

Ungewöhnliche Additions- und Cycloadditionsreaktionen von 2-Amino-3-cyanopyrrolen mit Acetylen-carbonsäure-estern

Kurt Eger,^{a*} Gerd Folkers,^a Martina Frey,^a Werner Zimmermann,^a Gabriele Koop-Kirfel^b

^a Pharmazeutisches Institut, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie der Universität, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen, Federal Republic of Germany

^b Mineralogisches Institut der Universität, Poppelsdorfer Schloß, D-5300 Bonn, Federal Republic of Germany

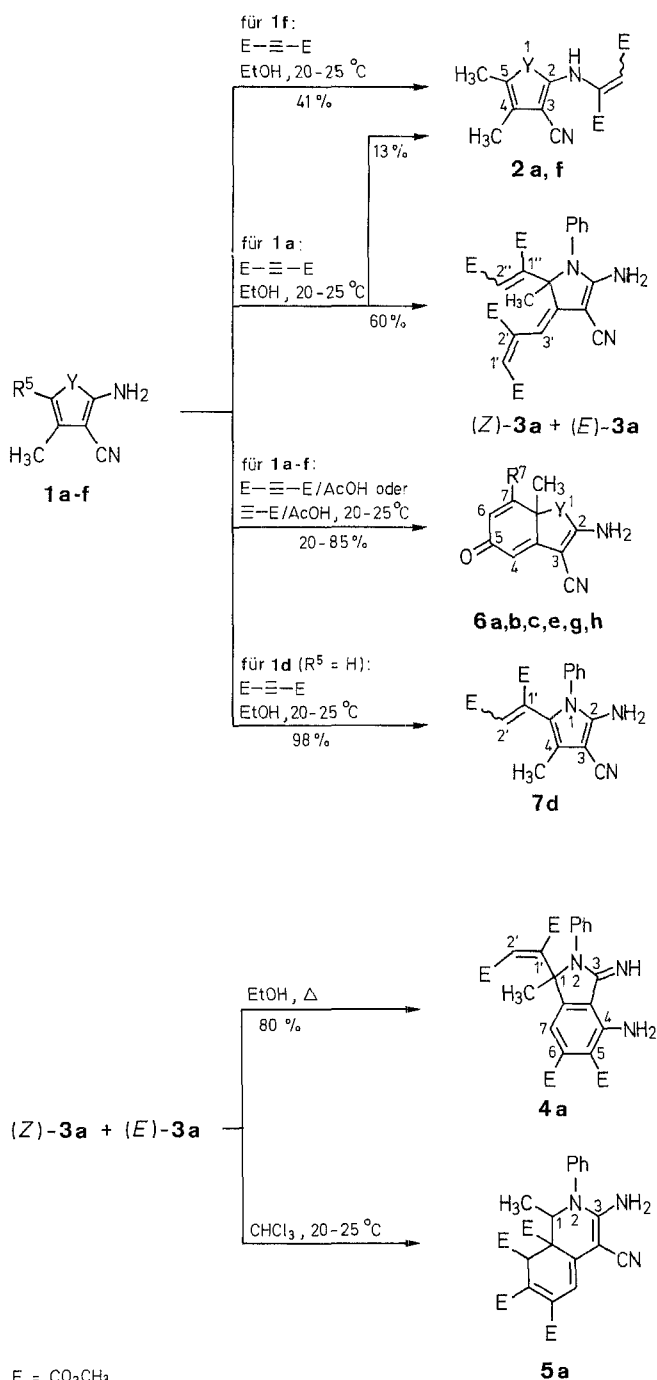
Unusual Addition and Cycloaddition Reactions of 2-Amino-3-cyanopyrroles with Dimethyl Acetylenedicarboxylate and Methyl Propynoate
Amino group activated 4,5-dimethylpyrroles react with acetylenedicarboxylate derivatives in a hitherto unknown manner. The formation of the 5-indolone derivatives **6a, b, c, e, g, h** as main products depends on the solvent medium. The 1:2 addition product **3a** shows an unusual reactivity yielding the isoindole derivative **4a** and the isoquinoline derivative **5a**.

Reaktionen von Acetylen-carbonsäure-estern mit Pyrrolen, welche an C-2 und/oder C-5 unsubstituiert sind, haben mehrfach Eingang in die Literatur gefunden¹⁻⁴. Dasselbe gilt für teilhydrierte Fünfring-Heterocyclen (Furane, Thiophene), welche das Strukturelement der α -Enaminonitrile enthalten⁵. Unseres Wissens gibt es bisher noch keine Mitteilungen über Umsetzungen an heteroaromatischen Fünfringen, in welche das α -Enaminonitril-System integriert ist, und die in den Stellungen 1, 4 und 5 alkyl- bzw. aryl-substituiert sind.

Wir berichten hier über erste Ergebnisse der struktur- und lösungsmittel-abhängigen Reaktivität von 2-Amino-4,5-dimethylpyrrolen und Derivaten mit aktivierten Acetylenen (Acetylendicarbonsäure-dimethylester, Propiolsäure-methylester).

Werden die Pyrrole **1a-d** in Ethanol bei Raumtemperatur mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester umgesetzt, so ist bereits ein unterschiedliches Reaktionsverhalten in Abhängigkeit von der *N*-Substitution am Pyrrol zu beobachten. Aus dem Ansatz mit dem Pyrrol **1a** scheidet sich nach kurzer Zeit eine rote, feinkristalline Substanz (**3a**) ab. Aus der Lösung ist dagegen das Enamin **2a** in ~ 10 %iger Ausbeute isolierbar, welches praktisch quantitativ bei der Umsetzung mit Oxobutan-disäure-ester, jedoch unter drastischeren Bedingungen, erhalten wird⁶. Das Produkt **3a** erweist sich als das leicht durch fraktionierende Kristallisation trennbare Isomerengemisch (*Z*)-**3a** + (*E*)-**3a**, das in einer 1:2-Additionsreaktion durch elektrophilen Angriff des Acetylendicarbonsäure-esters an C-5 und unter Einbeziehung der 4-CH₃-Gruppe entstanden ist. Die Zuordnung der Isomeren erfolgt durch ¹H- und ¹³C-NMR Spektren⁷. Rührt man (*E*)-**3a** bei Raumtemperatur in methanolischem Ammoniak, so lagert es sich vollständig in (*Z*)-**3a** um. Bei dem Versuch, geeignete Einkristalle von **3a** für eine Röntgen-Strukturanalyse zu erhalten, wird die Substanz in Ethanol bzw. Chloroform zur Kristallisation gebracht. Die Strukturlösung ergibt, daß **3a** in Ethanol zu dem Isoindol-Derivat **4a** (Abb. 1), in Chloroform dagegen in einer Gerüstumlagerung zum Isochinolin-Derivat **5a** (Abb. 2) cyclisiert worden ist.

Die Struktur von **4a** bestätigt indirekt die Struktur von **3a**. Verbindung **4a** wird auch aus **3a** durch mehrstündiges Erhitzen in Ethanol, Chloroform oder Toluol erhalten, wobei sowohl das Gemisch als auch die einzelnen Isomeren eingesetzt werden können. Die Bedingungen, die zur Bildung von **5a** führen, sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. Wird die Reaktion dagegen bei Raumtemperatur in sauren Lösungsmitteln wie Essig-



Edukte	Produkte	Y in 1, 2, 6	R ⁵ in 1	R ⁷ in 6
Reaktion mit MeO ₂ CC≡CCO ₂ Me				
1a	2a, 3a, 6a	NPh	Me	CO ₂ Me
1b	6b		Me	CO ₂ Me
1c	6c	NH	Me	CO ₂ Me
1d	7d	NPh	H	
1e	6e	O	Me	CO ₂ Me
1f	2f	S	Me	
Reaktion mit HC≡CCO ₂ Me				
1a	6g	NPh	Me	H
1c	6h	NH	Me	H

Tabelle 1. Hergestellte Verbindungen 2, 3, 4, 6, 7

Verbindung	Ausbeute (%)	mp (°C) ^a	Summenformel ^b (Molmasse)
2a	13	145 (EtOH)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ (353.4)
2f	41	135–145 (MeOH)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (294.3)
(Z)-3a	30	168 (EtOH)	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₈ (495.5)
(E)-3a	30	164 (EtOH)	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₈ (495.5)
4a	80	143–145 (EtOH)	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₈ (495.5)
6a	85	279 (EtOH)	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃ (321.3)
6b	75	228 (EtOH)	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ (325.3)
6c	80	287–288 (EtOH)	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃ (245.2)
6e	20	235 (EtOH)	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄ (246.2)
6h	49	250 (EtOH)	C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187.2)
6g	75	281 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O (263.3)
7d	98	161 (EtOH)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄ (339.3)

^a Unkorrigierte Werte, an einem Büchi Schmelzpunktapparat 510 gemessen.

^b Alle Verbindungen gaben befriedigende Mikroanalysen: C ± 0.43, H ± 0.39, N ± 0.38; außer (Z)-3a und 7d: C – 1.2.

Tabelle 2. ¹H-NMR-spektrometrische Daten der Verbindungen 2, 3, 4, 6, 7

Verbindung	¹ H-NMR (TMS) ^a δ, J (Hz)
2a	(CDCl ₃) ^b : 1.92 (s, 3H, CH ₃); 2.11 (s, 3H, CH ₃); 3.66 (s, 3H, OCH ₃); 3.79 (s, 3H, OCH ₃); 5.54 (s, 1H, CH); 7.2–7.5 (m, H _{arom}); 9.14 (s, 1H, NH)
2f	(MeOD) ^b : 2.1 (s, 3H, CH ₃); 2.3 (s, 3H, CH ₃); 3.75 (s, 3H, OCH ₃); 3.77 (s, 3H, OCH ₃); 5.6 (s, 1H, CH)
(Z)-3a	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.25 (s, 3H, CH ₃); 3.45 (s, 3H, OCH ₃); 3.55 (s, 6H, 2OCH ₃); 3.8 (s, 3H, OCH ₃); 5.95 (s, 2H, H-3', H-2''); 6.15 (s, 1H, H-1'); 7.45 (m, 7H _{arom} , NH ₂)
(E)-3a	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.25 (s, 3H, CH ₃); 3.50 (s, 3H, OCH ₃); 3.60 (s, 3H, OCH ₃); 3.65 (s, 3H, OCH ₃); 3.75 (s, 3H, OCH ₃); 5.8 (s, 1H, H-3'); 5.95 (s, 1H, H-1'); 6.95 (s, 1H, H-2''); 7.3 (m, 7H _{arom} , NH ₂)
4a	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.5 (s, 3H, CH ₃); 3.6 (s, 6H, 2OCH ₃); 3.8 (s, 6H, 2OCH ₃); 6.8 (s, 1H, NH); 6.85 (s, 1H, H-7 oder H-2'); 6.9 (s, 1H, H-2' oder H-7); 7.2–7.6 (m, 7H, 5H _{arom} , NH ₂)
6a	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.0 (s, 3H, CH ₃); 3.2 (s, 3H, OCH ₃); 5.5 (d, H-4, J = 2); 6.25 (d, 1H, H-6, H, J = 2); 7.5 (m, 5H _{arom}); 7.8 (s, 2H, NH ₂)
6b	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.9 (s, 3H, CH ₃); 3.55 (s, 3H, OCH ₃); 4.9 (s, 2H, CH ₂); 5.5 (d, 1H, H-4, J = 2); 6.15 (m, 1H, H-3 _{Furyl}); 6.35 (d, 1H, H-6, J = 2); 6.4 (m, 1H, H-4 _{Furyl}); 7.6 (m, 1H, H-5 _{Furyl}); 8.3 (br s, 2H, NH ₂)
6c	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.7 (s, 3H, CH ₃); 3.9 (s, 3H, OCH ₃); 5.5 (d, 1H, H-4, J = 2); 6.55 (d, 1H, H-6, J = 2); 7.9 (s, 2H, NH ₂)
6e	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.8 (s, 3H, CH ₃); 3.8 (s, 3H, OCH ₃); 5.52 (d, 1H, H-4, J = 2); 6.57 (d, 1H, H-6, J = 2); 9.3 (s, 2H, NH ₂)
6g	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.55 (s, 3H, CH ₃); 5.4 (d, 1H, H-4, J = 2); 5.9 (Doppel-d, 1H, H-6, J = 10, J = 2); 6.7 (d, 1H, H-7, J = 10); 7.5 (m, 5H _{arom}); 7.9 (s, 2H, NH ₂)
6h	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.5 (s, 3H, CH ₃); 5.2 (d, 1H, H-4, J = 2); 5.8 (Doppel-d, 1H, H-6, J = 10, J = 2); 6.95 (d, 1H, H-7, J = 10); 7.7 (s, 1H, NH); 7.9 (s, 1H, NH ₂)
7d	(DMSO- <i>d</i> ₆) ^c : 1.83 (s, 3H, CH ₃); 3.37 (s, 3H, OCH ₃); 5.67 (s, 3H, OCH ₃); 5.93 (s, 2H, NH ₂); 6.59 (s, 1H, CH); 7.10–7.44 (m, 5H _{arom})

^a Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem Bruker AC-80.

^b In dem angegebenen Lösungsmittel liegt die Z-Form vor.

^c In dem angegebenen Lösungsmittel liegt die E-Form vor.

Tabelle 3. ¹³C-NMR-spektrometrische Daten einiger Verbindungen

Verbindung	¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS) ^a δ, J (Hz)
(Z)-3a	23.8 (q, CH ₃ , J = 140); 50.8 (q, OCH ₃ , J = 140); 52.0 (q, 2OCH ₃ , J = 140); 52.6 (q, OCH ₃ , J = 140); 64.7 (s, C-2); 73.1 (s, C-4); 97.5 (d, C-3', J = 165); 113.9 (d, C-1', J = 165); 118.1 (s, CN); 122.9 (d, C-2'', J = 165); 128.8 (d, C _{arom} , J = 170); 129.5 (d, 4C _{arom} , J = 170); 134.0 (s, C _{arom}); 144.2 (s, C-2'); 146.8 (s, C-1''); 151.7 (s, C-3); 164.2 (s, CO ₂ CH ₃); 164.8 (s, CO ₂ CH ₃); 165.5 (s, CO ₂ CH ₃); 165.8 (s, CO ₂ CH ₃); 167.3 (s, C-5)
(E)-3a	25.5 (q, CH ₃ , J = 140); 50.8 (q, OCH ₃ , J = 140); 52.0 (q, OCH ₃ , J = 140); 52.3 (q, OCH ₃ , J = 140); 52.6 (q, OCH ₃ , J = 140); 64.7 (s, C-2); 72.9 (s, C-4); 96.0 (d, C-3', J = 165); 114.2 (d, C-1', J = 165); 118.5 (s, CN); 128.7 (d, C _{arom} , J = 170); 129.2 (d, C _{arom} , J = 170); 129.5 (d, C _{arom} , J = 170); 131.9 (d, C-2'', J = 165); 134.4 (s, C _{arom}); 136.1 (s, C-1''); 144.3 (s, C-2'); 155.3 (s, C-3); 164.1 (s, CO ₂ CH ₃); 165.6 (s, CO ₂ CH ₃); 165.7 (s, CO ₂ CH ₃); 166.0 (s, CO ₂ CH ₃); 167.3 (s, C-5)
4a	24.5 (q, CH ₃ , J = 140); 52.0 (q, OCH ₃ , J = 140); 52.4 (q, OCH ₃ , J = 140); 52.5 (q, 2OCH ₃ , J = 140); 68.9 (s, C-1); 107.5 (d, C-7, J = 170); 111.0 (s, C-3a oder C-5); 117.5 (s, C-5 oder C-3a); 127.7 (d, C _{arom} , J = 170); 128.3 (d, C _{arom} , J = 170); 129.9 (d, C _{arom} , J = 170); 130.6 (d, C-2', J = 165); 136.1 (s, C _{arom}); 137.1 (s, C-6 oder C-7a); 138.8 (s, C-7a oder C-6); 146.3 (s, C-4); 152.4 (s, C-1'); 162.1 (s, C-3); 166.1 (s, CO ₂ CH ₃); 166.2 (s, CO ₂ CH ₃); 166.8 (s, CO ₂ CH ₃); 168.3 (s, CO ₂ CH ₃)
6b	34.3 (q, CH ₃ , J = 130); 52.4 (q, OCH ₃ , J = 150); 64.8 (s, C-7a); 69.1 (s, C-3); 101.8 (d, C-4, J = 170); 107.1 (d, C-3 _{Furyl} , J = 178); 110.6 (d, C-4 _{Furyl} , J = 178); 115.4 (s, CN); 136.9 (d, C-6, J = 170); 141.8 (s, C-7); 142.8 (d, C-5 _{Furyl} , J = 210); 149.8 (s, C-2 _{Furyl}); 163.6 (s, C-3a); 166.0 (s, CO ₂ CH ₃); 174.0 (s, C-2); 179.0 (s, C-5)
6c	36.5 (q, CH ₃ , J = 130); 52.6 (q, OCH ₃ , J = 150); 64.4 (s, C-7a); 64.5 (s, C-3); 102.2 (d, C-4, J = 170); 115.6 (s, CN); 136.1 (d, C-6, J = 170); 142.1 (s, C-7); 164.7 (s, C-3a); 165.1 (s, CO ₂ CH ₃); 174.0 (s, C-2); 180.3 (s, C-5)
6e	33.52 (q, CH ₃ , J = 130); 52.66 (q, OCH ₃ , J = 150); 63.12 (s, C-3); 87.29 (s, C-7a); 103.73 (d, C-4, J = 165); 113.87 (s, CN); 136.41 (d, C-6, J = 165); 141.21 (s, C-7); 163.43 (s, C-3a); 171.27 (s, CO ₂ CH ₃); 172.16 (s, C-2); 180.92 (s, C-5)
6g	36.3 (q, CH ₃ , J = 130); 63.6 (s, C-7a); 68.9 (s, C-3); 101.6 (d, C-4, J = 170); 116.0 (s, CN); 129.7 (d, C _{arom} , J = 170); 130.2 (d, C _{arom} , J = 170); 133.4 (s, C _{arom}); 136.8 (d, C-6, J = 170); 140.8 (d, C-7, J = 170); 163.3 (s, C-3a); 171.2 (s, C-2); 181.8 (s, C-5)
7d	10.7 (q, CH ₃ , J = 130); 51.9 (q, OCH ₃ , J = 150); 52.3 (q, OCH ₃ , J = 150); 74.2 (s, C-3); 116.8 (s, CN); 117.1 (s, C-4); 121.8 (s, C-5); 127.3–129.4 (d, 5C _{arom} , C-2'); 133.4 (s, C _{arom}); 135.1 (s, C-1'); 147.8 (s, C-2); 165.2 (s, CO ₂ CH ₃); 165.6 (s, CO ₂ CH ₃)

^a Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem Bruker AC-80.

statt. Das isomere 6-Indolon-Derivat kann aufgrund der ¹H-NMR-Spektren weiterer Derivate **6c**, **g**, **h**, die mit Acetylcyclohexan-carbonsäure-ester bzw. mit Propiolsäure-methylester zu erhalten sind, ausgeschlossen werden. Wie sich auf dem Graphikbildschirm^{9,10} zeigen läßt, sind die drei funktionellen Gruppen Phenyl, Methoxycarbonyl und Methyl in **6a** so in ihrer Lage fixiert, daß die Methyl-Gruppe in den Anisotropie-Kegel des Aromaten (negativer Bereich) eintaucht. Dadurch erfährt das CH₃-Signal von **6a** gegenüber dem von **6c** ein Tieffeld-Shift von 0.5 ppm. Den endgültigen Strukturbeweis liefert auch hier die Röntgen-Kristallstrukturanalyse von **6b** (Abb. 3). „Normales“ Reaktionsverhalten zeigt das 5-Demethyl-Derivat **1d**. Hier kommt es lediglich über eine 1:1-Addition des Acetylcyclohexan-carbonsäure-esters zur Bildung von **7d**, entsprechend einer Michae-

säure oder verdünnter Salzsäure durchgeführt, so findet ausschließlich eine 1:1-Cycloaddition zum 5-Indolon-Derivat **6a**

el-Reaktion, wie sie für 2- und/oder 5-unsubstituierte Pyrrole bereits beschrieben wurde^{1-4,11}. Da hier im Gegensatz zu den 5-Methyl-Verbindungen der Wasserstoff an C-5 als Proton abgespalten werden kann, kommt es zur Rearomatisierung des Pyrrols. Offensichtlich ist in diesem Fall die Aktivierung der 4-CH₃-Gruppe unzureichend, so daß der Ringschluß ausbleibt. Versuche, die Cyclisierung im Anschluß durchzuführen, sind bisher erfolglos geblieben.

Essentielle Strukturelemente für die Indolon-Bildung sind die Aminogruppe (ist sie acetyliert, bleibt die Reaktion aus) sowie die beiden Methyl-Gruppen. Die Cyano-Gruppe beeinflusst dagegen den Reaktionsverlauf nicht.

Bisher ist nur im Fall der 1-Phenyl-Substitution in **1a** und in Ethanol als Lösungsmittel die Bildung der 1:2-Additionsprodukte **3a** zu beobachten. In allen anderen Fällen erhält man Derivate des 5-Indolons **6a, b, c, g, h**. Die entstandenen Substanzen sind sämtlich schwerer löslich als die Ausgangskomponenten, sie können daher im Regelfall durch Filtration isoliert werden. Nach unseren bisherigen Beobachtungen ist die Reaktion irreversibel. Die zum Pyrrol **1** isosteren Furan- und Thiophen-Derivate **1e** bzw. **1f** verhalten sich unter denselben Reaktionsbedingungen unterschiedlich. Das Furan **1e** bildet ebenfalls ein Cycloadditionsprodukt **6e**, während das Thiophen **1f** zum Enamin **2f** reagiert.

Versuche, mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen der Elektronendichte-Verteilung im Pyrrol **1c** und im Furan **1e**, den bevorzugten Angriff der Acetylen-Komponente an C-5 statt an der NH₂-Gruppe erklären zu können, blieben bisher ohne Erfolg, da sich in der Ladungsdichte keine signifikanten Unterschiede ergeben^{10,12}. Wie bereits erwähnt, ist ein derartiges Reaktionsverhalten von substituierten Pyrrol- und Furan-Derivaten gegenüber aktivierten Acetylenen bisher nicht beobachtet worden¹⁻⁴. Es weicht auch ab von dem Verhalten der 2,3-Dimethylindole^{7,13}.

Wegen der strukturellen Ähnlichkeit der Indolone **6** zu dem PAF-Ether-Antagonist Kadsurenon versprechen wir uns von dieser neuen Verbindungsklasse interessante biologische Aktivitäten.

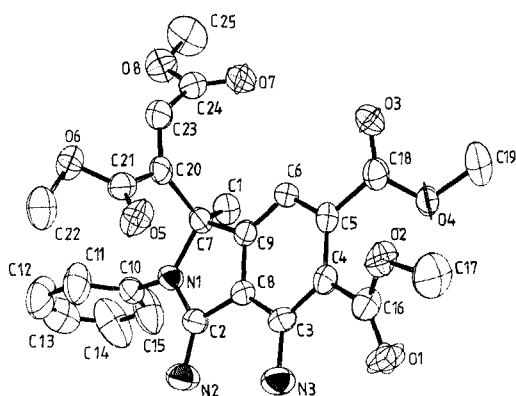


Abb. 1. Röntgen-Kristallstruktur des Isoindol-Derivates **4a**. Aus MeOH/H₂O prismenförmige Kristalle. Struktur: zentrosymmetrisch, triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$, $a = 8.645$ (3), $b = 12.702$ (5), $c = 13.209$ (5) Å, $\alpha = 61.69$ (3), $\beta = 77.78$ (3), $\gamma = 69.98$ (3)°, $V = 1197.6$ (8) Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.37$ g cm⁻³, $\mu = 0.97$ cm⁻¹.

$\lambda = 0.71069$ Å, 2219 symmetrieunabhängige (1686 beobachtete, $I > 2.5$ σ) Reflexe wurden bei Raumtemperatur auf einem SYNTAX P21 Vierkreis-Diffraktometer mittels ω -Scan bis $2\theta_{\max} = 40^\circ$ vermessen. Die Strukturlösung (Direkte Methoden) und die Verfeinerung (Block-Diagonal Least-Squares) erfolgte mit SHELX-76. Die Wasserstoff-Positionen wurden berechnet, H-Atome an N aus Differenz-Fourier-Synthesen ermittelt. Der abschließende R-Wert betrug 0.042⁸.

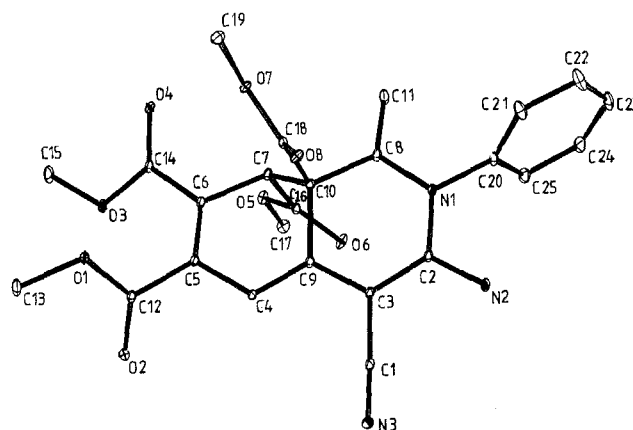


Abb. 2. Röntgen-Kristallstruktur des Isochinolin-Derivates **5a**.

Aus MeOH/CHCl₃ pseudohexagonale Kristalle. Struktur: zentrosymmetrisch, triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$, $a = 8.788$ (8), $b = 10.575$ (7), $c = 14.574$ (11) Å, $\alpha = 90.87$ (6), $\beta = 97.60$ (7), $\gamma = 93.70$ (6)°, $V = 1339.5$ (2) Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.23$ g cm⁻³, $\mu = 0.91$ cm⁻¹.

$\lambda = 0.71069$ Å, 4725 symmetrieunabhängige (3148 beobachtete, $I > 2.5$ σ) Reflexe wurden bei Raumtemperatur auf einem SYNTAX P21 Vierkreis-Diffraktometer mittels ω -Scan bis $2\theta_{\max} = 50^\circ$ vermessen. Die Strukturlösung (Direkte Methoden) und die Verfeinerung (Block-Diagonal Least-Squares) erfolgte mit SHELX-76. Die Wasserstoff-Positionen wurden berechnet, H-Atome an N aus Differenz-Fourier-Synthesen ermittelt. Der abschließende R-Wert betrug 0.068⁸.

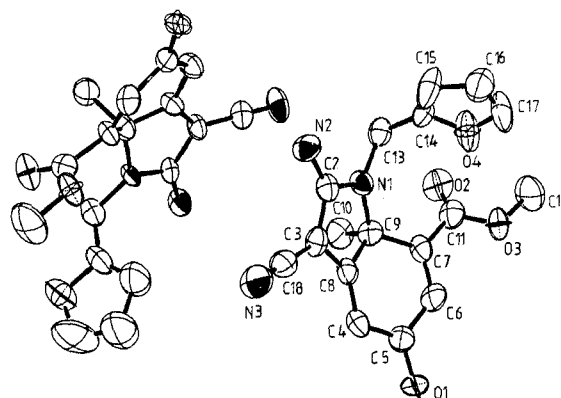


Abb. 3. Röntgenkristallstruktur des Indol-Derivates **6b**.

Aus Aceton/MeOH/H₂O kristallisierte Nadeln, Struktur: zentrosymmetrisch, triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$, $a = 9.864$ (4), $b = 12.047$ (4), $c = 14.793$ (6) Å, $\alpha = 74.87$ (3), $\beta = 81.48$ (3), $\gamma = 76.36$ (3)°, $V = 1641.3$ (7) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.32$ g cm⁻³, $\mu = 0.90$ cm⁻¹.

$\lambda = 0.71069$ Å, 3068 symmetrieunabhängige (1993 beobachtete, $I > 2.5$ σ) Reflexe wurden bei Raumtemperatur auf einem SYNTAX P21 Vierkreis-Diffraktometer mittels ω -Scan bis $2\theta_{\max} = 40^\circ$ vermessen. Die Strukturlösung (Direkte Methoden) und die Verfeinerung (Block-Diagonal Least-Squares) erfolgte mit SHELX-76. Die Wasserstoff-Positionen wurden berechnet, H-Atome an N aus Differenz-Fourier-Synthesen ermittelt. Der abschließende R-Wert betrug 0.052⁸.

Mikroanalysen: Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Tübingen. IR-Spektren: Perkin Elmer FT-IR-Spektrometer 1750, KBr-Preßtechnik.

Die Verbindungen **1a-f** werden nach Literaturvorschrift¹⁴⁻¹⁸ hergestellt.

3-Cyano-2-[1,2-bis(methoxycarbonyl)ethenylamino]-4,5-dimethyl-1-phenylpyrrol (2a) und 5-Amino-4-cyano-2-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)ethenyl]-3-[2,3-bis(ethoxycarbonyl)2-propenyliden]-2-methyl-1-phenyl-2,3-dihydropyrrol (3a):

Zu einer Lösung von 2-Amino-3-cyano-4,5-dimethyl-1-phenylpyrrol (**1a**; 2.113 g, 10 mmol) in EtOH (10 mL) gibt man Dimethyl-acetylen-

dicarboxylat (2.843 g, 20 mmol) und rührt das Gemisch bei Raumtemperatur bis zur Abscheidung einer roten Substanz. Der Niederschlag enthält die Isomeren (*Z*)-**3a** und (*E*)-**3a**, die durch kurzes Aufkochen in EtOH getrennt werden können; (*E*)-**3a** geht in Lösung und kristallisiert aus dem Filtrat aus, während (*Z*)-**3a** im Rückstand verbleibt. Aus dem Filtrat des Reaktionsansatzes erhält man nach Einengen der Lösung das Produkt **2a** (Daten siehe Tabellen 1–3).

3-Cyano-2-[1,2-bis(methoxycarbonyl)ethenylamino]-4,5-dimethyl-1-phenylthiophen (2f):

Zu einer Lösung von 2-Amino-3-cyano-4,5-dimethylthiophen (**1f**; 1.522 g, 10 mmol) in EtOH (10 mL) gibt man Dimethyl-acetylendicarboxylat (1.421 g, 10 mmol) und rührt das Gemisch bei Raumtemperatur. Das sich nach einigen Stunden abscheidende beige-gelbe Produkt **2f** wird isoliert und aus MeOH umkristallisiert; Ausbeute: 1.21 g (41 %); mp 134–135 °C.

4-Amino-3-imino-5,6-bis(methoxycarbonyl)-1-[1,2-bis(methoxycarbonyl)ethenyl]-1-methyl-2-phenyl-1,3-dihydroisoindol (4a):

Das Isomerengemisch (*Z*)-**3a** + (*E*)-**3a** (2.478 g, 5 mmol) wird in EtOH (20 mL) so lange unter Rückfluß erhitzt, bis es vollständig gelöst ist. Nach dem Abkühlen kristallisiert das Produkt **4a** als gelbe Nadeln aus; Ausbeute: 1.98 g (80 %); mp 143–145 °C.

2-Amino-3-cyano-7a-methyl-5-oxo-5,7a-dihydroindole 6a, b, c, g, h und 2-Amino-3-cyano-7-methoxycarbonyl-7a-methyl-5-oxo-5,7a-dihydro-1-benzofuran (6e); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung der Verbindung **1a, b, c, e** (10 mmol) in AcOH (5 mL) gibt man Dimethyl-acetylendicarboxylat (1.421 g, 10 mmol) bzw. Methylpropiolat (1.161 g, 10 mmol). Das Gemisch wird bis zur Abscheidung einer gelben bis roten Substanz bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt **6** wird isoliert und aus EtOH umkristallisiert. (Daten siehe Tabellen 1–3).

3-Amino-4-cyano-6,7,8,8a-tetrakis(methoxycarbonyl)-1-methyl-2-phenyl-1,2,8,8a-tetrahydroisochinolin (7d):

Zu einer Lösung von 2-Amino-3-cyano-4-methyl-1-phenylpyrrol (**1d**; 1.973 g, 10 mmol) in EtOH (10 mL) gibt man Dimethyl-acetylendicarboxylat (1.421 g, 10 mmol). Es bildet sich sofort ein roter Niederschlag. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 20 min bei Raumtemperatur gerührt, das Produkt **7d** dann abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert; Ausbeute: 3.33 g (98 %); mp 161 °C.

Received: 17 February 1988

- (1) Gossauer, A. *Die Chemie der Pyrrole*, Springer Verlag Berlin, 1974.
- (2) Jones, R.A., Bean, G.P. *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, London, 1977.
- (3) Jackson, A.H., in: Barton and Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, P.G. (ed.), Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 275.
- (4) Lipshutz, B.H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795.
- (5) Wamhoff, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 299.
- (6) Eger, K., Jacobi, H., Roth, H.J., Zimmermann, W. *German Patent (DOS)* 3 111 155 (1982), Troponwerke; *C.A.* **1983**, 98, 72077.
- (7) Letcher, R.M., Choi, M., Acheson, R.M., Prince, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 501.
- (8) Weitere Einzelheiten zur Kristalluntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer (CSD-53 108 für **4a**, **5a**, **6b**), der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- (9) Die Darstellung erfolgt auf einem Evans & Sutherland PS 350 Vektorgraphischschirm mit dem Molecular Modelling System SYBYL (Tripos). Die Geometrie wurde mit AMPAC optimiert.
- (10) Programm: AMPAC (QCPE-Nr. 502), AM1-Parameterisierung.
- (11) Noland, W.E., Lee, C.K. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4573.
- (12) Dewar, M.J.S., Storch, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3898.
- (13) Fried, F., Taylor, J.B., Westwood, R. *Chem. Commun.* **1971**, 1226.
- (14) Roth, H.J., Eger, K. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1975**, 308, 179.
- (15) Gewald, K. *Z. Chem.* **1961**, 1, 349.
- (16) Gewald, K. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1002.
- (17) Gewald, K., Schinke, E., Böttcher, H. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94.
- (18) Gewald, K., Schäfer, M., Sattler, K. *Monatsh. Chem.* **1979**, 110, 1189.