

**2-Methyl-5-phenylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6c):** Äquimol. Mengen **4c** und Natriummethylat in Ethanol werden 12 h bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene Salz wird isoliert, seine Lösung in Wasser mit Ether gewaschen, danach angesäuert und mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels erhält man ein Öl. Aus Methanol/Diisopropylether farblose Kristalle, Schmp.  $122^\circ$ , Ausb. 75 %, rote  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion.

**2,3-Dimethyl-5-phenylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6d):** Aus **4d**. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Methylenchlorid) farblose Kristalle vom Schmp.  $124^\circ$ , Ausb. 10 %, rote  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion.

**5-Phenyl-2,3,3-trimethylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6e):** Aus **4e**. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp.  $153^\circ$ , Ausb. 70 %, rote  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion.

### Literatur

- 1 L. J. Hayes und J. R. Plimmer, Q. Rev. Chem. Soc. **14**, 292 (1960).
- 2 R. Anschütz und R. Böcker, Liebigs Ann. Chem. **368**, 53 (1909).
- 3 H.-D. Stachel und B. Hampl, Chem. Ber. **114**, 405 (1981).
- 4 W. Truce, W. Bannister und R. Knospe, J. Org. Chem. **27**, 2821 (1962).
- 5 J. H. Helberger, G. Manecke und R. Heyden, Liebigs Ann. Chem. **565**, 22 (1949).
- 6 Dissertation G. Drasch, Univ. München 1973.
- 7 Dissertation V. Lomitzky, Univ. München 1983.
- 8 H.-D. Stachel, G. Drasch, J. Kunze und J. Peh, DOS 2431734 (1973); C. A. **84**, 13562p (1976).

[Ph 891]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 311–318 (1985)

## Über die Bromierung von 5-Benzylidenpyrrolin-2-onen

Hans-Dietrich Stachel\* und Hermann Poschenrieder

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,  
D 8000 München 2

Eingegangen am 27. Dezember 1983

---

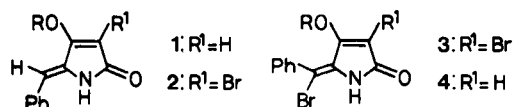
Es wird die Herstellung und Stereochemie einer Reihe von ein- und mehrfach bromierten 5-Benzylidenpyrrolin-2-onen und -pyrrolidin-2-onen beschrieben. Einige der neuen Verbindungen sind Strukturverwandte von marinen Antibiotika.

### On the Bromination of 5-Benzylidenpyrrolin-2-ones

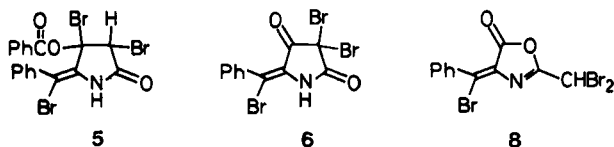
The preparation and stereochemistry of a series of mono- and polybrominated 5-benzylidenpyrrolin-2-ones and -pyrrolidin-2-ones is described. Some of the new compounds are structurally related to marine antibiotics.

Aus Rotalgen wurden vor kurzem mehrfach halogenierte Alkylidenbutenolide (Fimbrilide) mit antibiotischer Wirksamkeit isoliert<sup>1,2)</sup>. Zur Prüfung auf ähnliche Wirkungen haben wir bromierte Pyrrolinone hergestellt, die Strukturähnlichkeit mit den genannten Naturstoffen besitzen. Als Ausgangsverbindungen dienten die bekannten *Z*-Benzylidenpyrrolinone **1a** und **b** sowie **14**<sup>3)</sup>.

Bei der Bromierung des Pyrrolinons **1a** entsteht, je nach den Reaktionsbedingungen, das Monobromid **2a** oder die Dibromverbindung **3a**. Mit Triphenylphosphin läßt sich **3a** zu **4a** enthalogenieren. Die Isomere **2a** und **4a** unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Enolisierungstendenz. Wie die NMR-Spektren zeigen, liegt **2a**, in Dimethylsulfoxid gemessen, vollständig als Enol vor, **4a** dagegen als Tautomerengemisch im Verhältnis 1:1.



a: R = H; b: R = CH<sub>3</sub>; c: R = C(=O)Ph



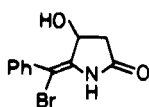
Uneinheitlich verläuft die Bromierung des Enolethers **1b**. Auch mit äquimolarer Menge Halogen erhält man nur ein Gemisch der Bromide **2a–4b**. Die reinen Verbindungen sind durch Diazomethanmethylierung von **2a–4b** erhältlich. Die Isomere **2b** und **4b** unterscheiden sich im NMR-Spektrum durch die nur bei **4b** auftretende Kopplung von NH- und Vinylproton.

Regiospezifisch erfolgt dagegen die Bromierung des Esters **1c**. Mit äquimolarer Menge Brom wird zunächst die Seitenkette zu **4c** bromiert. Mit Bromüberschuß entsteht das schwerlösliche Addukt **5**, aus dem durch Dehydrobromierung der Dibromester **3c** erhältlich ist.

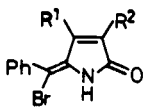
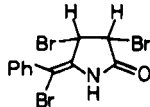
Das Perbromierungsprodukt von **1a** ist die Tribromverbindung **6**. Bereits mit verdünnter Lauge unterliegt **6** der Säurespaltung. Die dabei entstehende Carbonsäure **7** cyclisiert mit Acetanhydrid zum Azlacton **8**, einem Isomer des Pyrrolidindions **6**.

Die Reduktion von **4a** mit Natriumborhydrid führt zum 4-Hydroxypyrrolidinon **9**, das bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure zum Pyrrolinon **10** dehydratisiert wird. Bei

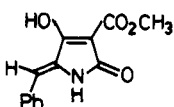
der Bromierung von **10** erhält man, je nach Reaktionsbedingungen, das Tribromid **11** oder das Addukt **13**, aus dem man die Dibromverbindung **12** gewinnen kann.



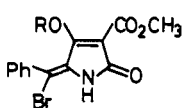
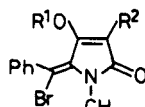
9

10:  $R^1 = R^2 = H$ 11:  $R^1 = R^2 = Br$ 12:  $R^1 = H, R^2 = Br$ 

13



14

15:  $R = H$ 16:  $R = CH_3$ 

|     | $R^1$  | $R^2$      |
|-----|--------|------------|
| 17: | H      | $CO_2CH_3$ |
| 18: | $CH_3$ | $CO_2CH_3$ |
| 19: | H      | H          |
| 20: | $CH_3$ | H          |
| 21: | $CH_3$ | Br         |

Bei der Bromierung von **14** entsteht die Tetransäure **15**, die einerseits zu **4a** umgesetzt und andererseits mit Diazomethan zu **16** verethert werden kann. Die letztgenannte Verbindung und ebenso die Enolether **3b** und **4b** lassen sich mit Natriumhydrid und Dimethylsulfat zu den N-Methylpyrrolinonen **18** bzw. **20** und **21** methylieren. Durch Etherspaltung von **18** mit methanolischem Alkali erhält man den  $\beta$ -Ketoester **17**, der sich leicht verseifen und zu **19** decarboxylieren läßt.

Soweit bei den beschriebenen Bromierungen Substitution in der Seitenkette eintritt, ist damit eine Konfigurationsänderung bezüglich der Phenylgruppe verbunden. Den Beweis liefern die NMR-Spektren. Vergleicht man die Signallage bei den bromierten und den entsprechenden nicht bromierten Enolethern, z. B. **3b** und **2b**, so stellt man beim Übergang zu ersteren eine diamagnetische Verschiebung der Methoxylprotonen-Absorption von etwa 0,5 ppm fest. Dies geht offenbar auf den Anisotropieeffekt des Aromaten zurück. Daß diese Interpretation zutrifft, zeigt sich beim weiteren Vergleich der NMR-Signale der N-methylierten Bromide **17–20** mit denen der entsprechenden nichtbromierten N-Methylpyrrolinone<sup>4)</sup>. Die zu erwartende paramagnetische Verschiebung der N-Methylprotonen-Absorption als Effekt der Konfigurationsänderung durch Bromierung wird auch gefunden; sie beträgt etwa 0,7 ppm. Demgemäß wird allen hier beschriebenen seitenkettenbromierten Verbindungen Z-Konfiguration zugeschrieben.

Die UV-Spektren entsprechen diesem Befund. Die Hauptmaxima der seitenkettenbromierten Verbindungen liegen im Vergleich mit den entsprechenden nicht bromierten Analoga kürzerwellig. Die Hypsochromie ist Ausdruck der Verkürzung des Farbsystems durch Behinderung der koplanaren Anordnung von Phenyl- und Pyrrolinonring.

Untersuchungen über die Reaktionen der neuen Verbindungen sind im Gange. – Nach den vorläufigen Ergebnissen der Testung auf antimikrobielle Wirkung wird durch die

Verbindungen **2a**, **2b**, **4a** und **4b** das Myzelwachstum von *Fusarium culmorum* deutlich gehemmt.

Für die Durchführung der mikrobiologischen Untersuchungen danken wir Herrn Dr. G. Poschenrieder, Bayerische Landesanstalt für Bodenkultur und Pflanzenbau, München-Freising.

### Experimenteller Teil

#### 4-Benzoyloxy-5-benzyliden-3-pyrrolin-2-on (**1c**)

Zu einer Lösung von 0,23 g (10 mmol) Natrium in 20 ml Methanol werden 1,87 g (10 mmol) **1a**<sup>3)</sup> gegeben. In die gekühlte Lösung tropft man 2 g Benzoylchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 211° (Essigester), Ausb. 65 % d. Th.  $C_{18}H_{13}NO_3$  (291.3) Ber. C 74,2 H 4,49 N 4,8 Gef. C 74,4 H 4,78 N 4,7. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 234, 332 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 1755, 1700, 1590  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10.26 (s; 1H,  $D_2O$ ), 8.4–8.2 (m; 2H), 7.8–7.3 (m; 8H), 6.53 (s; 1H), 6.23 (s; 1H).

#### 5-Benzyliden-3-brom-4-hydroxy-3-pyrrolin-2-on (**2a**)

Zu einer Suspension von 1,87 g (10 mmol) **1a**<sup>3)</sup> in 25 ml Eisessig werden 0,52 ml Brom gegeben. Nach 10 min wird die Lösung eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 180° (Nitromethan), Ausb. 65 % d. Th.  $C_{11}H_8BrNO_2$  (266.1) Ber. C 49,6 H 3,03 N 5,3 Gef. C 49,4 H 3,12 N 5,1. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 224, 311 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 2960, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.9 (s; 1H,  $D_2O$ ), 7.8–7.3 (m; 6H, nach  $D_2O$ -Aust. 5H), 6.5 (s; 1H).

#### 5-Benzyliden-3-brom-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**2b**)

Herstellung durch Eintragen von **2a** in eine etherisch-methanolische Lösung von Diazomethan. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 204° (Essigester), Ausb. 75 % d. Th.  $C_{12}H_{10}BrNO_2$  (280.1) Ber. C 51,4 H 3,60 N 5,0 Gef. C 51,4 H 3,61 N 5,0. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 317 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3170, 1685, 1600  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.4 (s; 1H,  $D_2O$ ), 7.38 (s; 5H), 6.35 (s; 1H), 4.33 (s; 3H).

#### 3-Brom-5-( $\alpha$ -brombenzyliden)-4-hydroxy-3-pyrrolin-2-on (**3a**)

Analog **2a** aus 1,87 g (10 mmol) **1a** und 1,04 ml Brom. Gelbe Kristalle, Schmp. 105° (Ethanol). Ausb. 40 % d. Th.  $C_{11}H_7Br_2NO_2$  (345.6) Ber. C 38,2 H 2,04 N 4,1 Gef. C 38,2 H 2,14 N 4,1. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 204, 299 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 1660, 1585  $\text{cm}^{-1}$ . –

#### 3-Brom-5-( $\alpha$ -brombenzyliden)-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**3b**)

a) Analog **2a** aus 2 g (10 mmol) **1b**<sup>3)</sup> und 1,04 ml Brom. b) Analog **2b** aus **3a** und Diazomethan. Gelbliche Kristalle, Schmp. 195° (Essigester), Ausb. 80 % d. Th.  $C_{12}H_9Br_2NO_2$  (359.0) Ber. C 40,1 H 2,53 N 3,9 Gef. C 40,2 H 2,65 N 3,9. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 223, 302 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 3050, 1695, 1600, 1450  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.7 (s; 1H,  $D_2O$ ), 7.43 (s; 5H), 3.9 (s; 3H).

#### 4-Benzoyloxy-3-brom-5-( $\alpha$ -brombenzyliden)-3-pyrrolin-2-on (**3c**)

Eine Suspension von 2,65 g (5 mmol) **5** in 50 ml Methylenchlorid wird mit 3 ml Triethylamin versetzt. Nach 30 min Rühren schüttelt man mit verdünnter Säure. Die organische Phase wird getrocknet und der Abdampfrückstand umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 214° (Methanol), Ausb. 70 %

d. Th.  $C_{18}H_{11}Br_2NO_3$  (449.1) Ber. C 48,1 H 2,47 N 3,1 Gef. C 48,5 H 2,52 N 3,1. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 204, 232, 309 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 3060, 1740, 1700, 1635,  $1600 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-hydroxy-3-pyrrolin-2-on (4a)

a) 0,69 g (2 mmol) **3a** und 1 g Triphenylphosphin werden 2 h in 30 ml trockenem Toluol bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Methanol läßt man 30 min stehen und dampft zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 2N-NaOH aufgenommen und mit Methylenchlorid gereinigt. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase fällt das Rohprodukt aus. Ausb. 25 % d. Th.

b) Man erhitzt **15** in Essigester, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt sind, 2 h unter Rückfluß. Der Abdampfückstand wird umkristallisiert. Ausb. 80 % d. Th.

c) 1,85 g (5 mmol) **4c** werden in 10 ml Methanol suspendiert und mit 3 ml 3N-KOH versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der wäßrigen Phase erhält man einen gelben Niederschlag. Ausb. 60 % d. Th.

Gelbliche Kristalle, Schmp.  $195^\circ$  (Eisessig).  $C_{11}H_8BrNO_2$  (266.1) Ber. C 49,6 H 3,03 N 5,3. Gef. C 49,4 H 3,03 N 5,3. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 220, 282 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3170, 3050, 1770, 1745,  $1630 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 11.4 (0,5H,  $D_2O$ ), 10.67 (0,5H,  $D_2O$ ), 9.18 (0,5H,  $D_2O$ ), 7.37 (s; 5H), 5.03 (d; 0,5H,  $J = 2 \text{ Hz}$ ,  $D_2O$ ), 3.25 (s; 1H,  $D_2O$ ).

#### 5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (4b)

Analog **2b** aus **4a** und Diazomethan. Gelbliche Kristalle, Schmp.  $174^\circ$  (Essigester), Ausb. 80 % d. Th.  $C_{12}H_{10}BrNO_2$  (280.1) Ber. C 51,4 H 3,60 N 5,0 Gef. C 51,4 H 3,65 N 5,0. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 292 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3190, 1700,  $1600 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.8 (1H,  $D_2O$ ), 7.4 (s; 5H), 5.3 (d; 1H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , nach  $D_2O$ -Aust. s), 3.6 (s; 3H).

#### 4-Benzoyloxy-5-( $\alpha$ -brombenzyliden)-3-pyrrolin-2-on (4c)

Analog **2a** aus 2,9 g (10 mmol) **1c** und 0,52 ml Brom. Gelbliche Kristalle, Schmp.  $175^\circ$  (Essigester). Ausb. 70 % d. Th.  $C_{18}H_{12}BrNO_3$  (370.2) Ber. C 58,4 H 3,26 N 3,8 Gef. C 58,3 H 3,35 N 3,8. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 238, 283, 307 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3170, 3040, 1760, 1690,  $1580 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10.2 (1H,  $D_2O$ ), 7.8–7.0 (m; 10H), 6.35 (d; 1H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , nach  $D_2O$ -Aust. s).

#### 4-Benzoyloxy-5-( $\alpha$ -brombenzyliden)-3,4-dibrom-pyrrolidin-2-on (5)

2,9 g (10 mmol) **1c** werden in 10 ml Eisessig suspendiert und mit 1,04 ml Brom versetzt. Nach vorübergehender Lösung fällt ein farbloses Pulver aus, das mit Methanol gewaschen wird. Schmp.  $159^\circ$ , Ausb. 70 % d. Th.  $C_{18}H_{12}Br_3NO_3$  (530.0) Ber. C 40,8 H 2,28 N 2,6 Gef. C 39,9 H 2,26 N 2,5. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 205, 239, 276 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3180, 3080, 1760, 1690,  $1660 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-3,3-dibrom-pyrrolidin-2,4-dion (6)

Zu einer Suspension von 1,87 (10 mmol) **1a** in 10 ml Eisessig werden 1,6 ml Brom gegeben. Nach 1 h wird die erhaltene Lösung zur Trockene gebracht. Gelbe Kristalle, Schmp.  $191^\circ$  (Methanol), Ausb. 80 % d. Th.  $C_{11}H_6Br_3NO_2$  (423.9) Ber. C 31,2 H 1,42 N 3,3 Br 56.6 Gef. C 31,6 H 1,41 N 3,2 Br 56,7. UV (Methanol)  $\lambda_{\max} = 220, 276 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3170, 3090, 1770, 1725,  $1615 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 2-Brom-1-dibromacetyl-amino-zimtsäure (7)

2,1 g (10 mmol) **6** werden in 20 ml 3N-KOH bei Raumtemp. gelöst. Beim Ansäuern fällt ein farbloser

Niederschlag aus. Farblose Kristalle, Schmp. 227° (Ethanol), Ausb. 50 % d. Th.  $C_{11}H_8Br_3NO_3$  (441.9) Ber. C 29,9 H 1,82 N 3,2 Gef. 30,1 H 1,92 N 3,0. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 224, 293 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3230, 3000, 1700, 1670  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10.3 (s; 1H,  $D_2O$ ), 7.33 (s; 5H), 6.53 (s; 1H).

**4-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-2-dibrommethyl-2-oxazolin-5-on (8)**

1,03 g (10 mmol) **7** werden 30 min in 20 ml Acetanhydrid erhitzt. Der Abdampfückstand wird umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 119° (Ethanol), Ausb. 90 % d. Th.  $C_{11}H_6Br_3NO_2$  (423.9) Ber. C 31,2 H 1,42 N 3,3 Gef. C 31,4 H 1,55 N 3,6. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 215, 335 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 2980, 1825, 1635  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.6 (m; 5H), 6.3 (s; 1H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-on (9)**

2,6 g (10 mmol) **4a** werden in 20 ml Methanol suspendiert und mit 1,1 g (30 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 min wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in wenig Eiswasser aufgenommen. Beim Ansäuern der Lösung mit verdünnter Salzsäure fällt ein farbloser Niederschlag aus. Farblose Kristalle, Schmp. 116° (Essigester), Ausb. 90 % d. Th.  $C_{11}H_{10}BrNO_2$  (268.1) Ber. C 49,3 H 3,76 N 5,2 Gef. 49,2 H 3,76 N 5,2. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 236, 278 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3170, 1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.9 (s; 1H,  $D_2O$ ), 7.8–7.3 (m; 5H), 5.8 (d; 1H,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  $D_2O$ ), 4.5 (t; 1H, nach  $D_2O$ -Aust. d;  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 3.2–2.1 (m; 2H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-3-pyrrolin-2-on (10)**

2,7 g (10 mmol) **9** werden in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird mit Eiswasser verdünnt. Silberglänzende Plättchen, Schmp. 138° (Ethanol/Diisopropylether), Ausb. 90 % d. Th.  $C_{11}H_8BrNO$  (250.1) Ber. C 52,8 H 3,22 N 5,6 Gef. C 52,6 H 3,22 N 5,7. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 206, 324 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3140, 3040, 1700, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.4 (1H,  $D_2O$ ), 7.47 (s; 5H), 7.1 und 6.3 (dd; 1H,  $J = 6/2 \text{ Hz}$ , nach  $D_2O$ -Aust. d;  $J = 6 \text{ Hz}$ ).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-3,4-dibrom-3-pyrrolin-2-on (11)**

Eine Lösung von 0,5 g (2 mmol) **10** in 25 ml Eisessig wird mit 0,2 ml Brom versetzt. Nach 2 h Rühren wird das Flüchtige im Vak. entfernt. Farblose Kristalle, Schmp. 174° (Methanol), Ausb. 25 % d. Th.  $C_{11}H_6Br_3NO$  (408.0) Ber. C 32,4 H 1,48 N 3,4 Gef. C 32,4 H 1,54 N 3,4. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 205, 313 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3150, 3050, 1700, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-3-brom-3-pyrrolin-2-on (12)**

Eine Suspension von 2,5 g (6 mmol) **13** in 25 ml Methylenchlorid wird mit 3 ml Triethylamin versetzt. Nach 15 min Rühren schüttelt man die entstandene Lösung mit verd. Salzsäure. Die organische Phase wird getrocknet und der Abdampfückstand umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 188° (Methanol), Ausb. 80 % d. Th.  $C_{11}H_7Br_2NO$  (328.4) Ber. C 40,2 H 2,15 N 4,3 Gef. C 40,2 H 2,10 N 4,2. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 201, 326 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3160, 3040, 1700, 1620  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.1 (1H,  $D_2O$ ), 7.5 (s; 5H), 7.2 (d; 1H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , nach  $D_2O$ -Aust. s).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-3,4-dibrom-pyrrolidin-2-on (13)**

2 g (8 mmol) **10** werden in 10 ml Eisessig suspendiert und mit 0,4 ml (8 mmol) Brom versetzt. Nach vorübergehender Lösung fällt ein farbloses Pulver aus, das nach kurzem Stehen abgesaugt wird. Schmp. 146° (Essigester), Ausb. 65 % d. Th.  $C_{11}H_8Br_3NO$  (409.9) Ber. C 32,2 H 1,97 N 3,4 Gef. C

32,2 H 1,87 N 3,3. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 218, 258 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 3000, 1775, 1720,  $1640 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.2 (s; 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.5 (s; 5H), 5.0 (d; 1H,  $J = 1 \text{ Hz}$ ), 4.7 (d; 1H,  $J = 1 \text{ Hz}$ ).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (15)**

4,9 g (20 mmol) **14**<sup>3)</sup> werden in 50 ml Eisessig suspendiert und mit 1,1 ml (22 mmol) Brom versetzt. Nachdem Lösung eingetreten ist, wird i. Vak. zur Trockene eingedampft. Zur Reinigung wird der Rückstand mit wenig Methanol angerieben. Gelbliche Kristalle, Schmp.  $217^\circ$  (Methanol), Ausb. 90 % d. Th.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$  (324.1) Ber. C 48,2 H 3,11 N 4,3 Gef. C 48,1 H 3,10 N 4,3. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 295, 320 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3360, 3050, 1725,  $1630 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.7 (s; 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.7 (s; 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.47 (s; 5H), 3.7 (s; 3H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (16)**

Herstellung durch Eintragen von **15** in eine etherische Lösung von Diazomethan. Elfenbeinfarbene Kristalle, Schmp.  $188^\circ$  (Essigester), Ausb. 85 % d. Th.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$  (338.1) Ber. C 49,7 H 3,57 N 4,1 Gef. C 49,5 H 3,78 N 4,0. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 212, 307 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3170, 3040, 2940, 1735, 1685,  $1655, 1605 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.07 (s; 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7.42 (s; 5H), 3.88 (s; 3H), 3.75 (s; 3H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-hydroxy-1-methyl-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (17)**

Zu einer konz. methanol. Lösung von **18** gibt man eine äquimol. Menge 3N-KOH. Man rührt 1 h bei Raumtemp., wobei ein weißes Salz ausfällt. Nach 3 h Stehen im Eisfach wird abgesaugt, der Niederschlag in Wasser suspendiert, mit 3N-HCl angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der getrockneten organischen Phase bringt man den zunächst öligen Rückstand durch Zugabe von Methanol zur Kristallisation. Gelbliche Kristalle, Schmp.  $176^\circ$  (Methanol), Ausb. 60 % d. Th.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$  (338.2) Ber. C 49,7 H 3,58 N 4,1 Gef. C 50,0 H 3,69 N 4,1. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 207, 277 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 3200, 2920, 1715, 1670,  $1630 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.4 (s; 5H), 3.87 (s; 3H), 3.53 (s; 3H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (18)**

Zu einer Suspension von 1,7 g (5 mmol) **16** in 50 ml getrocknetem Toluol werden unter Rühren 250 mg (5 mmol) Natriumhydrid (als 50proz. Suspension in Paraffin) gegeben und 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 700 mg (5,5 mmol) Dimethylsulfat dazu und erhitzt weitere 30 min. Danach wird das Flüchtige i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp.  $122^\circ$  (Methanol/Diisopropylether), Ausb. 70 % d. Th.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$  (352.1) Ber. C 51,2 H 3,99 N 4,0 Gef. C 51,1 H 4,14 N 3,9. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 218, 301 \text{ nm}$ . – IR (KBr): 2950, 1700,  $1600 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.33 (s; 5H), 3.83 (s; 3H), 3.57 (s; 3H), 3.53 (s; 3H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-1-methyl-pyrrolidin-2,4-dion (19)**

Man erhitzt **17** in Essigester, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt sind, 1 h unter Rückfluß. Der Abdampfückstand wird umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp.  $109^\circ$  (Ethanol/Diisopropylether), Ausb. 50 % d. Th.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$  (280.1) Ber. C 51,5 H 3,60 N 5,0 Gef. C 51,5 H 3,68 N 5,0. UV (Methanol):  $\lambda_{\max} = 203, 295$ . – IR (KBr): 2920, 1750, 1720, 1590. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.33 (s; 5H), 3.63 (s; 3H), 3.1 (s; 2H).

**5-( $\alpha$ -Brombenzyliden)-4-methoxy-1-methyl-3-pyrrolin-2-on (20)**

1,4 g (5 mmol) **4b** werden in 25 ml DMF gelöst und mit 250 mg (5 mmol) Natriumhydrid (als 50proz. Suspension in Paraffin versetzt). Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. gibt man 700 mg (5 mmol) Methyljodid dazu und rührt weitere 30 min. Man verdünnt mit Wasser und schüttelt zweimal mit Methylenchlorid aus. Nach dem Abdampfen i. Vak. bringt man den öligen Rückstand durch Zugabe von Methanol zur Kristallisation. Gelbliche Kristalle, Schmp. 158° (Methanol), Ausb. 65 % d. Th.  $C_{13}H_{12}BrNO_2$  (294.2) Ber. C 53,1 H 4,11 N 4,8 Gef. C 53,0 H 4,22 N 4,9. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  = 286 nm. – IR (KBr): 2940, 1690, 1600, 1590  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.33 (s; 5H), 5.17 (s; 1H), 3.53 (s; 3H), 3.43 (s; 3H).

**3-Brom-5-( $\alpha$ -brombenzyliden)-4-methoxy-1-methyl-3-pyrrolin-2-on (21)**

Herstellung analog **20** aus **3b** und Methyljodid. Gelbliche Kristalle, Schmp. 115° (Methanol), Ausb. 60 % d. Th.  $C_{13}H_{11}Br_2NO_2$  (373.1) Ber. C 41,9 H 2,97 N 3,8 Gef. C 41,7 H 2,96 N 3,5. UV (Methanol):  $\lambda_{\max}$  = 224, 302 nm. – IR (KBr): 3040, 2940, 1700, 1600  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.36 (s; 5H), 3.7 (s; 3H), 3.6 (s; 3H).

**Literatur**

- 1 R. Kazlauskas, P. T. Murphy, R. J. Quinn und R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.* 1977, 37.
- 2 J. A. Pettus jr., R. M. Wing und J. J. Sims, *Tetrahedron Lett.* 1977, 41.
- 3 H.-D. Stachel, K. K. Harigel, H. Poschenrieder und H. Burghard, *J. Heterocycl. Chem.* 17, 1195 (1980).
- 4 H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, *Z. Naturforsch.* 36b, 721 (1981).

[Ph 892]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 318–327 (1985)**Indole, 2. Mitt.<sup>1)</sup>****Zur Synthese von 1,3,4-Oxadiazolyl- und Pyrazolcarbonyl-indolen**

Khadiga M. Ghoneim, Jochen Lehmann\*, Bothaina Abd El-Fattah, Samir Botros und Adel A. El-Gendy

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1. – Dept. of Org. Chemistry, Faculty of Pharmacy, Cairo Univ., Cairo, Egypt.

Eingegangen am 28. Dezember 1983

---

5-Chlor-2-indolcarbohydrazid (**1**) kondensiert mit den Aldehyden **2a–k** zu den Acylhydrazonen **3a–k**. Behandelt man **3a–h** kurz mit siedendem Acetanhydrid, so erhält man die N-monoacetylierten