

- 4 M. Hesse, H. Meier und B. Zech, *Spektroskopische Methoden in der Org. Chemie*, S. 261, Thieme Verlag, Stuttgart 1979.
- 5 Bruker, <sup>13</sup>C-Data-Bank, Vol. 1, S. 598 (1976).
- 6 R. E. Lutz und D. W. Boykin, *J. Org. Chem.* 32, 1179 (1967) und dort zit. Lit.
- 7 P. Gruenanger und P. V. Fiuzi, *Atti Acad. Naz. Lincei Cl. Sci. Fis. Mat. Nat. Rend.* 31, 128 (1961).

[Ph 41]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 234-237 (1986)

### Antiphlogistische 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizine, 5. Mitt.<sup>1)</sup>

## Synthese von 3-(6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)-propionsäure

Gerd Dannhardt\* und Ludwig Steindl

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie – der Universität Regensburg,  
Postfach 397, D-8400 Regensburg 1  
Eingegangen am 31. Januar 1985

---

Durch Umsetzung von DADHP **1** mit Methoxymethylenmalonsäure-dimethylester entsteht das vinyl-substituierte Pyrrolizin **2**, aus dem nach Hydrierung, Verseifung und Decarboxylierung die Pyrrolizin-5-yl-propionsäure **5** erhalten wird.

### Antiinflammatory 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizines, V: Syntheses of 3-(2,3-Dihydro-6,7-diphenyl-1*H*-pyrrolizin-5-yl)propionic Acid

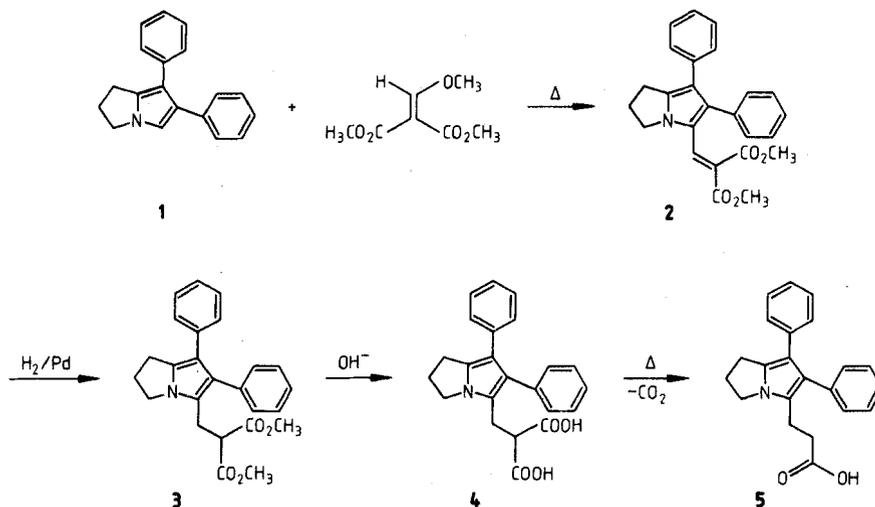
Vinylation of DADHP **1** to yield **2** was achieved with dimethyl(methoxymethylene)malonate. The title compound **5** was prepared by hydrogenation of **2** followed by hydrolysis and decarboxylation.

---

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur antiinflammatorischen Aktivität funktionalisierter Diaryldihydro-1*H*-pyrrolizine (DADHP)<sup>1)</sup> ist die Darstellung der Titelverbindung von Interesse; daneben sollte ihre Stabilität im Vergleich zum entspr. Essigsäurederivat untersucht werden.

Elektronenarme Vinylether-Systeme, wie z.B. Ethoxymethylenmalonitril, ermöglichen den Zugang zu vinyl-substituierten Indolizinen<sup>2)</sup>. Erhitzt man DADHP mit der äquimol. Menge Methoxymethylenmalonsäuredimethylester in Xylol/DME, so resultiert eine intensiv gefärbte Lösung, aus der nach Aufarbeitung und LPLC-Reinigung **2** erhalten wird. Im Vergleich mit Pyrrolen gelingt die Umsetzung nur mit unbefriedigenden

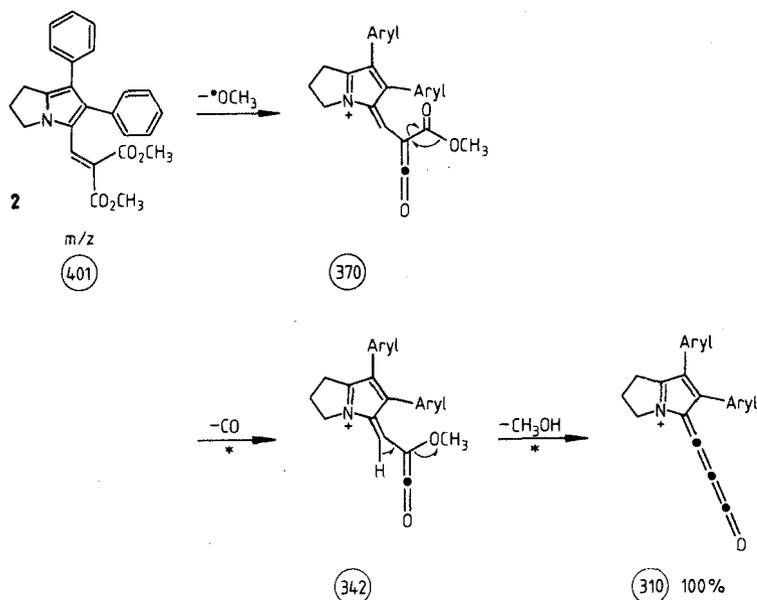
Ausbeuten, die vergleichsweise größere Reaktivität von Indolizinen gegenüber Elektrophilen<sup>3)</sup> erklärt die erheblichen Ausbeutenunterschiede. **2** entsteht durch nucleophilen Angriff des Pyrrolizins am Michaelssystem des Vinylethers mit nachfolgender MeOH-Eliminierung.



Der UV-Chromophor von **2** ( $\lambda_{\max} = 375 \text{ nm}$ ) charakterisiert das vorliegende  $\pi$ -Donator-Akzeptor-System. Die beiden Estermethylgruppen in **2** sind nicht äquivalent (Shiftdifferenz 0.1 ppm), dementsprechend finden sich 2 CO-Valenzschwingungsbanden bei  $1750$  und  $1720 \text{ cm}^{-1}$ . Der stufenweise Zerfall des Methylidenmalonomethylester-Substituenten im EI-MS (70 eV) führt zum Heterocumulensystem bei  $m/z$  310 (100 %, (Abb. 2)). Die CO-Eliminierung aus  $m/z$  370 ( $\rightarrow m/z$  342) bzw. der einstufige MeOH-Ausstoß aus  $m/z$  342 ( $\rightarrow m/z$  310) ist jeweils durch das zugehörige Metastabilensignal gesichert.

Nach katalytischer Hydrierung von **2** mit Pd/C erhält man in guten Ausbeuten **3**, eine Reduktion des Pyrroliteils wird nicht beobachtet. Der Übergang **2**  $\rightarrow$  **3** bedingt eine Blauverschiebung des UV-Maximums von 375 nach 360 nm; durch die Bildung der neuen  $sp^3$ -Zentren werden die Estermethylgruppen magnetisch äquivalent und treten als Singulett bei  $\delta = 3.52 \text{ ppm}$  in Resonanz. Im EI-MS von **3** dominiert die einstufige Eliminierung eines Malonesterfragments zum resonanzstabilisierten Carbenium-Iminium-Ion bei  $m/z$  272 (100 %). Alkalische Verseifung von **3** ergibt **4**, das durch Säurespaltung bei  $70^\circ$  in die Pyrrolizinypropionsäure **5** überführt werden kann. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5** weist neben dem DADHP-Skelett die Propionsäureseitenkette aus, deren  $\text{CH}_2$ -Gruppen zusammen mit den Pyrrolidinprotonen an C-2 und C-1 je ein Multiplett bei  $\delta = 2.32\text{--}2.69$  bzw.  $2.83\text{--}3.19 \text{ ppm}$  bilden. Die EI-MS-Fragmentierung (70 eV) ähnelt der von **3**: Es erfolgt einstufiger Verlust einer  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ -Einheit zum Ion bei  $m/z$  272.

Lösungen von **4** und **5** verfärben sich beim Stehen an der Luft, in Substanz sind beide Verbindungen jedoch stabil. Eine spontane Decarboxylierung, wie sie für das entspr. Essigsäurederivat von uns beobachtet wird, erfolgt bei **5** nicht.



## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>4)</sup>

### (6.7-Diphenyl-2.3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-methylidenmalonsäuredimethylester (**2**)

7.77 g (30 mmol) DADHP **1** in 200 ml absol. Xylol/DME (1/1) werden mit 5.22 g (30 mmol) Methoxymethylenmalondimethylester 72 h unter Rückfluß gekocht. Aus dem orange gefärbten Reaktionsgemisch wird **2** nach Abdestillieren des Lösungsmittels und LPLC (Li Chroprep® Si 60, Diisopropylether (DIPE)/Et<sub>2</sub>O (1 : 1), Säulendruck 10 bar, Elutionsdruck 1,8 bar) isoliert. **2** fällt als gelbes Öl an, das auf Zusatz von Et<sub>2</sub>O kristallisiert, hellgelbe, glitzernde Plättchen, Schmp. 146° (Et<sub>2</sub>O); 1.35 g (11 %); C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (401.2) Ber.: C 74.8 H 5.77 N 3.5 Gef.: C 74.8 H 5.91 N 3.4. IR: 1750, 1720 (CO), 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (log ε) = 375 (4.39), 3.11 (sh), 243 nm (4.36). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2.30–2.62 (m, 2H, C-2), 2.97 (t, 2H, J = 7.0 Hz, C-1), 3.59, 3.69 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.91 (t, 2H, J = 7.0 Hz, C-3), 6.85–7.35 (m, 10H arom.), 7.58 (s, 1H, Vinyl-H). MS: m/z 401 (65 % M<sup>+</sup>), 370 (10 %, M–OCH<sub>3</sub>, \*341.39), 342 (65 %, 370–CO, \*291.68), 341 (55 %), 310 (100 %, 342–CH<sub>3</sub>OH, \*280.99), 283 (38 %, 342–CO<sub>2</sub>H), 282 (28 %, 310–CO).

### 3-(6.7-Diphenyl-2.3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-2-carbomethoxypropionsäuremethylester (**3**)

0.40 g (1 mmol) **2** in 30 ml absol. EE werden an Pd/C (5 %) bei Raumtemp. hydriert. Nach Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach und engt ein. **3** wird sc (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Toluol = 3 : 1, R<sub>f</sub> = 0.5) von unumgesetzten **2** (R<sub>f</sub> = 0.3) abgetrennt und aus absol. EtOH umkristallisiert, blaßgelbe Prismen; für analytische Zwecke weitere Reinigung durch PSC (SiO<sub>2</sub>, DIPE, R<sub>f</sub> = 0.6). Ausb. 0.32 g (80 %), Schmp. 140–142°. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (403.1) Ber.: C 74.4 H 6.25 N 3.4 gef.: C 74.6 H 6.21 N 3.4. IR: 1755, 1735 (CO), 1610 cm<sup>-1</sup> (C=C); UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (log ε) = 360 (2.79), 350 (sh), 243 nm (4.43). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 2.30–2.63 (m, 2H, C-2), 3.00

(t, 2H,  $J = 7.0$  Hz, C-1) 3.20–3.80 (m, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ), 3.52 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.98 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz, C-3), 6.98–7.39 (m, 10H arom.). MS  $m/z = 403$  (25 %  $\text{M}^+$ ), 301 (20 %), 286 (20 %), 272 (100 %,  $\text{M}^- \cdot \text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ ).

### 3-(6.7-Diphenyl-2.3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-2-carboxypropionsäure (4)

0.20 g (0.5 mmol) **3** werden unter gelindem Erwärmen in 10 ml EtOH gelöst; nach Zugabe von 0.10 (1.75 mmol) KOH in 15 ml EtOH/H<sub>2</sub>O (2 : 1) erhitzt man 4 h unter Rückfluß und dampft anschließend die Hauptmenge EtOH i. Vak. ab. Der Rückstand wird in H<sub>2</sub>O gelöst, die Lösung unter Eiskühlung mit conc. HCl auf pH 1 gebracht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erschöpfend extrahiert. Die Phasen werden mit 10proz. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. **4** verbleibt als hellgrauer, amorpher Schaum, der dc-einheitlich ist und ohne weitere Reinigung zur nachfolgenden Decarboxylierung eingesetzt wird. Die Substanz ist in Lösung licht- und sauerstoffempfindlich. Ausb.: 0.17 g (91 %). C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (375.4). IR: 3000 (OH, breit), 1715 (CO), 1610 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 354 (sh), 243 nm (4.43).

### 3-(6.7-Diphenyl-2.3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-propionsäure (5)

0.13 g (0.35 mmol) **4** werden in einer Kugelrohrdestillationsapparatur langsam auf 160–170° erwärmt; ab 170° schmilzt die Substanz unter lebhafter CO<sub>2</sub>-Entwicklung. Man beendet die Reaktion, indem zunächst mäßiges (30–50 Torr), schließlich Ölpumpen-Vak. (0.01 Torr) angelegt wird. Der bräunliche, zähflüssige Rückstand erstarrt beim Erkalten. **5** wird unter Inertgasatmosphäre durch PSC (SiO<sub>2</sub>/DIPE, Rf = 0.26) gereinigt und fällt als helles, amorphes Material an, das wegen seiner Licht- und O<sub>2</sub>-Empfindlichkeit in Lösung nicht umkristallisiert werden kann; Ausb.: 0.090 g (70 %). C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (331.15) Ber.: C 79.7 H 6.39 N 4.2 Gef.: C 80.0 H 6.41 N 4.2. IR: 3050 (OH), 1720 (CO), 1610 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 355 (3.49), 329 (3.38), 245 nm (4.07). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 2.32–2.69 (m, 4H, C-2,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.83–3.19 (m, 4H, C-1,  $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ ), 4.00 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz, C-3), 6.95–7.49 (m, 10 H arom. und  $-\text{COOH}$ ). MS:  $m/z = 331$  (40 %,  $\text{M}^+$ ), 272 (100 %,  $\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , \*223.52).

## Literatur

- 1 4. Mitt. G. Dannhardt und L. Steindl, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 231 (1986).
- 2 Y. Yamashita, D. Suzuka und M. Masumura, Heterocycles 16, 1499 (1981).
- 3 F. J. Swinebourne, J. H. Hunt und G. Klinkert, Adv. Heterocycl. Chem. 23, 103 (1978).
- 4 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 896 (1979).