

Synthese neuer *N*-Vinylpyrrole^{1,2)}

Richard Neidlein* und Günter Jeromin

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 5. Juni 1981

Addition von Pyrrolyl-kalium (**1**) an die (Ethoxymethylen)malonsäure-Derivate **2a–e** führte zu den Carbanionen **3a–e**, aus denen durch Hydrolyse **4a–e** zwar erhalten, jedoch mit Ausnahme von **4b** nicht isoliert werden konnten, da sie während der Aufarbeitung in die *N*-Vinylpyrrole **5a, c–e** übergegangen waren; bei 80 °C wurde aus **1** und **2b** neben **4b** die Verbindung **6** erhalten. Die Hydrolyse von **4b** führte zu **4g**, das 1 Molekül Ethanol zu **5f** abspaltete. **5f** geht durch Decarboxylierung in das *N*-Vinylpyrrol **7** über. Die Cyclisierung von **5e** unter verschiedenen Bedingungen führte zu Pyrrolizinen **8a, b**, deren hydrolytische Spaltung jedoch nicht das Keton **9**, sondern den Aminoalkohol **10** ergab. Cyclisierung von **11a–c** und **13** führte zu den 3*H*-Pyrrolizinderivaten **12a–c** und **14**.

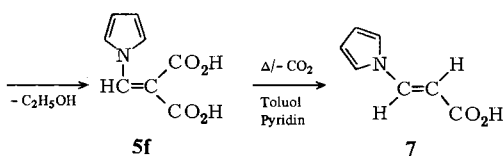
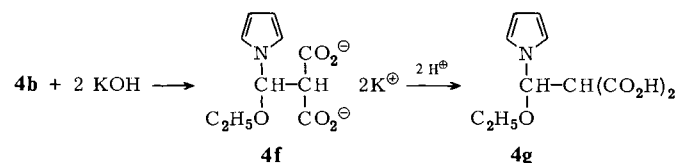
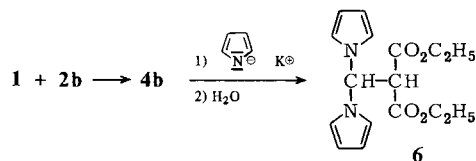
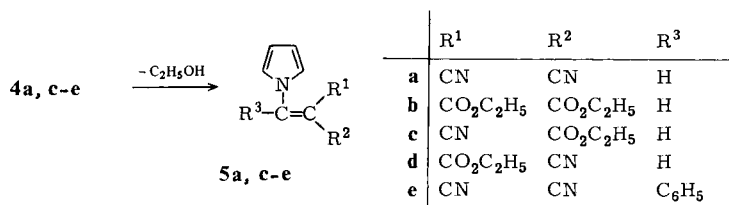
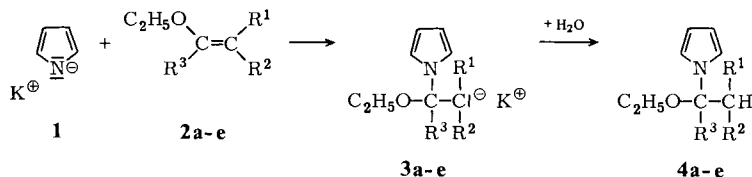
Syntheses of New *N*-Vinylpyrroles^{1,2)}

The reactions of pyrrolyl potassium (**1**) with (ethoxymethylene)malonic acid derivatives **2a–e** yielded the carbanions **3a–e**, which could be hydrolyzed to **4a–e**, but with the exception of **4b** they were not isolated, because a transformation to the *N*-vinylpyrroles **5a, c–e** by elimination of ethanol took place; **1** reacted with **2b** at 80 °C to give **4b** and **6**. Hydrolysis of **4b** with KOH yielded **4g**, which eliminated 1 mol of ethanol to form **5f**, decarboxylation of which led to *N*-vinylpyrrole **7**. By cyclization of **5e** under various conditions the pyrrolizines **8a, b** are obtained, the hydrolysis of which did not give ketone **9** but only amino alcohol **10**. Some other cyclizations of **11a–c** and **13** yielded the 3*H*-pyrrolizine derivatives **12a–c** and **14**, respectively.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Synthesen der bisher nahezu unbekanntenen 1-Oxo-1*H*-pyrrolizine^{1–8)}, ihre chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften bemühten wir uns um die Darstellung neuer *N*-Vinylpyrrole, die als Ausgangsverbindungen für 1-Oxo-1*H*-pyrrolizin-Derivate in Frage kommen sollten. Kürzlich berichteten wir über Additionsreaktionen von Pyrrolyl-kalium (**1**) an Benzylidenmalonsäureester-Derivate^{3–5)}. Analog sollte sich **1** auch an die (Ethoxymethylen)malonsäurederivate **2a–e** addieren lassen.

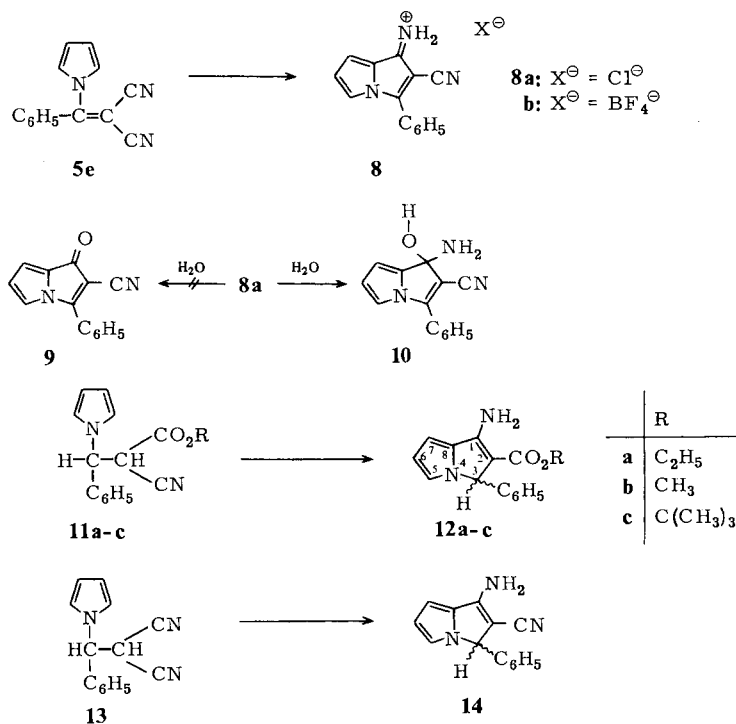
Tatsächlich erfolgte bei 0 °C sehr glatt Addition von **1** an die Doppelbindung von **2a–e** unter Bildung der Carbanionen **3a–e**; nach deren Protonierung wurden zuerst die Additionsprodukte **4a–e** erhalten, die jedoch mit der einzigen Ausnahme **4b** nicht rein isoliert werden konnten. Während der Aufarbeitungsversuche eliminierten sie jeweils 1 Molekül Ethanol unter Bildung der stabilen *N*-Vinylpyrrole **5a, c–e**. Lediglich **4b** spaltete kein Ethanol ab und konnte so destillativ gereinigt und charakterisiert werden. Die bisher unbekanntenen *N*-Vinylpyrrole **5a, c, d** sind stabile, farblose flüssige Verbindungen, **5e** kristallisierte in hellgelben Nadeln.

Führte man hingegen die Addition von **1** an (Ethoxymethylen)malonsäurediethylester (**2b**) nicht bei 0°C durch, sondern bei etwa 80°C, so beobachtete man neben **4b** auch eine Substitution der Ethoxygruppe in **4b** durch das Pyrrolyl-Anion unter Bildung des (Di-1-pyrrolylmethyl)malonsäurediesters **6** (Ausb. 57%).



Die Hydrolyse des Diesters **4b** mit KOH führte in nahezu quantitativer Ausbeute zum Dikaliumsalz **4f**, aus dem nach vorsichtigem Ansäuern und Extrahieren mit Ether die ölige Dicarbonsäure **4g** zwar erhalten wurde, die jedoch bei der Aufarbeitung 1 Molekül Ethanol eliminierte und in die stabile (Pyrrolylmethylen)malonsäure **5f** überging. Wurde **5f** in Toluol in Gegenwart katalytischer Mengen Pyridin unter Rückfluß erhitzt, so konnte unter Decarboxylierung von **5f** die bisher unbekannte Pyrrolylacrylsäure **7** isoliert werden, welche aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums in der *trans*-Form vorliegen dürfte.

Die Cyclisierungsreaktion der Verbindung **5a** nach *Houben-Hoesch* in Ether/Chlorwasserstoff führte nicht zum entsprechenden Pyrrolizinderivat, während (Phenyl-1-pyrrolylmethylen)malonodinitril (**5e**) bei 0°C in wasserfreiem Ether mit Chlorwasserstoff während 6–7 h zum dunkelblauen, kristallinen Iminiumsalz **8a**, hingegen bei 80°C in wasserfreiem HBF₄-Diethyletherat während 15 min zum ebenfalls kristallinen Iminiumsalz **8b** cyclisiert werden konnte. Die Hydrolyse von **8a** führte nicht zum erwünschten 1-Oxo-1*H*-pyrrolizin-Derivat **9**, sondern zu einem Additionsprodukt, dem wir aufgrund spektroskopischer Untersuchungen die Konstitution eines geminalen Aminoalkohols **10** zuschreiben; im IR-Spektrum fehlt eine C=O-Absorptionsbande.



Die durch Addition von **1** an α -Cyanzimtsäure-alkylester erhaltenen 2-Cyan-3-phenyl-3(1-pyrrolyl)propionsäure-alkylester **11a-c** wurden in wasserfreiem Diethylether mit Chlorwasserstoff in relativ guten Ausbeuten zu den 1-Amino-3-phenyl-3*H*-pyrrolizin-2-carbonsäure-alkylestern **12a-c** cyclisiert; ganz analog konnte **13** zum Pyrrolizin **14** umgesetzt werden.

Der *BASF Aktiengesellschaft*, dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie* – und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir sehr für die besondere Förderung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel und Herrn F. Beran für die Anfertigung und Diskussion von Massenspektren, den Herren Dr. W. Kramer, Dr. G. Schäfer und Herrn G. Beutel für die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren, Frau B. Weingärtner und Herrn D. Holzmann für die Elementaranalysen, der *Bayer AG* und der *Hoehchst AG* für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nicht korrigiert, Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien. – IR-Spektren: Perkin-Elmer-Geräte 177 und 325. – ¹H-NMR-Spektren: Bruker HX 90E der Fa. Bruker-Physik AG, Karlsruhe, und T-60-A der Fa. Varian, Bremen. – Massenspektren: MAT 311 A der Fa. Varian, Bremen, Messung der metastabilen Zerfälle mittels DADI-Technik. – Elementaranalysen: Automatischer C,H,N-Analysator der Firma Heraeus, Hanau. – UV-Spektren: DMR-10 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen.

(*Ethoxy-1-pyrrolylmethyl*)malonsäure-diethylester (**4b**): 4.2 g (63 mmol) Pyrrol und 1.96 g (50 mmol) Kalium werden in 20 ml wasserfreiem THF – bis zur völligen Lösung des Kaliums – zur Reaktion gebracht. Dann wird auf 0 °C gekühlt und die Lösung von 10.81 g (50 mmol) (Ethoxymethylen)malonsäure-diethylester (**2b**) in wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 10 min zuge tropft. Man rührt 15 min, gießt auf Eis und säuert mit 10proz. Schwefelsäure auf pH 2–3 an. Nach Extraktion mit CHCl₃ und Trocknen der vereinigten Extrakte über MgSO₄ hinterbleibt ein gelbes Öl, das i. Vak. destilliert wird. Ausb. 12 g (85%), Sdp. 98–100 °C/0.01 Torr; Sdp. 88–89 °C/0.001 Torr, $n_D^{21} = 1.4624$, $n_D^{25} = 1.4610$, $n_D^{19.5} = 1.4632$. – IR (Film): 1760 u. 1740 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (mc, 9H), 3.33 (q, 2H, OCH₂), 3.93 (d, 1H, 2-H, *J* = 10 Hz), 4.08 (mc, 4H), 5.6 (d, 1H, NCHO, *J* = 10 Hz), 6.1 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H), 6.75 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H). – MS (100 eV): *m/e* (%) = 283 (100, M⁺).

C₁₄H₂₁NO₅ (283.3) Ber. C 59.35 H 7.47 N 4.94 Gef. C 59.01 H 7.66 N 5.01

Dikalium-(*ethoxy-1-pyrrolylmethyl*)malonat (**4f**): Eine Lösung von 22.64 g (80 mmol) **4b** wird mit der dreifachen molaren Menge KOH (13.44 g, 240 mmol) in einer Mischung aus 20 ml Wasser und 40 ml Ethanol 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Ethanol versetzt, das Salz abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 25 g (92%, bezogen auf Dihydrat), Schmp. 300 °C (Zers.). – IR (KBr): 3100–3700 (Kristallwasser), 1600 cm⁻¹ (Carboxylat-Ion). – ¹H-NMR (60 MHz, D₂O): δ = 1.17 (t, 3H, CH₃), 3.47 (mc, 2H, OCH₂), 3.85 (d, 1H, 2-H, *J* = 10 Hz), 5.67 (d, 1H, NCHO, *J* = 10 Hz), 6.28 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H), 7.03 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H).

C₁₀H₁₁K₂NO₅ × 2 H₂O (339.4) Ber. C 35.39 H 4.45 N 4.13 Gef. C 35.48 H 4.24 N 4.39

(*1-Pyrrolylmethylen*)malonodinitril (**5a**): 8.5 g (0.127 mol) Pyrrol werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter N₂ mit 4.69 g (0.12 mol) Kalium unter Rückfluß erhitzt – bis zur völligen Lösung des Kaliums –, anschließend wird eine Lösung von 14.65 g (0.12 mol) (Ethoxymethylen)malonodinitril (**2a**) in ca. 90 ml wasserfreiem THF bei 0 °C innerhalb 10 min zugetropft. Man rührt weitere 10 min, gießt auf 400 ml Eis/Wasser, säuert mit 10proz. Schwefelsäure an und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte mit MgSO₄ wird die Lösung solange bei 100 °C im Rotationsverdampfer eingeengt, bis nach Abkühlen das dunkle Öl erstarrt; farblose Kristalle, Ausb. 8.5 g (50%), Schmp. 117–118 °C (aus Ethanol). – IR (KBr): 2220 (C≡N), 1620 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H, *J* = 2 Hz), 7.4 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H, *J* = 2 Hz), 7.8 (s, 1H, CH=C). – MS (100 eV): *m/e* (%) = 143 (27, M⁺), 116 (22, M⁺ – HCN).

C₈H₅N₃ (143.2) Ber. C 67.13 H 3.52 N 29.35 Gef. C 67.28 H 3.54 N 28.63

2-Cyan-3-(1-pyrrolyl)acrylsäure-ethylester (**5c, d**): Unter N₂ werden 8.5 g (0.127 mol) Pyrrol und 4.69 g Kalium (0.12 mol) in 50 ml wasserfreiem THF unter Rückfluß erhitzt (siehe **4b**). Nach Reaktion des Kaliums werden bei 0 °C 20.3 g (0.12 mol) 2-Cyan-3-ethoxyacrylsäure-ethylester (**2c, d**), gelöst in 80 ml wasserfreiem THF, innerhalb 15 min zugetropft, wobei 1 vollständig in Lösung geht. Anschließend gießt man auf 400 ml Eis/Wasser und neutralisiert mit 10proz. Schwefelsäure, saugt die Kristalle ab, wäscht mit Wasser, trocknet im Exsikkator und kristalli-

siert aus Ether um. Farblose Nadeln, Ausb. 16 g (70%), Schmp. 110 °C (Ether). – IR (KBr): 2220 (C≡N), 1710 (C–O), 1625 cm⁻¹ (C=C-konj.). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz), 4.34 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 6.44 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H, J = 2.2 Hz), 7.45 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H, J = 2.2 Hz), 8.29 (s, 1H, CH=C). – MS (100 eV): m/e (‰) = 190 (100, M⁺), 145 (27, M⁺ – OC₂H₅).

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.30 H 5.21 N 14.67

(*Phenyl-1-pyrrolylmethylen*)malonodinitril (**5e**): 3.02 g (45 mmol) Pyrrol werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1.56 g (40 mmol) Kalium unter N₂-Atmosphäre zur Reaktion gebracht (siehe **4b**). Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemp. abgekühlt und langsam eine Lösung von 7.92 g (40 mmol) (Ethoxyphenylmethylen)malonodinitril (**2e**) in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft, noch weitere 10 min gerührt, auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit 10proz. Schwefelsäure neutralisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ wird ca. 15 min bei 100 °C im Rotationsverdampfer eingengt; gelbe Nadeln aus Ethanol. Ausb. 7.3 g (83%), Schmp. 137 °C.

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.30 H 5.21 N 14.67

(*1-Pyrrolylmethylen*)malonsäure (**5f**): Eine Lösung von 25 g (74 mmol) **4f** wird in eiskaltem Wasser mit konz. eiskalter Salzsäure auf pH 1 gebracht. Man extrahiert sodann zweimal mit je 100 ml Ether, trocknet die vereinigten Etherextrakte über MgSO₄ und zieht im Rotationsverdampfer bei nicht mehr als 40 °C den Ether völlig ab. Die ölige Dicarbonsäure **5f** wird im sorgfältig evakuierten Exsikkator 2–3 Tage stehengelassen, die Kristallmasse in Ether suspendiert, abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Die Mutterlauge wird erneut bei ca. 40 °C im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in den Exsikkator gestellt. Die Einhaltung der obigen Vorschrift zur Darstellung eines sehr reinen Produktes ist notwendig zur Vermeidung schwarzer, polymerer Produkte. Man kann auch ohne vorherige Isolierung des Kaliumsalzes die Säure direkt isolieren. Hellbraunes Pulver (mikroskopische Nadelchen). Ausb. 9.0 g (67%), Schmp. 150–155 °C (Zers.). – IR (KBr): 2500–3600 (Carbonsäure), 1730 (C–O), 1640 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (90 MHz, [D₂]Aceton): δ = 6.35 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H), 7.33 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H), 8.07 (s, 1H, Methylen-H), 9.71 (s, 2H, CO₂H). – MS (100 eV): m/e (‰) = 181 (55, M⁺), 163 (52, M⁺ – H₂O), 137 (11.4, M⁺ – CO₂), 44 (100, CO₂).

C₈H₇NO₄ (181.2) Ber. C 53.04 H 3.90 N 7.73 Gef. C 52.82 H 4.00 N 7.58

(*Di-1-pyrrolylmethyl*)malonsäure-diethylester (**6**): 8.4 g (0.125 mol) Pyrrol und 3.9 g (0.10 mol) Kalium werden unter N₂ in 50 ml wasserfreiem THF unter Rückfluß erhitzt (siehe **4b**). Dann werden bei ca. 80 °C 10.81 g (0.050 mol) **2b** in 10 ml wasserfreiem THF langsam zugetropft, noch 10 min wird gerührt und dann auf ca. 200 ml Eis/Wasser gegossen. Mit 10proz. Schwefelsäure wird angesäuert und anschließend mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über MgSO₄ wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt; aus Petrolether (40–60 °C) farblose Nadeln, Ausb. 8.6 g (57%), Schmp. 97–98 °C (Petrolether 40–60 °C). – IR (CHCl₃): 1755 (C–C), 1740 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 (t, 6H, J = 7 Hz), 4.06 (q, 4H, J = 7 Hz), 4.5 (d, 1H, 2-H, J = 11 Hz), 6.06 (t, 4H, Pyrrol-3- und -4-H), 6.52 (d, 1H, NCHN, J = 11 Hz), 6.73 (t, 4H, Pyrrol-2- und -5-H, J = 2 Hz). – MS (100 eV): m/e (‰) = 304 (62, M⁺), 238 (57, M⁺ – Pyrrolyl), 120 (100, M⁺ – Pyrrolyl, – OC₂H₅, – CO₂C₂H₅).

C₁₆H₂₀N₂O₄ (304.4) Ber. C 63.14 H 6.62 N 9.20 Gef. C 63.21 H 6.83 N 9.14

3-(*1-Pyrrolyl*)acrylsäure (**7**): Zu einer Suspension von 500 mg (2.76 mmol) **5f** in 10 ml wasserfreiem Toluol werden 3 Tropfen Pyridin gegeben, 20 min wird unter Rückfluß erhitzt, sodann heiß filtriert; danach kristallisiert **7** aus. Ausb. 120 mg (32%), Schmp. 180–182 °C (aus Toluol). – IR (KBr): 2300–3300 (CO₂H), 1710 (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 5.86 (d, 1H, α-H, J = 14.09 Hz), 6.34 (t, 2H, Pyrrolyl-3- und -4-H, J = 2.2 Hz),

6.95 (t, 2H, Pyrrolyl-2- und -5-H, $J = 2.2$ Hz), 7.91 (d, 1H, β -H, $J = 14.09$ Hz). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 6.0$ (d, 1H, α -H, $J = 14$ Hz), 6.27 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H, $J = 2$ Hz), 7.18 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H, $J = 2$ Hz), 7.95 (d, 1H, β -H, $J = 14$ Hz), 9.12 (s, 1H, OH). – MS (100 eV): m/e (%) = 137 (M^+), 120 ($\text{M}^+ - \text{OH}$).

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ (137.1) Ber. C 61.31 H 5.14 N 10.21 Gef. C 61.29 H 5.36 N 10.00

1-Imino-3-phenyl-1H-pyrrolizin-2-carbonitril-hydrochlorid (8a): Zu einer Lösung von 1.00 g (4.57 mmol) **5e** in 150 ml wasserfreiem Ether wird bei 0 °C 6–7 h trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, über Nacht ins Eisfach gestellt, die Kristallmasse abgesaugt und mit Ether gewaschen. Dunkelblaue Nadeln. Ausb. 800 mg (64%), Schmp. 300 °C (Zers.). – IR (KBr): 2000–3200 ($=\text{NH}_2$), 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1640 ($\text{C}=\text{NH}_2$), 1590 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 6.65$ (t, 1H, 6-H), 6.69 (s, 2H, NH_2), 7.93 (mc, 7H, 5- und 7-H, Phenyl). – MS (100 eV): m/e (%) = 220 (36.9, M^+), 219 (100, $\text{M}^+ - \text{H}$), 128 (78.4, $\text{C}_6\text{H}_5=\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{NH}$), 92 (51.2, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$). – UV ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): λ_{max} (lg ϵ) = 349 (4.42), 518 nm (2.97). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ϵ) = 333 (3.9), 506 nm (2.5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3 \cdot 0.5 \text{HCl}$ (273.9) Ber. C 61.38 H 3.86 Cl 19.41 N 15.34
Gef. C 61.16 H 4.05 Cl 19.07 N 15.33

1-Imino-3-phenyl-1H-pyrrolizin-2-carbonitril-hydrotetrafluoroborat (8b): 200 mg (0.91 mmol) **5e** werden 15 min in 10 ml HBF_4 -Diethyletherat auf maximal 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man ca. 20 ml Ether hinzu und stellt über Nacht in den Kühlschrank. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wasserfreiem Ether nachgewaschen; dunkelblaue Kristalle. Ausb. 100 mg (35%), Schmp. 200–205 °C. – IR (KBr): 2000–3200 (NH_2), 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1630 ($\text{C}=\text{NH}_2$), 1590 ($\text{C}=\text{C}$), 1000–1120 cm^{-1} (BF_4^-). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 272 (4.33), 350 (4.36), 518 nm (3.1).

1-Amino-1-hydroxy-3-phenyl-1H-pyrrolizin-2-carbonitril (10): 800 mg (2.9 mmol) **8a** werden unter kräftigem Rühren portionsweise in 1800 ml Wasser so eingetragen, daß nach jeder Zugabe die Entfärbung der Lösung abgewartet wird; man läßt über Nacht stehen, saugt die farblosen Blättchen ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 500 mg (73%), Schmp. 233–234 °C (Wasser). – IR (KBr): 3340 (OH-Brücken), 2200 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 6.32$ (q, 1H, 6-H), 7.23 (t, 2H, 5-, 7-H), 7.55 (mc, 5H, C_6H_5), 8.77 (s (b), 1H, NH), 11.82 (s (b), 1H, NH). – MS (100 eV): m/e (%) = 237 (26.9, M^+), 220 (43.9, $\text{M}^+ - \text{OH}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (237.3) Ber. C 70.87 H 4.67 N 17.71 Gef. C 70.68 H 4.68 N 17.53

2-Cyan-3-phenyl-3-(1-pyrrolyl)propionsäure-ethylester (11a): 8.39 g (0.125 mol) Pyrrol werden in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (destilliert über LiAlH_4) in N_2 -Atmosphäre mit 3.9 g (0.10 mol) Kalium unter Rückfluß und starkem Rühren erhitzt (siehe **4b**). Nach Verbrauch des Kaliums – ca. 4 h – läßt man auf etwa 60 °C abkühlen und tropft innerhalb 15 min 20.1 g (0.10 mol) α -Cyanzimsäure-ethylester – gelöst in 50 ml wasserfreiem THF – zu. Nach Zugabe von etwa 25 ml der Lösung ist alles **1** in Lösung gegangen; dann läßt man die dunkle, klare Lösung unter Rühren auf Raumtemp. abkühlen und gießt auf 200 g Eis. Mit 10proz. Salzsäure wird auf pH 1 angesäuert und anschließend mit 3 \times 150 ml CHCl_3 extrahiert. Der Auszug wird über MgSO_4 getrocknet und das Solvens im Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein rotes Öl zurück, das nach Zusatz von wenig Methanol im Kühlschrank kristallisiert. Ausb. 14.5 g (54%), Schmp. 98–99 °C (Methanol). – IR (KBr): 3000–3160 ($\text{C}-\text{H}$ -aromat.), 2920–2960 ($\text{C}-\text{H}$ -aliph.), 2270 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1746 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (t, 3H, CH_3), 4.16 (q, 2H, CH_2), 4.34 (d, 1H, 2-H, $J = 6.31$ Hz), 6.21 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H), 6.85 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H), 7.3 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 268 (23, M^+), 156 (100, $\text{M} - \text{CH}(\text{CN})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (268.3) Ber. C 71.62 H 6.01 N 10.44 Gef. C 71.82 H 6.06 N 10.61

2-Cyan-3-phenyl-3-(1-pyrrolyl)propionsäure-methylester (11b): Wie vorstehend wird **1** in 50 ml THF hergestellt. Man tropft innerhalb 15 min bei ca. 60 °C 18.7 g (0.10 mol) α -Cyanzimtsäure-methylester in 80 ml wasserfreiem THF zu. Bis zum Abkühlen auf Raumtemp. wird weitergerührt. Man gießt auf 200 ml Eis/Wasser, säuert mit 10proz. Schwefelsäure an, schüttelt dreimal mit je 150 ml CHCl_3 aus, trocknet die vereinigten Extrakte über MgSO_4 , entfernt das Chloroform und chromatographiert über eine Kieselgelsäule mit Chloroform. Ausb. 15.5 g (61%), Schmp. 83–84 °C (Methanol). – IR (KBr): 3040–3160 (C–H-aromat.), 2920–2960 (C–H-aliph.), 2260 (C \equiv N), 1700 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 3.65 (s, 3H, CH_3), 4.39 (d, 1H, 2-H, J = 6.1 Hz), 5.79 (d, 1H, 3-H, J = 6.1 Hz), 6.18 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H), 6.83 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H), 7.26 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 254 (51, M^+), 156 (100, M^+ – $\text{CH}(\text{CN})\text{CO}_2\text{CH}_3$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (254.3) Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02 Gef. C 70.65 H 5.58 N 11.05

2-Cyan-3-phenyl-3-(1-pyrrolyl)propionsäure-tert-butylester (11c): Wie bei **11a** wird aus 16.8 g (0.25 mol) Pyrrol in 100 ml wasserfreiem THF mit 7.8 g (0.20 mol) Kalium **1** hergestellt. Sodann wird bei ca. 60 °C die Lösung von 45.85 g (0.20 mol) α -Cyanzimtsäure-tert-butylester in 80 ml wasserfreiem THF innerhalb von 30 min zugetropft. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemp. wird auf 600 ml Eis/Wasser gegossen und mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert, wobei die Farbe der Lösung von violett nach hellgelb umschlägt und das Produkt ausfällt. Ausb. 48 g (81%), Schmp. 124–125 °C (Ethanol). – IR (KBr): 3000–3150 (C–H-aromat.), 2960 (C–H-aliph.), 2250 (C \equiv N), 1725 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (s, 9H, C_4H_9), 4.26 (d, 1H, 2-H, J = 8.36 Hz), 5.7 (d, 1H, 3-H, J = 8.36 Hz), 6.17 (t, 2H, Pyrrol-3- und -4-H), 6.76 (t, 2H, Pyrrol-2- und -5-H), 7.38 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 296 (57.9, M^+), 240 (58, $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9$), 156 (100, $\text{M} - \text{CH}(\text{CN})\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (296.4) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 73.12 H 6.70 N 9.43

1-Amino-3-phenyl-3H-pyrrolizin-2-carbonsäure-ethylester (12a): In die Lösung von 20 g (75 mmol) **11a** in 700 ml wasserfreiem Diethylether leitet man unter schwacher Eiskühlung (die Ausgangsverbindung darf dabei nicht auskristallisieren) 6 h trockenen Chlorwasserstoff. Der Kolben wird anschließend gut verschlossen und 2 d im Kühlschrank belassen. Man gießt auf 500 g Eis, macht mit 10proz. Natronlauge schwach alkalisch, trennt die Etherphase ab und extrahiert die wäßrige Phase nochmals mit 200 ml Ether; die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO_4 getrocknet, und der Ether wird entfernt. Nach Zugabe von wenig Ether Kristallisation im Kühlschrank. Ausb. 14.0 g (74%), Schmp. 112–113 °C (Ether). – IR (KBr): 3520, 3380 (prim. Amin), 1660 (C–O-Ester), 1620 cm^{-1} (C=C-konj.). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (t, 3H, CH_3), 4.05 (q, 2H, CH_2), 5.68 (s, 1H, 3-H), 6.00 (s, 2H, NH_2), 6.3 (mc, 2H, 6-, 7-H), 6.7 (mc, 1H, 5-H), 7.15 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 268 (74, M^+), 195 (100, $\text{M} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 252 (4.04), 262 sh (3.92), 332 nm (4.22).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (268.3) Ber. C 71.62 H 6.01 N 10.44 Gef. C 71.32 H 6.01 N 10.44

1-Amino-3-phenyl-3H-pyrrolizin-2-carbonsäure-methylester (12b): In die Lösung von 3.0 g (11.8 mmol) **11b** in 200 ml wasserfreiem Diethylether wird 6 h unter Eiskühlung trockenes HCl -Gas geleitet. Dann stellt man 2 d in den Kühlschrank, gießt anschließend auf 200 ml Eis/Wasser und macht mit 10proz. Natronlauge schwach alkalisch. Die Etherphase wird abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals mit 150 ml Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte werden getrocknet (MgSO_4 sicc.) und vom Lösungsmittel befreit. Es wird aus Methanol umkristallisiert, wobei die Verbindung mit 1 mol Methanol auskristallisiert. Ausb. 2.2 g (63%, bezogen auf CH_3OH -Addukt), Schmp. 125–126 °C (Methanol). Alle Spektren wurden von **12b** · CH_3OH aufgenommen. – IR (KBr): 3320, 3430 (prim. Amin), 3020–3140 (C–H-aromat.), 2950–2980 (C–H-aliph.), 1640 (C–O), 1620 cm^{-1} (sh, C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ = 2.0 (s, 1H,

CH_3OH), 3.38 (s, 3H, CH_2OH), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 5.63 (s, 1H, 3-H), 6.08 (s, 2H, NH_2), 6.22 (mc, 2H, 6-, 7-H), 6.63 (mc, 1H, 5-H), 7.1 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 254 (52.8, M^+), 195 (86, $\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3$). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 252 (4.04), 262 sh (3.95), 331 nm (4.21).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{CH}_3\text{OH}$ (286.3) Ber. C 67.12 H 6.34 N 9.78 Gef. C 67.13 H 6.37 N 9.64

1-Amino-3-phenyl-3H-pyrrolizin-2-carbonsäure-tert-butylester (12c): In die Lösung von 10 g (33 mmol) **11c** in 100 ml wasserfreiem Diethylether wird unter Eiskühlung (man achte darauf, daß die Ausgangsverbindung nicht ausfällt) 6 h trockenes HCl-Gas geleitet. Man verschließt den Kolben und stellt 2 d in den Kühlschrank, gießt dann auf 200 g Eis, macht mit 10proz. Natronlauge schwach alkalisch, trennt die Etherphase ab und extrahiert nochmals mit 100 ml Ether. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Ausb. 7.0 g (70%), Schmp. 132–133 °C (*n*-Hexan). – IR (KBr): 3480, 3370 (prim. Amin), 3140–3080 (C–H-aromat.), 2900–2990 (C–H-aliph.), 1660 (C–O-Ester), 1620 cm^{-1} (C=C). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 250 (4.02), 260 sh (3.93), 331 nm (4.21). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 9H, C_4H_9), 5.55 (s, 1H, 3-H), 5.93 (s, 2H, NH_2), 6.2 (mc, 2H, 6-, 7-H), 6.6 (mc, 1H, 5-H), 7.1 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 296 (99.7, M^+), 240 (100, $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8$), 195 (87, $\text{M} - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (296.4) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 73.27 H 6.96 N 9.59

1-Amino-3-phenyl-3H-pyrrolizin-2-carbonitril (14): In die Lösung von 10 g (45 mmol) (Phenyl-1-pyrrolylmethyl)malonodinitril (**13**) (Rohprodukt)¹⁾ in 200 ml Ether wird bei 0 °C 3 h trockener Chlorwasserstoff geleitet. Die Lösung wird 1 1/2 d im Eisschrank stengelassen, anschließend wird der Ether im Rotationsverdampfer entfernt, der Niederschlag mit 10proz. Natronlauge neutralisiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schwarzbrauner Feststoff, Ausb. 4.0 g (40%). – IR (KBr): 3450, 3340 (NH_2), 2200 (CN), 1650 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ = 5.06 (s (b), 2H, NH_2), 5.67 (s, 1H, 3-H), 6.33 (mc, 2H, 6-, 7-H), 6.8 (mc, 1H, 5-H), 7.3 (mc, 5H, C_6H_5). – MS (100 eV): m/e (%) = 221 (M^+ , 100), 220 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 100).

¹⁾ G. Jeromin, Dissertation, Univ. Heidelberg 1981.

²⁾ R. Neidlein und G. Jeromin, Chem. Ber. **115**, 706 (1982), vorstehend.

³⁾ R. Neidlein und G. Jeromin, J. Chem. Res. (S) **1980**, 232; (M) **1980**, 3078.

⁴⁾ R. Neidlein und G. Jeromin, J. Chem. Res. (S) **1980**, 233; (M) **1980**, 3090.

⁵⁾ Th. Maier und H. Mildenberger, Angew. Chem. **92**, 128 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 137 (1980).

⁶⁾ W. C. Agosta, J. Org. Chem. **82**, 2258 (1960).

⁷⁾ W. Fliitsch und U. Neumann, Chem. Ber. **104**, 2170 (1971).

⁸⁾ H. J. Bestmann, G. Schmid und D. Sandmeier, Angew. Chem. **88**, 92 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 115 (1976).