

63. Synthesen und pharmakologische Eigenschaften von 2,2-Dialkyl-5-aryl-3-pyridylpyrrolidinen

von Lislott Aeppli, Karl Bernauer, Fernand Schneider, Konrad Strub
Pharmazeutische Forschungsabteilung

und Willi E. Oberhänsli, Karl-Heinz Pfoertner

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(7.I.80)

Syntheses and Pharmacological Properties of 2,2-Dialkyl-5-aryl-3-pyridylpyrrolidines

Summary

Reaction of the photochemically generated benzonitrile methylides **2** with vinylpyridines yields 2-aryl-4-pyridyl-1-pyrrolines **3**. Depending on reduction methods, the compounds **3** are selectively transformed to the corresponding *cis*- or the *trans*-substituted pyrrolidines **10** or **11**, respectively. Furthermore, a non-photochemical synthesis has been developed: the easily available nitro-ketones **8** provide through reductive cyclization the pyrrolines **3** or directly the pyrrolidines **11**. Twenty-seven compounds of types **10** and **11** have been evaluated in the writhing, hot plate and kaolin tests; especially the *cis*-pyrrolidines **10** exhibit a valuable antinociceptive activity. Some of the pyrrolines and pyrrolidines have been separated into their enantiomers, which are easily interconverted.

Die Photochemie der 3-Aryl-2-*H*-azirine (**1**) ist in den Arbeitskreisen von Padwa und Schmid umfassend untersucht worden [1] [2]. Diese Azirine werden, wie klar gezeigt worden ist [3], beim Belichten in Benzonitril-methylide **2** umgewandelt (*Schema 1*), welche sich mit 1,3-Dipolarophilen unter Bildung fünfgliedriger Heterocyclen abfangen lassen.

Wir haben mit solchen photochemisch erzeugten Benzonitril-methyliden **2**- bzw. 4-Vinylpyridine zur Reaktion gebracht und dabei die 2-Aryl-4-pyridyl-1-pyrroline **3** gefasst. Diese und die daraus erhältlichen Pyrrolidine erwiesen sich zum Teil als analgetisch wirksam, weshalb wir auch eine leistungsfähige nicht-photochemische Synthese für Heterocyclen dieses Typs entwickelt haben¹⁾.

¹⁾ Zur Erleichterung der Übersicht werden die einzelnen Azirine **1**, die entsprechenden Pyrroline **3** und die aus letzteren erhaltenen *cis*-Pyrrolidine **10** und *trans*-Pyrrolidine **11** durch die jeweilige Grundnummer und einen angehängten Buchstaben, der die Kombination R¹, R², Ar kennzeichnet, charakterisiert; bei den Pyrrolinen und Pyrrolidinen ist zusätzlich die Angabe [4-Py]-, [3-Py]- bzw. [2-Py]- vorangestellt (vgl. *Tab. 1-5*).

Schema 1


 Tabelle 1. Photochemisch erhaltene Pyrroline¹⁾ (Ausbeuten bezogen auf eingesetztes 2H-Azirin **1**)

2H-Azirine 1				1-Pyrroline 3	
Nr.	Ar	R ¹	R ²	Nr.	Rohausbeute ^{a)} [%]
1a	Phenyl	CH ₃	CH ₃	[4-Py]- 3a	65,7
1a	Phenyl	CH ₃	CH ₃	[2-Py]- 3a	76,3
1b	<i>p</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	[2-Py]- 3b	40,8
1b	<i>p</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	[4-Py]- 3b	57,7
1c	<i>m</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	[4-Py]- 3c	35,7
1d	<i>p</i> -Methoxyphenyl	CH ₃	CH ₃	[4-Py]- 3d	50,0
1e	<i>p</i> -Tolyl	CH ₃	CH ₃	[4-Py]- 3e	53,8
1f	Phenyl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	[4-Py]- 3f	65,6
1g	Phenyl	-(CH ₂) ₅ -		[4-Py]- 3g	62,1

^{a)} Substanzen nach DC. einheitlich.

1. Photosynthese: 2-Aryl-4-(4-pyridyl)-1-pyrroline und 2-Aryl-4-(2-pyridyl)-1-pyrroline. - Die 3-Aryl-2H-azirine **1** wurden zusammen mit 2- bzw. 4-Vinylpyridin in benzolischer Lösung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe bestrahlt. Aus allen Ansätzen wurden ausschliesslich 2-Aryl-4-pyridyl-1-pyrroline **3** isoliert (Tab. 1). Produkte des alternativen Typus **4** wurden in keinem Fall gefasst.

Die 1-Pyrrolinstrukturen **3** sind mit allen spektroskopischen Daten in Einklang; die entsprechenden Alternativstrukturen **4** wurden an den aus **1a** und 4-Vinylpyridin sowie aus **1b** und 2-Vinylpyridin erhaltenen Produkten durch Deuterierungsexperimente ausgeschlossen: Im System CH₃OD/DCI (60°, 15 Std.) wurden in beiden Fällen zwei H-Atome einer Methylengruppe gegen D ausgetauscht; diese muss also mit dem Imin-C-Atom verknüpft sein. Weitere Resultate (Kap. 2, 3) erhärten diese Schlüsse.

2. Synthese ausgehend von Pyridincarboxaldehyden und Acetophenonen: 2-Aryl-4-(3-pyridyl)-1-pyrroline und 2-Aryl-4-(4-pyridyl)-1-pyrroline. - Aus Pyridin-4-carboxaldehyd bzw. Pyridin-3-carboxaldehyd (**5**) und Arylmethylketonen **6** entstanden unter Basenkatalyse in guten Ausbeuten die Chalcone **7** (Schema 2). An diese liess sich in Anwesenheit von Natriummethylat 2-Nitropropan anlagern, wobei die Addukte **8** resultierten. Die reduktive Cyclisierung dieser Nitroketone zu 2-Pyrrolinen **3** erfolgte am besten durch Hydrierung mit Raney-Nickel²⁾. Hierbei in geringer Menge als Nebenprodukte anfallende Nitrone **9** waren von den Pyrrolinen nur sehr schwer abzutrennen, weshalb an die katalytische Hydrierung ohne Isolierung der Produkte eine kurze Nachreduktion mit Zink/Ameisensäure angeschlossen wurde. In einigen Fällen ([4-Py]-**3h**, [4-Py]-**3i**, [4-Py]-**3a**, [4-Py]-**3l**, [4-Py]-**3m**,

²⁾ Die reduktive Cyclisierung von Nitroketonen zu 1-Pyrrolinen ist schon früher beschrieben worden [4].

[4-Py]-**3n**) wurde die reduktive Cyclisierung mit Zink bzw. Zinn in Essigsäure bzw. Ameisensäure vorgenommen. - Diese Synthese (Schema 2) ist beweisend für das Substitutionsmuster der Pyrroline **3** (Tab. 2).

3. Überführung der Pyrroline **3 in die Pyrrolidine **10** und **11**.** - Es war zu erwarten, dass die Hydrierung der Pyrroline **3** mit H_2/Pt überwiegend *cis*-Pyrrolidine **10** liefern würde (Schema 3). Für das so aus 5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ([4-Py]-**3a**) gewonnene Pyrrolidin wurde diese *cis*-Konfiguration durch die Röntgenstrukturanalyse des Hydrobromids des (3*S*,5*R*)-Enantiomeren eindeutig bewiesen (s. exper. Teil). Dass auch in allen anderen Fällen durch katalytische Hydrierung und ebenso auch durch Reduktion der Pyrroline **3** mit Natriumborhydrid die *cis*-Pyrrolidine **10** als Hauptprodukte entstanden (s. Tab. 3), lässt sich aus 1H -NMR.-spektroskopischen Daten ableiten. Aus dem Vergleich mit den *trans*-Verbindungen **11** (s. u. und Tab. 4) ergibt sich, dass die Kopplungskonstanten der Protonen H-C(3) und H-C(5) und die Differenz der chemischen Verschiebungen der 2-Methyl-Signale charakteristisch sind, wie in Tabelle 5 an einigen Beispielen gezeigt ist.

Die *trans*-Pyrroline **11** entstanden als Hauptprodukt bei der Reduktion der Pyrroline **3** mit Zink/Ameisensäure oder Zink/Essigsäure oder direkt unter den gleichen Bedingungen aus den 4-Nitrovalerophenonen **8**, wobei gleichfalls die

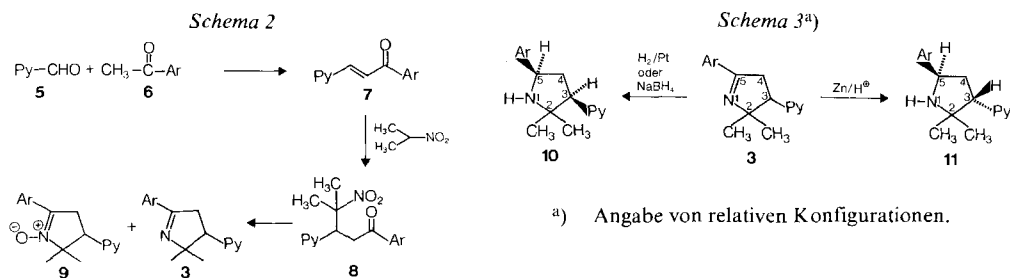


Tabelle 2. Durch reduktive Cyclisierung erhaltenen Pyrroline

	Ar	Smp. [°]	Kristallisiert aus	Ausbeute für 8 → 3 [%]
[4-Py]- 3d	<i>p</i> -Methoxyphenyl	125-127	Aceton	78,7
[4-Py]- 3h	<i>p</i> -Acetaminophenyl	222-225	mit Essigester gewaschen	64
[4-Py]- 3i	2-Thienyl	102-104	Diisopropyläther	23
[4-Py]- 3k	3,4,5-Trimethoxyphenyl	143-144	Essigester	30
[4-Py]- 3l · 2HCl	2,4-Dimethylphenyl	208-210	Methanol/Äther	43
[4-Py]- 3m	3-Pyridyl	101-102	Äther	74
[4-Py]- 3n · 1,5 HCl	3,4-Dichlorphenyl	167-170	Essigester	64
[4-Py]- 3o · HCl	<i>p</i> -Aminophenyl	290-300	Methanol/Äther	a)
[3-Py]- 3a	Phenyl	73-75	Diisopropyläther	36
[3-Py]- 3a · C ₂ H ₂ O ₄	Phenyl	133-135	Methanol/Äther	

a) Durch Verseifung von [4-Py]-**3h** erhalten.

Tabelle 3. *cis*-Pyrrolidine

	Ar	R ¹	R ²	Smp. [°]	Kristallisiert aus	Ausbeute [%]
[2-Py]- 10a · 2 HCl	Phenyl	CH ₃	CH ₃	232-235	Äthanol/Äther	90
[2-Py]- 10b · 2 HCl	<i>p</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	197	Äthanol/Äther	62,5
[4-Py]- 10a · 2 HCl	Phenyl	CH ₃	CH ₃	244	Äthanol/ Diisopropyläther	73
[4-Py]- 10b · HCl	<i>p</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	229	Äthanol/ Diisopropyläther	43,3
[4-Py]- 10c · 2 HCl	<i>m</i> -Chlorphenyl	CH ₃	CH ₃	> 200 (Zers.)	Äthanol/ Diisopropyläther	74,1
[4-Py]- 10d · 2 HCl	<i>p</i> -Methoxyphenyl	CH ₃	CH ₃	> 200 (Zers.)	Äthanol/ Diisopropyläther	71
[4-Py]- 10e · 2 HCl	<i>p</i> -Tolyl	CH ₃	CH ₃	242-245	Äthanol/ Diisopropyläther	81
[4-Py]- 10f · 2 HCl	Phenyl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	236-242	Äthanol/ Diisopropyläther	84,8
[4-Py]- 10g · 2 HCl	Phenyl	-(CH ₂) ₅ -		235-237	Äthanol/ Diisopropyläther	58,3
[4-Py]- 10h · 1,5 C ₂ H ₂ O ₄	<i>p</i> -Acetaminophenyl	CH ₃	CH ₃	203-204	Methanol/Äther	62
[4-Py]- 10i	2-Thienyl	CH ₃	CH ₃	70-71	Äther	62
[4-Py]- 10k	3,4,5-Trimethoxy- phenyl	CH ₃	CH ₃	96-97	Essigester/ Diisopropyläther	59
[4-Py]- 10l · 2 HCl	2,4-Dimethylphenyl	CH ₃	CH ₃	198-202	Methanol/Äther	44
[4-Py]- 10n · 1,5 HCl	3,4-Dichlorphenyl	CH ₃	CH ₃	223-226	Methanol/Äther	43
[4-Py]- 10o	<i>p</i> -Aminophenyl	CH ₃	CH ₃	119-120	Äther	32
[4-Py]- 10p · 2 HCl	<i>p</i> -Nitrophenyl	CH ₃	CH ₃	195-205 (Zers.)	Äthanol/Äther	28 ^{a)}
[4-Py]- 10q · 2 HCl	<i>m</i> -Nitrophenyl	CH ₃	CH ₃	229-232 (Zers.)	Äthanol/Äther	15 ^{a)}
[4-Py]- 10r · 2 HCl	4-Methoxy- 3-nitrophenyl	CH ₃	CH ₃	233	Methanol/Äther	^{b)}
[4-Py]- 10s	<i>p</i> -Fluorophenyl	CH ₃	CH ₃	97-99	Diisopropyläther	73
[4-Py]- 10t · 3 HCl	3-Pyridyl	CH ₃	CH ₃	223-226	Methanol/Äther	44

^{a)} Erhalten durch Nitrierung von [4-Py]-**10a**.

^{b)} Erhalten durch Nitrierung von [4-Py]-**10d**.

Pyrrolin-Stufe durchlaufen wurde (DC.-Kontrolle). Die hergestellten Pyrrolidine sind in den *Tabellen 3* und *4* zusammengefasst.

4. Aus den Pyrrolidinen [4-Py]-10a und [4-Py]-10d erhaltene Derivate. - Für pharmakologische Untersuchungen benötigte 2-(Nitrophenyl)-Verbindungen waren auf den skizzierten Wegen nicht direkt zugänglich, konnten aber durch Nitrierung der Pyrrolidine **10** erhalten werden: Die Base [4-Py]-**10a** lieferte mit Nitriersäure (HNO₃/H₂SO₄) die beiden isomeren Nitrophenylderivate [4-Py]-**10p** und [4-Py]-**10q** im Verhältnis 65:35. Aus [4-Py]-**10d** entstand ausschliesslich die (4-Methoxy-3-nitrophenyl)-Verbindung [4-Py]-**10r**.

5. Herstellung optischer Antipoden in der Pyrrolin- und Pyrrolidin-Reihe. - In der Pyrrolin-Reihe wurde aus dem Racemat [4-Py]-**31** mit (-)-Weinsäure ein Salz gewonnen, aus welchem sich der (4*R*)-Antipode in einer Ausbeute von 15% isolieren liess. Aus dem Racemat [4-Py]-**3d** wurde mit (+)-Camphersulfonsäure ebenfalls der

Tabelle 4. *trans*-Pyrrolidine

	Ar	R ¹ = R ²	Smp. [°]	Kristallisiert aus	Ausbeute [%]
[4-Py]-11a	Phenyl	CH ₃	73-74	Diisopropyläther	67
[4-Py]-11a · 2 HCl	Phenyl	CH ₃	240 (Zers.)	Äthanol/Aceton	-
[4-Py]-11h · HCl	<i>p</i> -Acetaminophenyl	CH ₃	248-249 (Zers.)	Methanol	30
[3-Py]-11a	Phenyl	CH ₃	54-56	Diisopropyläther	41
[3-Py]-11a · 0.5 C ₂ H ₂ O ₄	Phenyl	CH ₃	224-225	Methanol	-
[4-Py]-11k	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CH ₃	117-119	Äther	42
[4-Py]-11k · C ₂ H ₂ O ₄	3,4,5-Trimethoxyphenyl	CH ₃	228-230	Methanol	-
[4-Py]-11t · C ₂ H ₂ O ₄	3-Pyridyl	CH ₃	207-209	Methanol/Äther	64
[4-Py]-11l · 2 HCl	2,4-Dimethylphenyl	CH ₃	214-217	Methanol/Äther	38
[4-Py]-11u · 2 HCl	2,6-Dichlorphenyl	CH ₃	236-239	Methanol/Äther	75

Tabelle 5. NMR.-Vergleich ausgewählter *cis*-Pyrrolidine **10** mit entsprechenden *trans*-Pyrrolidinen **11**^{a)}

Pyrrolidin	H-C(3)	H-C(4) und H'-C(4)	H-C(5)	H ₃ C-C(2) und H ₃ C-C(2)	$\Delta(\delta(\text{H}_3\text{C}) - \delta(\text{H}_3\text{C}))$	$J_{3,4}$	$J_{3,4'}$	$J_{5,4}$	$J_{5,4'}$	$J_{4,4'}$
[4-Py]-10a	3,12	2,20; 2,52	4,50	0,82; 1,37	0,55	6	12	6	12	12,5
[4-Py]-10k	3,11	2,21; 2,54	4,47	0,84; 1,38	0,54	6,5	12	6,5	10	12
[4-Py]-10l	3,13	2,09; 2,58	4,68	0,89; 1,39	0,50	6,5	11	6,5	10,5	12
[4-Py]-11a	3,10	2,20; 2,75	4,56	0,90; 1,29	0,39	9	10	4,5	9,5	13
[4-Py]-11k	3,04	2,15; 2,70	4,46	0,84; 1,25	0,41	9	10	5	9	12
[4-Py]-11l	3,11	2,05; 2,76	4,76	0,96; 1,34	0,38	8	10	4,5	9	12

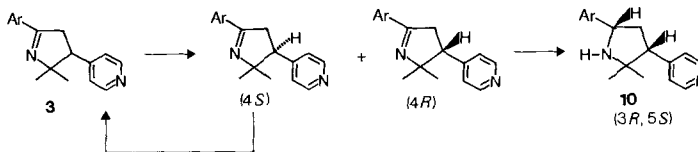
^{a)} Spektren der Basen in Chloroform. Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm, Kopplungskonstanten *J* in Hz.

(4*R*)-Antipode rein hergestellt. Eine Racemisierung ist unter basischen (KOH; *K*-*t*-butylat) und stark sauren (H₂SO₄/Eisessig) Bedingungen möglich, so dass prinzipiell die Racemate [4-Py]-**3l** und [4-Py]-**3d** in einen einzigen Antipoden übergeführt werden können (s. exper. Teil). Katalytische Hydrierung der (4*R*)-Pyrrolidine [4-Py]-**3l** und [4-Py]-**3d** lieferte die (3*R*,5*S*)-Pyrrolidine [4-Py]-**10l** und [4-Py]-**10d**. Schema 4 gibt einen Überblick über die Enantiomeren-Trennung und Racemisierung.

Eine Racematspaltung wurde auch auf der Pyrrolidinstufe, und zwar mit den Verbindungen [4-Py]-**10a** und [4-Py]-**10d** mit Hilfe der (+)-Camphersulfonsäure vorgenommen.

6. Pharmakologie. - 6.1. *Versuchsordnung und Methodik.* Die *cis*- und *trans*-Pyrrolidine wurden nach Durchführung einer Toxizitätsprüfung an drei Tiermodellen auf ihre analgetische Wirkung hin untersucht.

6.1.1. 'Writhing test' Maus. Bei den Mäusen (Füllinsdorf Albino SPF, 8 Tiere pro Dosis, Gewicht 20-22 g) wurde 60 Min. nach der peroralen Verabreichung des Testpräparates (mittels Schlundsonde) durch intraperitonäale Injektion von 2proz. Essigsäure ein als 'writhing syndrome' erkennbarer Schmerz ausgelöst. Definition der ED₅₀: mit Probitanalyse errechnete Dosis des Testpräparates, welche 50% der Tiere vor mehr als einem 'writhing syndrome' schützt.

Schema 4^{a)}


^{a)} Die angegebenen absoluten Konfigurationen stützen sich auf die Röntgen-Kristallstrukturanalyse (s. exper. Teil).

6.1.2. 'Hot plate test' Maus. Die Mäuse (*Füllinsdorf Albino SPF*, 8 Tiere pro Dosis, Gewicht 20–22 g) wurden 30 und 60 Min. nach der peroralen Verabreichung des Testpräparates (mittels Schlundsonde) auf eine $60 \pm 1^\circ$ warme Platte gesetzt. Unbehandelte Tiere und Tiere ohne Analgesie lecken innerhalb von 10 Sek. ihre Vorderpfoten. Definition der ED 50: mit Probitanalyse errechnete Dosis des Testpräparates, bei welcher 50% der Tiere ihre Pfoten erst später als nach 10 Sek. lecken.

6.1.3. Kaolin-Test Ratte. Bei Ratten (*Füllinsdorf Albino SPF*, 65–70 g, 6 Tiere pro Dosis) wurde eine akute Entzündung gesetzt durch subkutane Injektion von 10% Kaolin in die eine Hinterpfote. Die Testsubstanz wurde $\frac{1}{2}$ Std. vor und $3\frac{1}{2}$ Std. nach der Kaolininjektion peroral in der angegebenen Dosis mittels Schlundsonde verabreicht. Die Bestimmung der Schmerzschwelle erfolgte 4 Std. nach der Kaolininjektion mittels Druck auf die entzündete Pfote. Die analgetische Wirkung eines Testpräparates wurde als Prozent Erhöhung der Schmerzschwelle im Vergleich zu Kontrolltieren berechnet.

6.2. Resultate. Die Resultate der pharmakologischen Untersuchungen sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengestellt.

Tabelle 6. Analgetische Wirkung der cis-Pyrrolidine

Verbindung	DL 50 Maus mg/kg <i>p.o.</i>	'Writhing test' Maus, ED 50 mg/kg <i>p.o.</i> 60 Min.	'Hot plate test' Maus, ED 50 mg/kg <i>p.o.</i>		Kaolin-Test Ratte	
			30 Min.	60 Min.	Dosis mg/kg <i>p.o.</i>	Erhöhung der Schmerz- schwelle %
[2-Py]-10a · 2 HCl	250–500	100			10	1
					30	40
					100	45
[4-Py]-10a · 2 HCl	500–1000	79	96	76	1	0
					3	50
					10	32
					30	98
[4-Py]-10b · HCl	150–300	23	40	40	100	178
					3	0
					10	42
					30	165
[4-Py]-10c · 2 HCl	125–250	64	> 200	> 200	3	0
					10	37
[4-Py]-10d · 2 HCl · 3 H ₂ O	220	30	116	91	30	84
					100	146

Tabelle 6. Fortsetzung

Verbindung	DL 50 Maus mg/kg <i>p.o.</i>	'Writhing test' Maus, ED 50 mg/kg <i>p.o.</i> 60 Min.	'Hot plate test' Maus, ED 50 mg/kg <i>p.o.</i>		Kaolin-Test Ratte	
			30 Min.	60 Min.	Dosis mg/kg <i>p.o.</i>	Erhöhung der Schmerz- schwelle %
[4-Py]-10e · 2 HCl	150-300	34	30	48	10 30 100	2 197 202
[4-Py]-10f · 2 HCl	250-500	100			100	49
[4-Py]-10g · 2 HCl	250-500	36			30	0
[4-Py]-10h · 1,5 C ₂ H ₂ O ₄	500-1000	100				
[4-Py]-10i	150-300	100				
[4-Py]-10k · C ₂ H ₂ O ₄	250-500	51			100	0
[4-Py]-10l · 2 HCl	125-250	11	25	44	1 3 10 30	0 31 50 156
[4-Py]-10n · 1,5 HCl	250-500	100				
[4-Py]-10o	250-500	51	> 200	> 200		
[4-Py]-10p · 2 HCl	250-500	59				
[4-Py]-10q · 2 HCl	250-500	98	234	146	10 30 100	0 54 100
[4-Py]-10r · 2 HCl	250-500	67				
[4-Py]-10s · 2 C ₂ H ₂ O ₄	125-250	137	142	63	30	30
[4-Py]-10t · 3 HCl	500-1000	163	> 300	> 300		

Tabelle 7. Analgetische Wirkung der trans-Pyrrolidine

Verbindung	DL 50 Maus mg/kg <i>p.o.</i>	'Writhing test' Maus, ED 50 mg/kg <i>p.o.</i> 60 Min.	'Hot plate test' Maus, ED 50 mg/kg <i>p.o.</i>		Kaolin-Test Ratte	
			30 Min.	60 Min.	Dosis mg/kg <i>p.o.</i>	Erhöhung der Schmerz- schwelle %
[4-Py]-11a · 2 HCl	125-250	140	84	111	10 30 100	16 69 30
[4-Py]-11h · HCl	250-500	88	> 100	> 100	100	0
[3-Py]-11a · 0,5 C ₂ H ₂ O ₄	125-250	30			100	47
[4-Py]-11k · C ₂ H ₂ O ₄	250-500	48			30 100 300	15 96 142
[4-Py]-11t · C ₂ H ₂ O ₄	500-1000	100			30 100	31 120
[4-Py]-11l · 2 HCl	125-250	50	50	100	30	1
[4-Py]-11u · 2 HCl	125-250	88	158	177		

Die Verfasser danken für die Aufnahme und Interpretation der IR-, UV-, NMR- und Massenspektren. Fr. Dr. Grosjean und den Herren Drs. W. Arnold, G. Englert, W. Vetter und Herrn Meister sowie dem Mikroanalytischen Laboratorium ihrer Firma (Leitung: Dr. A. Dirscherl) für die Analysen. Die Toxizitäten der pharmakologisch geprüften Verbindungen wurden dankenswerterweise von Herrn Dr. B. Pellmont ermittelt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Von den synthetisierten Verbindungen wird jeweils nur ein Vertreter einer Klasse im Detail beschrieben. Das Abdampfen der Lösungsmittel erfolgte nach Trocknen mit Natrium- oder Magnesiumsulfat im Rotationsverdampfer (RV.) bei 25–50°/12 Torr. Kristalline Substanzen wurden in der Regel bei 50° bis zu 30° unter dem Smp. bei 10⁻² Torr getrocknet. Smp. mit einem Mettler FP-2-Gerät oder einem Smp.-Apparat nach Dr. *Tottoli*. - Bei den optischen Drehungen ist die maximale Fehlergrenze 1%. - ¹H-NMR.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, bei 60 MHz. Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplet, *qa*=Quadruplett und *m*=Multipllett; Kopplungskonstanten *J* in Hz. - IR.-Daten in cm⁻¹. - Massenspektren (MS): Es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt. Angabe in Massenzahlen (*m/z*), in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal (= 100%) und gegebenenfalls Zuordnungen.

Alle in den Bestrahlungsexperimenten eingesetzten 2*H*-Azirine haben wir nach dem von *Leonard & Zwanenburg* [5] für die Herstellung von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirin beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Die Belichtungen wurden mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe des Typs TQ2024 (*Quarzlampengesellschaft m.b.H.*, Hanau) bei 24° in einem Ringmantelgefäß aus Quarz durch einen wassergekühlten Kupfersulfat-Filter (35 g CuSO₄ · 5 H₂O in 1 l Wasser, Schichttiefe 1 cm) vorgenommen. Dazu wurde das betreffende 2*H*-Azirin zusammen mit dem frisch destillierten Vinylpyridin in 2 l Benzol gelöst und vor und während der Photoreaktion mit Argon begast. Nach der Belichtung wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand im jeweils angegebenen Lösungsmittel aufgenommen und bei -18° zur Kristallisation gebracht. In Fällen, in denen dieses Verfahren nicht zum Erfolg führte, wurden zuvor die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien destillativ i.HV. und/oder durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt.

1. Herstellung der 1-Pyrroline 3 durch Bestrahlung. - 1.1. *5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin* ([4-Py]-3a). Aus 12 g (82,6 mmol) **1a** und 15 g (142,7 mmol) 4-Vinylpyridin nach 7 Std. Photolyse und Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Aceton 4:1) 13,6 g rohes [4-Py]-3a. Umkristallisiert aus Pentan/Benzol: Smp. 92°. - IR. (KBr): 1608, 1600, 1574, 1552, 1498 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 773, 701 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,87 und 1,48 (2 *s*, (CH₃)₂C); *ca.* 3,82 (*s*-ähnliches *m*, 2 H-C(3) und H-C(4)); 7,15 und *ca.* 8,53 (*AA'*, *BB'*, 2 β-Pyridyl-H und 2 α-Pyridyl-H); 7,45 (*m*, arom. H an C(3'), C(4') und C(5')); *ca.* 7,9 (*m*, arom. H an C(2') und C(6')). - MS.: 250 (*M*⁺, 22), 235 (2), 145 (100), 104 (65).

C₁₇H₁₈N₂ (250,34) Ber. C 81,56 H 7,25 N 11,19% Gef. C 81,92 H 7,19 N 11,08%

Deuterierung: Eine Lösung von 50 mg [4-Py]-3a in CH₃OD wurde zusammen mit 1 Tropfen CH₃COCl 24 Std. in einer verschlossenen Ampulle bei RT. stehengelassen, dann mit Kaliumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Äther extrahiert. - MS.: 252 (*M*⁺, *d*₂, 15), 251 (*d*₁, 7), 145 (100), 104 (87).

1.2. *5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-(2-pyridyl)-1-pyrrolin* ([2-Py]-3a). Aus 9,5 g (65,4 mmol) **1a** und 12 g (114,1 mmol) 2-Vinylpyridin nach 7 Std. Photolyse 12,5 g rohes [2-Py]-3a. Umkristallisiert aus Pentan/Benzol: Smp. 97–98°. Deuterierung wie bei [4-Py]-3a. - MS.: 252 (*M*⁺, *d*₂, 4), 237 (*d*₂, 4), 194 (*d*, 100), 193 (22), 145 (38), 131 (25), 104 (68).

1.3. *2-(p-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-4-(2-pyridyl)-1-pyrrolin* ([2-Py]-3b). Aus 15 g (83,5 mmol) **1b** und 15 g (142,7 mmol) 2-Vinylpyridin nach 3,73 Std. Photolyse und Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Aceton 8:2) 9,7 g rohes [2-Py]-3b. Umkristallisiert aus Hexan: Smp. 81°.

1.4. *2-(p-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin* ([4-Py]-3b). Aus 20 g (111,3 mmol) **1b** und 40 g (380,4 mmol) 4-Vinylpyridin nach 10 Std. Photolyse, Abdestillieren des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials und Kristallisation aus Diisopropyläther 18,3 g rohes [4-Py]-3b. Umkristallisiert aus Hexan: Smp. 97–98°.

1.5. *2-(m-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin* ([4-Py]-3c). Aus 15 g (83,5 mmol) **1c** und 20 g (190,2 mmol) 4-Vinylpyridin nach 4 Std. Photolyse, Abdestillieren des überschüssigen Vinylpyridins und Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Aceton 8:2) 8,5 g rohes [4-Py]-3c. Umkristallisation aus Petroläther/Diisobutyläther: Smp. 97°.

1.6. 2-(*p*-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ([4-Py]-3d). Aus 15 g (85,6 mmol) **1d** und 18 g (171,2 mmol) 4-Vinylpyridin nach 8 Std. Photolyse und Kristallisation aus Aceton 12 g [4-Py]-3d vom Smp. 131°.

1.7. 5,5-Dimethyl-4-(4-pyridyl)-2-(*p*-tolyl)-1-pyrrolin ([4-Py]-3e). Aus 15,9 g (101,8 mmol) **1e** und 26,4 g (251,1 mmol) 4-Vinylpyridin nach 5,4 Std. Photolyse und Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Aceton 95:5) 14,2 g rohes [4-Py]-3e. Nach 2maliger Kristallisation aus Hexan: Smp. 102°.

1.8. 5,5-Diäthyl-2-phenyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ([4-Py]-3f). Aus 15 g (86,6 mmol) **1f** und 15 g (142,7 mmol) 4-Vinylpyridin nach 4,25 Std. Photolyse und Destillation bei 165°/0,3 Torr 15,8 g Öl.

1.9. 2-Phenyl-4-(4-pyridyl)-1-azaspiro[4,5]dec-1-en ([4-Py]-3g). Aus 18,5 g (99,9 mmol) **1g** und 15 g (142,7 mmol) 4-Vinylpyridin nach 10 Std. Photolyse und Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Aceton 8:2) 18,0 g rohes [4-Py]-3g. Nach 2maliger Kristallisation aus Hexan: Smp. 91°.

2. Herstellung der Chalcone 7. – 4'-Nitro-3-(4-pyridyl)acrylophenon. Eine Aufschlammung von 41,25 g (250 mmol) *p*-Nitroacetophenon in 500 ml Wasser wurde unter Rühren auf 70° erwärmt. Nach Zugabe von 24 ml (250 mmol) Pyridin-4-carboxaldehyd wurde 3mal in Abständen von je 30 Min. mit je 5 ml 6proz. NaOH-Lösung in H₂O/CH₃OH 2:1 versetzt. Nach 8 Std. Reaktion bei 70° wurde auf RT. abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, 2mal in je 500 ml Äthanol aufgekocht und anschliessend mit Äther gewaschen: 55,7 g (87%) farblose Kristalle, Smp. 218–221°. – IR.: 1670 (C=O konj.), 1613, 1599, 1548 (Aromat), 1521, 1343 (NO₂). – ¹H-NMR. (CDCl₃/DMSO): 7,45–8,75 (*m*, 8 arom. H, 2 olefin. H). – MS.: 254 (*M*⁺).

C₁₄H₁₀N₂O₃ (254,24) Ber. C 66,14 H 3,96 N 11,02% Gef. C 66,07 H 3,96 N 10,86%

Analog hergestellt wurden folgende Verbindungen: 3-(4-Pyridyl)-1-(2-thienyl)-2-propen-1-on, Smp. 148–151° (87%, aus Methanol). 3-(3-Pyridyl)acrylophenon, Smp. 98–99° (60%, aus Methanol). 3',4',5'-Trimethoxy-3-(4-pyridyl)acrylophenon, Smp. 127–129° (56%, aus Äthanol/Äther). 2',4'-Dimethyl-3-(4-pyridyl)acrylophenon, Smp. 87–89° (31%, aus Essigester). 1-(3-Pyridyl)-3-(4-pyridyl)-2-propen-1-on, Smp. 141–142° (99%, aus Essigester). 3',4'-Dichlor-3-(4-pyridyl)acrylophenon, Smp. 158–159° (47%, aus Essigester). 4'-Methoxy-3-(4-pyridyl)acrylophenon, Smp. 129–133° (83%, aus Essigester).

3. Herstellung der 4-Nitrovalerophenone 8. – 3.1. 4-Methyl-4,4'-dinitro-3-(4-pyridyl)valerophenon. Ein Gemisch von 22,5 g (0,253 mol) 2-Nitropropan, 49,1 g (0,193 mol) 4'-Nitro-3-(4-pyridyl)acrylophenon, 2 l Dioxan und 5 ml H₂O wurde unter Rühren auf 80° erwärmt. Nach Zugabe von 5 ml 40proz. Triton B (= Benzyltrimethylammoniumhydroxid) in Methanol wurde 8 Std. reagieren gelassen, unter Zugabe von je 5 ml Triton B pro Std. (total 40 ml Triton B). Eindampfen und Kristallisieren aus Methanol/Essigester ergaben 34,3 g (51%) farblose Kristalle, Smp. 161–164°. – IR.: 1690 (C=O konj.). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,57, 1,63 (2 *s*, 6 H, 2 CH₃); 3,38 (*d* × *d*, *J* = 17, *J'* = 4, 1 H); 3,74 (*d* × *d*, *J* = 17, *J'* = 9, 1 H); 4,13 (*d* × *d*, *J* = 9, *J'* = 4, 1 H); 7,1–8,7 (*m*, 8 H, 8 arom. H). – MS.: 343 (*M*⁺).

C₁₇H₁₇N₃O₅ (343,34) Ber. C 59,47 H 4,99 N 12,24% Gef. C 59,38 H 4,92 N 12,10%

3.2. 4-Methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)-1-(2-thienyl)-1-pentanon. Zu einer siedenden Lösung von 93,3 g (0,432 mol) 3-(4-Pyridyl)-1-(2-thienyl)-2-propen-1-on und 77 g (0,864 mol) 2-Nitropropan in 930 ml Äthanol wurde unter Rühren und N₂-Atmosphäre innert 1 Std. eine Natriumäthylat-Lösung aus 4,76 g Natrium und 93 ml Äthanol getropft. Nach 2 Std. bei dieser Temperatur wurde eingedampft und gut mit Wasser nachgewaschen. Trocknen der Kristalle ergab 98 g (74%) analysenreine Substanz vom Smp. 137–138°.

Analog wurden die folgenden Verbindungen hergestellt: 4-Methyl-4-nitro-3-(3-pyridyl)valerophenon, Smp. 134–135° (78%, aus Methanol). 3',4',5'-Trimethoxy-4-methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon, Smp. 214–216° (90%, aus Dichlormethan/Äther). 2',4,4'-Trimethyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon, Smp. 70–71° (80%, aus Essigester/Petroläther tiefsiedend). 4-Methyl-4-nitro-1-(3-pyridyl)-3-(4-pyridyl)-1-pentanon, Smp. 148–149° (66%, aus Essigester/Äther). 3',4'-Dichlor-4-methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon, Smp. 133–134° (55%, aus Dichlormethan). 4-Methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)-1-(2-thienyl)-1-pentanon, Smp. 137–139° (74%, mit Dichlormethan gewaschen). 4'-Methoxy-4-methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon, Smp. 118–121° (80,1%, aus Äther).

4. Herstellung der 1-Pyrroline 3 durch reduktive Cyclisierung. - 4.1. 2-(*p*-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ([4-Py]-3d). Bei 70° wurden 98,5 g (0,3 mol) 4'-Methoxy-4-methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon in 700 ml Äthanol mit 25 g Raney-Nickel hydriert. Innert 6 Std. wurden 21,5 l Wasserstoff aufgenommen. Es wurde abgenutscht, mit wenig Äthanol nachgewaschen und zur Trockne eingedampft. Die Lösung des Rückstands in 300 ml Äthanol wurde zuerst mit 300 ml Ameisensäure und dann unter Rühren bei 20° innert 20 Min. mit 25 g Zinkstaub versetzt. Nach weiteren 10 Min. Rühren wurde abgenutscht, mit wenig Äthanol nachgewaschen, Äthanol und Ameisensäure abdestilliert, der Rückstand mit ca. 100 g Eis versetzt und durch Zugabe von konz. Ammoniaklösung ein pH von 8 eingestellt. Es wurde 3mal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigte organische Lösung 1mal mit 100 ml Wasser gewaschen und der Eindampfrückstand aus Aceton kristallisiert: 66,2 g (78,8%) farblose Kristalle, Smp. 125-127°. - IR.: 1603 (Aromat). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,91, 1,50 (2 s, 6 H, 2 CH₃); 3,34 (s, 3 H, 2 H-C(3), H-C(4)); 3,97 (s, 6 H, 2 CH₃O); 6,86-8,60 (m, 8 H, 8 arom. H). - MS.: 280 (M⁺).

C₁₈H₂₀N₂O (280,37) Ber. C 77,11 H 7,19 N 9,99% Gef. C 76,77 H 7,04 N 9,93%

4.2. 2-(*p*-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ([4-Py]-3o). Mit einer Lösung von 5,8 g Kaliumhydroxid in 58 ml Äthanol wurden 5,8 g 4'-[5,5-Dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin-2-yl]acetanilid versetzt und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol/Äther umkristallisiert: 2,5 g (50%) [4-Py]-3o vom Smp. 175-178°. Hydrochlorid: Smp. 290-300° (aus Methanol/Äther).

5. Herstellung der cis-Pyrrolidine (10). - 5.1. cis-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid ([4-Py]-10a · 2 HCl). Eine Lösung von 38 g (0,15 mol) [4-Py]-3a in 950 ml abs. Äthanol wurde unter Rühren in Abständen von 1 Std. mit 3 Portionen von je 12 g Natriumborhydrid versetzt. Nach Rühren über Nacht und Eindampfen wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Das nach Abdestillieren des Dichlormethans zurückbleibende Öl wurde in äthanolischer Salzsäure gelöst; nach Zugabe von Diisopropyläther kristallisierten 36 g (73%) [4-Py]-10a · 2 HCl, Smp.³) 244°. - IR. (KBr): 2740, 2650, 2502, 2458 (NH⁺); 1600, 1578, 1505 (Aromat, Heteroaromat); 809 (4-Pyridyl); 765, 700 (monosubst. Benzol). - 90-MHz-FT-¹H-NMR. (DMSO-d₆): 1,145 und 1,623 (2 s, (CH₃)₂C); 2,59 und 3,08 (2 d × d × d, J_{4,4} ≈ 12.5, J_{3,4} = J_{4,5} ≈ 6, J_{3,4'} = J_{4,5} ≈ 12, 2 H-C(4)); 3,72 (d × d, H-C(3)); 4,93 (m, H-C(5)); 7,31-7,82 (m, 5 arom. H); ca. 8,91 und ca. 8,19 (AA'BB', 2 α-Pyridyl-H und 2 β-Pyridyl-H); ca. 9, ca. 10 und ca. 1,2 (br., sehr br. bzw. br., H-N und 2 HCl). - MS.: 252 (M⁺, 2), 237 (22), 194 (11), 147 (100), 106 (12).

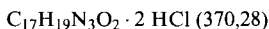
C₁₇H₂₀N₂ · 2 HCl Ber. C 62,77 H 6,82 N 8,61 Cl 21,80%
(325,27) Gef. „ 62,74 „ 6,99 „ 8,43 „ 21,85%

5.2. cis-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(2-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid ([2-Py]-10a · 2 HCl). Eine Lösung von 0,5 g (2 mmol) [2-Py]-3a in 15 ml Methanol wurde in Gegenwart von 0,1 g vorhydriertem Platinoxid hydriert. Über Nacht wurden 65 ml Wasserstoff aufgenommen (ber. 44,8 ml). Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt, die Lösung eingedampft, der Rückstand in äthanolischer Salzsäure aufgenommen, eingedampft und wieder in Äthanol gelöst. Nach Zugabe von Äther kristallisierten 0,3 g [2-Py]-10a · 2 HCl (90%), Smp.⁴) 232-235°.

5.3. cis-2,2-Dimethyl-5-(*p*-nitrophenyl)-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid ([4-Py]-10p · 2 HCl) und cis-2,2-Dimethyl-5-(*m*-nitrophenyl)-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid ([4-Py]-10q · 2 HCl). Eine unter Eiskühlung hergestellte Lösung von 21 g (0,083 mol) [4-Py]-10a in 60 ml konz. Salpetersäure wurde tropfenweise mit 60 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Dann wurde noch 1 Std. bei 0° gerührt, auf Eis gegossen, mit NaOH neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein Öl zurück, das nach ¹H-NMR. zu 65% aus der *p*-Nitroverbindung und zu 35% aus der *m*-Nitroverbindung bestand. Die Isomeren wurden durch fraktionierte Kristallisation der

³) Bei 110°/0,01 Torr 7 Std. getrocknet.

Dihydrochloride aus Äthanol/Äther getrennt: 6,6 g Gemisch, 7,4 g (28%) [4-Py]-10p · 2 HCl, Smp. 195–205° (Zers.) und 4 g (15%) [4-Py]-10q · 2 HCl, Smp. 229–232°.



[4-Py]-10p · 2 HCl	Ber. C 55,14	H 5,72	N 11,35	Cl 19,15%
	Gef. ,, 55,05	,, 5,90	,, 11,19	,, 18,92%

[4-Py]-10q · 2 HCl	Ber. C 55,14	H 5,72	N 11,35	Cl 19,15%
	Gef. ,, 55,20	,, 5,91	,, 11,15	,, 18,19%

5.4. *cis-5-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-2,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid* ([4-Py]-10r · 2 HCl). Eine unter Eiskühlung hergestellte Lösung von 36 g (0,31 mol) [4-Py]-10d in 60 ml konz. Salpetersäure wurde tropfenweise mit 60 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei 0° wurde auf Eis gegossen, mit NaOH neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wurde in Methanol gelöst und mit konz. Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von Äther kristallisierten 15 g (35%) [4-Py]-10r · 2 HCl, Smp. 233°.

$C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot 2 HCl$ (400,30)	Ber. C 54,01	H 5,79	N 10,50	Cl 17,79%
	Gef. ,, 53,93	,, 5,82	,, 10,55	,, 17,89%

6. Herstellung der *trans*-Pyrrolidine (11). - 6.1. *trans-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidine* ([4-Py]-11a). In 52 ml Essigsäure wurden 1,25 g (5 mmol) [4-Py]-3a mit 1,25 g Zinkstaub verrührt. Nach 30 und 60 Min. wurden nochmals je 1,25 g Zinkstaub zugegeben. Nach insgesamt 90 Min. wurde abgenutscht, das Nutschgut mit Essigsäure gewaschen und das Filtrat eingedampft. Nach Zugabe von Wasser zum Rückstand wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt, 3mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase eingedampft. Kristallisieren aus Diisopropyläther ergab 800 mg (67%) farblose Kristalle, Smp. 68–69°.

6.2. *trans-5-(2,4-Dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid* ([4-Py]-111 · 2 HCl). Zu einer Lösung von 9,4 g (34 mmol) 2',4,4'-Trimethyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon in 94 ml Eisessig wurden unter Rühren portionenweise 17 g Zinkstaub gegeben. Nach 3 Std. wurden nochmals 47 ml Eisessig und 8,5 g Zinkstaub zugegeben. Nach Rühren über Nacht wurde abgenutscht, das Nutschgut mit Eisessig gewaschen, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und 4mal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde eingedampft und der Rückstand (7,8 g) an der 50fachen Menge Kieselgel mit Benzol/Äther/Methanol/Petroläther (tiefsiedend) 4:4:1:1 chromatographiert: 6 g amorphes Produkt. Letzteres wurde in das Dihydrochlorid überführt, das aus Methanol/Äther umkristallisiert wurde: 4,5 g (38%) [4-Py]-111, Smp. 214–217°. - IR.: 3490 (NH), 2746, 2486 (NH⁺), 1633, 1591, 1507 (Aromat). - ¹H-NMR.: siehe Tabelle 3. - MS.: 280 (M⁺).

7. Optisch aktive Pyrroline und Pyrrolidine. - 7.1. *(4R)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin* ((4R)-[4-Py]-3a). Die Lösung von 57,5 g (0,23 mol) [4-Py]-3a in 920 ml Essigester wurde nach Zugabe von 34,5 g (0,23 mol) (-)-Weinsäure 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach Kristallisieren lassen im Eisbad wurde das Tartrat mit Essigester gewaschen, in 500 ml Wasser gelöst und die Base durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat freigesetzt, die ihrerseits kristallisierte. Nach Waschen mit Wasser wurde sie in Dichlormethan gelöst. Eindampfen der Lösung ergab 21 g Base, [α]₅₈₉ = -66° (CHCl₃, c = 4,0). - Der Eindampfrückstand der Tartrat-Mutterlauge wurde zur Racemisierung in einem Gemisch von 325 g Eisessig und 13 ml konz. Schwefelsäure 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzte Base mit Dichlormethan extrahiert. Eindampfen ergab 31,5 g Base, [α]₅₈₉ = 0° (CHCl₃, c = 5,0). Mit diesem Racemat wurde wieder wie oben angegeben verfahren, wobei nochmals 10 g Base, [α]₅₈₉ = -67°, isoliert wurden. - Die beiden negativ drehenden Basenfraktionen (zusammen 31 g) wurden durch 4maliges Umlösen aus Äther weiter fraktioniert, wobei sich der (-)-Antipode in den Mutterlauge anreicherte. Die darin enthaltene Substanz wurde in Benzol mit Norit SX1 behandelt und dann aus Aceton/Petroläther (tiefsiedend) kristallisiert: 7,3 g farbloses (4R)-[4-Py]-3a, Smp. 72–74°, [α]₅₈₉ = -151° (CHCl₃, c = 7,0).

7.2. (4R)-2-(2,4-Dimethylphenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ((4R)-[4-Py]-3l). Unter Rückfluss wurden 16,7 g (0,06 mol) [4-Py]-3l und 9 g (0,06 mol) (-)-Weinsäure in 167 ml Äthanol gelöst. Dann wurde auf RT. abkühlen und 2 Std. auskristallisieren gelassen. Aus der wässrigen Lösung des Kristallisats wurde mit Natriumhydrogencarbonat die Base freigesetzt, die mit Dichlormethan extrahiert wurde. Eindampfen ergab 4,8 g Substanz, $[\alpha]_{589} = -127^\circ$ (CHCl_3 , $c = 4,0$). Diese und 2,6 g (0,017 mol) (-)-Weinsäure wurden in 48 ml Äthanol unter Rückfluss gelöst. Kristallisation des Tartrats und Aufarbeitung wie oben ergaben kristallines (4R)-[4-Py]-3l: 2,5 g, Smp. 50-51°, $[\alpha]_{589} = -172^\circ$ (CHCl_3 , $c = 7,0$). - Alle Mutterlaugen der Racemat-Trennung wurden als Base isoliert und wie unter 7.1 angegeben mit Schwefelsäure/Eisessig racemisiert: 14 g reines [4-Py]-3l, $[\alpha]_{589} = 0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 8,0$), das wieder in die Racemat-Spaltung eingesetzt werden kann.

7.3. (4R)-2-(p-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4-(4-pyridyl)-1-pyrrolin ((4R)-[4-Py]-3d). Die Lösung von 148 g (0,5 mol) [4-Py]-3d in 730 ml Acetonitril/Essigester 28:45 wurde mit 150 g (0,6 mol) (+)-Camphersulfonsäure versetzt und auf dem Dampfbad bis zur Lösung erwärmt. Dann wurde im Eisbad bis zur beginnenden Kristallisation abgekühlt und 2,5 Std. bei RT. auskristallisieren gelassen. Die wässrige Lösung des mit Essigester gewaschenen Kristallisats wurde mit festem Kaliumcarbonat auf pH 9 gebracht, worauf die Base auskristallisierte. Nach Waschen mit Wasser wurde sie in Dichlormethan gelöst. Eindampfen der Lösung ergab 21,2 g (14,5%) Kristalle, $[\alpha]_{589} = -152^\circ$ ($c = 5,0$). - Aus den Camphersulfonat-Mutterlaugen wurde die Base isoliert (119 g), die zur Racemisierung unter N_2 mit 1190 ml 6proz. äthanolischer KOH-Lösung über Nacht unter Rückfluss gekocht wurde. Es wurden 117 g rac-[4-Py]-3d isoliert, das erneut nach dem oben beschriebenen Verfahren der Racemat-Trennung unterworfen wurde. Tabelle 8 resümiert dieses mehrfach wiederholte Procedere:

Tabelle 8

Eingesetztes Racemat	Erhaltenes reines (4R)-Enantiomere	$[\alpha]_{589}$ (CHCl_3)	Racemisierte Base aus den Mutterlaugen
117 g	21,3 g (18%)	-158°	89 g
89 g	21,3 g (24%)	-160°	63 g
63 g	13,2 g (21%)	-152°	44 g
44 g	7 g (16%)	-154°	31,5 g
31,5 g	5,5 g (18%)	-160°	26 g
26 g	5 g (19%)	-158°	20 g

7.4. (3R,5S)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin ((3R,5S)-[4-Py]-10a). Die Lösung von 1,25 g (5 mmol) (4R)-[4-Py]-3a in 12,5 ml Methanol wurde 2 Std. bei RT. mit 0,30 g (10 mmol) Natriumborhydrid und 1 weitere Std. mit nochmals 0,30 g Natriumborhydrid reagieren gelassen. Dann wurde eingedampft, mit Wasser versetzt und 3mal mit Dichlormethan extrahiert. Der Eindampfrückstand der organischen Phase wurde aus Hexan kristallisiert: 0,6 g Kristalle, $[\alpha]_{589} = -26^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,0$), und 0,7 g Mutterlaugenrückstand, $[\alpha]_{589} = -74^\circ$ (CHCl_3 , $c = 7,0$). Letztere wurden aus Hexan kristallisiert und ergaben 0,65 g (52%) (3R,5S)-[4-Py]-10a, Smp. 78-80°, $[\alpha]_{589} = -78^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,0$).

7.5. (3R,5S)-5-(p-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin ((3R,5S)-[4-Py]-10d). In 1040 ml Methanol wurden 104 g (0,35 mol) (4R)-[4-Py]-3d bei Normaldruck mit Platinkatalysator aus 35 g PtO_2 hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen H_2 -Menge wurde vom Katalysator abfiltriert, mit warmem Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit ätherischer Salzsäure versetzt. Das mehrfach mit Äther gewaschene Kristallat wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert: 103 g (79%) (3R,5S)-[4-Py]-10d · HCl, Smp. 209-211°. Aus einer Probe wurde in wässriger Lösung mit Kaliumcarbonat die Base freigesetzt und durch Extraktion mit Dichlormethan isoliert: $[\alpha]_{589} = -65^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$).

7.6. (3R,5S)-5-(2,4-Dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin (3R,5S)-[4-Py]-10l. Zu einer Lösung aus 27,8 g (0,1 mol) (4R)-[4-Py]-3l in 278 ml Methanol wurden 10 g Norit SX1 und 10 g PtO_2 gegeben. Nach Aufnahme der berechneten Menge H_2 wurde filtriert, gut mit heissem Methanol nachgewaschen und das Filtrat eingedampft: 27 g Rohbase, die mit gesättigter ätherischer

Salzsäure versetzt wurde. Die abgenutzten Kristalle wurden mit Äther gewaschen und aus Methanol/Äther umkristallisiert: 24 g (86%) (3*R*,5*S*)-[4-Py]-**101** · 2 HCl, Smp. 210-214°. Aus einer Probe wurde in wässriger Lösung mit Kaliumcarbonat die Base freigesetzt und durch Extraktion mit Dichlormethan isoliert: $[\alpha]_{589} = -77,8^\circ$ (CHCl₃, *c* = 1,0).

7.7. (3*R*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin ((3*R*,5*S*)-[4-Py]-**10a**) und (3*S*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin ((3*S*,5*R*)-[4-Py]-**10a**). Eine Lösung von 22 g [4-Py]-**10a** in 150 ml siedendem Acetonitril wurde mit einer ebenfalls heissen Lösung von 22 g (+)-Campher-10-sulfonsäuremonohydrat in 180 ml Acetonitril vermischt und über Nacht bei RT. stehengelassen. Die Kristallisation wurde durch anschliessendes 8stdg. Stehenlassen bei 3° vervollständigt. Es wurden 20,9 g Salz isoliert, aus welchem der (3*R*,5*S*)-Antipode isoliert wurde, während die Aufarbeitung der Mutterlauge den (3*S*,5*R*)-Antipoden lieferte. - Aus den 20,9 g Salz der (+)-Campher-10-sulfonsäure wurde nach dem Lösen in Wasser mit NaOH die Base freigesetzt und mit Dichlormethan extrahiert: 10,05 g fester Eindampfrückstand. Fraktionierte Kristallisation aus Hexan ergab daraus 6,01 g (27%) (3*R*,5*S*)-[4-Py]-**10a**, Smp. 83°, $[\alpha]_{589} = -74^\circ$ (CHCl₃, *c* = 1,0). - Die das Salz der (3*S*,5*R*)-Base mit (+)-Campher-10-sulfonsäure enthaltende Mutterlauge wurde auf 80 ml eingengt und 2 Tage bei 3° stehengelassen. Es kristallisierten 16,5 g Salz, mit dem wie oben angegebenen verfahren wurde. Es wurden 8 g Rückstand erhalten, und daraus analog 4,9 g (22%) (3*S*,5*R*)-[4-Py]-**10a**, Smp. 83°, $[\alpha]_{589} = +74,0^\circ$ (CHCl₃, *c* = 1,0).

7.8. (3*R*,5*S*)-5-(*p*-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid ((3*R*,5*S*)-[4-Py]-**10d** · 2 HCl) und (3*S*,5*R*)-5-(*p*-Methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrochlorid ((3*S*,5*R*)-[4-Py]-**10d** · 2 HCl). In 230 ml siedendem Acetonitril wurden 27,2 g [4-Py]-**10d** gelöst und mit einer ebenfalls heissen Lösung von 23,2 g (+)-Campher-10-sulfonsäuremonohydrat in 230 ml Acetonitril vermischt. Bei langsamer Abkühlung auf RT. kristallisierten daraus über Nacht 14,65 g Salz. Dieses wurde abfiltriert und die Mutterlauge auf 400 ml eingengt, worauf noch einmal 7,13 g Salz auskristallisierten. Erneute Abtrennung des Kristallisates und Konzentration der Mutterlauge auf 120 ml erbrachte weitere 1,1 g. Aus den 22,88 g Salz wurde der (3*S*,5*R*)-Antipode hergestellt; die letzte Mutterlauge wurde zum (3*S*,5*R*)-Antipoden weiterverarbeitet. - Die 22,88 g (+)-campher-10-sulfonsaures Salz wurden aus Acetonitril/Methanol 7:1 umkristallisiert. Mehrmaliges Einengen der Mutterlauge nach Abtrennung der Kristallisate ergab insgesamt 22,0 g Salz. Aus diesem wurde nach Aufschlännen in 200 ml Wasser mit NaOH die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers blieben 10,3 g (3*R*,5*S*)-[4-Py]-**10d**, $[\alpha]_{589} = -65,8^\circ$ (CHCl₃, *c* = 1,0), als Öl zurück. Dieses wurde in 40 ml Methanol aufgenommen und unter Kühlung tropfenweise mit 6 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von Äther kristallisierten 12,9 g Dihydrochlorid⁴⁾, Smp. 249°, $[\alpha]_{589} = +23,3^\circ$ (Methanol, *c* = 1,0). - Die 120 ml Mutterlauge der Kristallisation aus Acetonitril wurden mit 180 ml Äther vermischt. Nach 3 Tagen waren daraus bei RT. 4,0 g Salz kristallisiert. die abgetrennt wurden. Der Mutterlauge wurde erneut Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt (ca. 150 ml). Nach weiteren 3 Tagen wurden 13,3 g Kristallisat isoliert und mit den 4 g vereinigt. Die so erhaltenen 17,3 g wurden in 150 ml Wasser gelöst. Mit NaOH-Lösung wurde die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Abdampfen des Äthers ergab 8,0 g (3*S*,5*R*)-[4-Py]-**10d**, $[\alpha]_{589} = +64,0^\circ$ (CHCl₃, *c* = 1,0), als Öl, welches in 25 ml Methanol gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 4 ml konz. Salzsäure versetzt wurde. Nach Zugabe von Äther kristallisierten 9,3 g Dihydrochlorid, Smp. -249°, $[\alpha]_{589} = -23,5^\circ$ (Methanol, *c* = 1,0).

8. Röntgenstrukturanalyse. - Die hierzu benötigten Kristalle von (3*S*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(4-pyridyl)pyrrolidin-dihydrobromid (3*S*,5*R*)-[4-Py]-**10a** · 2 HBr wurden auf folgende Weise hergestellt: Zu der methanolischen Lösung von Base wurde unter Kühlung tropfenweise 48proz. Bromwasserstoffsäure bis zur stark sauren Reaktion gegeben und dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig warmem Methanol gelöst. Beim langsamen Abkühlen auf RT. entstanden farblose durchsichtige Kristalle der gewünschten Grösse.

*Kristallkonstanten von (3*S*,5*R*)-[4-Py]-**10a**.* Raumgruppe $P2_12_12_1$ (orthorhombisch); Gitterkonstanten: $a = 9,921 \pm 0,005$, $b = 8,581 \pm 0,005$, $c = 20,523 \pm 0,010$ Å; $a = \beta = \gamma = 90^\circ$; $\rho_{\text{exp.}} = 1,588$, $\rho_{\text{ber.}} = 1,577$ g/cm³; $V = 1747,0$ Å³, $n = 4$.

⁴⁾ Bei 100°/0,01 Torr 16 Std. getrocknet.

Tabelle 9. Atomparameter (Standardabweichung · 10⁴)

Atom	x	y	z	
N(1)	0,2993 (11)	0,4668 (12)	0,2038 [4]	2,4
C(2)	0,2973 (15)	0,4373 (15)	0,2804 (6)	2,8
C(3)	0,2682 (14)	0,6059 (15)	0,3052 (6)	2,6
C(4)	0,1748 (15)	0,6741 (15)	0,2558 (6)	2,8
C(5)	0,2366 (14)	0,6236 (15)	0,1895 (6)	2,8
C(6)	0,4397 (17)	0,3763 (18)	0,2968 (7)	4,1
C(7)	0,1896 (15)	0,3178 (16)	0,2929 (7)	3,4
C(8)	0,2203 (14)	0,6074 (15)	0,3749 (6)	2,9
C(9)	0,3135 (14)	0,6198 (15)	0,4259 (6)	2,9
C(10)	0,2650 (15)	0,6218 (17)	0,4893 (6)	3,6
N(11)	0,1312 (13)	0,6064 (13)	0,5016 (5)	3,8
C(12)	0,0387 (18)	0,5894 (19)	0,4543 (7)	4,3
C(13)	0,0791 (16)	0,5904 (17)	0,3912 (7)	3,6
C(14)	0,1411 (14)	0,6134 (14)	0,1328 (6)	2,5
C(15)	0,0301 (16)	0,5169 (17)	0,1349 (7)	4,0
C(16)	-0,0626 (19)	0,5145 (22)	0,0800 (8)	5,4
C(17)	-0,0341 (19)	0,6113 (20)	0,0286 (8)	5,1
C(18)	0,0713 (17)	0,7092 (17)	0,0259 (7)	4,3
C(19)	0,1619 (17)	0,7154 (18)	0,0801 (7)	4,2
Br(1)	0,4306 (2)	0,9900 (2)	0,3798 (1)	a)
Br(2)	0,2773 (2)	0,1331 (2)	0,1289 (1)	a)

a) Anisotrope Temperaturfaktoren der Bromatome: $T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$.

	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
Br(1)	0,0072	0,0160	0,0018	0,0013	0,0007	0,0021
Br(2)	0,0105	0,0151	0,0024	-0,0023	-0,0021	0,0014

Figur. Stereoprojektion und Nummerierungsschema der Atome

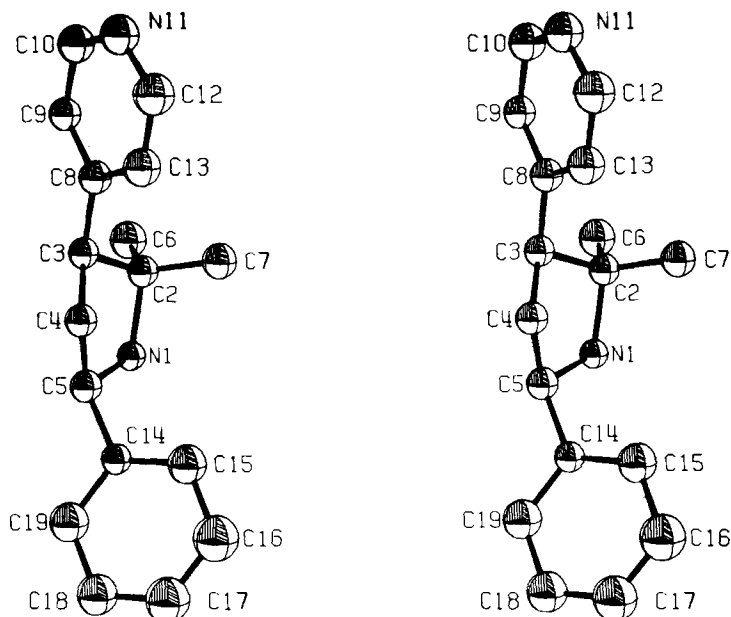


Tabelle 10. *Torsionswinkel im Pyrrolidinring*

N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	35,9°	C(4)-C(5)-N(1)-C(2)	- 9,7°
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	- 43,7°	C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	- 15,4°
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	32,6°		

Untersucht wurde ein in eine *Lindemann*-Kapillare eingeschlossenes Kristallfragment mit den Dimensionen $0,3 \times 0,3 \times 0,4$ mm³. Zur Messung der Beugungsintensitäten⁵⁾ mit MoK_α-Strahlung im Bereich $\theta = 0-24^\circ$ bedienten wir uns der 'ω/2θ-scan'-Technik. 946 der insgesamt 1064 gemessenen Reflexe hatten eine Nettointensität, die mindestens doppelt so gross war wie die Standardabweichung der Messung und wurden als beobachtet angenommen. Zur Strukturbestimmung wurde die klassische Schweratom-Methode herangezogen, während die Verfeinerung der für die Atomparameter erhaltenen Werte unter Einbeziehung aller beobachteten Reflexe nach der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführt wurde. Den Verfeinerungszyklen folgten zwei parallele Strukturfaktor- und R-Wert-Berechnungen, bei denen die anomale Dispersion der Bromatome für das Antipodenpaar x_i, y_i, z_i und x_i, -y_i, z_i berücksichtigt wurde. Ermittelte R-Werte: 5,8 bzw. 6,5%. Dem niedrigeren Wert⁶⁾ liegen die in *Tabelle 9* aufgeführten Koordinaten zugrunde.

Ergebnisse. Die durch die Atomkoordinaten (*Tab. 9*) gegebene Struktur von (3*S*, 5*R*)-[4-Py]-10a ist in der Stereoprojektion in der *Figur* dargestellt, der auch die Numerierung der Atome zu entnehmen ist. Atomkoordinaten und Stereoprojektion definieren nicht nur die relative, sondern auch die absolute Konfiguration der Molekel. Letztere lässt sich für die beiden Asymmetriezentren des Pyrrolidinringes mit (3*S*) bzw. (5*R*) beschreiben. Was die Substituenten an C(3) und C(5) des Pyrrolidinringes, nämlich 4-Pyridyl und Phenyl betrifft, so sind sie erwartungsgemäss planar. Ihre relativen Lagen zum Fünfring sind durch die beiden Torsionswinkel N(1)-C(5)-C(14)-C(15)=60,4° und C(2)-C(3)-C(8)-C(9)=90,3° definiert. Die Konfiguration des Pyrrolidinringes wird dagegen durch die in *Tabelle 10* angegebenen Torsionswinkel beschrieben.

Die Anwesenheit von 2 Bromatomen in der asymmetrischen Einheit bewirkt relativ hohe Standardabweichungen der übrigen Atomlagen bzw. der berechneten Bindungslängen und -winkel. Auf eine Diskussion der letzteren Parameter wird deshalb verzichtet. Diese Grössen entsprechen jedoch innerhalb der Fehlergrenzen den für die vorliegende Struktur zu erwartenden Werten.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Padwa*, *Accounts chem. Res.* 9, 371 (1976).
- [2] *P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid & H.-J. Hansen*, *Heterocycles* 6, 143 (1977).
- [3] *A. Orahovats, H. Heimgartner, H. Schmid & W. Heinzelmann*, *Helv.* 58, 2662 (1975).
- [4] *M. C. Kloetzel, F. L. Chubb & J. L. Pinkus*, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5773 (1958).
- [5] *N. J. Leonard & B. Zwanenburg*, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 4456 (1967).

5) Mit einem *Hilger & Watts*-Vierkreisdiffraktometer Y 290/PDP 8.

6) Der Koordinatensatz mit dem niedrigeren R-Wert beschreibt die absolute Konfiguration der Molekel.