

Horst O. Bayer¹⁾, Hans Gotthardt²⁾ und Rolf Huisgen

1,3-Dipolare Cycloadditionen, LIV³⁾

Pyrrole aus Azlactonen und Acetylen-carbonestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 26. Februar 1970)

■
Aromatisch substituierte Δ^2 -Oxazolinone-(5) (Azlactone) reagieren über die tautomeren Oxazolium-5-oxide mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu Pyrrol-dicarbonsäure-(3,4)-dimethylestern. Es ist vorteilhaft, die Azlactone aus *N*-Acyl-aminosäuren mit Acetanhydrid in Gegenwart des Dipolarophils zu erzeugen. Der in situ-Cycloaddition der *Dialkyl*-oxazolinone-(5) schließt sich eine nucleophile NH-Addition der gebildeten Pyrrole an eine zweite Molekel Acetylendicarbonsäureester an. Eine Reihe von α -Aminosäuren wird in solche 1 : 2-Produkte übergeführt. — Auch die Additionen an Propiolsäure-methylester verlaufen glatt; Azlactone mit verschiedenen Substituenten R und R' können sich in zwei Richtungen addieren.

1,3-Dipolar Cycloadditions, LIV³⁾

Synthesis of Pyrroles from Azlactones and Acetylene Carboxylic Esters

Δ^2 -Oxazolin-5-ones (azlactones) with aromatic substituents react *via* the tautomeric oxazolium 5-oxides with dimethyl acetylenedicarboxylate to give pyrrole-3,4-dicarboxylates. It is advantageous to prepare the azlactones *in situ* from *N*-acylamino acids and acetic anhydride in the presence of the dipolarophile. In the corresponding *in situ* reaction of *dialkyl*-oxazolinones the formation of the substituted pyrrole is followed by a nucleophilic attack of the pyrrole-N on a second molecule of the acetylenedicarboxylate. Numerous amino acids are converted by this procedure into such 1 : 2-products. — Additions to methyl propiolate occur equally smoothly; azlactones with different substituents R and R' can add in two directions.

■
Wir beschrieben jüngst die Bildung des Pyrrol-Abkömmlings **9** aus den Azlactonen **3d** oder **3h** (bzw. **2h**) mit Acetylendicarbonsäureester³⁾. Dieses Prinzip erwies sich als verallgemeinerbare Synthese von Pyrrol-carbonsäureestern⁴⁾; dieser synthetische Weg zeichnet sich durch gute Ausbeuten und Einfachheit der Durchführung aus.

1) Versuche München 1961/62.

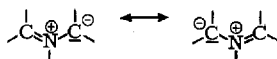
2) Versuche München 1963/64.

3) LIII. Mitteil.: H. Gotthardt, R. Huisgen und H. O. Bayer, J. Amer. chem. Soc. **92** (1970), im Druck.

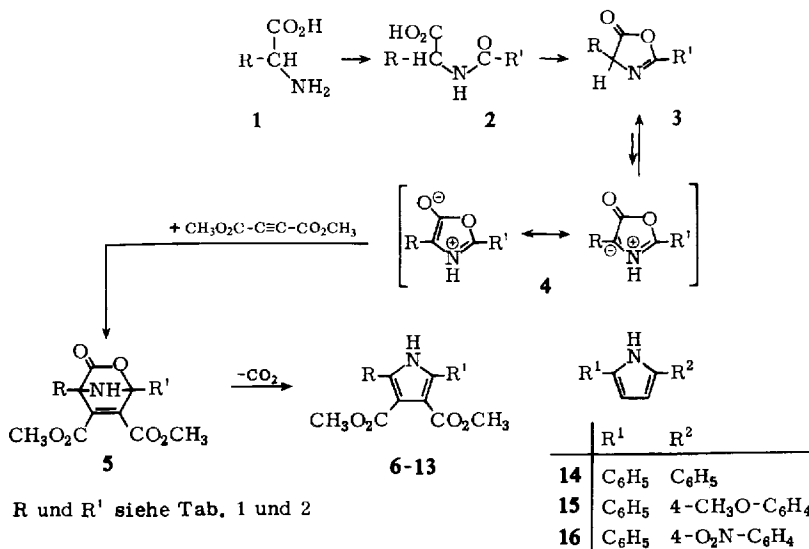
4) Vorveröffentlichung: R. Huisgen, H. Gotthardt und H. O. Bayer, Angew. Chem. **76**, 185 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 135 (1964).

A. Acetylendicarbonsäure-dimethylester als Dipolarophil

Δ^2 -Oxazolinone-(5) **3** treten über die tautomeren Oxazolium-5-oxide **4** mit der dipolarophilen CC-Dreifachbindung zusammen. Diese mesoionische Zwischenstufe **4** machen wir auch dort für die Cycloaddition verantwortlich, wo das Tautomere nicht wie im Fall des 2.4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinons-(5) (**3a**)³⁾ direkt nachweisbar ist. Das Oxazolium-5-oxid **4** enthält das Bindungssystem eines *Azomethin-ylids*:



Andere Vertreter dieser Klasse von 1.3-Dipolen⁵⁾ wurden vor kurzem hergestellt und Cycloadditionen zugeführt⁶⁻⁹⁾.



Die Azlactone **3** erhitzte man mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Xylol, wobei die volumetrische Verfolgung der Kohlendioxid-Entbindung Umsatz und Geschwindigkeit zu messen gestattete. Nach Entfernung flüchtiger Bestandteile wurden die Pyrrole **6-9** in guten Ausbeuten kristallin erhalten (Tab. 1, Teil a). Noch bequemer ist die Arbeitsweise, die eine Isolierung der empfindlichen Azlactone **3** und deren verlustreiche Reinigung vermeidet. Die *N*-Acyl-aminosäuren **2** erwärmte man in Gegenwart des Dipolarophils mit Acetanhydrid (Tab. 1, Teil b). Die Ausbeuten an den Pyrrolen **6, 7, 9-13** waren häufig besser als die mit isolierten Azlactonen erzielten; dies gilt stets, wenn man die Ausbeute auf die eingesetzte *N*-Acyl-aminosäure **2**

⁵⁾ Systematik der 1.3-Dipole: R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 604 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 565 (1963).

⁶⁾ V. Boekelheide und K. Fahrenholtz, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 458 (1961).

⁷⁾ R. Huisgen, R. Grashey und E. Steingruber, *Tetrahedron Letters* [London] **1963**, 1441.

⁸⁾ R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies und H. Huber, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 397.

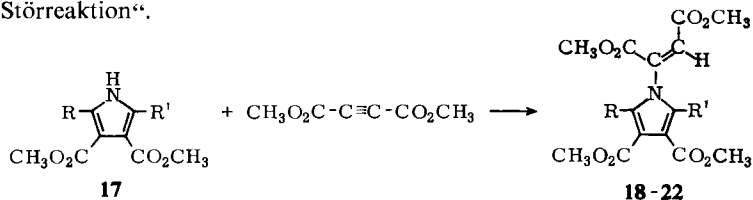
⁹⁾ R. Huisgen, *Helv. chim. Acta* **50**, 2421 (1967).

bezieht. Der Konstitutionsbeweis für das Pyrrol **9** wurde in der vorausgehenden Mitteilung³⁾ geführt. Entsprechend bauten wir **6** zu 2.5-Diphenyl-pyrrol (**14**) sowie **12** zu 2-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]-pyrrol (**16**) ab und identifizierten mit unabhängig synthetisierten Präparaten.

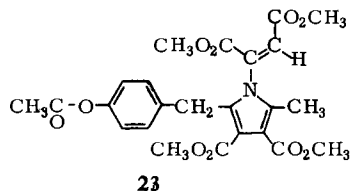
Tab. 1. Arylsubstituierte Pyrrol-dicarbonsäure-(3.4)-dimethylester aus Azlactonen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Ausgangsmaterial	R	R'	% Ausb.	Pyrrol-Derivat Schmp.	Formel
a) Reaktion des Azlactons in Xylol bei 100—130°					
3a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	83	149—150°	6
3b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O—C ₆ H ₄	65	Öl	7
3c	2-O ₂ N—C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60	158—160°	8
3d	CH ₃	C ₆ H ₅	72 ³⁾	126.5—127.5°	9
b) Reaktion der N-Acyl-aminosäure in Acetanhydrid bei 100—130°					
2a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	93	wie oben	6
2b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O—C ₆ H ₄	98	wie oben	7
2e	C ₆ H ₅	α-Naphthyl	85	160—161°	10
2f	C ₆ H ₅	4-Cl—C ₆ H ₄	99	143—144°	11
2g	C ₆ H ₅	4-O ₂ N—C ₆ H ₄	98	200—201.5°	12
2h	C ₆ H ₅	CH ₃	78 ³⁾	wie oben	9
1h	C ₆ H ₅	(CH ₃)	75 ³⁾	wie oben	9
2i	C ₆ H ₅	cyclo-C ₆ H ₁₁	93	145—146°	13

Δ²-Oxazolinone, die in 2- und 4-Stellung Alkyl- oder Aralkylreste tragen, sind nur noch unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen — vor allem niedrige Anhydrierungstemperatur ist wichtig — herstellbar¹⁰⁾. Viele einfache Vertreter sind bis heute unbekannt geblieben. Die *in situ*-Cycloadditionen solcher Azlactone erweitern den Anwendungsbereich der Synthese (Tab. 2). Die Cycloaddition der 2.4-Dialkyl-oxazolinone-(5) ist rascher als deren *Dakin-West*-Reaktion mit Acetanhydrid, die wichtigste „Störreaktion“.



R-Schlüssel in Tab. 2



¹⁰⁾ H. E. Carter, Org. Reactions **3**, 198 (1946); W. Steglich, Fortschr. chem. Forsch. **12**, 77 (1969).

Die 2.5-Dialkyl-pyrrol-dicarbonsäureester **17** waren nicht isolierbar, sondern addierten sich nucleophil an eine zweite Molekel Acetylendicarbonsäureester zu **18–23**. Die infrarote NH-Bande fehlt, im NMR-Spektrum erscheint ein Vinyl-H. Die Formulierung als Amino-maleinester-Abkömmlinge stützt sich darauf, daß bei der Anlagerung sekundärer Amine und Heteroaromaten an Acetylen-carbonester kinetisch¹¹⁾ und thermodynamisch¹²⁾ die Amino-maleinester-Form bevorzugt ist. Die Bindung des Maleinester-Restes an den Stickstoff in **18–23** ist rotationsbehindert; vermutlich erzwingen die Wirkungsradien von R und R' eine mehr oder minder senkrechte Einstellung zur Pyrrol-Ringebene. Die NMR-Spektren der Benzyl-Verbindungen **19**, **22–24** zeigen nämlich AB-Spektren für die nicht-äquivalenten Methylenprotonen.

Tab. 2. 1:2-Produkte aus nichtisolierten 2.4-Dialkyl- Δ^2 -oxazolinonen-(5) **3** und Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Ausgangsmaterial	R	R'	% Ausb.	Pyrrol-Derivat Schmp.	Formel
a) <i>In situ</i> -Arbeitsweise mit <i>N</i> -Acyl-aminosäure in Acetanhydrid bei 110–130°					
2k	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH	91	84–88°	18
2l	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	11	137–138°	19
2m	(CH ₃) ₂ CH–CH ₂	n-C ₅ H ₁₁	88	Öl	20
b) <i>In situ</i> -Arbeitsweise mit α -Aminosäure in Acetanhydrid bei 120–140°; R' = CH ₃ entstammt dem Acetanhydrid					
1n	CH ₃	(CH ₃)	44	119–120°	21
1o	C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃)	11	131–132°	22
1p	4-HO–C ₆ H ₄ CH ₂	(CH ₃)	43	108–109°	23
1q	β -Indolylmethyl	(CH ₃)	52	156–157°	24

Die *N*-Acyl-aminosäuren **2k–2m** wurden so in die Pyrrol-Derivate **18–20** übergeführt (Tab. 2, a); angesichts der Vielstufigkeit der Reaktionsfolge überrascht es, daß beispielsweise *N*-Isobutyryl-valin 91% **18** lieferte. Eine *N*-Acetylierung ließ sich zusätzlich *in situ* durchführen, wenn man eine α -Aminosäure mit Acetylendicarbonsäureester und Acetanhydrid erwärmte; Tab. 2 bietet Alanin, Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan als Beispiele. Im Falle des Tyrosins schloß sich eine Acetylierung des Phenolhydroxyls zu **23** an.

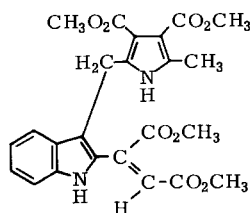
Auch mit Tryptophan traten 2 Moll. Acetylendicarbonsäureester unter Kohlendioxid-Abspaltung in Reaktion. NMR- und IR-Spektrum gestatten keine Entscheidung, ob sich der Pyrrol-Stickstoff oder der Indolkern an die zweite Molekel des acetylenischen Esters angelagert hat. Die kräftig gelbe Farbe des 1:2-Produkts spricht für die Formel **24**. Der Chromophor der Systeme **18–22** erreicht nämlich mit seiner Lichtabsorption nicht das Sichtbare.

Über die Reaktion von Indolderivaten mit Acetylendicarbonsäureester ist nicht viel bekannt¹³⁾. Nicht mit Tetrahydrocarbazol, wohl aber mit 2-Methyl-indol erhielt man ein

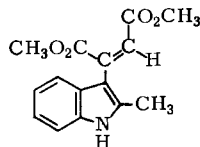
¹¹⁾ K. Herbig, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2546 (1966); R. Huisgen, B. Giese und H. Huber, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 1883; Dissertat. B. Giese, Univ. München 1969.

¹²⁾ R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966).

¹³⁾ R. M. Acheson, Advances heterocycl. Chem. **1**, 138 (1963).



24

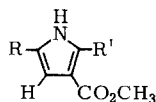


25

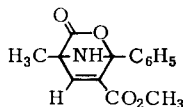
gelbes 1:1-Addukt mit der wahrscheinlichen Struktur **25**. Im NMR-Spektrum tritt das NH bei $\tau = 1.65$ ppm auf. Wir vermuten daher, daß auch auf dem Weg zu **24** die zweite Molekel des Acetylendicarbonsäureesters eine Substitution am Indol-Kohlenstoff ausgelöst hat.

B. Propiolsäure-methylester

2,4-Diphenyl- Δ^2 -oxazolinon-(5) (**3a**) reagierte mit dem Acetylenmonocarbonsäure-ester in Xylol bei 110° unter Bildung von 76% **26**, das zur strukturellen Sicherung in **14** übergeführt wurde.



	R	R'
26	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
27	CH ₃	C ₆ H ₅
28	C ₆ H ₅	CH ₃



29

Bei der Umsetzung des Azlactons **3d** (aus *N*-Benzoyl-alanin) mit Propiolsäureester trat ein Orientierungsproblem auf. Das zu 99% erhaltene Rohprodukt enthielt die beiden isomeren Pyrrole **27** und **28** im 5:1-Verhältnis. Strukturzuweisung und quantitative Analyse gründeten sich auf das NMR-Spektrum. Von den beiden *C*-Methyl-Singulets bei $\tau = 7.57$ und 7.85 (verbreitert) ppm muß das erstere (schwächere) **28** zukommen, wo die Entschirmung durch die benachbarte Estergruppe wirksam ist. Das Signal des Pyrrol-Ringprotons der Hauptkomponente **27** ($\tau = 3.57$ ppm) wird vermutlich vom NH und gering vom benachbarten Methyl aufgespalten. Es tritt in **28** als Dublett bei $\tau = 3.11$ ppm auf, unter dem Einfluß des nachbarständigen Phenyls zu tieferem Feld verschoben.

Die Orientierung — die bicyclische Zwischenstufe **29** wird passiert — ist diejenige, die die oben für **4** gegebenen Grenzformeln des Oxazolium-5-oxids erwarten lassen. Vor dem voreiligen Schluß auf eine elektronische Orientierung sei jedoch gewarnt. Einmal beträgt $\Delta\Delta F^{\ddagger}$ für die beiden Additionsrichtungen an Propiolsäureester nur 1.0 kcal/Mol. Zum anderen gilt für **4** wie für alle 1,3-Dipole das Prinzip der Ladungs-Vertauschbarkeit. Es ist nicht möglich, ein elektrophiles und ein nucleophiles Ende festzulegen¹⁴⁾. Beide terminalen Zentren des 1,3-Dipols sind ambivalent, ein Phänomen, das eng mit dem Chemismus der Mehrzentren-Cycloaddition zusammenhängt.

¹⁴⁾ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 741 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 633 (1963); *J. org. Chemistry* **33**, 2291 (1968).

Die Kohlendioxid-Freisetzung aus dem Δ^2 -Oxazolinon-(5) (**3**) erfolgt in Gegenwart des acetylenischen Dipolarophils viel rascher als beim thermischen Eigenzerfall. Diese induzierte CO_2 -Abspaltung legt schon eine Addukt-Zwischenstufe gemäß **5** nahe. Wir kommen auf die mechanistische Frage in der nachstehenden Mitteilung sowie bei den Cycloadditionen solcher Oxazolium-5-oxide **4** zurück, bei denen das mesoionische Tautomere durch *N*-Alkylierung fixiert ist¹⁵⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir für die Förderung Dank. Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz* ausgeführt. Herrn *A. Siegl* sei für fleißige Mithilfe bei der präparativen Arbeit, Herrn *H. Huber* für die Aufnahme der Spektren bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

N-Acyl-aminosäuren **2**

C-Phenyl-*N*-benzoyl-glycin (**2a**)³⁾

C-Phenyl-*N*-anisoyl-glycin (**2b**): Die Umsetzung des *C*-Phenyl-glycins mit *Anisoylchlorid* erfolgte nach der üblichen Arbeitsweise¹⁶⁾. Nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol Schmp. 185–187°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (285.3) Ber. C 67.36 H 5.30 N 4.91 Gef. C 67.33 H 5.28 N 4.75

C-[2-Nitro-phenyl]-*N*-benzoyl-glycin (**2c**): Die Vorschrift für die 4-Nitrierung des Phenylalanins¹⁷⁾ lieferte bei der Übertragung auf *C*-Phenyl-glycin überraschenderweise bevorzugt das 2-Nitro-phenyl-Isomere (vgl. die IR-Spektren von **3c** und dessen 4-Nitro-Isomerem). 30.0 g (198 mMol) *C*-Phenyl-glycin¹⁸⁾ löste man unter Rühren in 45 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure und tropfte unter Eiskühlung in 90 Min. 12.6 g Salpetersäure (*d* 1.49, 93.5 proz., 195 mMol) hinzu. Nach 15 Min. bei Raumtemp. goß man auf Eis, verdünnte mit Eiswasser auf 250 ccm, machte unter Kühlung mit 102 g (ca. 2.5 Mol) Natriumhydroxid alkalisch und setzte mit 30.0 g (214 mMol) Benzoylchlorid in der üblichen Weise¹⁶⁾ um. Nach 15 Stdn. wurde mit 70 ccm konz. Salzsäure angesäuert, filtriert und mit Wasser gewaschen. Man kochte die Fällung mit 250 ccm Äthanol auf, filtrierte und verdünnte das Filtrat mit 250 ccm Wasser. Der braune Niederschlag ergab beim Umlösen aus Äthanol und Trocknen bei 100°/10 Torr 18 g (32%) **2c** als hellgelbes kristallines Pulver vom Schmp. 172–174°; enthält zu 15–20% das 4-Nitro-phenyl-Isomere. Aus wäßrigem Methanol braunstichige Kristalle mit Schmp. 171–172°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ (300.3) Ber. C 60.00 H 4.03 N 9.33 Gef. C 59.73 H 4.28 N 9.28

C-Phenyl-*N*-[naphthoyl-(1)]-glycin (**2e**): 12.75 g (68 mMol) *C*-Phenyl-glycin-hydrochlorid und 12 g (0.3 Mol) Natriumhydroxid in 75 ccm Wasser behandelte man unter Eiskühlung und Rühren mit 13.5 g (71 mMol) α -Naphthoesäure-chlorid. Nach Ausfällen mit Salzsäure, Waschen, Trocknen und Umlösen gelangte man zu 87% **2e** mit Schmp. 184–185°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (305.3) Ber. C 74.74 H 4.95 N 4.59 Gef. C 74.47 H 5.13 N 4.64

¹⁵⁾ Kurze Übersicht: *R. Huisgen*, Spec. Publ. Chem. Soc. [London] **21**, 51 (1967).

¹⁶⁾ *J. P. Greenstein* und *N. Winitz*, Chemistry of the Amino Acids, S. 1267, John Wiley and Sons, New York 1961.

¹⁷⁾ *E. Erlenmeyer* und *A. Lipp*, Liebigs Ann. Chem. **219**, 213 (1883).

¹⁸⁾ *R. E. Steiger*, Org. Syntheses, Coll., Vol. III, S. 84 (1955).

C-Phenyl-*N*-[4-chlor-benzoyl]-glycin (**2f**): Aus 18.8 g (100 mMol) *C*-Phenyl-glycin-hydrochlorid und 16 g NaOH in 100 ccm Wasser erhielt man mit 18.5 g (105 mMol) 4-Chlor-benzoylchlorid analog 75% **2f** mit Schmp. 188–190° (Äthanol).

C₁₅H₁₂ClNO₃ (289.7) Ber. C 62.19 H 4.18 N 4.84 Gef. C 62.50 H 4.34 N 4.77

C-Phenyl-*N*-[4-nitro-benzoyl]-glycin (**2g**)¹⁹⁾

C-Phenyl-*N*-cyclohexylcarbonyl-glycin (**2i**): Aus 37.5 g (200 mMol) *C*-Phenyl-glycin-hydrochlorid und 28 g NaOH in 175 ccm Wasser gelangte man mit 30.0 g (204 mMol) Cyclohexan-carbonsäurechlorid bei 10–15° zu 29 g (56%) **2i** mit Schmp. 166–168°.

C₁₅H₁₉NO₃ (261.3) Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.36 Gef. C 69.23 H 7.44 N 5.20

N-Isobutyryl-*D,L*-valin (**2k**): Die Umsetzung von 27.0 g (230 mMol) *D,L*-Valin und 30.4 g NaOH in 200 ccm Wasser mit 26.9 g (250 mMol) Isobuttersäure-chlorid erbrachte 86% mit Schmp. 173–175° (Lit.²⁰⁾; 175–176°).

C₉H₁₇NO₃ (187.2) Ber. C 57.73 H 9.15 N 7.48 Gef. C 57.43 H 9.27 N 7.50

N-Phenylacetyl-*D,L*-phenylalanin (**2l**): Ausb. ca. 40%, Schmp. 130–131° (Lit.²¹⁾; 126°).

N-Hexanoyl-*D,L*-leucin (**2m**): 26.0 g (198 mMol) *D,L*-Leucin und 25 g NaOH in 150 ccm Wasser ergaben mit 29 g (215 mMol) Capronsäure-chlorid 78% **2m** mit Schmp. 108–110° (Lit.²²⁾; 105–107°).

C₁₂H₂₃NO₃ (229.3) Ber. C 62.85 H 10.11 N 6.11 Gef. C 62.67 H 10.27 N 6.14

Azlactone

2,4-Diphenyl-*A*²-oxazolinon-(5) (**3a**)³⁾

4-Phenyl-2-[4-methoxy-phenyl]-*A*²-oxazolinon-(5) (**3b**): 8.0 g (28 mMol) **2b** und 30 ccm Acetanhydrid wurden 20 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Erkalten schieden sich 3.9 g farblose Kristalle mit Schmp. 124–126° aus der gelben Lösung ab; aus der Mutterlauge weitere 1.4 g, zusammen 70%. Aus Benzol farblose, bei 124–126° schmelzende Nadeln.

IR (KBr): C=O 1822; C=N 1646; Benzolschwingungen bei 1508 und 1605 st; C₆H₅-Wagging 691, 707, 743, 768 und C₆H₄(*p*-disubst.)-Wagging 848/cm.

UV (Dioxan): λ_{max} 268 nm (lg ε 4.37).

C₁₆H₁₃NO₃ (267.3) Ber. C 71.90 H 4.90 N 5.24 Gef. C 72.14 H 4.88 N 5.34

2-Phenyl-4-[2-nitro-phenyl]-*A*²-oxazolinon-(5) (**3c**): 15.0 g des mit dem 4-Nitro-Isomeren verunreinigten **2c** cyclisierte man mit 40 ccm Acetanhydrid 20 Min. bei 100°. Beim Erkalten schieden sich 6.5 g (46%) **3c** in gelben Kristallen mit Zers.-P. 132–134° ab; aus Benzol blaßgelb, Zers.-P. 133–134.5°.

IR (KBr): C=O 1808; C=N 1645; Benzolschwingungen 1495 und 1600 schwach, 1580 mittelstark; NO₂ 1344 und 1528; C₆H₅- und C₆H₄(*o*-disubst.)-Wagging 693, 730, 758, 781/cm.

UV (Dioxan): λ_{max} 249 nm (lg ε 4.28).

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282.3) Ber. C 63.83 H 3.57 N 9.93 Gef. C 63.84 H 3.59 N 9.49

Die Acetanhydrid-Mutterlauge wurde unter 0.6 Torr zur Trockne gebracht; aus Benzol 1.30 g (9%) 2-Phenyl-4-[4-nitro-phenyl]-*A*²-oxazolinon-(5) mit Schmp. 149–152°.

¹⁹⁾ A. W. Ingersoll und R. Adams, J. Amer. chem. Soc. **44**, 2930 (1922).

²⁰⁾ D. G. Doherty und E. A. Popenoe, J. biol. Chemistry **189**, 447 (1951).

²¹⁾ E. Erlenmeyer jr., Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 2238 (1898).

²²⁾ H. Uchino, Nippon Kagaku Zasshi **82**, 104 (1961); C. A. **56**, 10267 (1962).

IR (KBr): C=O 1792; C=N 1643; NO₂ 1352 und 1528; C₆H₅-Wagging 686, 695, 735, 775; C₆H₄(*p*-disubst.)-Wagging 854/cm.

UV (Dioxan): λ_{max} 276 nm (lg ε 4.29).

Gef. C 63.09 H 3.80 N 9.40

Pyrrrol-dicarbonssäure-(3.4)-dimethylester 6–8 und 10–13

2.5-Diphenyl- (6)

a) 1.18 g (5.0 mMol) *Azlacton* **3a** und 1.42 g (10 mMol) *Acetylendicarbonssäure-dimethylester* (*ADME*) erwärmt man in 10 ccm Xylol 2 Stdn. im 100°-Bad, die ersten 2.5 mMol CO₂ wurden in 25 Min. entwickelt. Hier und in den folgenden Versuchen wurde das CO₂ im Nitrometer über angesäuertes gesättigter Natriumchloridlösung gesammelt. Man brachte bei 10 Torr, dann bei 0.01 Torr zur Trockne. Der kristalline Rückstand gab aus Methanol 1.39 g (83 %) farbloses, bei 145.5–147.5° schmelzendes Produkt. Nach erneutem Umlösen Schmp. 149–150°.

IR (KBr): NH (asso.) 3260; C=O 1703; bei 1530 vermutlich Pyrrrolring-Schwingung; C–O 1130, 1223; C₆H₅-Wagging 691, 765/cm.

C₂₀H₁₇NO₄ (335.3) Ber. C 71.63 H 5.11 N 4.18 Gef. C 71.75 H 5.25 N 4.29

b) 19.1 g (75 mMol) *C-Phenyl-N-benzoyl-glycin* (**2a**) übergießt man mit 30 ccm *Acetanhydrid* und 21.3 g (148 mMol) *ADME*, erwärmt in 15 Min. langsam auf 100°, engte die klare Lösung i. Vak. ein und kristallisierte aus Methanol insgesamt 23.2 g (93 %) derbe, bei 149–150° schmelzende Prismen.

Überführung in 2.5-Diphenyl-pyrrrol (14): 200 mg **6** verseift man mit 350 mg *KOH* in 3 ccm Methanol und 1.5 ccm Wasser durch 3stdg. Rückflußkochen. Die nach Ansäuern über die Ätherphase isolierte *Dicarbonssäure* mischte man mit 600 mg *Bariumhydroxid* und destillierte aus dem Mikrokölbchen bei 0.001 Torr 35 mg **14**, das nach Umlösen aus wäßrigem Äthanol bei 141° schmolz. Misch-Schmp. und IR erwiesen die Identität mit einem aus 1,2-Dibenzoyl-äthan, Ammoniumacetat und Eisessig bereiteten Präparat von **14** (Lit.-Schmp.²³⁾: 143°).

2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]- (7)

a) 2.5 mMol **3b** und 5.0 mMol *ADME* in 5 ccm Xylol reagierten 10 Stdn. im 110°-Bad. Da nach Einengen i. Vak. keine Kristallisation erfolgte, wurde 3 Stdn. mit siedender 20proz. methanol. *KOH*-Lösung hydrolysiert: 550 mg (65 %) Rohsäure. Deren Mischung mit 1.0 g *Bariumhydroxid* wurde bei 0.001 Torr mit freier Flamme destilliert: 170 mg (27 %) *2-Phenyl-5-[4-methoxy-phenyl]-pyrrrol* (**15**), aus Benzol farblose, bei 162–163° schmelzende Tafeln.

IR (KBr): NH 3450; Pyrrrolring 1525; C–O 1252; C₆H₅-Wagging 689, 750, 773; C₆H₄-Wagging 871/cm.

C₁₇H₁₅NO (249.3) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62 Gef. C 81.87 H 6.15 N 5.47

b) Beim Erwärmen von 2.85 g (10.0 mMol) **2b** mit 7.10 g (50 mMol) *ADME* in 10 ccm *Acetanhydrid* im 120°-Bad wurden 5 mMol CO₂ in 5 Min., 9.5 mMol in 30 Min. freigesetzt. Die Destillation bei 260–275° (Bad)/0.02 Torr gab 3.59 g (98 %) **7** als hellbraunes Glas, das nach erneuter Destillation analysiert wurde.

C₂₁H₁₉NO₅ (365.4) Ber. C 69.03 H 5.24 N 3.83 Gef. C 69.06 H 5.21 N 4.05

2-Phenyl-5-[2-nitro-phenyl]- (8): 0.70 g (2.5 mMol) *Azlacton* **3c** und 0.71 g (5.0 mMol) *ADME* in 5 ccm Xylol wurden 4 Stdn. auf 100° und 2 Stdn. auf 120° erhitzt; nach 30 Min.

²³⁾ S. Kapf und C. Paal, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 3053 (1888).

war die Hälfte des CO_2 ausgetreten. Man erhielt 0.80 g Rohprodukt mit Schmp. 147–157° und aus wenig Äthanol 0.57 g (60%) des gelben Pyrrols, Schmp. 158–160°. Außer dem IR-Spektrum belegt die Verschiedenheit von **12** die *o*-ständige Nitrogruppe.

IR (KBr): NH 3260; C=O Doppelbande 1693, 1703; C—O 1138, 1231, 1246; NO_2 1344, 1521; C_6H_5 - und $C_6H_4(o\text{-disubst.})$ -Wagging 693, 737, 764/cm.

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (380.4) Ber. C 63.15 H 4.24 N 7.37 Gef. C 63.62 H 4.24 N 7.27

2-Phenyl-5-[naphthyl-(1)]- (**10**): Aus 1.53 g (5.0 mMol) **2e**, 7.1 g (50 mMol) *ADME* und 5 ccm *Acetanhydrid* wurden in 15 Min. im 115°-Bad 0.98 Moläquivv. CO_2 freigesetzt; nach ca. 4 Min. 2.5 mMol CO_2 . Einengen bei 10 Torr und Umlösen aus Methanol gab 1.63 g (85%), Schmp. 160–161°.

IR (KBr): NH 3270; C=O Doppelbande 1691, 1710; arom. CH-Wagging 694, 767, 784/cm.

$C_{24}H_{19}NO_4$ (385.4) Ber. C 74.79 H 4.97 N 3.63 Gef. C 75.18 H 5.10 N 3.87

2-Phenyl-5-[4-chlor-phenyl]- (**11**): 2.90 g (10.0 mMol) **2f** reagierten mit 50 mMol *ADME* und 5 ccm *Acetanhydrid* bei 100°; in 10 Min. traten 10 mMol CO_2 aus. Aus Methanol 3.64 g (99%), farblos, Schmp. 143–144°.

IR (KBr): NH 3255; C=O 1686, 1727; C_6H_5 -Wagging 696, 735, 763; $C_6H_4(p\text{-disubst.})$ -Wagging 831, 838/cm.

$C_{20}H_{16}ClNO_4$ (369.8) Ber. C 64.96 H 4.36 N 3.78 Gef. C 64.75 H 4.30 N 3.93

2-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]- (**12**): Die exotherme Umsetzung von 3.00 g (10.0 mMol) **2g** mit 5 ccm *Acetanhydrid* und 40 mMol *ADME* wurde im 100°-Bad eingeleitet; nach Abklingen erhitzte man noch 30 Min. auf 100°. Nach 1 Stde. waren 98% CO_2 ausgetreten. 3.73 g (98%) derbe gelbe Spieße, aus Äthanol/Chloroform Schmp. 200–201.5°.

IR (KBr): NH 3245; C=O 1701, 1723; C—O 1131, 1233; NO_2 1338, 1515; C_6H_5 -Wagging 695, 724, 768; $C_6H_4(p\text{-disubst.})$ -Wagging 855/cm.

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (380.4) Ber. C 63.15 H 4.24 N 7.37 Gef. C 63.71 H 4.39 N 7.27

Überführung in 2-Phenyl-5-[4-nitro-phenyl]-pyrrol (**16**): 300 mg **12** behandelte man mit 5 ccm 20proz. methanol. *Kalilauge* 20 Stdn. bei Raumtemp., verdünnte mit Wasser und säuerte an: 211 mg gelbe *Dicarbonsäure* mit Zers.-P. 257°. 100 mg davon wurden 10 Min. auf 280° erhitzt; aus Methanol kamen 75 mg (95%) ziegelrote Kristalle, die nach Umlösen aus wäbrigem Methanol bei 179–180° schmolzen, ohne Depression in der Mischung mit authent. Präparat²⁴).

2-Cyclohexyl-5-phenyl- (**13**): 2.61 g (10 mMol) **2i**, 41 mMol *ADME*, 5 ccm *Acetanhydrid* und 5 ccm Xylol erhitzte man 30 Min. auf 130°; die Hälfte des CO_2 entwickelte sich in 7 Min. Aus Methanol 3.17 g (93%) farblose rhombische Tafeln, Schmp. 145–146°.

IR (KBr): NH 3310; C=O 1700; Pyrrolring-Schwingung 1532/cm.

$C_{20}H_{23}NO_4$ (341.4) Ber. C 70.36 H 6.79 N 4.10 Gef. C 70.66 H 6.90 N 3.87

1-[*cis*-1.2-Bis-methoxycarbonyl-vinyl]-pyrrol-dicarbonsäure-(3.4)-dimethylester

2.5-Diisopropyl- (**18**): 1.87 g (10.0 mMol) **2k**, 50 mMol *ADME* und 5 ccm *Acetanhydrid* gaben in 2.5 Stdn. bei 130° 94% CO_2 . Bei 185–200° (Bad)/0.02 Torr gingen 3.72 g (91%) zähes

²⁴ R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm und H. Wagenhofer, *Angew. Chem.* **74**, 31 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 50 (1962).

gelbes Öl über, das nach mehrwöchigem Aufbewahren durchkristallisierte, Schmp. 84–88° (80proz. Methanol). Auch das Öl gab befriedigende Analyse.

$C_{20}H_{27}NO_8$ (409.4) Ber. C 58.67 H 6.65 N 3.42
 Gef. C 58.93 H 6.68 N 3.66
 Mol.-Gew. 373 (osmometr. in Chloroform)

2.5-Dibenzyl- (**19**): 2.83 g (10.0 mMol) **21**, 41 mMol *ADME* und 5 ccm *Acetanhydrid*, 70 Min. 130°, 96% CO_2 (erste Hälfte nach 18 Min.). Destillation bei 240–260°/0.05 Torr erbrachte 1.84 g (27% roh) gelbes Harz, das nach erneuter Destillation (teilweise Zers.) aus Methanol kristallisierte: 576 mg (11%) blaß grünstichige Nadeln, Schmp. 137–138° (Methanol).

IR (KBr): kein NH; C=O 1724 (breit); Pyrrolring-Schwingung 1530/cm.

NMR ($CDCl_3$): Die Methylenprotonen sind magnetisch nicht-äquivalent: AB-Spektrum bei $\tau = 5.93$ und 6.15 mit $J = \pm 15.8$ Hz; 3- und 4- CO_2CH_3 s 6.13, 2 weitere OCH_3 s 6.58 und 6.88; Vinyl-H s 2.88; 2 C_6H_5 s 2.83.

$C_{28}H_{27}NO_8$ (505.5) Ber. C 66.52 H 5.38 N 2.77
 Gef. C 66.81 H 5.42 N 2.90
 Mol.-Gew. 503 (osmometr. in Chloroform)

In einem zweiten Versuch wurde die *ADME*-Menge auf 16 mMol vermindert. Vor der Destillation ließen sich mit Methanol 630 mg (12%) des 1 : 2-Produkts **19** abtrennen. Das bei 210–225° (Bad)/0.05 Torr übergehende gelbe Öl gab Elementaranalysen, die zwischen denen des 1 : 1- und des 1 : 2-Produkts lagen.

2-Isobutyl-5-pentyl- (**20**): 10 mMol **2m**, 50 mMol *ADME* und 5 ccm *Acetanhydrid*, 40 Min. 110°, 95% CO_2 mit Halbreaktionszeit 5 Min.; bei 210–220° (Bad)/0.05 Torr gingen 3.97 g (88%) zähes blaßgelbes Öl über, das man nach erneuter Destillation analysierte.

$C_{23}H_{33}NO_8$ (451.5) Ber. C 61.18 H 7.37 N 3.10 Gef. C 61.24 H 7.43 N 3.19

2.5-Dimethyl- (**21**): 890 mg (10 mMol) *DL-Alanin* (**1n**), 5 ccm (41 mMol) *ADME* und 15 ccm *Acetanhydrid* lieferten in 30 Min. im 140°-Bad 96% CO_2 (nach 2.5 Min. die Hälfte). Aus der eingengten hellbraunen Lösung kristallisierten mit Methanol 1.57 g (44%) **21**, mehrfach aus Methanol umgelöst farblos mit Schmp. 119–120°.

IR (KBr): C=O 1710 (breit); 1556 (st) vermutlich Enamin-C=C, Vinyl-Wagging 775/cm.

UV (Dioxan): λ_{max} 256 nm ($\lg \epsilon$ 3.98), 214 (4.44).

NMR ($CDCl_3$): Vinyl-H s $\tau = 2.56$; 3- und 4- CO_2CH_3 s 6.17, 2 weitere CO_2CH_3 s 6.13 und 6.29; 2 CCH_3 s 7.80.

$C_{16}H_{19}NO_8$ (353.3) Ber. C 54.39 H 5.42 N 3.96
 Gef. C 54.53 H 5.47 N 4.27 Mol.-Gew. 351 (osmometr. in Benzol)

In einem weiteren Versuch erwärmte man 20 mMol *DL-Alanin* und 15 ccm *Acetanhydrid* auf 100° und rührte langsam 30 mMol *ADME* in 5 ccm Xylol ein. Die CO_2 -Freisetzung (65%) kam erst beim anschließenden 3stdg. Rückflußkochen zustande. Aus dem bei 160–190° (Bad)/0.04 Torr übergehenden braunen Öl kamen mit Methanol 517 mg (8%) **21** mit Schmp. 114–115°, ohne Depression mit obigem Präparat. Die Isolierung eines 1 : 1-Produkts gelang nicht; wir vermuten, daß die elektrophile Addition des Acetylcendicarbonesters an das Pyrrol-NH rascher ist als die Cycloaddition des Azlactons.

2-Methyl-5-benzyl- (**22**): Die zuletzt beschriebene, sicherlich nicht optimale Arbeitsweise — Zutropfen von 41 mMol *ADME* zur auf 130° erhitzten Lösung von 1.65 g (10 mMol) *DL-*

Phenylalanin (**10**) in 10 ccm *Acetanhydrid* — erbrachte 455 mg (11%) Addukt, Schmp. 131 bis 132° (Methanol).

IR (KBr): C=O 1701, 1727, 1659/cm.

NMR (CDCl₃): Vinyl-H s $\tau = 2.73$; C₆H₅ s 2.80; CH₂ (Benzyl) als AB-Spektrum bei 5.80 und 6.20 mit $J = \pm 15.8$ Hz; 3- und 4-CO₂CH₃ s 6.15, 2 weitere CO₂CH₃ s 6.39, 6.54; CCH₃ s 7.82.

C₂₂H₂₃NO₈ (429.4) Ber. C 61.53 H 5.40 N 3.26

Gef. C 61.62 H 5.66 N 3.63

Mol.-Gew. 427 (osmometr. in Chloroform)

2-Methyl-5-[4-acetoxy-benzyl]- (**23**): 1.81 g (10.0 mMol) *L-Tyrosin* (**1p**) reagierten mit 10 ccm *Acetanhydrid* und 49 mMol *ADME* in 2.5 Stdn. bei 140° unter Freisetzung von 100% CO₂ (Halbreaktion nach 40 Min.). Bei 250–265° (Bad)/0.02 Torr destillierten 3.69 g (76% roh) hellgelbes zähes Öl; daraus mit Methanol 2.09 g (43%) grünstichige derbe Kristalle, Schmp. 108–109° (Methanol).

IR (KBr): C=O 1727, 1702 und Schulter bei 1747; N–C=C 1548/cm.

NMR (CDCl₃): Vinyl-H s $\tau = 2.70$; C₆H₄ als AA'BB'-Spektrum 2 pseudo-d 2.85 und 3.01; vom AB-Spektrum des CH₂ fällt B-Teil unter Methylsignale, A-Teil bei 5.62 und 5.89 mit $J = 15.8$ Hz; 3- und 4-CO₂CH₃ s 6.14, 2 weitere CO₂CH₃ s 6.37 und 6.50; COCH₃ s 7.74; Pyrrol-CH₃ s 7.82.

C₂₄H₂₅NO₁₀ (487.5) Ber. C 59.13 H 5.17 N 2.87

Gef. C 59.25 H 5.24 N 2.88

Mol.-Gew. 494 (osmometr. in Chloroform)

Reaktion mit Tryptophan

3-[5-Methyl-3,4-bis-methoxycarbonyl-pyrrolyl-(2)-methyl]-2-[cis-1,2-bis-methoxycarbonyl-vinyl]-indol (**24**): 2.04 g (10.0 mMol) *DL-Tryptophan* (**1q**) setzte man mit 10 ccm *Acetanhydrid* und 65 mMol *ADME* 1 Stde. bei 120° um (96% CO₂ mit Halbreaktion nach 9 Min.). Nach Einengen i. Vak. kamen aus Methanol 2.43 g (52%) gelbe Nadeln, Schmp. 156–157°.

IR (KBr): NH 3300; C=O 1719, 1670; N–C=C 1545/cm.

NMR (CDCl₃): C₆H₄ und Vinyl-H m $\tau = 2.4–3.2$; CH₂ AB-Spektrum bei 5.66 und 6.12 mit $J = \pm 16.6$ Hz; 3- und 4-CO₂CH₃ 2 s bei 6.14 und 6.17, 2 weitere CO₂CH₃ 6.45 und 6.98; CCH₃ s 7.86.

UV (Dioxan): λ_{\max} 289 nm (Schulter, lg ϵ 3.83), 262.5 (4.15). Langsamer Abfall gegen das Langwellige; noch bei 400 nm lg ϵ 2.78 und bei 450 nm 2.10.

C₂₄H₂₄N₂O₈ (468.5) Ber. C 61.53 H 5.16 N 5.98 Gef. C 61.95 H 5.25 N 5.89

Synthese eines Modell-Chromophors: Nach 2stdg. Kochen von 1.0 g (7.6 mMol) *2-Methyl-indol* und 5 ccm *ADME* in 5 ccm Toluol destillierten bei 200–220°/0.04 Torr 1.78 g hellrotes zähes Öl; aus Methanol 1.10 g (53%) mit Schmp. 100–103°. Aus Methanol 2 mal umgelöst, tiefgelbe, bei 103.3–105° schmelzende Kristalle des [*2-Methyl-indolyl-(3)-maleinsäure-dimethylesters*] (**25**).

IR (KBr): NH 3290, 3320; C=O 1710 (4fach aufgespalten); C=C 1626/cm.

NMR (CDCl₃): NH s (breit) $\tau = 1.65$; 4 arom. H und Vinyl-H m 2.7–3.1; 2 OCH₃ s 6.24 und 6.39; CCH₃ s 8.01. Ein weiteres OCH₃-Signal bei $\tau = 6.08$ und CCH₃ bei 7.87 ppm zeigen eine Verunreinigung an, möglicherweise das Produkt der *N*-Substitution.

UV (Dioxan): λ_{\max} 340 nm (lg ϵ 3.77), 277 (3.97).

C₁₅H₁₅NO₄ (273.3) Ber. C 65.92 H 5.53 N 5.13 Gef. C 66.33 H 5.79 N 5.04

Reaktionen mit Propiolsäure-methylester

2,5-Diphenyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-methylester (26): 2.37 g (10.0 mMol) **3a** erhitzte man mit 5 ccm Xylol und 5.0 ccm *Propiolsäureester* 2 Stdn. im 110°-Bad (95% CO₂), engte i. Vak. ein und kristallisierte aus Methanol insgesamt 2.11 g (76%), farblos mit Schmp. 172–173°.

IR (KBr): NH 3290; C=O 1663; arom. CH-Wagging 695, 762/cm.

C₁₈H₁₅NO₂ (277.3) Ber. C 77.96 H 5.45 N 5.05 Gef. C 77.73 H 5.52 N 5.28

Überführung in 2,5-Diphenyl-pyrrol (14): Alkalische Hydrolyse von **26** und Decarboxylierung wurden, wie oben für **6** beschrieben, vorgenommen; Schmp. 141°; Misch-Schmp., übereinstimmende IR-Spektren.

5-Methyl-2-phenyl- und 2-Methyl-5-phenyl-pyrrol-carbonsäure-(3)-methylester (27 und 28): 1.75 g (10 mMol) *4-Methyl-2-phenyl-Δ²-oxazolinon-(5) (3d)* kochte man mit 6 ccm *Methylpropiolat* 6 Stdn. rückfließend. Bei 160–180° (Bad)/0.05 Torr gingen 2.12 g (99%) blaßgelbes Öl über, das nach erneuter Destillation analysiert wurde.

NMR (CDCl₃): NH sehr breit $\tau = 1.8-2.1$; C₆H₅ m 2.3–2.75; **27**: 4-H m 3.57 (größerer *J*-Wert 2.9 Hz); OCH₃ s 6.34; CCH₃ s (verbreitert) 7.85; **28**: 4-H d 3.11 mit *J* = 3.0 Hz; OCH₃ s 6.24; CCH₃ s 7.57; einige Fremdsignale. Das Isomerenverhältnis 5:1 ergab sich aus den Flächen der etwas verbreiterten C-Methyl-Singulets.

C₁₃H₁₃NO₂ (215.2) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 Gef. C 71.77 H 5.86 N 6.26

Die *in situ*-Methode, mit **2d**, *Propiolester* und *Acetanhydrid* 9 Stdn. bei 100° ausgeführt (98% CO₂), lieferte bei der Hochvak.-Destillation ein Öl mit unzutreffenden Analysenwerten (C 68.15, 67.74, H 5.63 5.94, N 5.40, 5.80). Nach der alkalischen Hydrolyse und thermischen Decarboxylierung erhielt man daraus 38% farbloses *2-Methyl-5-phenyl-pyrrol*¹³⁾ mit Schmp. 98–99° (Misch-Schmp., IR-Vergleich).

[72/70]