionierend destilliert: 1. Fraktion: Sdp. $44^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr, 0.33 g **7e** mit **6e** verunreinigt. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.85$ (s, 3H, CO_2CH_3), 3.92 (s, 3H, NCH_3), 6.15 und 6.90 (d, d, $J = 4$ Hz, 2H, Pyrrol-H). 2. Fraktion: Sdp. $59^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr, 7.30 g (44%) **6e**, Schmp. $54-55^\circ\text{C}$.

6e: GC/MS (CI, CH_4): m/z (%) = 208/210/212 (100/61/5.6, MH^\oplus), 176/178/180 (13/7.8/1.6, $\text{MH}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 164/166/168 (6/4/1, $\text{MH}^\oplus - \text{CO}_2$), 149/151/153 (17/10/1.7, $\text{MH}^\oplus - \text{CO}_2\text{CH}_3$). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207/209/211 (72/47/8, M^\oplus), 176, 178/180 (100/67/12, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{O}^\oplus$), 148/149/150/151 (17/11/10/7, $\text{M}^\oplus - \text{CO}_2\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 120.97$ (C-2), 116.23 (C-3), 109.88 (C-4), 121.97 (C-5), 160.36 (CO_2), 51.39 (OCH_3), 33.62 (NCH_3).

7e: GC/MS (CI, CH_4): m/z (%) = 174/176 (100/34, MH^\oplus), 142/144 (22/7, $\text{MH}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 130/132 (6/2, $\text{MH}^\oplus - \text{CO}_2$), 115/117 (3/1.6, $\text{MH}^\oplus - \text{CO}_2\text{CH}_3$).

8e: MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 241/243/245/247 (83/81/27/3, M^\oplus), 210/212/214 (100/98/33, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{O}^\oplus$), 182/183/184/185 (12/22/12/21, $\text{M}^\oplus - \text{CO}_2\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 118.39$ (C-2), 116.17 (C-3), 110.45 (C-4), 121.51 (C-5), 159.91 (CO_2), 51.60 (OCH_3), 34.56 (NCH_3).

1-Benzyl-4,5-dichlor-1H-pyrrol-2-carbonsäure (**9a**): Aus 2.50 g (8.80 mmol) **6a**, 5.00 g (90 mmol) Kaliumhydroxid und 100 ml Methanol analog Lit.¹⁹; nach 10 h bei $50-60^\circ\text{C}$ 2.0 g gelbliches Rohprodukt, das aus Benzol/Petrolether (1:1) umkristallisiert wird. Ausb. 0.80 g (34%), Schmp. $161.5-163^\circ\text{C}$ (Lit.^{14a}) $159-162^\circ\text{C}$, Benzol/Petrolether). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 5.77$ (s, 2H, NCH_2), 7.00–7.50 (m, 5H, Ph), 11–12.5 (s, 1H, CO_2H).

4,5-Dichlor-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure (**9e**) aus 4,5-Dichlor-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6e**) bzw. -2-carbonsäurechlorid (**15e**) (s. S. 52).

a) 11.0 g (53.0 mmol) **6e** werden in einer Lösung von 5.00 g (125.0 mmol) Natriumhydroxid in 22.5 ml Wasser und 22.5 ml Methanol gelöst. Nach 14 h Stehenlassen wird 1.5 h auf 40°C erhitzt, mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit heißem Dichlormethan extrahiert. Ausb. 8.30 g Rohprodukt, das aus Dichlormethan umkristallisiert wird, Ausb. 5.20 g (51%), Schmp. $185-190^\circ\text{C}$ (Zers.) (Lit.^{10a}) $170-185^\circ\text{C}$ Zers., Ether/Hexan). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.93$ (s, 3H, NCH_3), 7.00 (s, 1H, 3-H), 12.66 (s, 1H, CO_2H).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (194.0) Ber. C 37.15 H 2.60 Cl 36.54 N 7.22

Gef. C 36.97 H 2.60 Cl 36.84 N 6.93

b) 4.00 g (18.0 mmol) **15e** werden mit 70 ml 10proz. NaOH 16 h bei 40°C wie vorstehend beschrieben verseift. Ausb. 2.4 g (69%), Zers.-P. 190°C .

Umsetzung von L-1-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-5-oxoprolin-ethyl-ester (L-10a) bzw. -methylester (L-10b) mit Phosphorpentachlorid

a) Aus 2.43 g (10 mmol) **L-10a**²⁶, 8.33 g (40 mmol) PCl_5 in 25 ml absol. Toluol nach 30 min bei 80°C und 30 min bei 110°C und Aufarbeiten nach B; nach Filtrieren über Kieselgel mit Polaritätsgradient Petrolether/Ethylacetat (9:1 \rightarrow 7:3) erhält man nach Einengen der mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) erhaltenen Fraktion ein öliges Gemisch aus 4,5-Dichlor-1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-1H-pyrrol-1-carbonsäure-ethylester (**11a**) (ca. 17%) und 4,5-Dichlor-1-[chlor(ethoxycarbonyl)methyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (**12a**), das zweimal aus Petrolether bei -40°C umkristallisiert wird. Ausb. 0.89 g (27%) **12a**, Schmp. $62-63^\circ\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.37$ und 1.33 (t, t, $J = 6$ Hz, 6H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.37 (q, $J = 6$ Hz, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.03 (s, 1H, 3-H), 7.83 [s, 1H, $\text{NCH}(\text{Cl})$]. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 121.16$ (C-2), 118.56 (C-3), 113.08 (C-4), 121.94 (C-5), 159.60 (NCCO_2), 63.89⁺ (NCCO_2CH_2), 13.96⁺

($\text{NCCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 63.70 [$\text{NCH}(\text{Cl})$], 164.15 [$\text{NCH}(\text{Cl})\text{CO}_2$], 61.22⁺ [$\text{NCH}(\text{Cl})\text{CO}_2\text{CH}_2$], 14.22⁺ [$\text{NCH}(\text{Cl})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], ⁺Signale austauschbar.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ (328.6) Ber. C 40.21 H 3.68 Cl 32.36 N 4.26

Gef. C 40.31 H 3.70 Cl 32.36 N 4.20

11a wurde nicht isoliert, es zeigt im Gemisch **11a/12a** charakteristische Protonensignale: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.23$ (s, 2H, NCH_2), 7.00 (s, 3-H).

b) Aus 6.08 g (25 mmol) **L-10a** und 23.43 g (112 mmol) PCl_5 in 65 ml absol. Toluol erhält man nach 15 h bei 110°C ein gelbes Gemisch, aus dem PCl_5 , POCl_3 und Toluol abdestilliert werden. Von dem zurückbleibenden Rohprodukt (8.21 g) werden 3.73 g über eine Kugelrohrdestille i. Hochvak. destilliert. Ausb. 2.88 g Gemisch **11a/12a** (14:86 nach $^1\text{H-NMR}$ bzw. 15:85 FID-%), das in Diethylether aufgenommen wird. Beim Kühlen auf -60°C fallen 0.57 g (15%) **12a** aus, Schmp. $63-64^\circ\text{C}$.

c) Aus 7.56 g (31.1 mmol) **L-10a** und 31.10 g (149.30 mmol) PCl_5 in 80 ml absol. Toluol nach 9 h bei 110°C und Aufarbeiten nach A; Fraktion 1: 0.46 g, Sdp. $110-115^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr, Fraktion 2: 4.71 g, Sdp. $115-122^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr und Fraktion 3: 3.04 g, Sdp. $115-130^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr, jeweils Gemische aus **11a/12a** sowie Spuren einer weiteren, nicht identifizierten Verbindung.

d) Aus 1.22 g (5.0 mmol) **L-10a** und 4.17 g (20.0 mmol) PCl_5 nach Rühren bei 80°C entsteht unabhängig von der Reaktionsdauer ein Gemisch aus **11a/12a** (15:85).

e) Aus 1.95 g (8.0 mmol) **L-10a** und 6.66 g (32.0 mmol) PCl_5 in 30 ml absol. Dichlormethan nach 19 h bei 45°C ; nach Aufarbeiten gemäß B zeigte die GC/MS-Untersuchung des Rohproduktes für

4,4-Dichlor-1-[chlor(ethoxycarbonyl)methyl]-5-oxoprolin-ethyl-ester (**13a**) ein Diastereomerenverhältnis von 3:2, außerdem waren **11a** und **12a** nachweisbar.

GC/MS (CI, CH₄): **11a**: *m/z* (%) = 294/296 (12/78, MH⁺), 248/250/252 (100/64/11.8, MH⁺ - C₂H₅OH), 220/222/224 (15.5/15.5/4, MH⁺ - HCO₂C₂H₅). - **12a**: 328/330/332 (4.8/4.8/3.1, MH⁺), 292/294/296 (100/35/9, MH⁺ - HCl), 248/250/252 (100/64/12, MH⁺ - C₂H₅OH, - C₂H₅OH, - Cl⁻, + H⁺), 220/222/224 (27/23/7, MH⁺ - HCO₂C₂H₅, - HCl, + H⁺). - **13a**: 346/348/350 (51/48/17, MH⁺), 310/312/314 (11/18/10, MH⁺ - HCl), 274/276/278 (11/25/21, MH⁺ - 2HCl).

L-1-[Ethoxycarbonyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (**L-10b**): Aus 21.53 g (0.10 mol) **L-2** und 16.7 g (0.10 mol) Bromessigsäure-ethylester nach 19 h bei 140°C wie bei der Darstellung der Verbindungen **L-3** beschrieben. Nach Destillation des Rohproduktes über eine 30-cm-Vigreux-Kolonne und fraktionierender Destillation des Rückstandes i. Hochvak. Ausb. 11.97 g (52%), Sdp. 105°C/10⁻³ Torr, [α]_D²⁰ = -47.73 (c = 1.19, CH₂Cl₂). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2.00-2.75 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.75 und 4.63 (d, d, AB, J = 18 Hz, 2H, NCH₂H_B), 3.80 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂), 4.40-4.55 (m, 1H, 2-H, teilweise verdeckt).

C₁₀H₁₅NO₅ (229.2) Ber. C 52.40 H 6.60 N 6.11
Gef. C 52.19 H 6.61 N 6.00

f) Aus 0.59 g (2.57 mmol) **L-10b** und 2.15 g (10.28 mmol) PCl₅ in 10 ml absol. Dichlormethan. Nach 18 h bei 45°C zeigt das Rohprodukt nach gaschromatographischer Untersuchung für 4,4-Dichlor-1-[chlor(ethoxycarbonyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (**13b**) ein 3:2-Diastereomerenverhältnis. Nach Aufarbeiten gemäß B mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) als Eluens enthält die Mittelfraktion 0.24 g (28%) leicht verunreinigtes **13b**. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3.24 (d, J = 6 Hz, 2H, C-CH₂-C), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.84 (t, J = 6 Hz, 1H, 2-H), 6.53 (s, 1H, NCH(Cl)).

Umsetzungen von *N*-Benzyl- und *N*-Methyl-substituierten 5-Oxoprolinen **14** mit Phosphorpentachlorid

1) Aus 6.57 g (30.0 mmol) 1-Benzyl-5-oxoprolin (**14a**)^{5b} und 24.99 g (120.0 mmol) PCl₅ in 100 ml Toluol nach 0.5 h bei 80°C und 1 h bei 110°C und Aufarbeiten nach A. Fraktion 1: 0.66 g, Sdp. 118-119°C/10⁻³ Torr [84 FID-% 1-Benzyl-4,5-dichlor-1H-pyrrol-2-carbonylchlorid (**15a**)]^{14a}, Fraktion 2: 1.69 g, Sdp. 119-121°C/10⁻³ Torr (90 FID-% **15a**), 3. Fraktion: 5.11 g, Sdp. 121-123°C/10⁻³ Torr (98 FID-% **15a**). Die vereinigten Fraktionen werden mehrmals aus absol. Diethylether fraktionierend umkristallisiert. Ausb. 6.37 g (74%) **15a**, Schmp. 93-94°C (Lit.^{14a}) keine Charakterisierung, Produkt wurde in situ umgesetzt). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.53 (s, 2H, NCH₂), 6.97-7.40 (m, 5H, Ph). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 127.77 (C-2), 124.36 (C-3), 112.50 (C-4), 123.08 (C-5), 156.33 (CO), 50.24 (NCH₂), 128.25, 128.08, 126.71, 124.37 (austauschbar, Ph). - GC/MS (CI, CH₄): *m/z* (%) = 288/290/292 (21/22.5/7.3, MH⁺), 252/254/256 (50/34/5.3, MH⁺ - HCl), 210/212/214 (30/22/6.5, MH⁺ - C₆H₅), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺).

C₁₂H₈Cl₃NO (288.5) Ber. C 49.95 H 2.79 Cl 36.86 N 4.85
Gef. C 50.20 H 2.78 Cl 36.84 N 4.89

Die vereinigten Mutterlaugen enthalten neben **15a** noch 35% (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt) 1-Benzyl-5-chlor-1H-pyrrol-2-carbonylchlorid (**16a**). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.51 (s, 2H, NCH₂), 6.26 (d, J = 4.49 Hz, 1H, 4-H), 7.33 (d, J = 4.49 Hz, 1H, 3-H) (Signale von **16a** aus Gemisch **15a/16a**). - GC/MS (CI, CH₄): *m/z* (%) = 254/256/258 (38/20/4, MH⁺), 218/220 (100/34, MH⁺ - HCl), 176/178/180 (32/21/3.4, MH⁺ - C₆H₆), 91 (56, C₆H₅CH₂⁺).

1-[(4-Chlorphenyl)methyl]-5-oxoprolin (**14c**): Aus 5.35 g (20 mmol) **5c** und 30 ml 1 N NaOH analog Lit.^{5b}), Ausb. 4.11 g (81%), Schmp. 138-139°C (Lit.^{5b}) 133-134°C). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.10-2.70 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.97-4.20 (m, 1H, 2-H), 4.07 und 5.10 (d, d, J_{AB} = 15 Hz, 2H, NCH₂), 7.13-7.27 (m, 4H, C₆H₄), 10.27 (s, 1H, CO₂H).

C₁₂H₁₂ClNO₃ (253.7)

Ber. C 56.82 H 4.77 Cl 13.97 N 5.52

Gef. C 56.65 H 4.69 Cl 13.70 N 5.26

2) Wie unter 1) beschrieben aus 7.61 g (30.0 mmol) **14c** und 24.98 g (120.0 mmol) PCl₅ in 100 ml Toluol. Die 2. und 3. Fraktion der Hochvakuum-Destillation wird mehrmals aus absol. Diethylether fraktionierend umkristallisiert. Ausb. 6.39 g (66%) 4,5-Dichlor-1-[(4-chlorphenyl)methyl]-1H-pyrrol-2-carbonylchlorid (**15c**), Schmp. 89-90°C. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.57 (s, 2H, NCH₂), 7.37 (s, Pyrrol-H) und 7.03, 7.35 (AA'BB', J = 9 Hz, C₆H₄) zusammen 5H. - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 128.21 (C-2), 124.48 (C-3), 112.64 (C-4), 122.97 (C-5), 156.50 (CO), 49.54 (NCH₂), 134.08, 133.70, 129.04, 128.21 (austauschbar, C₆H₄).

C₁₂H₇Cl₄NO (323.0)

Ber. C 44.62 H 2.18 Cl 43.90 N 4.34

Gef. C 44.84 H 2.30 Cl 44.03 N 4.45

Die vereinigten Mutterlaugen enthalten neben **15c** noch 5-Chlor-1-[(4-chlorphenyl)methyl]-1H-pyrrol-2-carbonylchlorid (**16c**). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.57 (s, 2H, NCH₂), 6.33 (d, J = 4 Hz, 4-H), 7.03-7.40 (m, 4H, C₆H₄) (Signale von **16c** aus Gemisch **15c/16c**).

3) Analog der Umsetzung von **5** werden 14.30 g (0.10 mol) 1-Methyl-5-oxoprolin (**14e**)^{5a}) mit 83.20 g (0.40 mol) PCl₅ in 300 ml Toluol 4 h bei 80°C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann im Rotationsverdampfer eingengt, das Rohprodukt, das 4,5-Dichlor-1-methyl- (**15e**) und 5-Chlor-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonylchlorid (**16e**) enthält (nach ¹H-NMR **15e/16e** = 2:1), wird aus absol. Diethylether mehrmals fraktionierend umkristallisiert, Ausb. 7.53 g (35%) **15e**, Schmp. 87°C. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3H, NCH₃), 7.27 (s, 1H, 3-H).

C₆H₄Cl₃NO (212.5)

Ber. C 33.92 H 1.90 Cl 50.06 N 6.59

Gef. C 33.72 H 1.75 Cl 50.09 N 6.86

In der Mutterlauge reichert sich **16e** an. Alkalische Verseifung von **15e** zu **9e** vorstehend unter **9e**.

4) Wie vorstehend aus 2.86 g (20 mmol) **14e** und 16.66 g (80 mmol) PCl₅ in 100 ml Chlorbenzol nach 11 h bei 80°C und 1.5 h bei 130°C. Nach dem Abkühlen wird die abgeschiedene, geringe Menge PCl₅ abgefrittet und das Filtrat eingengt. Das zurückbleibende Öl kristallisiert rasch und wird in Petrolether/Diethylether (1:1) aufgenommen. Das nach Abkühlen auskristallisierende **15e** wird noch zweimal aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 0.91 g (21%) (gaschromatographisch rein). Die vereinigten Mutterlaugen werden auf 1/3 ihres Volumens eingengt und die auskristallisierende Masse wie vorstehend beschrieben umkristallisiert. Ausb. 1.25 g (29%) **15e** (mit ca. 1% **16e** verunreinigt), Gesamtausb. 2.16 g (50%) **15e**.

5) 4.29 g (0.03 mol) **14e** werden mit 24.96 g (0.12 mol) PCl₅ bei 60°C zusammengeschmolzen, 5 h bei 60°C und dann 30 min bei 75°C gerührt. Das bei der Reaktion entstehende PCl₅ und POCl₃ wird über eine Kurzwegdestille abdestilliert, anschließend wird das gesamte Reaktionsgemisch i. Hochvak. destilliert. Ausb. 5.65 g eines Gemisches aus **15e/16e** und 3,5-Dichlor-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonylchlorid (**17e**), **15e/16e/17e** = 29:45:26 (nach ¹H-NMR). - ¹H-NMR (CDCl₃): **16e** aus Gemisch: δ = 3.88 (s, 3H, NCH₃), 6.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 4-H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 3-H).

Eine Destillation über eine 30-cm-Spiegelkolonne bei 10^{-3} Torr führte lediglich zu Gemischen aus **15e/16e**.

GC/MS (CI, CH₄): **15e**: m/z (%) = 212/214/216 (41/38/12, MH⁺), 176/178/180 (100/69/15, MH⁺ – HCl) – **16e**: 178/180/182 (30/19/3, MH⁺), 142/144 (100/43, MH⁺ – HCl) – **17e**: 212/214/216 (41/38/12, MH⁺), 176/178/180 (100/69/15, MH⁺ – HCl). – ¹³C-NMR (CDCl₃): **15e**: δ = 127.73 (C-2), 123.56 (C-3), 111.94 (C-4), 123.38 (C-5), 156.61 (CO), 34.49 (NCH₃). – **16e**: δ = 130.17 (C-2), 125.77 (C-3), 109.39 (C-4), 124.42 (C-5), 156.72 (CO), 33.52 (NCH₃). – **17e** (aus Gemisch **15e/16e**, **17e**): δ = 128.17 (C-2), 125.27 (C-3), 111.35 (C-4), 121.67 (C-5), 156.32 (CO), 34.75 (NCH₃).

Umsetzungen von *L*-1-Benzhydryl-5-oxoprolin-methylester (**1-3a**) mit PCl₅

a) Aus 25.0 g (80 mmol) **1-3a** und 50.0 g (240 mmol) PCl₅ in 350 ml Dichlormethan nach 20 h bei 45°C, Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer und Destillation des Rohprodukts i.Hochvak. Ausb. 23.66 g, Siedebereich 74–155°C/5 · 10⁻² Torr, Gemisch aus 30% *L*-4,4,5-Trichlor-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**1-18**) und 70% Benzhydrylchlorid (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt). Das Gemisch wird i.Hochvak. über eine 30-cm-Spiegelkolonne destilliert: 1. Fraktion: 0.53 g **1-18**, Sdp. 49–50°C/10⁻³ Torr. 2. Fraktion: 3.57 g **1-18**, Sdp. 49–51°C/10⁻³ Torr und 3. Fraktion: 10.14 g Gemisch aus **1-18** und Benzhydrylchlorid, Sdp. 51–56°C/10⁻³ Torr. Gesamtausb. an **1-18**: 4.10 g (22%), Sdp. 49–51°C/10⁻³ Torr, $[\alpha]_D^{20}$ = 80.88 (c = 2.58, CH₂Cl₂). Der Drehwert nimmt während der Messung konstant ab, da die Verbindung bereits bei Raumtemp. HCl eliminiert. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.19 und 3.37 [ddd (ABX), $J_{1,2} = J_{1,3} = 6.98$ Hz, $J_{2,3} = -14.77$ Hz, 2H, 2-, 3-H], 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.82 [t (ABX), $J_{1,2} = J_{1,3} = 6.98$ Hz, 1H, 1-H]. – MS (70 eV): m/z (%) = 194/196/198 (2.8/1.2/0.5, M⁺ – Cl⁻), 170/172/174 (13/12/4, M⁺ – ¹³CO₂CH₃), 133/135/137 (100/50/13), kein Molekülpeak im EI-MS. – GC/MS (CI, CH₄): m/z (%) = 230/232/234/236 (100/100/31/6, MH⁺), 194/196/198 (83/72/22, MH⁺ – HCl), 170/172/174/176 (22/22/8/3, MH⁺ – HCO₂CH₃), 135/137/139 (88/50/9, MH⁺ – Cl⁻, + H⁺, – HCO₂CH₃).

C₆H₆Cl₃NO₂ (230.5) Ber. C 31.27 H 2.62 Cl 46.14 N 6.08
Gef. C 30.93 H 2.55 Cl 46.70 N 6.32

b) Aus 20.75 g (67.0 mmol) **1-3a** und 41.90 g (201 mmol) PCl₅ in 150 ml Dichlormethan nach 15 h bei 45°C, Aufarbeiten nach Methode B; nach Filtrieren über Kieselgel mit Polaritätsgradient Petrolether/Ethylacetat (1:1) → Ethylacetat Ausb. 10.57 g eines Gemisches aus Benzhydrylchlorid und Benzhydrol (aus Petrolether/Ethylacetat 1:1-Eluat) und 6.51 g *L*-4,4-Dichlor-5-oxoprolin-methylester (**1-19**) (Rohprodukt aus Ethylacetat-Eluat). Letzteres wird über ein Kugelrohr bei ca. 170°C/10⁻³ Torr destilliert. Nach Abtrennen der 1. Fraktion (0.35 g leicht verunreinigtes Produkt) Ausb. 2.82 g (20%) **1-19** als hochviskoses Öl, das beim Abkühlen in farblosen Prismen kristallisiert, Schmp. 71–72°C (aus Diethylether/Petrolether bei –40°C), $[\alpha]_D^{20}$ + 3.08 (c = 1.07, CH₂Cl₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.04 und 3.30 [ddd (ABX), $J_{1,2} = 6.00$, $J_{1,3} = 7.32$, $J_{2,3} = -14.29$ Hz, 2H, 2-, 3-H], 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.39 [t (ABX), 1H, 1-H], 7.61 (s, 1H, NH). – MS (20 eV): m/z (%) = 212/214 (2.8/1.7, [M + 1]⁺), 211 (0.7, M⁺), 152/154 (15/9, M⁺ – ¹³CO₂CH₃), 115 (100, M⁺ – HCl, – HCO₂CH₃). – GC/MS (CI, CH₄): m/z (%) = 212/214/216 (100/60/12, MH⁺), 176/178/180 (34/28/5, MH⁺ – HCl), 152/154/156 (20/13/6, MH⁺ – HCO₂CH₃), 116/118/120 (38/21/6, MH⁺ – HCO₂CH₃, – HCl).

C₆H₇Cl₂NO₃ (212.0) Ber. C 33.99 H 3.33 Cl 33.44 N 6.61
Gef. C 33.84 H 3.43 Cl 33.50 N 6.39

Umsetzung von *L*-1-Benzoyl-5-oxoprolin-methylester (**1-4a**) mit PCl₅: 49.40 g (0.20 mol) **1-4a** und 125.0 g (0.60 mol) PCl₅ werden in einem mit einem Trockenrohr verschlossenen 500-ml-Rundkolben intensiv geschüttelt, anschließend wird der Kolben mit einem Rückflüßkühler versehen und in ein auf 160°C vorgeheiztes Ölbad getaucht. Es erfolgt kräftige Gasentwicklung und Rückfluß von PCl₅/POCl₃, nach 20 min wird das homogene Gemisch noch 30 min bei 100°C erhitzt, anschließend wird über eine Destillationsbrücke PCl₅/POCl₃ abdestilliert. Nach 3 h Erhitzen des Destillationsrückstandes auf 100°C werden über eine 30-cm-Spiegelkolonne zunächst i.Wasserstrahlvak. 24.0 g (85%) Benzoylchlorid überdestilliert, anschließend i.Hochvak. 23.90 g (56%) **1-18**, Sdp. 65–69°C/5 · 10⁻³ Torr.

Im Verlauf der Destillation setzt sich in der Kolonne **20** ab, das durch Abkratzen bzw. Nachspülen entfernt wird, Ausb. 2.15 g (leicht verunreinigt).

4,5-Dichlor-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**20**)

a) 0.37 g (1.60 mmol) **1-18** werden in einem mit einem Trockenrohr versehenen Rundkolben 2–3 Wochen bei Raumtemp. aufbewahrt, anschließend wird die hellrosa, stechend riechende Kristallmasse isoliert (0.29 g (93%) nahezu GC-reines **20**) und aus *n*-Hexan/Ethylacetat umkristallisiert. Schmp. 166°C (Lit.^{10b}) 164–165.5°C, *n*-Hexan). – ¹H-NMR ([D₂O]Aceton): δ = 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.83 (s, 1H, 3-H), 11.83 (s, 1H, NH). – MS (20 eV): m/z (%) = 193/195/197 (100/63/11, M⁺), 161/163/165 (57/38/5, M⁺ – CH₃OH). – GC/MS (CI, CH₄): m/z (%) = 194/196/198 (100/62/11, MH⁺), 162/164/166 (18/10/3, MH⁺ – CH₃OH).

b) Zu der eisgekühlten Lösung von 2.30 g (10.0 mmol) **1-18** in 50 ml Dichlormethan läßt man innerhalb 45 min eine Lösung von 1.11 g (11.0 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan tropfen, rührt noch 1 h bei Raumtemp., gibt dann 50 ml Wasser zu und schüttelt mehrmals mit Dichlormethan aus. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, das zurückbleibende gelblich kristalline Produkt wird mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Ausb. 1.24 g (64%) **20**.

c) „Eintopfverfahren“: 49.40 g (0.20 mol) **1-4a** und 131.20 g (0.62 mol) PCl₅ werden in einem Rundkolben intensiv vermischt. Anschließend wird der Kolben mit einem Rückflüßkühler versehen und das Gemisch 1.5 h bei 160°C erhitzt. Nach Abdestillieren von PCl₅/POCl₃ bei Normaldruck und von Benzoylchlorid im Wasserstrahlvak. wird der Destillationsrückstand mit 100 ml Dichlormethan verdünnt. Anschließend läßt man unter Eiskühlung 33.00 g (0.33 mol) Triethylamin zutropfen, rührt nach Zugabe von 100 ml Wasser intensiv, trennt die dunkel gefärbte organische Phase ab, saugt die über Nacht gebildeten Kristalle ab und kristallisiert aus *n*-Hexan/Ethylacetat (3:1) um. Ausb. 16.50 g (43%) leicht gelb gefärbtes **20**. Nach Einengen der Mutterlauge und mehrfachem Umkristallisieren des Rückstandes erhält man weitere 5.63 g (14%) wenig verunreinigtes **20**. Gesamtausb. 22.13 g (57%).

Versuche zur Umsetzung von 1-[(4-Methylphenyl)methyl]-5-oxoprolin-methylester (**5b**)

a) Mit 1 mol PCl₅: Zu der Lösung von 2.47 g (10 mmol) **5b** in 25 ml Dichlormethan gibt man bei 45°C innerhalb 45 min unter Rühren portionsweise 2.08 g (10 mmol) PCl₅. Nach 3 h war die Gasentwicklung beendet, das Reaktionsgemisch wurde gaschromatographisch untersucht. Ausb. 33% (FID) 4,5-Dichlor-1-[(4-methylphenyl)methyl]-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**6b**) und 66% (FID) **5b**.

b) Mit Chlor und PCl₅: Nach einstündigem Durchleiten von gasförmigem Chlor durch die Lösung von 7.41 g (30 mmol) **5b** in 70 ml Dichlormethan bei 45°C konnte gaschromatographisch keine Re-

aktion festgestellt werden. Unter weiterem Einleiten von Chlor wurden 6.54 g (30 mmol) PCl_5 zugegeben, anschließend wurde 6.5 h bei 45°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet, eingengt und der Rückstand über ein Kugelrohr destilliert. Ausb. 0.80 g Gemisch aus 4-Tolylmethylchlorid und 1,4-Bis-(chloromethyl)benzol, Sdp. 50–60°C/10⁻³ Torr, und 1.45 g (33%) 2,3,3,4,4,5-Hexachlor-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**21**), Sdp. ca. 120°C/10⁻³ Torr, Schmp. 50°C, bei ca. 50°C Sublimation i. Hochvak. — ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 4.00 (s, 3H, CO_2CH_3). — MS (Hochauflösung, 70 eV): $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_6\text{NO}_2$ Ber. 330.8297, Gef. 330.8300. — GC/MS (Cl_2 , CH_4): m/z (%) = 334/336/338 (3/3/1, MH^+), 300/302 (8/3, MH^+ — CH_3OH), 91 (100).

Umsetzung von 1-Benzyl-4,5-dichlor-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (6a) mit Chlor: In die Lösung von 4.00 g (14.40 mmol) **6a** in 70 ml Dichlormethan leitet man bei 45°C trockenes Chlor und verfolgt die Reaktion gaschromatographisch in Intervallen von ca. 30 min. Hierbei wird die intermediäre Bildung von 1-Benzyl-3,4,5-trichlor-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**8a**) durch Koinjektion von authentischem **8a** nachgewiesen. Nach 5 h bei 45°C wird die Reaktion abgebrochen und wässrig aufgearbeitet. Im Rohextrakt werden gaschromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch Benzylchlorid und Benzylalkohol nachgewiesen, nach der Destillation über ein Kugelrohr i. Hochvak. wurden 0.97 g (20%) **21** erhalten, Sdp. 100–120°C/10⁻³ Torr.

Versuch zur Disproportion von 4,5-Dichlor-1-methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (6e): 0.12 g (0.57 mmol) **6e** wurden in 0.5 ml Deuteriochloroform im ¹H-NMR-Röhrchen 13.5 h auf 50°C erhitzt. Die anschließende ¹H-NMR- und gaschromatographische Untersuchung ergab keine Veränderung der eingesetzten Probe.

Versuch zur Umsetzung von 1-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (5a) mit PCl_5 : 0.58 g (2.50 mmol) **5a** und 1.03 g (4.95 mmol) PCl_5 wurden in 10 ml Toluol 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die anschließende gaschromatographische Untersuchung ergab keine Veränderung der eingesetzten Probe.

¹⁾ 8. Mitteilung: F. Effenberger, W. Müller, R. Keller, *Liebigs Ann. Chem.*, in Vorbereitung.

²⁾ ^{2a)} W. Müller, Teil der *Dissertation*, Univ. Stuttgart 1984. — ^{2b)} H. Isak, *Forschungspraktikum*, Univ. Stuttgart 1984.

³⁾ K. H. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, D. Scherberich, F. Effenberger, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3494.

⁴⁾ H. R. Kricheldorf, *Chem. Ber.* **103** (1970) 3353.

- ⁵⁾ ^{5a)} N. Kolocouris, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1053. — ^{5b)} E. Campaigne, D. P. Matthews, *J. Heterocycl. Chem.* **12** (1975) 391. — ^{5c)} N. Kolocouris, B. Rigo, *Chimica Chronica* **11** (1982) 309. — ^{5d)} M. Möhrle, K. Sieker, *Pharmazie* **31** (1976) 540. — ^{5e)} E. Hardegger, H. Ott, *Helv. Chim. Acta* **38** (1955) 312.
- ⁶⁾ O. Wallach, I. Kamensky, *Liebigs Ann. Chem.* **214** (1882) 234. — ^{6b)} J. v. Braun, F. Jostes, W. Münch, *Liebigs Ann. Chem.* **453** (1926) 113.
- ⁷⁾ J. Tafel, O. Wassmuth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40** (1907) 2831. — ^{7b)} A. Etienne, Y. Correia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3704.
- ⁸⁾ ^{8a)} G. Dannhardt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311** (1978) 294. — ^{8b)} S. L. Smith, W. J. Layton, M. Govindan, H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 4076.
- ⁹⁾ R. Strohm in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. V/3, S. 901, Thieme, Stuttgart 1962.
- ¹⁰⁾ ^{10a)} A. J. Birch, P. Hodge, R. W. Rickards, R. Takeda, T. R. Watson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2641. — ^{10b)} P. Hodge, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.* **1965**, 459.
- ¹¹⁾ R. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 4749; *Bull. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **23** (1959) 126, 165.
- ¹²⁾ M. Hashimoto, K. Hattori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39** (1966) 410.
- ¹³⁾ Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. (Erf. M. Ajisaka, K. Kariyone, K. Ioman, H. Yazawa), *Jap. Pat.* 7214, 916 (4.5.1972) [*Chem. Abstr.* **77** (1972) 60049].
- ¹⁴⁾ ^{14a)} J. A. Elix, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1718. — ^{14b)} D. M. Bailey, R. E. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3555. — ^{14c)} K. Bailey, A. H. Rees, *Can. J. Chem.* **48** (1970) 2257. — ^{14d)} D. G. Durham, A. H. Rees, *Can. J. Chem.* **49** (1971) 136. — ^{14e)} G. R. Birchall, A. H. Rees, *Can. J. Chem.* **49** (1971) 919. — ^{14f)} D. M. Bailey, R. E. Johnson, *J. Med. Chem.* **16** (1973) 1300. — ^{14g)} G. T. Birchall, C. G. Hughes, A. H. Rees, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4897. — ^{14h)} D. G. Davies, P. Hodge, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1673. — ¹⁴ⁱ⁾ W. C. Berkeley jr., J. P. Dirlam, L. J. Czuba, W. W. Windisch, *J. Heterocycl. Chem.* **18** (1981) 191.
- ¹⁵⁾ D. G. Durham, C. G. Hughes, A. H. Rees, *Can. J. Chem.* **50** (1972) 3223.
- ¹⁶⁾ *Varian NMR-Spectra-Catalog*, Vol. 1, Spectrum 55, Varian Associates, Palo Alto, California 1962.
- ¹⁷⁾ T. P. Schaeffer, W. A. Schneider, *J. Chem. Phys.* **32** (1960) 1224.
- ¹⁸⁾ R. A. Jones, G. P. Bean in *The Chemistry of Pyrroles*, S. 476, Academic Press, New York 1977.
- ¹⁹⁾ K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron* **27** (1971) 245.
- ²⁰⁾ E. Rahkamaa, *Mol. Phys.* **19** (1970) 727; *Ann. Acad. Sci. Fenn. Ser. A6*, No. 354 (1970) [*Chem. Abstr.* **75** (1971) 42862].
- ²¹⁾ S. Shimokawa, H. Fukui, J. Sohma, *Mol. Phys.* **19** (1970) 695.
- ²²⁾ A. D. Cohen, K. A. McLauchlan, *Discuss. Faraday Soc.* **34** (1962) 132.
- ²³⁾ Herrn Dozenten Dr. P. Fischer danken wir für die Diskussion der NMR-Spektren.
- ²⁴⁾ B. Glatz, *Dissertation*, Univ. Stuttgart 1976.
- ²⁵⁾ Ferlux Fr. Demande, *Franz. Pat.* 2273533 (2.1.1976) [*Chem. Abstr.* **85** (1976) 32835 x].
- ²⁶⁾ M. E. Freed, A. R. Day, *J. Org. Chem.* **25** (1960) 2105.