

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 896–907 (1979)

## Synthese und Eigenschaften von 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen

Gerd Dannhardt\* und Richard Obergrusberger

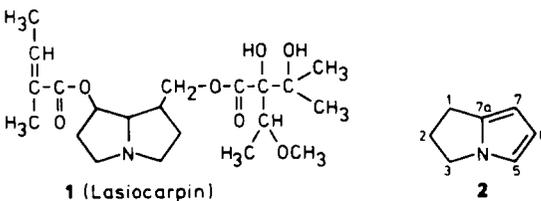
Fachbereich Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie I, Postfach 397, 8400 Regensburg 2  
Eingegangen am 22. Januar 1979

Die Darstellung von 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen aus 2-Alkyl- $\Delta^1$ -pyrrolinen in einer „Eintopfreaktion“ wird beschrieben. Spektroskopische Daten und chemisches Verhalten dieser Verbindungen zeigen ihre Verwandtschaft zum Pyrrol-Grundkörper.

### Synthesis and Properties of 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizines

The synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines from 2-alkyl- $\Delta^1$ -pyrrolines as one-step-preparation is described. The spectroscopic and chemical behaviour of these compounds shows that they are related to the pyrroles.

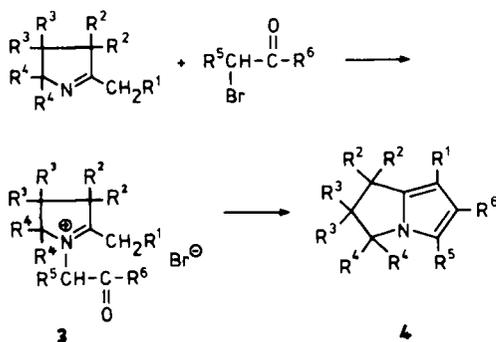
Pyrrolizidin-Alkaloide, Verbindungen mit dem 4-Aza-bicyclo-[3.3.0]-octangerüst **1**, sind ausführlich untersucht. Die Ergebnisse betreffen u.a. die Synthese<sup>1)</sup>, stereochemische Fragen<sup>2)</sup> und ihre Bedeutung als potentiell carcinogene Inhaltsstoffe höherer Pflanzen<sup>3)</sup>. Vergleichsweise wenig Information ist dagegen über 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizine **2** verfügbar, die nach Schweizer<sup>4)</sup> aus 2-Acyl-pyrrolen und Phosphoryliden bzw. nach Andersen<sup>5)</sup> aus *N*-Acyl-prolinderivaten dargestellt werden können. Einige 2,3-Dihydro-6,7-bis-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrolizindiester zeigen signifikante antileukämische Aktivität<sup>6)</sup>.



Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Reaktivität von  $\Delta^1$ -Pyrrolinen und deren Bedeutung für die Synthese bicyclischer *N*-Heterocyclen<sup>6,7)</sup> haben wir gefunden, daß sich 2-Alkyl- $\Delta^1$ -pyrroline mit  $\alpha$ -Halogenketonen in exothermer Reaktion über die Pyrrolinumsalze **3** zu den 2,3-Dihydropyrrolizinen **4** umsetzen.

0365-6233/79/1111-0896 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979



**Tab.1:** 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine 4

4	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
a	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
b	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
c	H	= C $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
f	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
h	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Die in Ether kristallin bzw. als Öl anfallenden Salze **3** können isoliert und durch ihre spektroskopischen Daten charakterisiert werden; bemerkenswert sind die ausgeprägten paramagnetischen Verschiebungen der Methylenprotonen um bis zu 0,7 ppm und des 2-Alkylsignals um bis zu 1 ppm bei **3** gegenüber den eingesetzten  $\Delta$ 1-Pyrrolinen. Voraussetzung für den Ringschluß **3**  $\rightarrow$  **4** ist der Alkylsubstituent an C-2 im Pyrrolin, dessen CH-Acidität<sup>8)</sup> durch die Salzbildung noch verstärkt wird. Der Zusatz von NaHCO<sub>3</sub> zur dehydratisierenden Cyclisierung von **3** ist nicht unbedingt erforderlich, da **4** im Überstand des Salzes nachgewiesen und daraus isoliert werden kann; NaHCO<sub>3</sub> verbessert jedoch die Ausbeuten an **4** und ermöglicht die Durchführung als „Eintopf-Reaktion“. Das Substituentenmuster in **4** läßt sich durch entsprechende Ausgangsmaterialien variieren. N-substituierte 2-Alkylidenpyrrolidine – diese Enamine mit semicyclischer C=C-Bindung sind durch HBr-Verlust aus **3** denkbar – konnten nicht isoliert werden.

In den IR-Spektren von **4** fehlen C=O-Banden, sie sind im übrigen wenig aussagekräftig. Der UV-Chromophor verdeutlicht die Abhängigkeit von den Substituen-

ten an C-6 bzw. C-7 und die Möglichkeit der Konjugation mit dem Enamin-System des Pyrrol-Ringes: Bei C-6 phenylsubstituierten Derivaten liegt das Maximum bei ca. 280 nm, C-7-Substitution verschiebt es schwach hypsochrom. Ausgeprägte Blauverschiebung beobachten wir für alkylsubstituierte Verbindungen wie **4d** entsprechend den Befunden an Pyrrolen<sup>9)</sup>. – Die Massenspektren von **4** sind geprägt durch Molekülionen hoher rel. Intensität – mit Ausnahme von **4a** immer 100 % – die ggf. Alkylradikale abspalten und unter Bildung von Olefinen den hydrierten Fünfring öffnen. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum basiert die Zuordnung der Methylenprotonen (s. exp. Teil) an C-1 bis C-3 auf ihrer Lage zum Heteroatom und dem Aufspaltungsmuster; gegenüber den CH<sub>2</sub>-Signalen in den Δ<sup>1</sup>-Pyrrolinen zeigen sie keine signifikante Verschiebung, jedoch vereinfachen sich die Aufspaltungsmuster durch die Fixierung im bicyclischen System. Die Shiftdifferenz zwischen den Vinyl-Protonen an C-7 und C-5 beträgt 0,6 bis 0,8 ppm, wobei das Signal für H-7 stets bei höherem Feld erscheint als das für H-5; durch Vergleich 5,6-substituierter 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine, z.B. **4h**, mit 6,7-substituierten Derivaten, z.B. **4e**, **4f**, **4g** und 6-substituierten, z.B. **4a**, **4b**, **4c**, **4d** läßt sich diese Zuordnung beweisen. Zusätzlich können die Spektren der durch Formylierung aus **4** erhaltenen Aldehyde **9** herangezogen werden. Die allylische Kopplungskonstante beträgt für H<sub>5</sub>/H<sub>7</sub> 1,5 Hz, für H<sub>5</sub>/CH<sub>3</sub> an C-6 1 Hz.

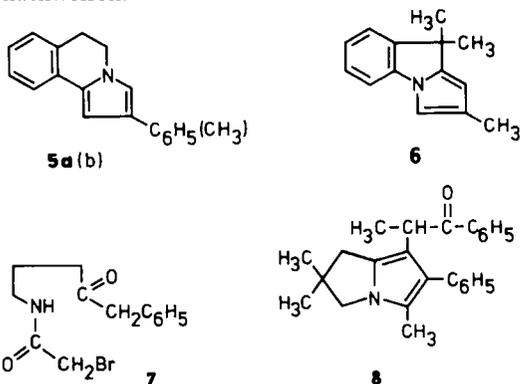
Tab. 2: <sup>13</sup>C-NMR-Signale der 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine **4** [δ = ppm, TMS int. Standard]

	<b>4g</b>	<b>4d</b>	<b>4a</b>	<b>4h</b>	<b>4e</b>	2,4,4-Trimethyl- Δ <sup>1</sup> -pyrrolin
C-1	27,42 (t)	40,06 (t)	39,93 (t)	40,14 (t)	27,34 (t)	174,30 (s) C-2
C-2	24,81 (t)	43,34 (s)	43,51 (s)	43,18 (s)	24,51 (t)	74,60 (t) C-5
C-3	46,17 (t)	59,56 (t)	59,60 (t)	57,79 (t)	46,42 (t)	53,81 (t) C-3
C-5	112,76 (d)	111,58 (d)	110,70 (d)	119,38 (s)	113,06 (d)	38,78 (s) C-4
C-6	120,81 (s)	122,58 (s)	124,85 (s)	124,13 (s)	127,42 (s)	28,09 (q) CH <sub>3</sub> (C <sub>4</sub> )
C-7	115,04 (s)	100,93 (d)	97,94 (d)	99,12 (d)	113,82 (s)	20,22 (q) CH <sub>3</sub> (C-2)
C-7a	134,92 (s)	136,27 (s)	136,28 (s)	133,87 (s)	136,40 (s)	
	12,34 (q)	27,97 (q) CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> )	27,27 (q) CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> )	28,09 (q) CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> )		
	CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> )	12,51 (q) CH <sub>3</sub> (C <sub>6</sub> )		11,37 (q) CH <sub>3</sub> (C <sub>5</sub> )		

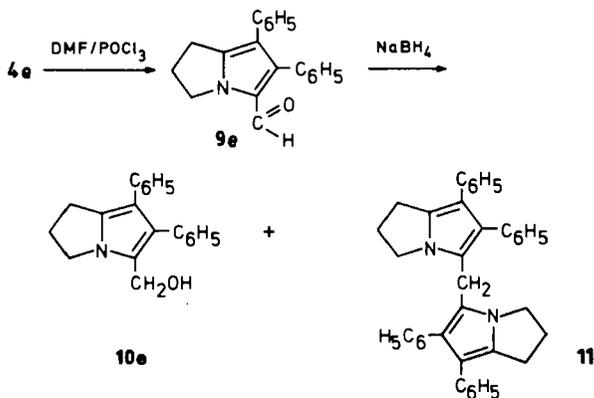
Durch breitbandentkoppelte und off-resonance-<sup>13</sup>C-Untersuchungen wird die Zuordnung der C-Atome im Bicyclus **4** möglich. Die Signale für C-1 in den Derivaten **4a**, **4d** und **4h** werden gegenüber C-3 im Pyrrolin um etwa 13 ppm nach höherem, die von C-2 im Vergleich zu C-4 des Pyrrolins um 4 ppm nach tieferem Feld verschoben, C-3 wird vergleichsweise zu C-5 im Pyrrolin diamagnetisch verschoben. Diese Werte harmonisieren gut mit Daten für Indolizine<sup>10)</sup>. Alkylsubstituenten in **4a**, **4d**, **4h** verursachen an C-2 eine Tieffeldverschiebung im Vergleich zu den unsubstituierten Derivaten **4e** und **4g**. Für die C-Atome 5 bis 7 im ungesättigten Teil des Moleküls tritt Resonanz in Analogie zu Pyrrolen<sup>11)</sup> zwischen 100 und 130 ppm ein. Die Lage des Brückenkopfatoms C-7a in den 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizinen **4** ist vergleichbar der für C-9 im 4-Azainden<sup>12)</sup> entsprechend der gefundenen Übereinstimmung mit einer Abweichung kleiner 4 ppm.

Diese Methode zur Synthese von 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizinen **4** ist auch auf andere cyclische Imine anwendbar. Aus den Reaktionen von 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin

mit  $\alpha$ -Bromacetophenon und Bromaceton bzw. 2,3,3-Trimethylindolenin mit Bromaceton lassen sich die benzannellierte Indolizine **5**<sup>13)</sup> bzw. das Pyrrolizin **6** isolieren; beide Strukturen sind durch spektroskopische Daten gesichert. Setzt man 2-Benzyl- $\Delta$ 1-pyrrolin mit  $\alpha$ -Bromacetyl bromid anstelle eines Halogenketons um, so wird der Ring des  $\Delta$ 1-Pyrrolins zum 1-Phenyl-5-(N- $\alpha$ -bromacetyl)-amino-pentan-2-on **7** geöffnet, entsprechend den Ergebnissen von *Kloetze*<sup>14)</sup> bei der Acetylierung bzw. Benzoylierung von  $\Delta$ 1-Pyrrolinen; bicyclische Folgeprodukte lassen sich hier erwartungsgemäß nicht nachweisen.

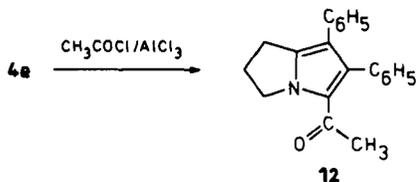


Aus den spektroskopischen Untersuchungen läßt sich die enge Beziehung der 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine **4** zu den Pyrrolen ableiten, die durch das chemische Verhalten dieser Verbindungen bestätigt wird. Aus 2,4,4-Trimethyl- $\Delta$ 1-pyrrolin und  $\alpha$ -Brompropiofenon entsteht neben **4h** eine Verbindung der Summenformel  $C_{25}H_{27}NO$ , der wir die Struktur **8** zuschreiben; sie ist durch die im exp. Teil angegebenen Daten gesichert. Damit eröffnet sich die Möglichkeit zur Funktionalisierung der Dihydropyrrolizine **4** über elektrophile Substitutionsreaktionen am Pyrrol-Ring des Moleküls. Entsprechend dieser Vorstellung lassen sich **4**-Derivate nach *Vilsmeier* in guten Ausbeuten zu den Aldehyden **9** umsetzen.

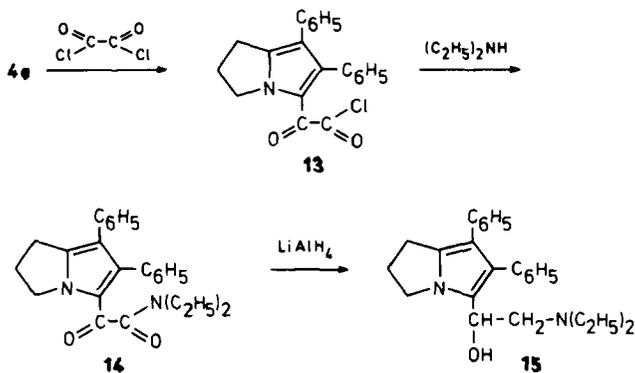


Dihydro-Pyrrolizine mit  $R^1=R^5=H$ , z.B. **4a**, könnten an C-5 und C-7 formyliert werden. Die Signalflächenintegration der Vinylprotonen zeigt, daß die Substitution quantitativ an C-5 erfolgt und nur **9a** (Substituenten s. Tab. 1) gebildet wird. Ist die Position 5 nicht verfügbar wie bei **4h**, so reagiert C-7 zu **9h**. Die Reduktion des Aldehyds **9e** mit  $\text{NaBH}_4$  führt zum Alkohol **10e** und dem Di-(2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-methan-Derivat **11**, das auch bei der *sc* Reinigung von rohem **10e** an  $\text{SiO}_2$  entsteht.

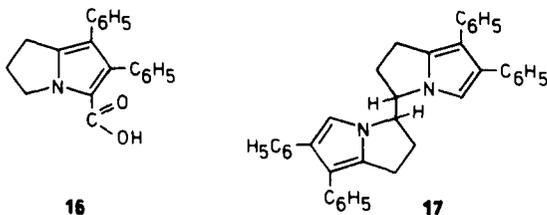
**4e** läßt sich, wengleich mit schlechten Ausbeuten, mit  $\text{AlCl}_3/\text{CH}_3\text{COCl}$  oder Dimethylacetamid/ $\text{POCl}_3$  zu **12** acylieren.



Eine weitere Möglichkeit zur Einführung funktioneller Gruppen bei Dihydropyrrolizinen bietet die Reaktion mit Oxalylchlorid. **4e** setzt sich exotherm zu einer gelbgrünen Verbindung  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$  **13** um. In nahezu quantitativer Ausbeute läßt sich aus **13** über das Glyoxylamid **14** das  $\beta$ -Aminoethanol-Derivat **15** darstellen.



Die Carbonsäure **16** kann nach Metallierung von **4e** mit Butyllithium und anschließender Umsetzung mit  $\text{CO}_2$  gewonnen werden.



Intensiv gefärbte Reaktionslösungen resultieren bei der Oxidation von **4e** mit Tetrachlor- bzw. Dichlordicyan-p-benzochinon; als einziges Produkt konnten wir das dimere 1H-Pyrrolizin **17** isolieren und es identifizieren. Die Bildung von **17** kann als Ein-Elektronen-Oxidation mit anschließender Dimerisierung der Radikale erklärt werden.

2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine **4** lassen sich aufgrund der spektroskopischen Aussagen und ihres chemischen Verhaltens als 1,2-dialkylierte Pyrrol-Derivate auffassen.  $\Delta 1$ -Pyrroline haben sich hier, wie auch bei der Darstellung anderer N-überbrückter Heterocyclen, z.B. von Phenanthroindolizinen<sup>6)</sup> oder Indolizinen<sup>7)</sup>, als wertvolle Synthesebausteine erwiesen. Weiterführende Untersuchungen sollen zeigen, inwieweit die von Mann<sup>15)</sup> bzw. Beckett<sup>16)</sup> postulierte Beteiligung von  $\Delta 1$ -Pyrrolinen bei der Synthese von Indolizinen oder Pyrrolizinen in biologischen Systemen relevant ist.

Herrn Prof. Dr. W. Wiegrebe danken wir herzlich für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und seine Unterstützung bei der Durchführung. Herrn B. Geß danken wir für seine sorgfältige präp. Mitarbeit.

## Experimenteller Teil

Die Ausgangsmaterialien wurden durch Umkrist., Dest. oder GC gereinigt. Alle Umsetzungen wurden im Schlenkkolben unter N<sub>2</sub> durchgeführt. Schmp.: Apparatur nach Tottoli, uncorr.; IR: Beckman Acculab III; UV: Shimadzu 210, Beckman DB-GT; NMR: Varian EM 360 A (60 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz); MS: Varian MAT CH 5 und 311 A; Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg.

Die UV- bzw. IR-Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, in MeOH bzw. mit der KBr-Preßtechnik durchgeführt. Bei den <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen handelt es sich, wenn nicht gesondert angeführt, um 60 MHz-Spektren, die in CDCl<sub>3</sub> mit TMS als int. Standard aufgenommen wurden. Entsprechend gelten für die Massenspektren 70 eV als Anregungsenergie.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine **4**

Zur Lösung von 10 mmol  $\Delta 1$ -Pyrrolin in 10 ml absol. Ether werden 9,8 mmol des  $\alpha$ -Halogenketons, gelöst in 10 ml absol. Ether, unter Eiskühlung zugetropft. Der Ansatz wird auf RT gebracht und über Nacht gerührt. Den Ether destilliert man ab, nimmt den Rückstand mit einem Überschuß an 10proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf und rührt 12 h bei RT. Die Wasserphase wird mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert; aus den org. Phasen werden die 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizine **4** isoliert und wie angegeben gereinigt.

### 2,2-Dimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin **4a**

Nach SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutr. Akt. II, Toluol) und Sublimation bei 60°, 10<sup>-2</sup> Torr 0,45 g (22 %) **4a**, Schmp. 85°.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N (211,3) Ber.: C 85,3 H 8,11 N 6,6 Gef.: C 85,0 H 8,17 N 6,5. IR: 1595 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 278 (4,12), 234 (4,08), 210 nm (4,21). MS: m/e (rel. Int.) = 211 (84 % M<sup>+</sup>), 196 (19 % M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 155 (100 % M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128 (38 % 155-HCN). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,24 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,65 (d, 2H, J = 1,0 Hz, C-1), 3,67 (s, 2H, C-3), 6,04–6,17 (t vom d, 1H, <sup>2</sup>J = 1,5 Hz, <sup>3</sup>J = 1,0 Hz, C-7) 6,84 (d, 1H, J = 1,5 Hz, C-5), 7,04–7,63 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**6-Phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4b)**

0,36 g (20 %) **4b** nach SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. II,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Kugelrohrdest. und Sublimation bei  $50^\circ$  ( $10^{-2}$  Torr); die Substanz ist stark hygroskopisch und zersetzt sich beim Stehen an der Luft.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$  (183,2) Ber.: C 85,2 H 7,15 N 7,6 Gef.: C 85,1 H 7,12 N 7,4. IR:  $1595\text{ cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 (4,03), 234 (4,01), 210 nm (4,16). MS: m/e (rel. Int.) = 183 (100 %  $\text{M}^+$ ), 182 (57 %  $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 155 (23 %  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ ), 128 (19 %  $155 - \text{HCN}$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,05–3,00 (m, 4H, C-1, C-2), 3,86 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 5,94–6,10 (m, 1H, C-7), 6,80 (d, 1H, J = 1,5 Hz, C-5).

**1-Isopropyliden-3,3-dimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4c)**

Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. II, Toluol) und Kugelrohrdest. ( $10^{-2}$  Torr,  $180^\circ$ ), 0,5 g (20 %).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$  (251,4) MS (hochauflösend): Ber.: 251, 1674, Gef.: 251, 1675 IR (Film):  $1595\text{ cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 290 (4,09), 275 (4,18), 252 (4,22), 210 nm (4,12). MS m/e (rel. Int.) = 251 (100 %  $\text{M}^+$ ), 236 (49 %  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 209 (26 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$ ), 194 (20 %  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,40 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,79–2,99 (m, 2H, C-2), 6,23 (d, 1H, J = 1,5 Hz, C-7), 6,87 (d, 1H, J = 1,5 Hz, C-5), 7,05–7,63 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**2,2-Dimethyl-6-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4d)**

0,25 g (17 %) **4d** nach SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. II,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und Kugelrohrdest. ( $90^\circ$ ,  $10^{-3}$  Torr).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$  (149,2) MS (hochauflösend): Ber.: 149, 1204, Gef.: 149, 1185. IR (Film):  $1605\text{ cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 209 nm (3,73). MS: m/e (rel. Int.) = 149 (100 %  $\text{M}^+$ ), 134 (86 %  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 93 (90 %  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ). NMR (90 MHz):  $\delta$  (ppm) = 1,25 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,10–2,22 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,60–2,70 (m, 2H, C-1), 3,62 (s, 2H, C-3), 5,56–5,63 (m, 1H, C-7), 6,28–6,42 (m, 1H, C-5).

**6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4e)**

Durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. II, Toluol) und Umkrist. aus Aceton erhält man 0,84 g (33 %) **4e**, Schmp.  $141^\circ$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$  (259,3) Ber.: C 88,0 H 6,61 N 5,4 Gef.: C 87,9 H 6,55 N 5,3. IR:  $1595\text{ cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 271 (4,13), 244 (4,25), 218 nm (4,20). MS: m/e (rel. Int.) = 259 (100 %  $\text{M}^+$ ), 230 (8 %  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ), 182 (14 %  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,11–2,70 (m, 2H, C-2), 2,91 (t, 2H, J = 7 Hz, C-1), 3,90 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 6,68 (s, 1H, C-5), 6,97–7,46 (m, 10 H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**6-Phenyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4f)**

0,4 g (21 %) **4f** nach SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. III, Toluol) und Kugelrohrdest. ( $10^{-2}$  Torr,  $150^\circ$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$  (197,3) IR (Film):  $1605\text{ cm}^{-1}$  (C=C). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,18–2,94 (m, 4H, C-1, C-2), 3,84 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 6,66 (s, 1H, C-5), 6,97–7,54 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**6-Methyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (4g)**

Reinigung von **4g** durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. II,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und Sublimation bei  $10^{-2}$  Torr,  $45^\circ$ ; 0,9 g (47 %), Schmp.  $48\text{--}49^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$  (197,3) Ber.: C 85,2 H 7,66 N 7,1 Gef.: C 85,1 H 7,47 N 6,9. IR:  $1595\text{ cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 268 (4,04), 208 nm (4,21). MS: m/e (rel. Int.) = 197 (100 %  $\text{M}^+$ ), 196 (59 %  $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 182 (40 %  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 168 (14 %,  $196 - \text{C}_2\text{H}_4$ ), 120 (12 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,20 (d, 3H,

$J = 1,0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,24–2,72 (m, 2H, C-2), 2,92 (t, 2H,  $J = 7$  Hz, C-1), 3,87 (t, 2H,  $J = 7$  Hz, C-3), 6,41 (q, 1H,  $J = 1,0$  Hz, C-5), 7,02–7,48 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### 2,2,5-Trimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (**4h**)

0,77 g (35 %) **4h** nac. SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutr., Akt. II, Toluol-Hexan 7:3) und Kugelrohrdest. (10<sup>-2</sup> Torr, 170°), Schmp. 58–60°.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N (225,3) Ber.: C 85,3 H 8,50 N 6,2 Gef.: C 85,2 H 8,20 N 5,9. IR: 1595 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 279 (4,00), 209 nm (4,25). MS:  $m/e$  (rel. Int.) = 225 (100 % M<sup>+</sup>), 210 (12 % M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>), 169 (43 % M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 154 (4 % 169 - CH<sub>3</sub>), 128 (38 %, 169 - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,18 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,65 (s, 2H, C-1), 3,56 (s, 2H, C-3), 5,88 (s, 1H, C-7), 7,02–7,58 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### 5-Methyl-6,7-diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (**4i**)

Ausb. nach SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutr., Akt. II, CCl<sub>4</sub>) 1,17 g (44 %) **4i** Schmp. 99–100°.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N (273,4) Ber.: C 87,9 H 7,01 N 5,1 Gef.: C 87,4 H 6,80 N 5,0. IR: 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 (4,12), 244 (4,27), 209 nm (4,43). MS:  $m/e$  (rel. Int.) = 273 (100 %, M<sup>+</sup>), 258 (11 %, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>), 245 (6 % M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 230 (7 % M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,30–2,76 (m, 2H, C-2), 3,04 (t, 2H,  $J = 7$  Hz, C-1), 3,92 (t, 2H,  $J = 7$  Hz, C-3), 6,94–7,47 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### 2-Phenyl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,1-a]isochinolin (**5a**)

1,95 g (81 %) **5a**, SC (SiO<sub>2</sub>, Toluol), Schmp. 115°. (Lit.<sup>13</sup>) 114°.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N (245,3) Ber.: C 88,1 H 6,16 N 5,7 Gef.: C 88,2 H 6,00 N 5,9. IR: 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 312 (4,21), 284 (4,18), 254 (4,22), 213 nm (4,15). MS:  $m/e$  (rel. Int.) = 245 (100 % M<sup>+</sup>), 244 (25 % M<sup>+</sup> - H), 243 (10 % M<sup>+</sup> - 2H). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,96 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, C-6), 3,98 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, C-5), 6,75 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, C-3), 6,89 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz, C-1), 6,96–7,72 (m, 4H, Aromaten).

#### 2-Methyl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,1-a]isochinolin (**5b**)

1,1 g (61 %) **5b**, SC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Kugelrohrdest. (10<sup>-2</sup> Torr, 140°), Schmp. 37°. (Lit.<sup>13</sup>) 23–25°.

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N (183,2) Ber.: C 85,2 H 7,15 N 7,6 Gef.: C 85,1 H 7,00 N 7,4. IR: 1595 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 317 (4,08), 213 nm (4,00). MS:  $m/e$  (rel. Int.) = 183 (100 % M<sup>+</sup>), 182 (61 % M<sup>+</sup> - H), 167 (22 % M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,90 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, C-6), 3,85 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, C-5), 6,05–6,40 (m, 2H, C-1, C-3), 6,90–7,46 (m, 4H, Aromaten).

#### 2,9,9-Trimethyl-pyrrolo[1,2-a]indol (**6**)

Abweichend von der allgem. Arbeitsvorschrift beträgt die Reaktionszeit 5 d. Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutr., Akt. II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und präp. GC (SE 30 auf Chromosorb PN/AW, Säule 2m x 10 mm, 190°), 0,61 g (32 %), Schmp. 68°.

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N (197,3) Ber.: C 85,2 H 7,66 N 7,1 Gef.: C 85,0 H 7,42 N 6,9. IR: 1605 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 269 (4,09), 213 nm (4,13). MS:  $m/e$  (rel. Int.) = 197 (37 % M<sup>+</sup>), 182 (100 % M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>), 167 (23 %, 182 - CH<sub>3</sub>). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,48 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,15–2,30 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,83–5,92 (m, 1H, C-1), 6,72–6,88 (m, 1H, C-3), 6,96–7,44 (m, 4H, Aromaten).

**1-Phenyl-5-(N- $\alpha$ -bromacetyl)-amino-pentan-2-on (7)**

Die Lösung wird abweichend von der allgem. Vorschrift zum Sieden erhitzt. Den Niederschlag nimmt man in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf und schüttelt mit  $\text{H}_2\text{O}$  aus; aus der org. Phase isoliert man 0,7 g (38 %) **7**, Schmp. 64° (Essigester). Aus der  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase lassen sich nach Neutralisieren durch  $\text{NaHCO}_3$  und Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,64 g 2-Benzyl-pyrrolin zurückgewinnen.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$  (298,2) Ber.: C 52,3 H 5,37 N 4,7 Gef.: C 52,3 H 5,11 N 4,5. IR: 3360 (NH), 1700, 1670  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 209 nm (4,03). MS: m/e (rel. Int.) = 297 (26 %  $\text{M}^+$ ), 218 (9 %  $\text{M}^+$  - Br), 206 (80 %  $\text{M}^+$  -  $\text{C}_7\text{H}_7$ ), 200 (10 % 218- $\text{H}_2\text{O}$ ), 91 (100 %,  $\text{C}_7\text{H}_7$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,50–2,08 (m, 2H, C-4), 2,57 (t, 2H, J = 6 Hz, C-3), 3,04–3,44 (m, 2H, C-5), 3,70 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 3,83 (s, 2H, C-1), 6,39–7,95 (breit, NH, austauschb.), 6,97–7,51 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

 **$\alpha$ -(2,2,5-Trimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl)-propiophenon (8)**

Bei der Darstellung von **4h** erhält man als zweites Produkt **8** mit 1,07 g (35 %), das nach **4h** von der Säule eluiert wird; Schmp. 85–87°.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}$  (357,5) Ber.: C 84,0 H 7,61 N 3,9 Gef.: C 84,0 H 7,31 N 3,7. IR: 1675 (C=O), 1595  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 272 (3,86), 238 (4,25), 209 nm (4,30). MS: m/e (rel. Int.) = 357 (16 %  $\text{M}^+$ ), 252 (100 %  $\text{M}^+$  -  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ), 105 (6 %,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 0,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (d, 3H, J = 6,8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,37, 2,54 (AB-System, 2H,  $J_{\text{AB}}$  = 15 Hz, C-1), 3,37, 3,47 (AB-System, 2H,  $J_{\text{AB}}$  = 10 Hz, C-3), 4,37 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 6,95–7,75 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**2,2-Dimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carbaldehyd (9a)**

Zu 0,21 g (1 mmol) **4a** in 0,22 g (3 mmol) DMF werden 0,16 g (1,04 mmol)  $\text{POCl}_3$  bei 10° zugetropft; nach 1 h wird auf RT gebracht und der Ansatz anschließend noch 1 h bei 60° gehalten. Mit 10 proz. NaOH wird pH = 5 eingestellt und der Niederschlag abgesaugt. Nach SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) erhält man 0,21 g (88 %) **9a**, Schmp. 109°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$  (239,3) Ber.: C 80,3 H 7,16 N 5,9 Gef.: C 79,9 H 6,81 N 6,0. IR: 1645 (C=O), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 306 (4,25), 233 (4,12), 206 nm (4,08). MS: m/e (rel. Int.) = 2.39 (100 %  $\text{M}^+$ ), 224 (85 %  $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3$ ), 210 (10 %  $\text{M}^+$  - CHO), 183 (7 %  $\text{M}^+$  -  $\text{C}_4\text{H}_8$ ), 154 (13 % 183 - HCN). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,30 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,67 (s, 2H, C-1), 4,13 (s, 2H, C-3), 6,00 (s, 1H, C-7), 7,17–7,59 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9,50 (s, 1H, -CHO).

**6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carbaldehyd (9e)**

Durchführung analog **9a**. SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutr., Akt. II,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 0,25 g (87 %) **9e**, Schmp. 145°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}$  (287,3) Ber.: C 83,6 H 5,96 N 4,9 Gef.: C 83,2 H 5,80 N 4,8. IR: 1655 (C=O), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 317 (4,21), 235 (4,26), 208 nm (4,29). MS: m/e (rel. Int.) = 287 (100 %  $\text{M}^+$ ), 286 (52 %  $\text{M}^+$ -H), 258 (6 %  $\text{M}^+$ -CHO). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,35–2,81 (m, 2H, C-2), 3,01 (t, 2H, J = 7Hz, C-1), 4,39 (t, 2H, J = 7Hz, C-3), 6,95–7,40 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9,35 (s, 1H, -CHO).

**6-Methyl-7-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carbaldehyd (9g)**

Durchführung analog **9a**. SC ( $\text{SiO}_2$ , Ether), 0,18 g (80 %) **9g** Schmp. 106°. IR: 1645 (C=O), 1595  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 315 (4,24), 251 (4,14), 206 nm (4,15). MS: m/e (rel. Int.) = 225 (100 %,  $\text{M}^+$ ), 224 (46 %,  $\text{M}^+$ -H), 210 (11 %  $\text{M}^+$  -  $\text{CH}_3$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 2,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,45–3,10 (m, 4H, C-1, C-2), 4,34 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 7,28–7,57 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9,65 (s, 1H, -CHO).

**2,2,5-Trimethyl-6-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-carbaldehyd (9h)**

Durchführung analog **9a**. SC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0,23 g (91 %) **9h**, Schmp. 154°.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO (253,3) Ber.: C 80,6 H 7,56 N 5,5 Gef.: C 80,4 H 7,24 N 5,1. IR: 1660 (C=O), 1600 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV: λ<sub>max</sub> (log ε) = 304 (3,73), 270 (4,05), 252 (4,07), 209 nm (4,21). MS: m/e (rel. Int.) = 253 (59 % M<sup>+</sup>), 238 (100 % M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 224 (7 % M<sup>+</sup>-CHO), 210 (20 % 238-CO), 186 (18 % 238-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>). NMR: δ (ppm) = 1,37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 2H, C-1), 3,68 (s, 2H, C-3), 7,25–7,50 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,69 (s, 1H, -CHO).

**5-Hydroxymethyl-6,7-diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (10) und Bis-6,7-diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-methan (11)**

0,287 g (1 mmol) Aldehyd **9e** werden mit 0,038 g (1 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 12 ml absol. MeOH 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Aus der org. Phase erhält man 0,26 g (90 %) **10**, Schmp. 182–184°.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO (289,4). Ber.: C 83,0 H 6,62 N 4,8 Gef.: C 82,7 H 6,31 N 4,4. IR: 3450 (OH), 1595 cm<sup>-1</sup> (C=C). MS: m/e (rel. Int.) = 289 (100 % M<sup>+</sup>), 288 (72 % M<sup>+</sup>-H), 274 (12 % M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 272 (8 % M<sup>+</sup>-OH), 261 (25 % M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 233 (16 % M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>). NMR: δ (ppm) = 2,10–2,58 (m, 2H, C-2), 2,93 (t, 2H, J = 7 Hz, C-1), 3,35 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 4,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,31–4,42 (breit, OH, austauschb.).

Durch SC von **10** an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutr., Akt. II, Elution mit Toluol und anschließend Ether, wird **11** erhalten; Schmp. 233–234° (Essigester, Zers.). **11** entsteht auch als einziges Produkt bei der Aminomethylierung von **4e**.

C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub> (530,7) Ber.: C 88,3 H 6,46 N 5,3 Gef.: C 88,0 H 6,36 N 5,1. IR: 1595 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV (Ether): λ<sub>max</sub> (log ε) = 277 (4,43), 244 (4,68), 207 nm (4,85). MS: m/e (rel. Int.) = 530 (100 % M<sup>+</sup>), 529 (37 % M<sup>+</sup>-H), 502 (10 % M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 453 (13 % M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 271 (61 % M<sup>+</sup>-C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N). NMR: δ (ppm) = 2,04–2,55 (m, 4H, C-2), 2,90 (t, 4H, J = 7 Hz, C-1), 3,30 (t, 4H, J = 7 Hz, C-3), 4,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,90–7,44 (m, 20 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**5-Acetyl-6,7-diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (12)**

Zu Acetylchlorid (1 mmol)/AlCl<sub>3</sub> in 3 ml absol. Dichlorethan tropft man unter Eiskühlung 0,259 g (1 mmol) in 3 ml Dichlorethan gelöstes **4e**. Nach 2 h bei RT wird auf Eis gegossen und die Lösung auf pH 8 gebracht. Die org. Phase wird sc an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutr., Akt. II, durch Elution mit Toluol erhält man **4e** zurück, **12** wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert. 0,015 g (5 %) **12**, Schmp. 158°. Bei der Umsetzung von **4e** mit N,N-Dimethylacetamid/POCl<sub>3</sub>, 1 h bei 60°, erhält man 0,025 g (8 %) **12**.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO (301,4) IR: 1625 (C=O), 1595 cm<sup>-1</sup> (C=C). UV: λ<sub>max</sub> (log ε) = 314 (4,19), 248 (4,20), 206 nm (4,35). MS: m/e (rel. Int.) = 301 (100 % M<sup>+</sup>), 286 (54 % M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 258 (9 % M<sup>+</sup>-COCH<sub>3</sub>), 230 (10 % 258-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>). NMR: δ (ppm) = 1,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,35–2,85 (m, 2H, C-2), 3,04 (t, 2H, J = 7 Hz, C-1), 4,50 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 6,94–7,50 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**(6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-glyoxylchlorid (13)**

0,254 (2 mmol) Oxalylchlorid in 2 ml absol. Benzol werden zur eisgekühlten Lösung von 0,518 g (2 mmol) **4e** in 5 ml absol. Benzol getropft. Nach 3 h bei RT und 1 h bei 50° wird das Lösungsmittel abdest. und der dunkelgrüne Rückstand aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ether umkrist., 0,425 g (61 %), gelbgrüne Kristalle, Schmp. 154° (Zers.). Bei der SC von **13** an SiO<sub>2</sub> mit Essigester entsteht der zugehörige Glyoxylethylester.

$C_{21}H_{16}ClNO_2$  (349,8) Ber.: C 72,1 H 4,61 N 4,0 Gef.: C 72,0 H 4,62 N 4,2. IR: 1780, 1620 (C=O), 1595  $cm^{-1}$  (C=C). UV (Ether):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 333 (4,16), 234 (4,25), 208 nm (4,42). MS: m/e (rel. Int.) = 349 (18 %  $M^+$ ), 286 (100 %  $M^+$  - COCl), 258 (11 % 286 - CO).

*N,N*-Diethyl-(6,7-diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-glyoxyl-amid (**14**)

0,32 g (0,91 mmol) **13** in 10 ml absol. Benzol werden unter Eiskühlung mit einem Überschuß an Diethylamin versetzt. Man rührt 12 h bei RT, dest. Benzol ab, nimmt mit  $H_2O$  auf und schüttelt mit  $CH_2Cl_2$  aus. Nach SC an  $SiO_2$  mit Ether/Essigester (1 : 1) erhält man 0,31 g (88 %) **14**, Schmp. 158° (Ethanol/Ether).

$C_{25}H_{26}N_2O_2$  (386,5) Ber.: C 77,7 H 6,78 N 7,3 Gef.: C 77,2 H 6,71 N 7,0. IR: 1645 (C=O), 1600  $cm^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 328 (4,24), 230 (4,21), 208 nm (4,43). MS: m/e (rel. Int.) = 386 (11 %  $M^+$ ), 287 (100 %  $M^+$  - CON ( $C_6H_5$ )<sub>2</sub>). NMR:  $\delta$  (ppm) = 0,76 (t, 3H, J = 7 Hz,  $CH_3$ ), 1,07 (t, 3H, J = 7 Hz,  $CH_3$ ), 2,29–3,33 (m, 8H, C-1, C-2,  $-CH_2CH_3$ ), 4,46 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 6,81–7,42 (m, 10 H,  $C_6H_5$ ).

*$\beta$* -*N,N*-Diethylamino- $\alpha$ -(6,7-diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-yl)-ethanol (**15**)

Zum 4-fachen Überschuß an  $LiAlH_4$  in 5 ml absol. THF werden 0,105 g (0,27 mmol) **14** in 15 ml absol. THF zugetropft. Nach 1 h bei 40° zersetzt man überschüssiges  $LiAlH_4$  mit  $H_2O$ , dest. THF ab und schüttelt mit  $CH_2Cl_2$  aus. Aus der org. Phase isoliert man 0,095 g (94 %) **15**, Schmp. 107° (Ethanol).

$C_{25}H_{30}N_2O$  (374,5) Ber.: C 80,2 H 8,07 N 7,5 Gef.: C 80,0 H 8,09 N 7,1. IR: 3440 (OH), 1600  $cm^{-1}$  (C=C). UV:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 268 (4,10), 242 (4,30), 209 nm (4,42). MS (12 eV): m/e (rel. Int.) = 374 (9 %  $M^+$ ), 357 (31 %  $M^+$ -OH), 356 (100 %  $M^+$ - $H_2O$ ). NMR:  $\delta$  (ppm) = 1,01 (t, 6H, J = 7 Hz,  $CH_3$ ), 2,22–3,20 (m, 10H, C-1, C-2, C-3,  $-CH_2CH_3$ ), 3,76–4,89 (ABX-System, 3H,  $-CH-CH_2-$  und OH, austauschb.).

6,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-5-carbonsäure (**16**)

In die Lösung von 0,259 g (1 mmol) **4e** in 4 ml absol. THF spritzt man bei  $-15^\circ$  0,6 ml Butyllithiumlsg. (15 proz. in *n*-Hexan) ein.  $CO_2$  wird 4 h eingeleitet, dann wird zur Lösung  $H_2O$  gegeben und der Niederschlag abgesaugt, 0,26 g **16** (86 %), Schmp. 181–182°.

$C_{20}H_{17}NO_2$  (303,3): Ber.: C 79,2 H 5,65 N 4,6 Gef.: C 79,0 H 5,43 N 4,5. IR: 3200–2600 (OH, breit), 1640 (C=O), 1595  $cm^{-1}$  (C=C). MS: m/e (rel. Int.) = 303 (100 %  $M^+$ ), 279 (89 %  $M^+$ - $CO_2$ ). NMR ( $C_5D_5N$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,75–2,25 (m, 2H, C-2), 2,87 (t, 2H, J = 7 Hz, C-1), 3,59 (t, 2H, J = 7 Hz, C-3), 6,21–7,10 (m, 10H,  $C_6H_5$ ), 7,85 (breit, 1H,  $-COOH$ ).

## Literatur

- 1 N. K. Kochetkov und A. M. Likhoshevstov, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5, S. 315, Academic Press, New York – London 1965.
- 2 J. Schnekenburger und E. Breit, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 152 (1977); J. Schnekenburger und H. Vollhardt, *ibid.* **310**, 177 (1977).
- 3 A. Nahrstedt, *Pharm. Unserer Zeit* **5**, 150 (1977).
- 4 E. E. Schweizer und K. K. Light, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2963 (1964); *J. Org. Chem.* **31**, 870 (1966).

- 5 W. K. Anderson und P. F. Corey, *J. Med. Chem.* **20**, 812 (1977).
- 6 G. Dannhardt und W. Wiegerebe, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **310**, 802 (1977).
- 7 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 977 (1978).
- 8 G. Dannhardt und R. Obergrusberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 498 (1979).
- 9 S. M. King, C. R. Bauer und R. E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2253 (1951).
- 10 E. Wenkert, J. S. Bindra, C. J. Chang, D. W. Cockran und F. M. Schell, *Acc. Chem. Res.* **7**, 46 (1974).
- 11 T. F. Page, T. Alger und D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5333 (1965).
- 12 J. R. Pugmire, M. J. Robins und D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1887 (1971).
- 13 S. Sakai, A. Kubo, M. Inaba, M. Katagiri und K. Tanno, *Yakugaku Zasshi* **86**, 856 (1966); *C. A.* **65**, 18559a (1966).
- 14 M. C. Kloetzel, J. L. Pinkus und R. M. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4222 (1957).
- 15 P. J. G. Mann und W. R. Smithies, *Biochem. J.* **61**, 89 (1955).
- 16 A. H. Beckett, R. G. Lingard und A. E. E. Theobald, *J. Med. Chem.* **9**, 455 (1966).

[Ph 75]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 907–913 (1979)

## Über die [3+2]-Cycloaddition von Nitronen und Isothiocyanaten

Gerwalt Zinner\* und Elisabeth Eghtessad

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Beethovenstraße  
55, 3300 Braunschweig  
Eingegangen am 26. Januar 1979

---

Die Nitrone **1** cyclisieren im allgemeinen mit Isothiocyanaten **2** zu 1,2,4-Oxadiazolidin-5-thionen **3**, in seltenen Fällen jedoch zu 1,2,4-Oxadiazolidin-5-onen **4**. Dinitrone des Glyoxals **8** ergeben mit Isothiocyanat (Isocyanat) die Produkte **9** bzw. **10**.

### [3+2]Cycloaddition Reactions of Nitrones with Isothiocyanates

Cyclisation of nitrones **1** with isothiocyanates **2** commonly leads to 1,2,4-oxadiazolidine-5-thiones **3**, in some rare cases however to 1,2,4-oxadiazolidine-5-ones **4**. Glyoxal dinitrones **8** undergo reaction with isothiocyanates (isocyanates) to yield the products **9** and **10**, respectively.

---

Im Gegensatz zu der umfangreichen Literatur über [3+2]-Cycloadditionen von Nitronen **1**<sup>1)</sup> und Isocyanaten **5** (zu **4**) sind solche mit Isothiocyanaten **2** (zu **3**) nur in bemerkenswert wenigen Fällen beschrieben, für offenkettige Nitrone sogar nur singular für N-Methyl-C-phenylnitron (**1a****g**) und Phenylisothiocyanat (**2g**)<sup>2)</sup>. Die letztgenannte Reaktion konnten wir nur unter (zusätzlicher) Katalyse [z. B. durch Tributylmethoxy-