

Aminosäuren, 10<sup>1)</sup>

## Zur Reaktion von Pyroglutaminsäure-Derivaten mit Thionyl- und Oxalylchlorid

Wolfgang Müller<sup>2a)</sup>, Werner Dorsch<sup>2b)</sup> und Franz Effenberger\*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  $\text{PCl}_5$  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  $\text{PCl}_5$  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.

Als cyclische Amide reagieren *N*-substituierte 5-Oxoprolinester mit Phosgen und Phosphorpentachlorid in allen Fällen primär zu 5,5-Dichlorprolinestern, die sofort HCl unter Bildung von 5-Chlor-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureestern ( $\alpha$ -Chlorenamine) abspalten<sup>1,3)</sup>. Diese reagieren anschließend in  $\beta$ -Position mit den elektrophilen Reaktionspartnern Phosgen sowie  $\text{PCl}_5$  zu unterschiedlichen Produkten weiter<sup>1)</sup>.

### Umsetzungen von *N*-substituierten 5-Oxoprolin-2-carbonsäure-methylestern **1** mit Thionylchlorid

Thionylchlorid wird – ähnlich wie Phosgen oder  $\text{PCl}_5$  – häufig als Chlorierungsmittel zur Gewinnung von Amidchloriden eingesetzt<sup>4)</sup>. Bei der Reaktion mit 5-Oxoprolinestern waren daher ebenfalls zunächst die  $\alpha$ -Chlorenamine zu erwarten. Bei deren Weiterreaktion mit Thionylchlorid muß man bei höheren Reaktions-temperaturen und längeren Reaktionszeiten auch mit Folgereaktionen der  $\alpha$ -Chlorenamine mit den Zersetzungsprodukten des Thionylchlorids (Schwefel, Schwefeldioxid, Sulfurylchlorid und Chlor<sup>5)</sup>) rechnen.

Kolocouris<sup>6a)</sup> beschrieb die Umsetzung von 1-Methyl-5-oxoprolin mit überschüssigem Thionylchlorid bei 55–60°C zu 1-Methyl-5-oxoprolinylchlorid (100% Ausb.). Kocheva et al.<sup>6b)</sup> erhielten aus *erythro*- bzw. *threo*-DL-4-Hydroxyglutaminsäure-dibenzylester mit Thionylchlorid in Chloroform/Pyridin bei 0–20°C die *erythro*- bzw. *threo*-4-Chlor-5-oxoprolin-benzylester. In beiden Arbeiten sind keine Folgereaktionen der Produkte mit Thionylchlorid oder dessen Zersetzungsprodukten beschrieben.

Wir haben nun analog der vorstehenden Arbeit<sup>1)</sup> 5-Oxoprolinester **1** mit schwerer abspaltbaren *N*-Substituenten ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Ph}$ ) und mit der leicht abspaltbaren Benzhydryl-Gruppe ( $\text{R} = \text{CHPh}_2$ ) in ihrem Reaktionsverhalten gegenüber Thionylchlorid untersucht.

### Amino Acids, 9<sup>1)</sup> – 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-oxoprolin esters **5** and  $\text{PCl}_5$  via differently chlorinated intermediates. The *N*-benzhydryl- **L-3** and *N*-acyl-5-oxoprolin 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.

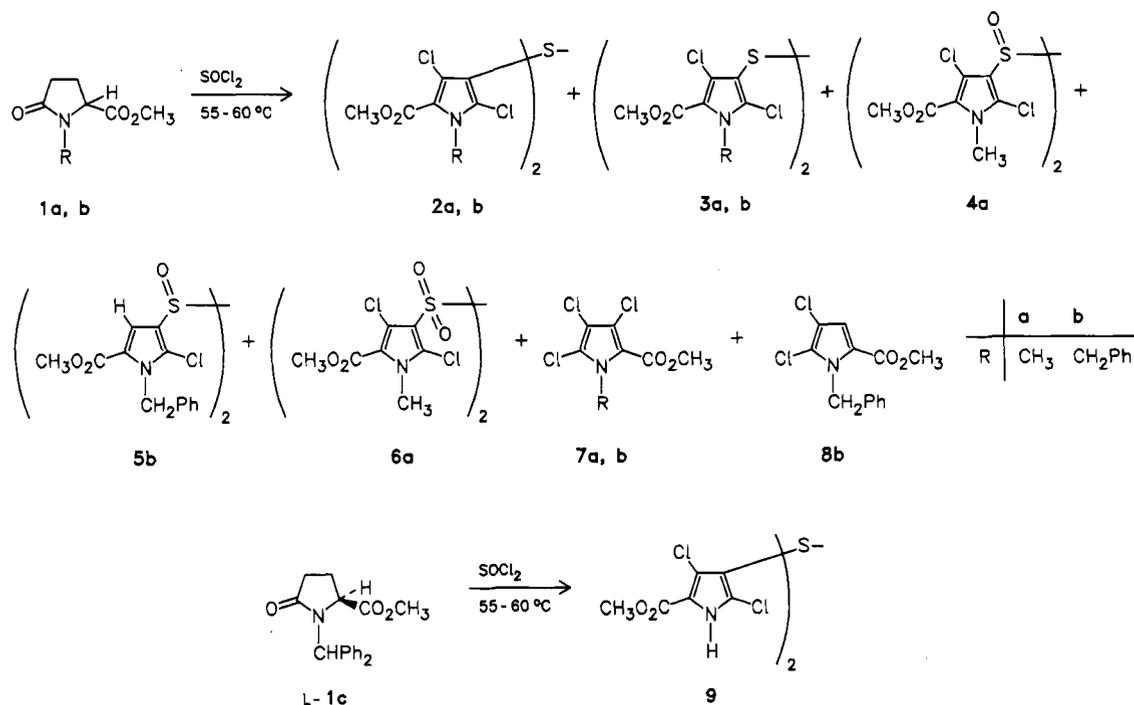
Nach mehrtägigem Erhitzen von *N*-Methyl- (**1a**) bzw. *N*-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (**1b**) mit überschüssigem Thionylchlorid auf 55–60°C konnten wir aus den kristallinen Rohprodukten die Bis(pyrrolyl)thioether **2** als Hauptprodukte isolieren und nach gaschromatographischer Aufarbeitung bzw. mittels Mitteldruckchromatographie die Dithioverbindung **3**, die Disulfinyl-Derivate **4a** und **5b**, die Disulfonyl-Verbindung **6a** sowie die Tri- und Dichlorpyrrol-Derivate **7** und **8b** als Nebenprodukte nachweisen.

Die Disulfide **3** sind besonders oxidationsempfindlich und gehen deshalb rasch in die ebenfalls empfindlichen Sulfinyl- und Sulfonyl-Verbindungen **4**, **5** und **6** über, die sich chromatographisch nur schwer trennen ließen.

Bei der Umsetzung des *L*-*N*-Benzhydryl-5-oxoprolin-methylesters (**L-1c**) mit Thionylchlorid erhielten wir unter vergleichbaren Bedingungen nur den schwerlöslichen und daher auch nur in geringer Ausbeute in reiner Form isolierbaren Bis(pyrrolyl)thioether **9**.

Symmetrische Bis(pyrrolyl)sulfide und -disulfide wurden schon durch Umsetzung von Pyrrol-Derivaten mit Schwefelchloriden synthetisiert<sup>7)</sup>, Pyrrolyldisulfide aus acyclischen Vorstufen, wie z. B. Cyanessigestern mit Schwefel in Gegenwart von Base<sup>8)</sup>.

Als Modell für die Strukturermittlung diente uns die hydrierende Entschwefelung von **2a**, wobei nur in Gegenwart eines mit 0.01proz. Essigsäure desaktivierten Raney-Nickel-Katalysators neben der enthalogenierten Verbindung **10a** das gewünschte Dichlor-Derivat **11a** entstand; mit Raney-Nickel, dessen Waschwasser noch schwach alkalische Reaktion zeigte, konnte lediglich der enthalogenierte 1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**10a**) (57%) nachgewiesen werden.



Infolge der charakteristischen chemischen Verschiebung des 4-*H*-Protons<sup>1)</sup> sowie aufgrund <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischer Vergleiche von **11a** mit der stellungsisomeren 4,5-Dichlor-Verbindung **8**<sup>1)</sup> muß sich in **2a** die Schwefelbrücke zwischen den beiden Chlor-Substituenten des Pyrrol-Rings befinden. Ein Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von **2a** mit denen der Bis(pyrrolyl)-Verbindungen **2b** und **3a** ergibt auch bei diesen Verbindungen das gleiche Substitutionsmuster wie in **2a**.

Die in Tab. 1 aufgeführten <sup>1</sup>H-NMR-Signale zeigen, daß die Schwefelbrücke genauso wie der Cl-Substituent keine

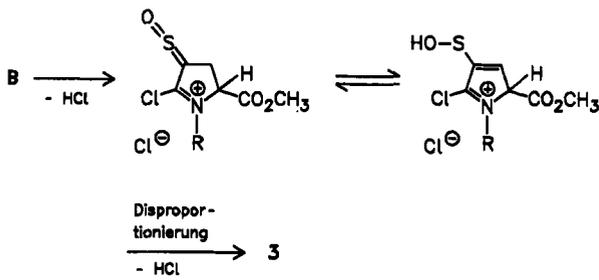
Tab. 1. <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Daten der Bis(pyrrolyl)thioether **2**, Bis(pyrrolyl)disulfide **3** und 4,5-Dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester **8** in CDCl<sub>3</sub> (δ-Werte, TMS int. Standard)

Verbindung	R	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH <sub>3</sub>	NCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub>	Ph
 2	CH <sub>3</sub> ( <b>2a</b> )	119.21	124.19	110.17	128.70	116.13	51.49	34.67	—	—
	CH <sub>2</sub> Ph ( <b>2b</b> )	119.03	124.71	110.55	128.72	159.80	51.57	—	50.02	136.46, 126.15, 128.66, 127.50
 3	CH <sub>3</sub> ( <b>3a</b> )	119.74	125.37	113.58	130.41	160.24	51.62	34.82	—	—
	CH <sub>3</sub> ( <b>8a</b> )	120.97	116.23	109.88	121.97	160.36	51.39	33.62	—	—
 8	CH <sub>2</sub> Ph ( <b>8b</b> )	120.74	116.94	110.52	121.99	160.02	51.41	—	49.31	136.71, 126.57, 128.62, 127.53

relevante Verschiebung des Signals des *ipso*-<sup>13</sup>C-Kerns bewirkt; auffallend dagegen ist die deutliche Hochfeldverschiebung der Signale der beide  $\alpha$ -ständigen C-Atome C-3 und C-5.

Daß die S-Verknüpfung zweier Pyrrolringe bei den Umsetzungen von **1** mit Thionylchlorid sicher keine Folgereaktion intermediär gebildeter 4,5-Dichlorpyrrol-Derivate **8** ist, zeigt die Umsetzung von **8a** mit frisch dargestelltem Schwefeldichlorid zur Trichlor-Verbindung **7a** (hierbei ist **2a** auch nicht in Spuren nachweisbar).

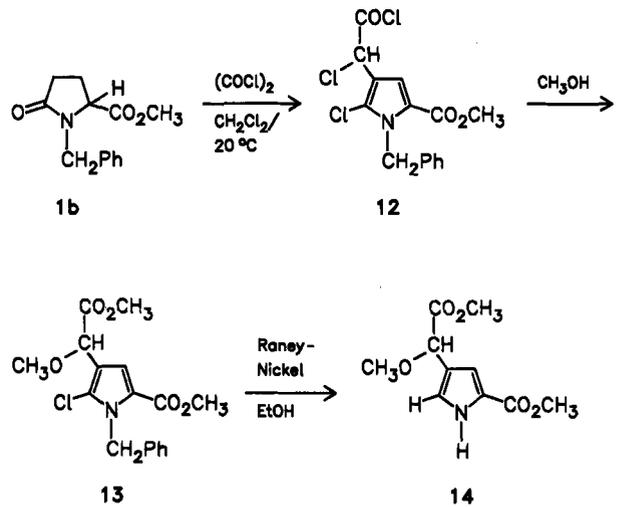
Wie unter anderem die Umsetzungen von Indol-Derivaten<sup>9a)</sup> und Chinolin-Derivaten<sup>9b)</sup> mit Thionylchlorid gezeigt haben, können Chlorsulfinyl-Verbindungen disproportionieren und Disulfide bilden<sup>11)</sup>, was – auf unsere Reaktion bezogen – die Entstehung der dithioüberbrückten Verbindungen **3** aus dem Zwischenprodukt **B** (s. Schema 1) erklären würde. Letztere sind sehr oxidationsempfindlich und reagieren schon mit Luftsauerstoff zu den Disulfinyl-**4**, **5** und Disulfonyl-Verbindungen **6** weiter.



### Umsetzung von 1-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (**1b**) mit Oxalylchlorid

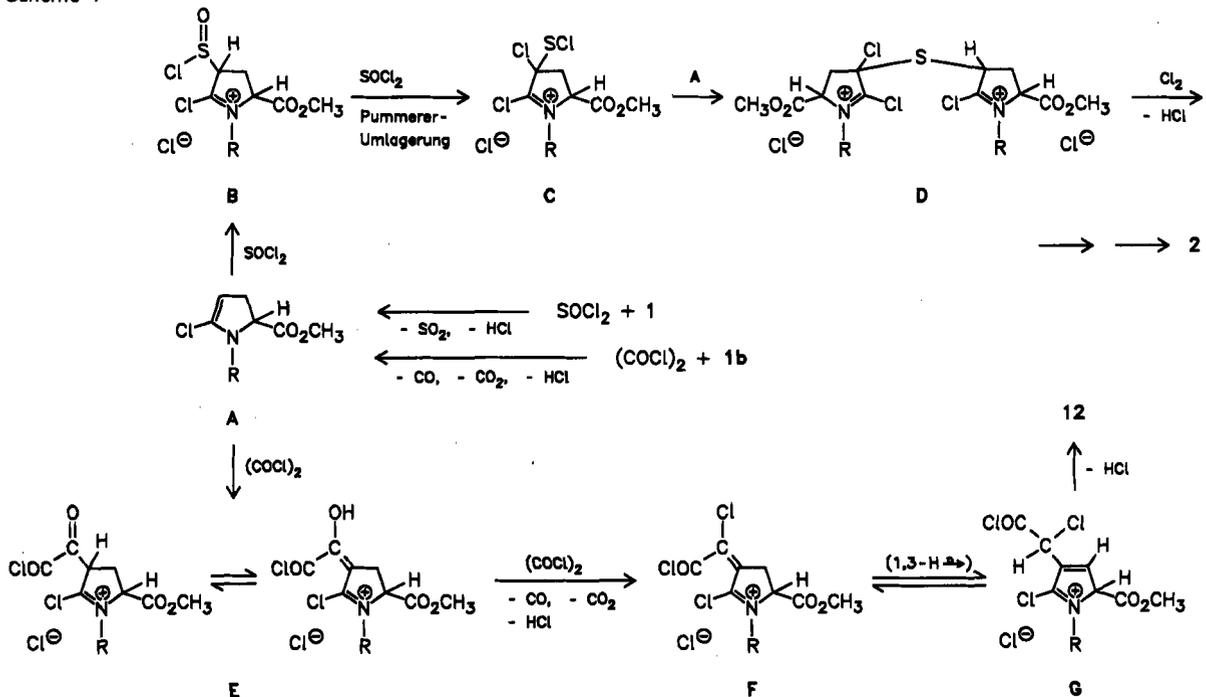
Bei den Umsetzungen von **1b** mit Oxalylchlorid haben wir wie bei den Umsetzungen mit Phosgen<sup>3)</sup> die Bildung des

entsprechenden 4-Acyl-1-benzyl-5-oxoprolin-methylesters erwartet, erhielten jedoch in einer exotherm verlaufenden Reaktion 1-Benzyl-5-chlor-4-[chlor(chlorcarbonyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**12**) in hoher Ausbeute und Reinheit. Eine destillative Abtrennung des noch anhaftenden Dichlormethans gelang nicht, so daß wir **12** mit überschüssigem Methanol in der Siedehitze in den stabilen 1-Benzyl-5-chlor-4-[methoxy(methoxycarbonyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**13**) mit 85% Ausb. überführten.



Nachdem die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren keine eindeutige Zuordnung des Substitutionsmusters von **12** und **13** zuließen, haben wir **13** mit Raney-Nickel in Ethanol hydriert und neben einer Hydrodechlorierung auch eine Abspaltung der *N*-Benzylgruppe zum <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch eindeutig identifizierbaren 4-[Methoxy(methoxycarbonyl)-

Schema 1



methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**14**) erhalten. Das NH-entkoppelte <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **14** zeigt bei 6.94 und 7.04 ppm jeweils ein Dublett in der für <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub>-Kopplungen im Pyrrol erwarteten Größenordnung von 1.53 Hz<sup>11</sup>. Damit ist ausreichend gesichert, daß in **12** und **13** das C-Atom 5 durch Chlor substituiert ist.

### Mechanistische Deutung der Reaktionen N-substituierter 5-Oxoprolinester mit Thionyl- bzw. Oxalylchlorid

Die Bildung der Bis(pyrrolyl)thioether **2** bei der Umsetzung von **1a**, **b** mit Thionylchlorid sowie des chlorierten 1*H*-Pyrrol-2-carbonsäureesters **12** bei der Umsetzung von **1b** mit Oxalylchlorid läßt sich wie bei den Umsetzungen mit Phosgen<sup>3)</sup> und PCl<sub>5</sub><sup>1)</sup> über die 5,5-Dichlorprolinester und das α-Chlorenamin A deuten, das mit weiterem Thionyl- bzw. Oxalylchlorid als Elektrophil in 4-Stellung reagiert. Für letztere Reaktion gibt es Beispiele<sup>9)</sup>. Im Falle der Umsetzungen mit Thionylchlorid geht das entstehende Zwischenprodukt **B** eine Pummerer-Umlagerung<sup>10)</sup> zur 4,5-Dichlor-4-(chlorthio)-Verbindung **C** ein, die mit **A** als Elektrophil den Thioether **D** bildet. Über nachfolgende Chlorierungen und HCl-Abspaltungen entstehen dann die isolierten Bis(pyrrolyl)thioether **2**. Im Falle der Umsetzungen mit Oxalylchlorid wird die Enolform des Zwischenproduktes **E** zu **F** chloriert, die Enolisierung wird dadurch irreversibel, und es entsteht über eine 1,3-H-Wanderung das 2*H*-Pyrrolyliumchlorid **G**, das nach HCl-Abspaltung **12** liefert.

Die Bildung der Di- bzw. Trichlorpyrrol-Derivate **8** bzw. **7** bei den Umsetzungen von **1a**, **b** mit Thionylchlorid ist ebenfalls über das α-Chlorenamin A und dessen Konkurrenzreaktion mit elementarem Chlor nach HCl-Eliminierung zwanglos zu deuten.

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

### Experimenteller Teil

Methoden und Geräte waren wie vorstehend<sup>1)</sup>.

#### 1. Umsetzungen mit Thionylchlorid

*Allgemeines:* In einem i. Vak. ausgeheizten und mit Reinstickstoff belüfteten Rundkolben (mit Rührfisch, Rückflußkühler und Parafinblasenzähler mit Sicapent-Trockenrohr) werden die 5-Oxoprolinester **1** mit Thionylchlorid (über Chinolin destilliert) die angegebene Zeit bei 55–60°C gerührt. Nach beendeter Gasentwicklung wird überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Als Rückstand verbleiben Kristalle oder hochviskose Öle, die nach einiger Zeit durchkristallisieren. Die Rohprodukte werden mit Diethylether bzw. Petrolether ausgewaschen, umkristallisiert und i. Hochvak. getrocknet (Methode A) oder in Dichlormethan oder Ethylacetat aufgenommen, über eine kurze Kieselgelsäule chromatographiert und durch Mitteldruckchromatographie (MPLC) präparativ getrennt (Methode B).

*Umsetzung von 5-Oxo-1-methylprolin-methylester (1a)*

a) Aus 19.10 g (0.12 mol) **1a** und 75 ml (0.63 mol) SOCl<sub>2</sub> nach 48 h und Aufarbeiten nach A wird das Rohprodukt aus 120 ml n-

Hexan und 160 ml Ethylacetat umkristallisiert, Ausb. 6.5 g (24%) 4,4'-Thiobis(3,5-dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**2a**) als farblose Kristalle vom Schmp. 117–178°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.88 (s, 3H) und 3.92 (s, 3H) (NCH<sub>3</sub> und OCH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 444/446/448/450 (77/100/52/14, M<sup>+</sup>), 409/411/413/415 (41/44/24/13, M<sup>+</sup> – Cl<sup>+</sup>), 374/376/378 (89/64/14, M<sup>+</sup> – 2 × Cl<sup>+</sup>), 350/352/354 (34/36/12, M<sup>+</sup> – ·CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (446.1)

Ber. C 37.69 H 2.71 Cl 31.79 N 6.28 S 7.19

Gef. C 37.94 H 2.77 Cl 31.64 N 6.30 S 7.38

Zum qualitativen Nachweis der Nebenprodukte wird die Mutterlauge eingengt und das zurückbleibende gelbe Pulver (4.4 g) mittels MPLC getrennt. 1. Fraktion: **2a**. 2. Fraktion: 4,4'-Dithiobis(3,5-dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**3a**). – <sup>1</sup>H-NMR: δ = 3.92 (s, NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 476/478/480/482 (74/100/58/7, M<sup>+</sup>), 441/443/445 (7/8/4, M<sup>+</sup> – Cl<sup>+</sup>), 406/408 (4/3.6, M<sup>+</sup> – 2 × Cl<sup>+</sup>), 238/240/242 (82/63/12, symm. Bruch M<sup>+</sup>/2). – MS-Hochauflösung: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. 475.8992 Gef. 475.8992.

3. Fraktion: 3,4,5-Trichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**7a**), identisch mit der in Lit.<sup>1)</sup> beschriebenen Verbindung. 4. Fraktion: 4,4'-Disulfinylbis(3,5-dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**4a**). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 510/512 (3/2, MH<sup>+</sup>) (aus Gemisch mit **2a** und **3a**). 5. Fraktion: 4,4'-Disulfinylbis(3,5-dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**6a**). – MS (20 eV): *m/z* (%) = 542/544 (5/3, MH<sup>+</sup>) (aus Gemisch mit **2a** und **3a**).

b) Aus 841.8 mg (5.36 mmol) **1a** und 7 ml (97.4 mmol) SOCl<sub>2</sub> nach 67 h und Aufarbeiten nach B. Das Rohprodukt wird mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) über eine Kieselgelsäule filtriert, das Laufmittel abdestilliert und der Rückstand mit Dichlormethan in einem Meßkolben auf 10 ml verdünnt. Hiervon wird 1 ml zum quantitativen Nachweis der Produkte mittels MPLC getrennt. 1. Fraktion: 22.8 mg (18%) **7a**. 2. Fraktion: 28.3 mg (24%) **2a**. 3. Fraktion: 30.0 mg (23%) **3a**.

*Umsetzung von 1-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (1b):* Aus 3.50 g (15.0 mmol) **1b** und 15 ml (209.0 mmol) SOCl<sub>2</sub> nach 64 h und Aufarbeiten nach A. Das ölige Produkt wird mit Dichlormethan/Ether angerieben, die entstehenden Kristalle werden aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 1.80 g (40%) 4,4'-Thiobis(1-benzyl-3,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**2b**), Schmp. 170–171°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.75 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.90–7.50 (m, 5H, Ph).

C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (598.3)

Ber. C 52.19 H 3.37 Cl 23.70 N 4.68 S 5.36

Gef. C 51.31 H 3.39 Cl 23.52 N 4.69 S 5.62

Die Mutterlauge wird eingengt, über eine Kieselgelsäule (30 cm) mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) chromatographiert und in 20-ml-Fractionen geschnitten. Fractionen 7–12: 80.0 mg 1-Benzyl-3,4,5-trichlor- (**7b**) und 1-Benzyl-4,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**8b**) im Verhältnis 2:1 (nach GC, FID-%). Fractionen 13–27: Gemische. Fractionen 28–47: 1.09 g (24%) **2b**. Fractionen 48–60: 80.0 mg; hieraus wurden mittels MPLC 60.0 mg (1.3%) 4,4'-Dithiobis(1-benzyl-3,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**3b**) isoliert. – MS (20 eV): *m/z* (%) = 628/630/632 (72/100/58, M<sup>+</sup>), 314/316/318 (41/26/6, symm. Bruch M<sup>+</sup>/2). Für die weiteren Fractionen wurde als Laufmittel Petrolether/Ethylacetat (1:1) verwendet. Fractionen 67–71: 0.44 g; hieraus wurden mittels MPLC 80.0 mg (<1%) 4,4'-Disulfinylbis(1-benzyl-5-chlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**5b**) isoliert. – MS (20 eV): *m/z* (%) = 592/594/596 (100/92/35, M<sup>+</sup>), 560/562/564 (82/58/19,

$M^{\oplus}$  –  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 528/530/532 (54/40/9,  $M^{\oplus}$  –  $2 \times \text{CH}_3\text{OH}$ ), 296/298 (86/34,  $M^{\oplus}/2$ ), 91 (63,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^{\oplus}$ ).

Gesamtausb. an **2b**: 1.80 g + 1.09 g = 2.89 g (64%).

Umsetzung von *L*-1-Benzhydryl-5-oxoprolin-methylester (**1c**): Aus 3.09 g (10.0 mmol) **1c**<sup>1)</sup> und 10 ml (139.0 mmol)  $\text{SOCl}_2$  nach 62 h und Aufarbeiten nach A. Das Produkt wird mit Dichlormethan gewaschen, Ausb. 210.0 mg farbloser 4,4'-Thiobis(3,5-dichlor-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester) (**9**) (nach  $^{13}\text{C}$ -NMR nicht einheitlich, in den üblichen Lösungsmitteln schwerlösliche Verbindung vom Schmp. > 280 °C. –  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). – MS (20 eV):  $m/z$  (%) = 416/418/420/422 (78/100/57/15,  $M^{\oplus}$ ), 384/386/388/390 (50/65/35/8,  $M^{\oplus}$  –  $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 352/354/356 (10/13/8,  $M^{\oplus}$  –  $2 \times \text{CH}_3\text{OH}$ ).

Katalytische Hydrierung von 4,4'-Thiobis(3,5-dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**2a**) mit einem Katalysator nach Lit.<sup>12)</sup>

a) 100.0 g Raney-Nickel-Legierung werden bei 10 °C unter Rühren portionsweise zu einer Lösung von 130.0 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wird 1 h bei 80 °C gerührt, nach Erkalten die Lösung dekantiert, der Katalysator mit Wasser nachgewaschen und mit weiteren 17.0 g Natriumhydroxid in 170 ml Wasser versetzt. Nach Dekantieren der Flüssigkeit wird zehnmal mit jeweils 200 ml Wasser gewaschen (das letzte Waschwasser zeigte einen pH-Wert von 8) und anschließend noch zweimal mit jeweils 200 ml Ethanol. 2.23 g (5.0 mmol) **2a** und ca. 20 g Katalysator werden in 150 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen, die vereinigten Ethanol-Lösungen werden eingengt. Ausb. 800.0 mg (57%) 1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**10a**) als Öl. –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.90–6.14 (m, 1H, Pyrrol-H), 6.60–6.95 (m, 2H, Pyrrol-H).

b) Wie unter a) beschrieben, jedoch wird vor dem Waschen mit Ethanol noch mit 0.01proz. Essigsäure gewaschen. 3.00 g (6.72 mmol) **2a** und ca. 12 g des Raney-Nickel-Katalysators werden in 100 ml Ethanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats wird das zurückbleibende Öl mittels MPLC aufgearbeitet. Fraktion 1: 3,5-Dichlor-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**11a**). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.15 (s, 1H, 4-H). Fraktion 2: hauptsächlich **10a** (nach GC-Koinjektion). Fraktion 3: **2a** (nach MPLC-Koinjektion).

## 2. Umsetzungen mit Oxalylchlorid

a) Von 1-Benzyl-5-oxoprolin-methylester (**1b**): In einen i. Vak. ausgeheizten und mit Reinstickstoff belüfteten Zweihalskolben (mit Rührfisch, Tropftrichter, Rückflußkühler und Paraffinblasenzähler mit Sicapent-Trockenrohr) tropft man bei Raumtemp. innerhalb 1 h unter Rühren zu der Lösung von 2.33 g (10.0 mmol) **1b** in 10 ml absol. Dichlormethan eine Lösung von 7 ml (82.0 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml absol. Dichlormethan. Nach Beendigung der heftigen Gasentwicklung (nach ca. 2.5 h) wird noch 1 h bei 40 °C erhitzt, anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Das rotorange Rohprodukt wird i. Hochvak. abgesaugt. Ausb. 3.80 g 1-Benzyl-5-chlor-4-[chlor(chlorcarbonyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**12**), verunreinigt mit Dichlormethan-Resten. –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.68 (s, 1H,  $\text{CHCl}$ ), 5.70 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.0–7.4 (m, 5H, Ph), 7.17 (s, 1H, 3-H). – MS (70 eV): Hochoflösung:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_3$  Ber. 358.9881 Gef. 358.9882. – MS (20 eV):  $m/z$  (%) = 359/361/363/365 (53/53/19/2,  $M^{\oplus}$ ), 296/298/300 (100/68/11,  $M^{\oplus}$  –  $\cdot\text{COCl}$ ), 91 (100,  $\text{PhCH}_2^{\oplus}$ ).

Das Rohprodukt wird mit 25 ml absol. Methanol über Nacht bei 45–50 °C und anschließend 4.5 h unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und der hochviskose Rückstand, der nur zögernd kristallisiert, über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (9:1) filtriert. Ausb. 3.01 g (85%) 1-Benzyl-5-chlor-4-[methoxy(methoxycarbonyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**13**), Schmp. 62–63 °C. –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 6H, 2  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.88 (s, 1H,  $\text{CHOCH}_3$ ), 5.72 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.00–7.40 (m, 6H, Ph + 3-H). – MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 351/353 (4/1,  $M^{\oplus}$ ), 292/294 (90/32,  $M^{\oplus}$  –  $\cdot\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 232/234 (5/2,  $M^{\oplus}$  –  $\cdot\text{CO}_2\text{CH}_3$ , –  $\text{HCO}_2\text{CH}_3$ ), 91 (100,  $\text{PhCH}_2^{\oplus}$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$  (351.8) Ber. C 58.04 H 5.12 Cl 10.08 N 3.98  
Gef. C 57.98 H 5.29 Cl 10.10 N 4.00

b) 4-[Methoxy(methoxycarbonyl)methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-methylester (**14**): 0.81 g (2.30 mmol) **13** werden mit ca. 10 g Raney-Nickel<sup>12)</sup> (bis pH 7 ausgewaschen) und 250 ml Ethanol unter Rühren 4 h bei 40 °C und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) chromatographiert. Ausb. 0.24 g (46%) Öl, das nach mehrtägigem Stehenlassen kristallisiert, Schmp. 67–70 °C. –  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.79 (s, 1H,  $\text{CHOCH}_3$ ), 6.95 (dd, 1H, 2- oder 5-H), 7.05 (dd, 1H, 2- oder 5-H), 9.56 (s, 1H, NH); nach NH-Entkopplung: 6.94 (d,  $J$  = 1.53 Hz), 7.04 (d,  $J$  = 1.53 Hz). – MS (20 eV):  $m/z$  (%) = 227 (8,  $M^{\oplus}$ ), 168 (100,  $M^{\oplus}$  –  $\cdot\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 136 (19,  $M^{\oplus}$  –  $\cdot\text{CO}_2\text{CH}_3$ , –  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5$  (227.2) Ber. C 52.86 H 5.77 N 6.16  
Gef. C 52.80 H 5.86 N 6.10

- 1) 9. Mitteilung: F. Effenberger, W. Müller, H. Isak, Chem. Ber. **120** (1987) 45, vorstehend.
- 2) <sup>2a)</sup> W. Müller, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart 1984. – <sup>2b)</sup> W. Dorsch, Forschungspraktikum, Univ. Stuttgart 1984.
- 3) <sup>3a)</sup> K. H. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, D. Scherberich, F. Effenberger, J. Org. Chem. **51** (1986) 3494. – <sup>3b)</sup> F. Effenberger, W. Müller, R. Keller, Liebigs Ann. Chem., in Vorbereitung.
- 4) H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid, H. Zollinger, Helv. Chim. Acta **42** (1959) 1653.
- 5) D. Hänssgen, E. Odenhausen in Handbuch der Anorganischen Chemie (Gmelin), Ergänzungsband Thionylhalogenide, 8. Aufl., S. 36, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1978.
- 6) N. Kolocouris, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 1053. – <sup>6b)</sup> I. M. Kocheva, L. V. Alekseeva, V. P. Krasnov, J. Org. Chem. USSR **19** (1983) 252.
- 7) <sup>7a)</sup> H. Fischer, M. Herrmann, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **122** (1922) 4. – <sup>7b)</sup> M. J. Broadhurst, R. Grigg, Chem. Commun. **1970**, 807. – <sup>7c)</sup> R. L. N. Harris, Tetrahedron Lett. **1969**, 3689.
- 8) K. Gewald, M. Kleinert, B. Thiele, M. Hentschel, J. Prakt. Chem. **314** (1972) 303.
- 9) <sup>9a)</sup> J. Szmuszkovicz, J. Org. Chem. **29** (1964) 178. – <sup>9b)</sup> B. A. Dreikorn, A. F. Elsasser, G. P. Jourdan, J. Org. Chem. **44** (1979) 877.
- 10) <sup>10a)</sup> K. Oka, S. Hara, J. Org. Chem. **43** (1978) 4533. – <sup>10b)</sup> K. Oka, Synthesis **1981**, 661.
- 11) F. Kurzer, J. Chem. Soc. **1953**, 549.
- 12) R. Mazingo, Org. Synth., Coll. Vol. 3, S. 181, J. Wiley and Sons, New York 1955.