

Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizin, ein 5-Azacycl[3.2.2]azin-Derivat: Eintopf-Sechsstufen-Synthese

Wilhelm Flitsch* und Ernst Rudolf Gesing

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 7. Mai 1979

Das Anion des 2-Pyrrolcarbaldehyds (**1**) reagiert in siedendem Xylol mit Vinylenbis(triphenylphosphoniumiodid) (**2**) in 31.5% Ausbeute zur Titelverbindung **9a**. Aus einer Umsetzung in siedendem Benzol wurden Zwischenprodukte der Reaktion erhalten, deren Konstitutionen Aussagen über den Reaktionsablauf ermöglichen. **9a** ließ sich elektrophil deuterieren und acetylieren sowie katalytisch zu **12a** hydrieren.

Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizine, a 5-Azacycl[3.2.2]azine Derivative: One-pot-six-step Synthesis

The anion of 2-pyrrolicarbaldehyde (**1**) reacts with vinylenebis(triphenylphosphonium iodide) (**2**) in boiling xylene to yield 31.5% of the title compound **9a**. Intermediates of the reaction have been obtained in boiling benzene thus enabling the formulation of a mechanism. **9a** is amenable to electrophilic deuteration and acetylation and is catalytically hydrogenated to **12a**.

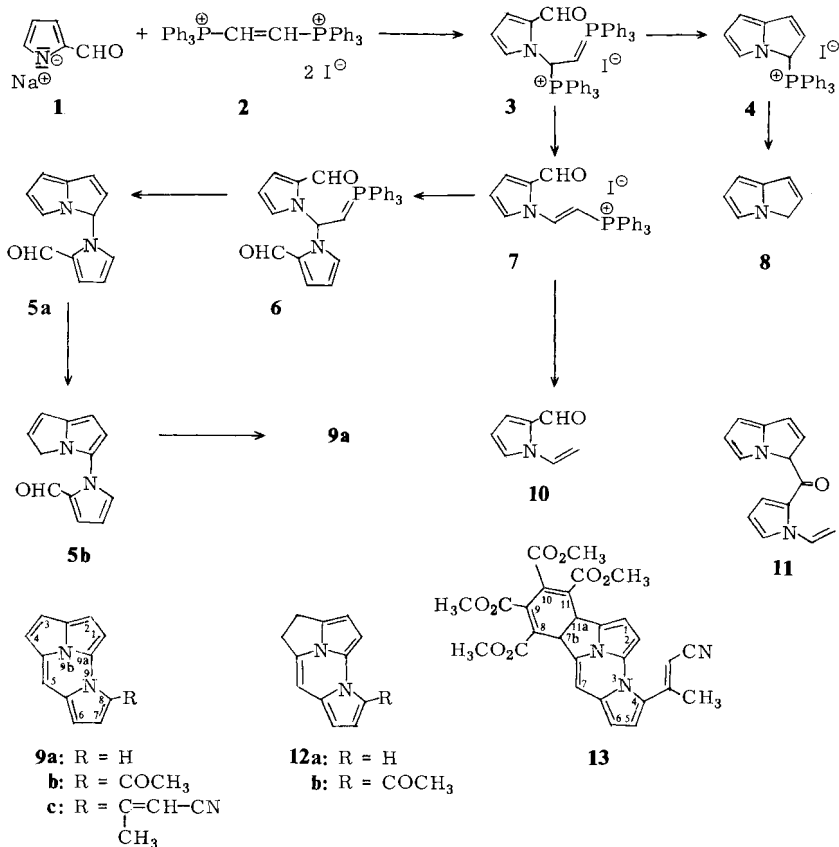
Vor einiger Zeit beschrieb Schweizer¹⁾ die Umsetzung von Triphenylvinylphosphonium-Salzen mit Verbindungen, die sowohl eine nucleophile als auch eine elektrophile Funktionsgruppe enthalten¹⁾. Die Reaktion diente in der Folgezeit zur Synthese carbocyclischer und heterocyclischer Verbindungen²⁾.

Uns interessierte, ob das aus dem Anion des 2-Pyrrolcarbaldehyds (**1**) und dem Vinylenbis(phosphoniumsalz) **2**³⁾ zu erwartende Michael-Addukt **3** auf dem Schweizerischen Wege zum Pyrrolizin-phosphoniumsalz **4** reagieren würde oder ob eine Eliminierung von Triphenylphosphan⁴⁾ zum substituierten Vinylphosphoniumsalz **7** stattfindet⁵⁾.

Orientierende Versuche ergaben, daß aus **1** und **2** mehrere Produkte entstanden, deren Menge sich mit steigender Temperatur zugunsten eines Reaktionsproduktes **9a** verringerte²²⁾.

Wir beschreiben zunächst die Synthese dieser Verbindung unter optimalen Bedingungen, um anschließend über Versuche zu berichten, welche den vorgeschlagenen Reaktionsweg stützen.

In siedendem Xylol entsteht **9a** als einziges Produkt. Die Verbindung ist sehr zersetzlich und konnte lediglich bei schneller Chromatographie (Mitteldruck-Technik) in 10% Ausbeute erhalten werden. Aus dem Rohprodukt der Umsetzung entstehen mit Acetanhydrid 29% des stabileren Acetylderivates **9b**. Da reines **9a** unter den gleichen Bedingungen 92% **9b** ergibt, folgt, daß die Reaktion von **1** und **2** in siedendem Xylol zu 31.5% **9a** führt. Das entspricht einer mittleren Ausbeute von 82% pro Reaktionsschritt.



Die Konstitution folgt aus den analytischen und spektroskopischen Daten, speziell aus den chemischen Verschiebungen und dem Kopplungsmuster des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (s. Tab.), welches gleichzeitig eine Zuordnung der Signale ermöglicht. Unentschieden bleibt dabei zunächst die Einordnung der beiden Protonenpaare des Pyrrolizinteils. Wir ordnen dem Protonenpaar mit der größeren Kopplungskonstanten die Positionen 3 und 4 zu, da die zugehörige Doppelbindung nach HMO-Rechnungen⁶⁾ die größere Bindungsordnung hat, was auch den unten beschriebenen Reaktionen entspricht. Für 4-H ($\delta = 7.27$) ist eine auch in 3*H*-Pyrrolizinen beobachtete^{7b)} Fernkopplung zu 1-H charakteristisch. Alle Zuordnungen beruhen auf Doppelresonanzexperimenten⁶⁾.

Bringt man **1** und **2** in siedendem Benzol zur Reaktion, so entstehen neben wenig **9a** (1%) fünf weitere Produkte, von denen vier isoliert und charakterisiert werden konnten. Die Konstitutionen von **10** (4%), **5a** (17%) und **5b** (8%) folgten eindeutig aus den spektroskopischen Eigenschaften⁶⁾. Von **5b** konnte wegen seiner extremen Zersetzlichkeit keine Analyse angefertigt werden, jedoch gelang die Überführung in **9a** mit Kalium-*tert*-butylat in siedendem Xylol in 73% Ausbeute.

Tabelle: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in $[\text{D}_6]$ Aceton, TMS als innerer Standard, chemische Verschiebungen (δ -Werte), Kopplungskonstanten (Hz)

	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H
9a	6.72	6.76	6.96	7.27	7.64	6.87	6.99	8.02
9a^{a)}	7.17	7.23	7.42	7.60	8.31	7.41	7.41	(5.82) ^{b)}
9b	7.70	6.94	7.49	7.06	7.80	6.98	8.00	(2.59) ^{a)}
12a	5.93	6.01	(3.16) ^{b)}	(3.46) ^{b)}	6.28	6.21	6.46	7.27
12b	6.07	6.98	(3.25) ^{b)}	(3.45) ^{b)}	6.18	6.24	7.21	(2.53) ^{c)}
5b	6.00	6.95	6.12	6.47	(9.45) ^{d)}	5.88	6.62	6.04

	$J_{1,2}$	$J_{1,4}$	$J_{3,4}$	$J_{5,6}$	$J_{5,8}$	$J_{6,7}$	$J_{6,8}$	$J_{7,8}$
9a	4.0	0.5	5.0	—	0.5	4.0	1.3	2.8
9a^{a)}	4.5	1.0	4.5	—	—	—	—	—
9b	4.7	0.8	4.9	1.0	—	4.0	—	—
12a	3.2	—	—	—	0.7	3.8	1.5	3.5
12b	3.4	—	—	—	—	4.3	—	—
5b	4.0	0.6	5.2	—	—	4.0	1.0	2.5

a) In Trifluoressigsäure. — b) 2 Protonen. — c) Acetylgruppe. — d) Formylproton.

Geringe Mengen an 3H-Pyrrolizin (**8**)¹⁾ ließen sich durch GC/MS-Kopplung nachweisen. Nebenher entsteht in 0.3proz. Ausbeute ein weiteres Produkt, dessen Analyse und spektroskopische Eigenschaften mit der Konstitution **11** im Einklang sind.

Unsere Untersuchungen lassen einige Schlüsse über den Ablauf der Reaktion zu:

Das aus **1** und **2** gebildete Michael-Addukt reagiert in der Hauptsache unter Eliminierung von Triphenylphosphan zu **7**. Aus einem Ansatz in siedendem Benzol wurden die Folgeprodukte von **7** in einer Gesamtausbeute von 30% isoliert. Nebenher scheint jedoch in untergeordnetem Maße eine intramolekulare Cyclisierung von **3** zu **4** zu erfolgen, die sich am Folgeprodukt **8** zu erkennen gibt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß das bei der Reaktion verwendete Natriumhydrid mit **2** in geringem Umfange Triphenylvinylphosphoniumiodid bildet, welches mit **1** in der bekannten Weise¹⁾ zu **8** reagiert.

Isomerisierungen von 3H-Pyrrolizinen, die der Überführung von **5a** in **5b** entsprechen, wurden schon früher beobachtet⁸⁾. Sie verlaufen ebenso wie die Kondensationen der 3H-Pyrrolizine mit Oxo-Derivaten⁷⁾ über stabilisierte Pyrrolizin-Anionen.

Für den Ablauf der Reaktion ist die Verwendung latenter Funktionsgruppen, die erst vor dem „Abruf“ aktiviert werden, charakteristisch. Dies ist bei den Vinylphosphoniumsalzen **2** und **4** leichter zu erkennen als beim 2-Pyrrolcarbaldehyd, dessen 5-ständiges C-Atom nach der Bildung des Pyrrolizins als Nucleophil die abschließende Cyclisierung verursacht.

Reaktionen des Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizins (**9a**)

In Gegenwart von Pd/Kohle lassen sich **9a** und **b** selektiv zu den 3a,8a-Diaza-*as*-indacenen **12** reduzieren. Die Regiospezifität der Reaktion ist in Übereinstimmung mit HMO-Rechnungen, nach denen die reduzierte Doppelbindung die höchste Bindungsordnung besitzt ($p_{3,4} = 0.74^6$).

Die Resonanzenergie⁹ des 3a,8a-Diaza-*as*-indacens (REPE = 0.019 β) ist jedoch geringer als die von **9a** (REPE = 0.024 β). Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **9** und **12** läßt ferner einen geringeren Ringstromeinfluß in **12** erkennen. Auf einen Zusammenhang zwischen REPE-Werten und der Größe der Ringstromeinflüsse wurde kürzlich hingewiesen¹⁰.

Der olefinische Charakter der 3-ständigen Doppelbindung in **9** gibt sich ferner in der Umsetzung von **9c**¹¹ mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu erkennen, die zum (1:2)-Addukt **13** führt.

Mit Acetanhydrid reagiert **9a** in 95-proz. Ausbeute zu **9b**¹². Die Stellung der Acetylgruppe folgt aus einem Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums mit dem von **9a**. Aus der Änderung des Kopplungsmusters ergibt sich eine 6- oder 8-ständige Acetylgruppe. Zugunsten einer 8-ständigen Acetylgruppe gibt es zwei Argumente, nämlich die Größe der Kopplungskonstanten in dem Ring, der die Acetylgruppe enthält ($J_{6,7} = 4.0$ Hz) sowie den Anisotropieeinfluß der Carbonylgruppe auf das benachbarte Proton, welches mit einem weiteren Proton durch eine Kopplungskonstante von $J = 4.7$ Hz verknüpft ist.

Die Protonierung von **9a** erfolgt in Trifluoressigsäure nach dem ¹H-NMR-Spektrum (s. Tab.) quantitativ in 8-Stellung. Es entsteht ein resonanzstabilisiertes 5-Azacycl[3.2.2]azinium-Ion¹³, dessen Delokalisierung durch die Gleichheit der Kopplungskonstanten $J_{1,2} = J_{3,4} = 4.5$ Hz angezeigt wird. Die im protonierten Fünfring verbleibende Doppelbindung ist über ein C-Atom mit dem Cyclazin konjugiert und stabiler als das über ein N-Atom konjugierte, in 6-Stellung protonierte Isomere¹⁴.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **9b** in Trifluoressigsäure ist komplex. Eine anschließende Aufarbeitung ergab neben dem Ausgangsprodukt ein Dimeres unbekannter Konstitution⁶.

Mit Deuterio-trifluoressigsäure haben wir aus **9a** das 2(1),6,8-Trideuterio-Derivat¹⁵, aus **9b** ein Derivat, welches in 2-, 4- und 6-Stellung sowie in der Acetylgruppe (1 D-Atom) deuteriert ist, erhalten.

Es gelingt nicht, die Regiospezifität aller Reaktionen zu MO-Parametern eindeutig zu korrelieren⁶, was angesichts der Komplexität der säurekatalysierten Protonenaustauschreaktion der Pyrrole¹⁶ nicht überrascht¹⁷.

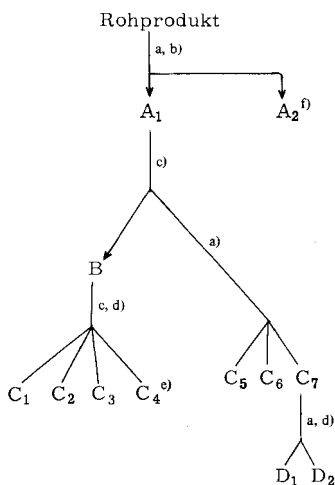
Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizine **9** sind diatrop. Ringstromeinflüsse sind bei ihnen ausgeprägter als bei den ebenfalls diatropen, um eine Doppelbindung ärmeren 3a,8a-Diaza-*as*-indacenen **12**. Sie sind der elektrophilen Substitution zugänglich und entsprechen in ihren Eigenschaften etwa den Indolizinen¹⁸ und Isoindolen¹⁹. Sie sind sauerstoffempfindlich und nicht immer leicht zu handhaben. Übertroffen werden sie in dieser Hinsicht aber vom 1-Vinylpyrrol **10** sowie von den Pyrrolizin-Derivaten **5**, die selbst unter Schutzgas bei -30°C nur wenige Stunden haltbar sind.

Wir danken dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

NMR-Messungen: WH 90 (Bruker). – Massenspektren: SM 1 (Varian). – Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck): Korngröße des feinen Kieselgels <0.063 mm. Das Rohprodukt wurde zur Chromatographie im Fließmittelgemisch gelöst. Die R_F -Werte beziehen sich auf das Trägermaterial und das Fließmittelgemisch, welches bei der Chromatographie verwendet wurde.

Umsetzung von 2-Pyrrolcarbaldehyd (1) mit Vinylbis(triphenylphosphoniumiodid) (2): Die Lösung von 1.08 g (20 mmol) **2**, 2.0 g (83 mmol) Natriumhydrid und 1.9 g (20 mmol) **1** in 60 ml absol. Benzol wurde unter N_2 2 h bei $70^\circ C$ gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. Das Schema zeigt die Auftrennung des Rohproduktes, welche an Kieselgel mit Hilfe der Mitteldruck-Flüssigchromatographie erfolgte.



a) Benzol/Benzin/Essigester (3:8:2). – b) Es wurden alle eluierbaren Substanzen gesammelt. – c) Benzol/Benzin (5:1). – d) Feintrennung im gleichen Fließmittel. – e) Geringe Substanzmenge, nicht isoliert. – f) Tetrahydrofuran.

Fraktion C₁: Triphenylphosphan, 3.5 g (35%). Charakterisiert durch IR-Vergleich. $R_F = 0.53$.

Fraktion C₂: Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizin (9a), 0.011 g (1%), Schmp. $138^\circ C$. Charakterisiert durch Vergleich des IR-Spektrums mit dem des unten beschriebenen Produktes. $R_F = 0.49$.

Fraktion C₃: 3H-Pyrrolizin (8). Geringe Mengen, nachgewiesen durch GC/MS-Bestimmung²⁰. Das Massenspektrum stimmt mit dem des 3H-Pyrrolizins²¹) überein. $R_F = 0.40$.

Fraktion C₅: 1-(3H-Pyrrolizin-5-yl)-2-pyrrolcarbaldehyd (5b), 0.16 g (8.1%), gelbes Öl, welches nicht unzersetzt destilliert werden konnte. $R_F = 0.53$. – IR (NaCl): 1660 (CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 198$ (70%, M^+); der Fragmentierungsweg ist gleich dem des Isomeren **5a**. – 1H -NMR (CS_2): $\delta = 9.45$ (s, $J = 1.5$, 1H), 6.95 (d, $J = 4.0$ und 1.5, 1H), 6.86 (d, $J = 2.5$, 1H), 6.47 (t, $J = 2.0$ und 5.2, 1H), 6.25 (t, $J = 4.0$ und 2.5, 1H), 6.12 (d, $J = 5.2$ und 0.5, 1H), 6.00 (d, $J = 4.0$, 1H), 5.81 (d, $J = 4.0$ und 1.0, 1H), 4.12 (d, $J = 2.0$ und 0.5 Hz, 1H).

Fraktion D₁: 1-Ethenyl-2-pyrrolcarbaldehyd (10), 30 mg (4%), gelbbraunes Öl, welches nicht unzersetzt destilliert werden konnte. $R_F = 0.62$. – IR (NaCl): $1660-1680$ (CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 121$ (100%, M^+), 106 (31), 93 (58), 92 (95), 78 (22), 65 (81), 51 (18), 39 (81), 29 (78). – 1H -NMR (CS_2): $\delta = 9.50$ (s, $J = 1.5$, 1H), 7.93 (q, $J = 16.0$ und 9.0, 1H), 7.27 (d, $J = 3.2$ und

1.5, 1H), 6.82 (d, $J = 4.0$, 1H), 6.22 (t, $J = 4.0$ und 3.2 , 1H), 5.14 (d, $J = 16.0$, 1H), 4.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

C_7H_7NO (121.2) Ber. C 69.42 H 5.79 N 11.57
Gef. C 69.44 H 6.12 N 11.43

Fraktion D₂: 1-(3H-Pyrrolizin-3-yl)-2-pyrrolcarbaldehyd (5a), 0.34 g (17%), gelbes Öl, welches nicht unzersetzt destilliert werden konnte. $R_F = 0.60$. – IR (NaCl): 1660 (CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 198$ (70%, M^+), 181 (13), 169 (31), 142 (6), 105 (90), 104 (100), 94 (30), 77 (28), 51 (31). – 1H -NMR (CS_2): $\delta = 9.60$ (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.2$ und 1.0 , 1H), 6.91 (d, $J = 4.2$ und 1.5 , 1H), 6.75 (d, $J = 2.2$ und 3.0 , 1H), 6.76 (d, $J = 3.0$ und 1.0 , 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ und 2.8 , 1H), 6.16 (d, $J = 4.2$ und 2.75 , 1H), 6.09 (d, $J = 2.75$ und 1.5 , 1H), 6.04 (d, $J = 2.8$ und 1.0 , 1H), 5.88 (d, $J = 3.5$, 1.0 und 1.5 Hz, 1H).

$C_{12}H_{10}N_2O$ (198.2) Ber. C 72.73 H 5.05 N 14.14
Gef. C 72.01 H 5.26 N 14.07

Fraktion A₂: Die Fraktion enthält Triphenylphosphanoxid, sowie eine weitere Verbindung, welche durch Destillation abgetrennt wurde. Sdp. $180^\circ C/760$ Torr. Sie enthält der Analyse nach keinen Stickstoff und wurde deshalb nicht weiter untersucht⁶⁾.

Fraktion C₆: Durch Eindampfen i. Vak. konnten etwa 5 mg eines Substanzgemisches erhalten werden, welches nach dem Dünnschichtchromatogramm drei Verbindungen enthält ($R_F = 0.48$, 0.32 und 0.22 mit violetter Ehrlich-Reaktion). Die Verbindungen sind sehr instabil und konnten nicht isoliert werden.

Kondensation von 5b mit Kalium-tert-butylat: Die Lösung von 70 mg **5b** und 0.5 g Kalium-tert-butylat in 10 ml absol. Xylol wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt. **9a** wurde chromatographisch mit Benzol/Benzin/Ethylmethylketon (3:8:2) an Kieselgel gewonnen. 47 mg (73%), Schmp. $138^\circ C$. Charakterisiert durch Vergleich des IR-Spektrums mit dem des unten beschriebenen Produkts.

Umsetzung von 2-Pyrrolcarbaldehyd (1) mit Vinylenbis(triphenylphosphoniumiodid) (2) in Xylol: Die Lösung von 8.04 g (10.0 mmol) **2** und 1.0 g (42.6 mmol) Natriumhydrid in 30 ml absol. Xylol wurde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde langsam eine Lösung von 0.95 g (10.0 mmol) **1** in 30 ml absol. Xylol zuge tropft und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde filtriert, das Filtrat mit 15 ml dest. Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen i. Vak. verblieb ein braunes, zähflüssiges Öl, welches mit Hilfe der Mitteldruck-Flüssigchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Benzin/Benzol/Ethylmethylketon (8:3:2) getrennt wurde (Säule 3.5×80 cm, Druck 3 kp/cm²).

Fraktion 1: 89 mg (10%) **9a**, Schmp. $138^\circ C$, gelbe Nadeln (aus Benzin). $R_F = 0.81$, Ehrlich-Reaktion in der Kälte rot, in der Hitze grün. **9a** fluoresziert gelb. Es ist unter Schutzgas und Lichtausschluß bei $-20^\circ C$ längere Zeit haltbar. – IR (KBr): 3120–3060 ($CH_{aromat.}$) cm^{-1} . – MS: $m/e = 180$. – UV (Cyclohexan): λ_{max} (lg ϵ) = 229 (4.29), 262 (4.41), 268 (4.44), 228 (4.08), 300 (3.94), 374 (3.94), 394 (4.12), 450 (3.71), 470 (3.56), 480 nm (3.49).

$C_{12}H_8N_2$ (180.2) Ber. C 79.98 H 4.48 N 15.55
Gef. C 79.42 H 4.47 N 15.19

Fraktion 2: (1-Ethenyl-2-pyrrolyl)(3H-pyrrolizin-3-yl)methanon (11): 4.5 mg (0.35%), Schmp. $165^\circ C$, ockerfarbene Nadeln (aus Benzin). $R_F = 0.69$, Ehrlich-Reaktion: in der Hitze violett. – IR (KBr): 1675 (s, CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 224$ (68%, M^+), 223 (14%, $M^+ - 1$), 195 (25, $M^+ - C_2H_4$, – H), 168 (27, 195 – HCN), 131 (100, 195 – Pyrrolyl), 130 (97), 104 (14), 103 (14, 131 – CO), 77 (43, 104 – HCN). – UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 227 (4.19), 361 (4.43), 379 nm (4.44). – 1H -NMR ($[D_6]Aceton$): $\delta = 7.46$ (dd, $J = 8.80$ und 15.26 , 1H), 7.44 (m, $J = 6.40$ und

2.05, 1H), 7.42 (dd, $J = 6.40$ und 0.50 , 1H), 7.27 (dd, $J = 2.35$ und 0.98 , 1H), 6.64 (dd, $J = 0.98$ und 4.11 , 1H), 6.62 (d, $J = 4.11$, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.35$ und 4.11 , 1H), 5.43 (dd, $J = 15.26$ und 0.88 , 1H), 5.15 (m, $J = 2.05$ und 0.5 , 2H), 5.04 (dd, $J = 8.80$ und 0.88 Hz, 1H).

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224.3) Ber. C 74.99 H 5.38 N 11.86
Gef. C 74.86 H 5.41 N 11.80

1-(Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizin-8-yl)ethanon (9b): Die Lösung von 0.60 g (0.30 mmol) **9a** in 2 ml (1.8 g, 10.6 mmol) Acetanhydrid wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die dabei entstandene rote Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der dunkelrote Kristallbrei in 3 ml Benzol aufgenommen und an Kieselgel mit Benzin/Benzol/Ethylmethylketon ($8:3:2$) chromatographiert. 68 mg (92%), Schmp. $160^\circ C$, kupferfarbene Nadeln (aus Benzin). $R_F = 0.52$. – IR (KBr): 1635 (s, CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 222$ (100% , M^+), 207 (50 , $M^+ - CH_3$), 179 (70 , $207 - CO$), 152 (30 , $179 - HCN$), 106 (25), 40 (40). – UV (Cyclohexan): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 221 (4.42), 240 (4.19), 277 (4.24), 282 (4.26), 293 (4.05), 302 (3.95), 332 (4.22), 348 (4.53), 387 (3.92), 410 nm (4.07).

$C_{14}H_{10}N_2O$ (222.3) Ber. C 75.66 H 4.54 N 12.60
Gef. C 75.78 H 4.65 N 12.39

9b kann aus dem Rohprodukt der **9a**-Synthese direkt durch Behandeln mit siedendem Acetanhydrid in 29% Ausb. erhalten werden.

3-(Pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizin-8-yl)-2-butennitril (9c): 130 mg (1.07 mmol) **9b** wurden mit 2.0 g (6.6 mmol) (Cyanmethylen)triphenylphosphoran 24 h bei $150^\circ C$ in einer Glasampulle unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Das dunkelbraune Rohprodukt wurde mit Benzol/Ether ($1:1$) extrahiert und an Kieselgel mit Benzin/Benzol/Ethylmethylketon ($8:3:2$) chromatographiert. 50 mg (35%), rotes Öl. $R_F = 0.61$, Ehrlich-Reaktion: in der Hitze violett. Das Produkt enthält neben dem *Z*-Isomeren **9c** noch das *E*-Isomere, nachgewiesen durch GC/MS-Kopplung (SE 30 , 4% , 1.7 m, $100^\circ C/10^\circ C/min/310^\circ C$): $R_T = 3.18$ und 3.26 min. Reines *Z*-**9c** wurde durch nochmalige chromatographische Trennung an Kieselgel mit *n*-Hexan/Aceton ($10:1$) erhalten. 31 mg (62% , bezogen auf das *E/Z*-Isomeregemisch). Schmp. $113^\circ C$, hellrote Plättchen (aus Ether).

IR (KBr): 2200 (s, CN) cm^{-1} . – MS: $m/e = 245$ (100% , M^+), 230 (28 , $M^+ - CH_3$), 219 (10 , $M^+ - CN$), 204 (31 , $230 - CN$), 180 (6), 179 (6), 122 (24), 107 (26), 102 (8), 27 (21). – 1H -NMR ([D_6]Aceton): $\delta = 7.75$ (s, 1H), 7.39 (d, $J = 5.00$, 1H), 7.28 (d, $J = 4.40$, 1H), 7.06 (d, $J = 5.00$, 1H), 7.00 (d, $J = 4.40$, 1H), 6.84 (dd, $J = 3.80$ und 0.60 , 1H), 6.76 (d, $J = 3.80$, 1H), 6.34 (d, $J = 0.88$, 1H), 2.61 (d, $J = 0.88$ Hz, 3H).

$C_{16}H_{11}N_3$ (245.3) Ber. C 78.35 H 4.52 N 17.13
Gef. C 78.22 H 4.47 N 17.11

3,4-Dihydropyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizin (12a): Eine Lösung von 40 mg (0.02 mmol) **9a** in 30 ml abs. Ether wurde mit Wasserstoff in Gegenwart von 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10% proz.) unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Benzin/Benzol/Ethylmethylketon ($8:3:2$) chromatographiert. Ausb. 12 mg (30%), Schmp. $124^\circ C$, orangefarbene Plättchen (sublimiert bei $100^\circ C/1$ Torr).

IR (KBr): 3120 (m, $CH_{aromat.}$), 2930 (m, $CH_{aliph.}$) cm^{-1} . – MS: $m/e = 182$ (95% , M^+), 181 (100), 180 (31), 154 (7 , $M^+ - HCN$). – UV (Ethanol): λ_{max} ($lg \epsilon$) = 219 (4.05), 251 (4.25), 273 (3.78), 297 (3.69), 394 nm (3.18).

$C_{12}H_{10}N_2$ (182.2) Ber. C 79.09 H 5.53 N 15.38
Gef. C 78.92 H 5.51 N 15.31

1-(3,4-Dihydropyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[2,1,6-cd]pyrrolizin-8-yl)ethanon (12b): 50 mg (0.23 mmol) **9b** in 30 ml Ethanol wurden mit Wasserstoff in Gegenwart von 10 mg Palladium auf

Aktivkohle (10proz.) unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung i. Vak. eingengt und mit Ether versetzt. **12b** fiel nach einigen min in gelbgrünen Nadeln aus. 24 mg (48%), $R_F = 0.60$ in Benzin/Benzol/Ethylmethylketon (8:3:2), Schmp. 184 °C (aus Ethanol/Ether).

IR (KBr): 1630 (s, CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 224$ (100%, M^+), 223 (23), 209 (60, $M^+ - \text{CH}_3$), 181 (56, 209 – CO), 180 (23). – UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 205 (3.67), 220 (3.68), 280 (3.40), 295 (3.29), 320 (3.14), 358 nm (3.53).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (224.3) Ber. C 74.99 H 5.38 N 12.48
Gef. C 74.76 H 5.40 N 12.47

4-(2-Cyan-1-methylethenyl)-7b,11a-dihydrobenzo[a]pyrrolo[1',2':3,4]pyrimido[6,1,2-cd]pyrrolizin-8,9,10,11-tetracarbonsäure-tetramethylester (**13**): Die Lösung von 30 mg (1.22 mmol) **9c** in 2 ml Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 5 ml absol. Toluol wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Die rote Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Benzin/Benzol/Ethylmethylketon (8:3:2) chromatographiert. 21 mg (28%), Schmp. 218 °C, rote Plättchen (aus Ether). $R_F = 0.33$.

IR (KBr): 2230 (s, CN), 1720 (s, CO) cm^{-1} . – MS: $m/e = 529$ (100%, M^+), 498 (8), 482 (3), 470 (9), 463 (46), 431 (43), 403 (42). – UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 212 (4.71), 333 nm (3.97). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.49$ (d, $J = 5.76$, 1H), 6.20 (d, $J = 5.76$, 1H), 6.11 (d, $J = 3.67$, 1H), 6.04 (d, $J = 3.67$, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 3.06$, 1H), 4.22 (d, $J = 3.06$ Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8$ (529.5) Ber. C 63.51 H 4.38 N 7.94
Gef. C 63.24 H 4.50 N 7.89

Literatur

- 1) E. E. Schweizer und K. K. Light, J. Am. Chem. Soc. **86**, 2963 (1964).
- 2) E. Zbiral, Synthesis **1974**, 775; E. E. Schweizer, A. T. Wehmann und D. M. Nycz, J. Org. Chem. **38**, 202 (1974); R. M. Cory und D. M. T. Chan, Tetrahedron Lett. **1975**, 4441; J. Antonini, P. Franchetti, M. Grifantini und S. Martelli, J. Heterocycl. Chem. **1976**, 111; E. E. Schweizer und C. M. Kopay, J. Org. Chem. **36**, 1489 (1971); E. E. Schweizer und C. S. Kim, ebenda **36**, 4033 (1971).
- 3) H. Christol, H. J. Cristau und J.-P. Joubert, Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 1421.
- 4) H. Christol, H. J. Cristau, J.-P. Joubert und M. Soleiman, C. R. Acad. Sci., Ser. C **1974**, 167.
- 5) Vorläufige Mitteilung eines Teils der Untersuchungen: W. Flitsch und E. R. Gesing, Tetrahedron Lett. **1976**, 1997.
- 6) E. R. Gesing, Dissertation, Univ. Münster 1978.
- 7) ^{7a}) T. J. Katz und W. Okamura, Tetrahedron **23**, 2941 (1967). – ^{7b}) W. Flitsch und R. Heidhues, Chem. Ber. **101**, 3813 (1968).
- 8) D. Johnson und G. Jones, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2517.
- 9) B. A. Hess jr. und L. J. Schaad, J. Am. Chem. Soc. **93**, 305 (1971); J. Chem. Educ. **51**, 640 (1974); B. A. Hess jr., L. J. Schaad und C. W. Holyoke, Tetrahedron **28**, 3657 (1972).
- 10) B. A. Hess jr. und L. J. Schaad, J. Org. Chem. **42**, 1669 (1977).
- 11) Dargestellt aus **9b** mit (Cyanmethyl)triphenylphosphoran. Wir haben auch andere Phosphorane mit **9b** zur Reaktion gebracht⁶⁾.
- 12) Nebenher entstehen geringe Mengen eines weiteren monosubstituierten, eines disubstituierten sowie eines trisubstituierten Derivats, von denen lediglich Massenspektren vorliegen⁶⁾.
- 13) Die Protonen 6- und 7-H zeigen die gleiche chemische Verschiebung. Beim in 6-Stellung protonierten Isomeren sollten wegen des doppelbindungsständigen N-Atoms deutliche Unterschiede in den δ -Werten zu beobachten sein. Zur Chemie der Cycl[3.2.2]azine siehe W. Flitsch und U. Krämer, Adv. Heterocycl. Chem. **22**, 327 (1978).

- ¹⁴⁾ Die Protonierung von **9a** entspricht der α -Protonierung des Pyrrols: *E. B. Whipple, Y. Chiang* und *R. L. Hüman*, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 26 (1963); *Y. Chiang* und *E. B. Whipple*, ebenda **85**, 2763 (1963), und der 3-Protonierung der Indolizine: *M. Fraser, A. Melera, B. B. Molloy* und *D. H. Reid*, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3288; *M. Fraser, S. McKenzie* und *D. H. Reid*, ebenda **1966**, 44; *W. L. F. Armarego*, ebenda **1966**, 191. Auf ähnliche Ursachen ist die verglichen mit den 1*H*-Isomeren größere Stabilität des 3*H*-Pyrrolizins zurückzuführen²¹⁾.
- ¹⁵⁾ Wegen der Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen für die Protonen 1- und 2-H haben wir nicht eindeutig zwischen beiden Orten unterscheiden können. Jedoch ist die Deuterierung in 2-Stellung wahrscheinlich⁶⁾.
- ¹⁶⁾ *R. A. Jones* und *G. P. Bean*, *The Chemistry of Pyrroles*, S. 120 ff., Academic Press, New York 1977; *A. Gossauer*, *Die Chemie der Pyrrole*, S. 133 ff., Springer-Verlag, Berlin 1974.
- ¹⁷⁾ Einen interessanten Versuch, säurekatalysierte Protonenaustauschreaktionen mittels der Klopman-Gleichung zu erfassen, beschreiben *G. P. Bean* und *T. J. Wilkinson*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 72.
- ¹⁸⁾ REPE-Wert⁹⁾: 0.027 β ; Zusammenfassung der Chemie: *S. P. Hiremath* und *R. S. Hosmane*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **15**, 277 (1973).
- ¹⁹⁾ REPE-Wert⁹⁾: 0.029 β ; Zusammenfassung der Chemie: *J. D. White* und *M. E. Mann*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **10**, 113 (1969).
- ²⁰⁾ Wir danken Herrn Dr. *H. Luftmann* für die Durchführung der GC/MS-Messungen.
- ²¹⁾ *W. Flitsch, R. Heidhues* und *H. Paulsen*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1181.
- ²²⁾ *E. R. Gesing*, Diplomarbeit, Univ. Münster 1976.