

66. Neue Wege zu 1*H*- und 2*H*-Pyrrolen

von Karl-Heinz Pfoertner und Joseph Foricher

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

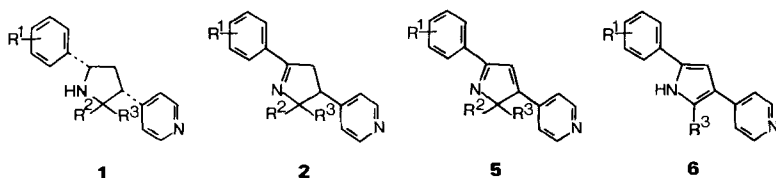
(5.II.80)

New Routes to 1*H*- and 2*H*-Pyrroles

Summary

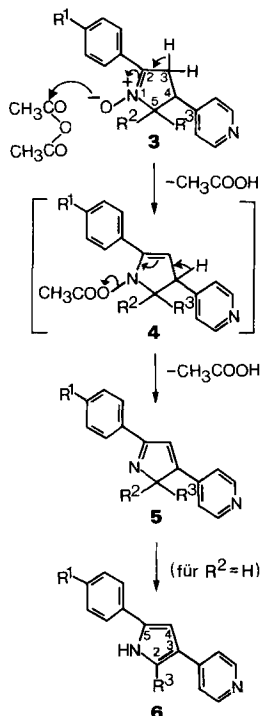
A synthesis of 1*H*-pyrroles is described starting with pyridine analogues of chalcones and involving the reaction of acetic anhydride with 1-pyrroline-1-oxides. Another route leads from 1-pyrrolines to 2*H*-pyrroles *via* bromination with *N*-bromosuccinimide and subsequent dehydrobromination in dimethylformamide.

In [1] wurde über die *cis*-bisubstituierten Pyrrolidine **1** mit analgetischer Wirkung berichtet, die wir u. a. durch Hydrierung von photochemisch synthetisierten 1-Pyrrolinen **2** erhalten hatten. Um Beziehungen zwischen Struktur und analgetischer Wirkung erkennen zu können, wurden die pharmakologischen Untersuchungen auf entsprechend substituierte Pyrrole ausgedehnt. Dabei stellten wir fest, dass die analgetische Wirkung mit der Zunahme der Doppelbindungen im Heterofünfring verloren geht: Während die 1-Pyrroline **2** analgetisch noch schwach wirksam sind, zeigen die 2*H*-Pyrrole **5** und die 1*H*-Pyrrole **6** überhaupt keine analgetische Wirkung mehr.



1. *Synthese von 1*H*- und 2*H*-Pyrrolen aus 1-Pyrrolin-1-oxiden.* Zur Herstellung von aryl- und pyridyl-substituierten Pyrrolen, wie sie für die oben erwähnten pharmakologischen Studien benötigt wurden, kommen hauptsächlich Methoden in Frage, bei denen der Fünfring aufgebaut wird. Das bedeutet, dass die Substituenten schon vor dem Ringschluss zum Pyrrolkörper in der relevanten Stellung vorhanden sein müssen; ihre nachträgliche Einführung würde nämlich grosse Schwierigkeiten bereiten [2]. In der Literatur findet man keine 1*H*-Pyrrole mit dem Substitutionsmuster von **6**.

Schema 1



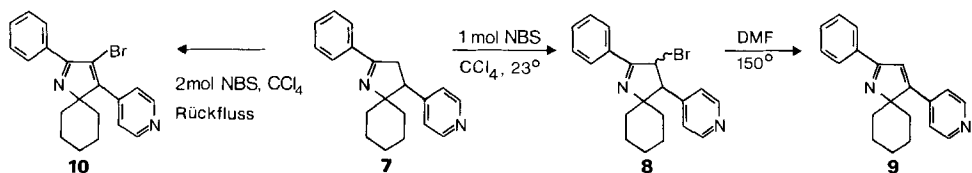
Hergestellte Verbindungen:

- | | | |
|-----|----|---|
| 3a, | 5a | $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{R}^3=\text{Methyl}$ |
| 3b, | 5b | $\text{R}^1=\text{Chlor}; \text{R}^2=\text{R}^3=\text{Methyl}$ |
| 3c, | 5c | $\text{R}^1=\text{Methoxy}; \text{R}^2=\text{R}^3=\text{Methyl}$ |
| 3d, | 6a | $\text{R}^1=\text{H}; \text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{Äthyl}$ |
| 3e, | 6b | $\text{R}^1=\text{Chlor}; \text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{Äthyl}$ |
| 3f, | 6c | $\text{R}^1=\text{Methoxy}; \text{R}^2=\text{H}; \text{R}^3=\text{Äthyl}$ |

Wir haben daher ein Verfahren entwickelt, welches von den entsprechenden Pyridylanalogen des Chalkons ausgeht. An diese werden basenkatalysiert Nitroalkane angelagert und die *Michael*-Addukte mit Zink/Ameisensäure reaktiv cyclisiert. Zum Unterschied von unserer in [1] beschriebenen Pyrrolidinsynthese haben wir dabei die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass wir nicht bis zu den 1-Pyrrolinen gelangen, sondern überwiegend deren 1-Oxide **3** erhalten. Die Einwirkung von Acetanhydrid auf **3** liefert dann in einer der *Polonovski*-Reaktion [3] ähnlichen Sequenz die 2*H*-Pyrrole **5**, die nur gefasst werden, wenn ihr Übergang in die 1*H*-Pyrrole **6** durch zweifache Substitution in 2-Stellung blockiert ist (*Schema 1*). Im Falle von $\text{R}^2=\text{H}$ lassen sich die Verbindungen **5** dagegen nicht isolieren, und es werden die Verbindungen **6** erhalten. Unter Verwendung der leicht zugänglichen Pyridylanaloge des Chalkons eröffnet sich damit ein neuer Weg zu aryl- und pyridyl-substituierten 1*H*-Pyrrolen.

In diesem Zusammenhang sind einige Reaktionen zu erwähnen, die zwar zu ähnlichen Resultaten führen wie unser Verfahren, sich aber in verschiedenen Punkten von diesem unterscheiden. Schon *Allen* [4] beobachtete, dass die Ketoxime der *Michael*-Addukte von Nitrilen und Nitroverbindungen an Chalkone im Massenspektrometer thermisch H_2O und HCN bzw. H_2O und HNO_2 verlieren und dabei 1*H*-Pyrrole bilden, was präparativ jedoch nicht nutzbar ist. Dagegen haben *Kloetzel et al.* [5] ähnlich wie wir durch Reaktion von Benzoylchlorid mit 1-Pyrrolin-1-oxiden und nachfolgende Behandlung mit NaOH 2*H*-Pyrrole vom Typ **5** erhalten. 1*H*-Pyrrole sind jedoch auf diesem Wege nicht synthetisiert worden. Schliesslich liefert die von *Kreher & Pawelczyk* [6] beschriebene Methode der Einwirkung von Acetanhydrid auf 1-Alkyl-3-pyrrolin-1-oxide zwar auch 1*H*-Pyrrole, aber nur solche mit Substituenten am N-Atom, das in unserem Verfahren immer unsubstituiert bleibt (*Schema 1*).

Schema 2



Die sich bereits aus dem Syntheseweg ergebenden Strukturen 3, 5 und 6 stehen mit ihren spektroskopischen Daten im Einklang (siehe exper. Teil). So manifestiert sich z.B. die Umwandlung von 3 in 5 in den betreffenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren dadurch, dass die im Bereich von 2,7–3,4 ppm zu beobachtenden Multiplette der Protonen an C(3) und C(4) des Fünfringes verschwinden und dafür das Singulett des olefinischen Protons an C(4) bei 7,13–7,19 ppm auftritt. Für 6 ist das Auftreten einer N,H-Streckschwingung im IR.-Spektrum bei 3142 bis 3216 cm^{-1} besonders charakteristisch.

2. *2H-Pyrrole aus 1-Pyrrolinen*. Zur Ergänzung der in *Schema 1* dargestellten Methode, welche die Überführung von 1-Pyrrolin-1-oxiden in Pyrrole ermöglicht, haben wir auch noch versucht, 1-Pyrroline in Pyrrole umzuwandeln. Dabei konnten wir am Beispiel des von uns schon früher auf photochemischem Wege erhaltenen 2-Phenyl-4-(4-pyridyl)-1-azaspiro[4.5]dec-1-ens (7) [1] zeigen, dass durch Bromierung des 1-Pyrrolins mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und anschliessende Dehydrobromierung die 2*H*-Pyrrole 9 und 10 erhalten werden (*Schema 2*). Da 1-Pyrroline u. a. durch Cycloaddition photochemisch aus 2*H*-Azirinen erzeugter Nitril-ylide an aktivierte C, C-Doppelbindungen gut zugänglich sind [7], ergibt sich somit ein weiteres Verfahren zur Herstellung von 2*H*-Pyrrolen.

Für experimentelle Mitarbeit danken wir Herrn *K. Schaffner*, für die Aufnahme und Interpretation der Spektren Herrn Dr. *W. Arnold*, Herrn *W. Meister* und Frau Dr. *M. Grosjean* und dem Mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung Dr. *A. Dirscherl*) für die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Siehe [8]. – Die Pyridylanalogen des Chalkons (Pyridylacetophenone) wurden in Abänderung der Vorschrift von *Marvel et al.* [9] durch Kondensation der entsprechenden Acetophenone mit Pyridin-4-aldehyd in 1proz. wässriger NaOH-Lösung (ohne Methanol als Lösungsvermittler) bei RT. hergestellt. Zu diesem Zweck wurde das betreffende Acetophenon zusammen mit dem Pyridin-4-aldehyd in Wasser vorgelegt und die benötigte Menge 10proz. NaOH-Lösung unter Rühren zugegeben. Die dabei entstandenen Emulsionen wurden noch weitere 8–24 Std. intensiv gerührt und dann wie üblich aufgearbeitet. Auf diese Weise liessen sich Ausbeuten von über 90% erzielen. Die *Michael*-Addition von 1- bzw. 2-Nitropropan an die so erhaltenen Chalkone erfolgte in Gegenwart von Natriummethanolat in Methanol bei 40°. Hier lagen die Ausbeuten zwischen 60 und 70%. Mit Ausnahme des hochsiedenden Petroläthers (Fraktion 80–120°) waren alle verwendeten Lösungsmittel *p. a.* (Merck).

1. 1-Pyrrolin-1-oxide. – 1.1. *4-(5',5'-Dimethyl-2'-phenyl-1'-pyrrolin-4'-yl)pyridin-1'-oxid (3a)*. Die Lösung von 100 g (0,33 mol) 4-Methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon in 500 ml Äthanol/Ameisensäure 1:1 wurde unter Rühren portionsweise bei 45–55° mit 85 g Zinkpulver versetzt. Nach 6–7 Std. war

die Reaktion beendet. Es wurde vom Zinkschlamm abgetrennt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 1500 ml Wasser aufgenommen. Mit verd. NaOH-Lösung wurde auf pH 6 gestellt und 2 Tage stehengelassen. Es kristallisierten 30 g **3a** aus. Die Mutterlauge wurde mehrmals mit Äther extrahiert; nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieben 44 g eines roten Öls zurück, welches in Benzol gelöst und durch Kieselgel filtriert wurde. Das nach dem Abdampfen des Benzols erhaltene rohe **3a** wurde mit den ersten 30 g vereinigt und zunächst aus Benzol/Di-isopropyläther, dann aus Hexan umkristallisiert: 44 g (49,3%) **3a** vom Smp. 194°. - IR. (KBr): 1601, 1571, 1545, 1496 (Aromat, Heteroaromat); 1238, 1212 (Nitron); 774, 699 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,07 und 1,62 (2 s, C(CH₃)₂); 3,4 (singulettartiges m, 2 H-C(3') und H-C(4')). - MS.: 266 (M⁺, 100); 249 (32); 146 (14), 145 (8), 134 (20), 117 (22), 106 (20), 105 (35), 103 (52), 77 (26).

C₁₇H₁₈N₂O (266,34) Ber. C 76,66 H 6,81 N 10,52% Gef. C 76,47 H 6,92 N 10,43%

1.2. 4-[2'-(*p*-Chlorphenyl)-5',5'-dimethyl-1'-pyrrolin-4'-yl]pyridin-1'-oxid (**3b**). Herstellung analog 1.1. Aus 48 g (0,14 mol) 4'-Chlor-4-methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon entstanden 16 g (36,9%) **3b** vom Smp. 136-137°. - IR. (KBr): 1602, 1595, 1565, 1545, 1491 (Aromat, Heteroaromat); 823 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,08 und 1,62 (2 s, C(CH₃)₂); 3,4 (singulettartiges m, 2 H-C(3') und H-C(4')). - MS.: 300 (M⁺, Cl, 100), 283 (Cl, 39), 179 (Cl, 65), 138 (Cl, 48), 137 (Cl, 50).

C₁₇H₁₇ClN₂O Ber. C 67,89 H 5,70 N 9,31 Cl 11,79%
(300,79) Gef. ,, 67,84 ,, 5,70 ,, 9,13 ,, 11,92%

1.3. 4-[2'-(*p*-Methoxyphenyl)-5',5'-dimethyl-1'-pyrrolin-4'-yl]pyridin-1'-oxid (**3c**). Herstellung analog 1.1. Aus 100 g (0,3 mol) 4'-Methoxy-4-methyl-4-nitro-3-(4-pyridyl)valerophenon resultierten nach der Umkristallisation aus Petroläther (Fraktion 80-110°)/Aceton 50 g (55,4%) **3c** vom Smp. 166°. - IR. (KBr): 1606, 1570, 1533, 1512 (Aromat, Heteroaromat); 1259, 1112, 1020 (Aryläther); 839 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,07 und 1,62 (2 s, C(CH₃)₂); 3,37 (singulettartiges m, 2 H-C(3') und H-C(4')). - MS.: 296 (M⁺, 100), 279 (26), 264 (12), 175 (20), 134 (30), 133 (55).

C₁₈H₂₀N₂O₂ (296,37) Ber. C 72,95 H 6,80 N 9,45% Gef. C 72,74 H 6,87 N 9,46%

1.4. 4-(5'-Äthyl-2'-phenyl-1'-pyrrolin-4'-yl)pyridin-1'-oxid (**3d**). Die Lösung von 135 g (0,45 mol) 4-Nitro-3-(4-pyridyl)hexanophenon in 800 ml Äthanol/Ameisensäure 5:3 wurde unter Rühren innerhalb 5 Std. bei 25-35° portionsweise mit 100 g Zinkpulver versetzt. Nach der Abtrennung des Zinkschlammes wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 2 l Wasser aufgenommen. Es wurde mit verd. NaOH-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Dichlormethans verbleibende feste Rückstand (68 g) wurde abwechselnd aus Aceton und Methanol umkristallisiert¹⁾: 42 g (34,8%) **3d** vom Smp. 170°. - IR. (KBr): 1604, 1573, 1551, 1490 (Aromat, Heteroaromat); 827 (4-Pyridyl); 771, 700 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,88 (*t*, *J*=7,5, CH₂CH₃); ~2,0 (*m*, CH₂CH₃); 3,0-4,5 (*m*, 2 H-C(3') und H-C(4')). - MS.: 266 (M⁺, 73), 250 (31), 249 (46), 238 (23), 237 (36), 221 (100), 145 (39), 130 (61), 118 (46), 117 (45), 104 (40), 91 (28), 77 (40).

C₁₇H₁₈N₂O (266,34) Ber. C 76,66 H 6,81 N 10,52% Gef. C 76,62 H 6,88 N 10,45%

1.5. 4-[2'-(*p*-Chlorphenyl)-5'-äthyl-1'-pyrrolin-4'-yl]pyridin-1'-oxid (**3e**). Herstellung analog 1.4. Aus 142 g (0,43 mol) 4'-Chlor-4-nitro-3-(4-pyridyl)hexanophenon resultierten 44 g (34,3%) rohes **3e**, das aus Hexan/Aceton umkristallisiert bei 126° schmolz. - IR. (KBr): 1607, 1598, 1566, 1548, 1493 (Aromat, Heteroaromat); 827 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,98 (*t*, *J*=7,5, CH₂CH₃); 1,7-2,5 (*m*, CH₂CH₃); 2,9-4,4 (*m*, 2 H-C(3') und H-C(4')). - MS.: 300 (M⁺, Cl, 59), 283 (Cl, 43), 271 (Cl, 28), 255 (Cl, 100), 118 (57), 117 (41).

C₁₇H₁₇ClN₂O Ber. C 67,89 H 5,70 N 9,31 Cl 11,79%
(300,79) Gef. ,, 67,80 ,, 5,76 ,, 9,12 ,, 11,74%

1.6. 4-[5'-Äthyl-2'-(*p*-methoxyphenyl)-1'-pyrrolin-4'-yl]pyridin-1'-oxid (**3f**). Herstellung analog 1.4. Aus 147 g (0,45 mol) 4'-Methoxy-4-nitro-3-(4-pyridyl)hexanophenon resultierten neben 10,5 g 1-Pyrrolin 103 g (77,6%) rohes **3f**, welches nach mehrfacher Umkristallisation aus Aceton/Methanol bei 178°

¹⁾ Dabei wurden 8 g einer Substanz vom Smp. 258° isoliert, die durch ihre spektroskopischen Daten eindeutig als 4-(2'-Äthyl-1'-hydroxy-5'-phenyl-pyrrol-3'-yl)pyridin charakterisiert wurde.

schmolz. - IR. (KBr): 1605, 1559, 1511 (Aromat, Heteroaromat); 1252, 1175, 1035 (Aryläther); 849, 827 (*p*-disubst. Benzol, 4-Pyridyl). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,98 (*t*, *J*=7,5, CH₂CH₃); 2,07 (*m*, CH₂CH₃); 2,85-4,4 (*m*, 2 H-C(3') und H-C(4')); 3,83 (*s*, O-CH₃). - MS.: 296 (*M*⁺, 72), 279 (22), 267 (17), 251 (100), 160 (21), 134 (20), 133 (19), 118 (25), 117 (19).

C₁₈H₂₀N₂O₂ (296,37) Ber. C 72,95 H 6,80 N 9,45% Gef. C 72,99 H 6,78 N 9,48%

2. 2H-Pyrrole aus 1-Pyrrolin-1-oxiden. - 2.1. 4-(2',2'-Dimethyl-5'-phenyl-2H-pyrrol-3'-yl)pyridin (**5a**). Ein Gemisch aus 45 g (0,17 mol) **3a** und 100 ml Acetanhydrid wurde 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen, mit 10proz. NaOH-Lösung neutralisiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgedampft. Dabei blieben 41 g (97,7%) rohes **5a** zurück, das nach der Kristallisation aus Di-isopropyläther bei 115° schmolz. - IR. (KBr): 1612, 1597, 1580, 1543, 1526, 1495 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 827 (4-Pyridyl); 779, 700 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,58 (*s*, C(CH₃)₂); 7,19 (*s*, olefinisches H-C(4')). - MS.: 248 (*M*⁺, 100), 247 (48), 233 (30), 192 (35), 104 (26).

C₁₇H₁₆N₂ (248,33) Ber. C 82,23 H 6,49 N 11,28% Gef. C 82,20 H 6,56 N 11,24%

2.2. 4-[5'-(*p*-Chlorphenyl)-2',2'-dimethyl-2H-pyrrol-3'-yl]pyridin (**5b**). Herstellung analog 2.1. Aus 46 g (0,15 mol) **3b** resultierten 39 g (90,2%) rohes **5b**, das nach 2maliger Kristallisation aus Di-isopropyläther/Hexan bei 126° schmolz. - IR. (KBr): 1611, 1599, 1570, 1545, 1494 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 811 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,58 (*s*, C(CH₃)₂); 7,13 (*s*, olefinisches H-C(4')). - MS.: 282 (*M*⁺, Cl, 100), 267 (Cl, 28), 247 (89), 226 (Cl, 30), 138 (Cl, 35).

C₁₇H₁₅ClN₂ Ber. C 72,21 H 5,35 N 9,91 Cl 12,54%
(282,77) Gef. „ 72,16 „ 5,39 „ 9,85 „ 12,41%

2.3. 4-[5'-(*p*-Methoxyphenyl)-2',2'-dimethyl-2H-pyrrol-3'-yl]pyridin (**5c**). Herstellung analog 2.1. Aus 84 g (0,28 mol) **3c** resultierten 70 g (88,7%) rohes **5c**, das nach 2maliger Kristallisation, erst aus Di-isopropyläther/Hexan, dann aus Di-isopropyläther mit wenig Aceton bei 115° schmolz. - IR. (KBr): 1611, 1590, 1577, 1541, 1523, 1507 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 1249, 1176, 1023 (Aryläther); 840, 820 (*p*-disubst. Benzol, 4-Pyridyl). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,58 (*s*, C(CH₃)₂); 3,83 (*s*, OCH₃); 7,17 (*s*, olefinisches H-C(4')). - MS.: 278 (*M*⁺, 100), 263 (62), 222 (24).

C₁₈H₁₈N₂O (278,36) Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,06% Gef. C 77,72 H 6,42 N 9,97%

3. 1H-Pyrrole aus 1-Pyrrolin-1-oxiden. - 3.1. 4-(2'-Äthyl-5'-phenyl-pyrrol-3'-yl)pyridin (**6a**). Ein Gemisch aus 26 g (0,1 mol) **3d** und 100 ml Acetanhydrid wurde bis zum Einsetzen der stark exothermen Reaktion ca. 5 Min. auf dem Dampfbad erwärmt, nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen, mit NaOH-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Dichlormethan abgedampft und der Rückstand mit einer Mischung aus Di-isopropyläther und wenig Aceton heiss extrahiert. Es blieben 19 g (78,4%) unlösliches **6a** zurück, das aus Methanol umkristallisiert bei 230° schmolz. - IR. (KBr): 3142 (Pyrrol-NH); 1600, 1537, 1522, 1501 (Aromat, Heteroaromat); 831 (4-Pyridyl); 760, 690 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 1,29 (*t*, *J*=7,5, CH₂CH₃); 2,89 (ungefähr *qa*, *J*=7,5, CH₂CH₃); 6,85 (*d*, *J*=2,8, H-C(4') mit NH gekoppelt). - MS.: 248 (*M*⁺, 59), 233 (100).

C₁₇H₁₆N₂ (248,33) Ber. C 82,23 H 6,49 N 11,28% Gef. C 82,09 H 6,57 N 11,21%

3.2. 4-[5'-(*p*-Chlorphenyl)-2'-äthylpyrrol-3'-yl]pyridin (**6b**). Herstellung analog 3.1. Aus 19 g (0,06 mol) **3e** resultierten nach der Kristallisation aus Äthanol²⁾ 7 g (39,2%) **6b** vom Smp. 203°. - IR. (KBr): 3230, 3152 (Pyrrol-NH); 1601, 1540, 1524, 1500 (Aromat, Heteroaromat); 831, 800 (4-Pyridyl, *p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 1,28 (*t*, *J*=7,5, CH₂CH₃); 2,86 (*qa*, *J*=7,5, CH₂CH₃); 6,80 (*d*, *J*=2,9, H-C(4') mit NH gekoppelt). - MS.: 282 (*M*⁺, Cl, 70); 267 (Cl, 100); 232 (14).

C₁₇H₁₅ClN₂ Ber. C 72,21 H 5,35 Cl 12,54 N 9,91%
(282,77) Gef. „ 72,12 „ 5,28 „ 12,52 „ 9,88%

²⁾ Aus Essigsäureäthylester oder aus Aceton enthaltenden Lösungsmittelgemischen kristallisiert **6b** mit 1/2 mol Essigsäureäthylester bzw. Aceton. Beide im Kristall gebundenen Lösungsmittel liessen sich auch durch 18stdg. Trocknen bei 80°/0,01 Torr nicht entfernen.

3.3. 4-[2'-Äthyl-5'-(*p*-methoxyphenyl)pyrrol-3'-yl]pyridin (**6c**). Herstellung analog 3.1. Aus 20 g (0,07 mol) **3f** resultierten nach der Chromatographie an Kieselgel (Benzol mit steigenden Anteilen an Aceton) 12 g (63,9%) rohes **6c**, welches nach der Kristallisation aus Äthanol bei 193° schmolz. - IR. (KBr): 3216, 3160 (Pyrrol-NH); 1605, 1540, 1530, 1510 (Aromat, Heteroaromat); 1251, 1030 (Aryläther); 843 (*p*-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (DMSO-d₆): 1,33 (*t*, *J* = 7,5, CH₂CH₃); 2,89 (*qa*, *J* = 7,5, CH₂CH₃); 3,82 (*s*, OCH₃); 6,53 (*d*, *J* = 2,9, H-C(4') gekoppelt mit NH). - MS.: 278 (*M*⁺, 78); 263 (100).

C₁₈H₁₈N₂O (278,36) Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,06% Gef. C 77,63 H 6,59 N 9,89%

4. 2H-Pyrrole aus 1-Pyrrolinen. - 4.1. 3-Brom-2-phenyl-4-(4-pyridyl)-1-azaspiro[4.5]dec-1-en (**8**). Ein Gemisch aus 35 g (0,12 mol) 2-Phenyl-4-(4-pyridyl)-1-azaspiro[4.5]dec-1-en (**7**), hergestellt nach [1], mit 23 g *N*-Bromsuccinimid und 0,65 g Dibenzoylperoxid in 250 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde 24 Std. bei RT. gerührt. Um das z.T. ausgefallene **8** wieder in Lösung zu bringen, wurde mit 250 ml Chloroform versetzt. Die organische Phase wurde mit 250 ml Wasser ausgeschüttelt, abgetrennt, 2mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es blieben 38 g (85,4%) rohes **8** zurück, welches nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol/Aceton bei 140-146° unter Zersetzung schmolz. - IR. (KBr): 1609, 1598, 1577, 1560, 1496 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 838 (4-Pyridyl); 780, 690 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1-2,2 (*m*, (CH₂)₅); 3,68 (*d*, *J* = 2,8, H-C(4)); 5,33 (*d*, *J* = 2,8, H-C(3)). - MS.: 289 ((*M*+H)⁺ - HBr, 100); 233 (10), 185 (15).

C₂₀H₂₁BrN₂ Ber. C 65,05 H 5,73 N 7,59 Br 21,64%
(369,31) Gef. „ 64,98 „ 5,87 „ 7,54 „ 21,48%

4.2. 2-Phenyl-4-(4-pyridyl)-1-azaspiro[4.5]deca-1,3-dien (**9**). Die Lösung von 4,5 g (12,1 mmol) **8** in 20 ml Dimethylformamid (DMF) wurde ½ Std. auf 150° erhitzt. Dann wurde DMF i.V. abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach der Neutralisation mit Natriumcarbonat wurde mit Äther/Benzol 1:1 extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittelgemisch abgedampft und der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 2,5 g (71,1%) **9** vom Smp. 110-112°. - IR. (KBr): 1610, 1595, 1580, 1542, 1499, 1494 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 827 (4-Pyridyl); 777, 697 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,0-2,4 (*m*, (CH₂)₅); 7,12 (*s*, olefinisches H-C(3)). - MS.: 288 (*M*⁺, 80), 287 (78), 258 (18), 233 (100).

C₂₀H₂₀N₂ (288,39) Ber. C 83,30 H 6,99 N 9,71% Gef. C 83,20 H 7,04 N 9,60%

4.3. 3-Brom-2-phenyl-4-(4-pyridyl)-1-azaspiro[4.5]deca-1,3-dien (**10**). Ein Gemisch aus 2,90 g (10 mmol) **7**, hergestellt nach [1], 3,56 g *N*-Bromsuccinimid und 0,05 g Dibenzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff wurde 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht, dann vom ausgefallenen Succinimid abfiltriert und das Filtrat eingedampft, wobei 2,0 g (54,5%) rohes **10** zurückblieben, das aus Hexan/Aceton umkristallisiert bei 172° schmolz. - IR. (KBr): 1602, 1590, 1577, 1535, 1490 (C=N, Aromat, Heteroaromat); 833 (4-Pyridyl); 777, 698 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,0-2,4 (*m*, (CH₂)₅); das bei **9** beobachtete Singulett des olefinischen Protons bei 7,12 ist nicht mehr vorhanden. - MS.: 366 (*M*⁺, Br₁, 100); 365 (Br₁, 52); 311 (Br₁, 72); 287 (87), 245 (15), 233 (17), 232 (30), 231 (17), 184 (12), 163 (14), 129 (22), 128 (12), 81 (23).

C₂₀H₁₉BrN₂ Ber. C 65,40 H 5,21 N 7,63 Br 21,76%
(367,29) Gef. „ 65,37 „ 5,14 „ 7,63 „ 21,76%

[1] L. Aepli, K. Bernauer, F. Schneider, K. Strub, W.E. Oberhänsli & K.-H. Pfoertner, Helv. 63, 630 (1980).

[2] A. Gossauer, «Die Chemie der Pyrrole», Springer Verlag 1974.

[3] R. Huisgen, F. Bayerlein & W. Heydkamp, Chem. Ber. 92, 3223 (1959).

[4] C.F.H. Allen, Canad. J. Chemistry 42, 696 (1964).

[5] M.C. Kloetzel, F.L. Chubb, R. Gobran & J.L. Pinkus, J. Amer. chem. Soc. 83, 1128 (1961).

[6] R. Kreher & H. Pawelczyk, Angew. Chemie 76, 536 (1964).

[7] P. Gilgen, H. Heimgartner & H. Schmid, Heterocycles 6, 143 (1977).

[8] K.-H. Pfoertner & R. Zell, Helv. 63, 645 (1980).

[9] C.S. Marvel, L.E. Coleman jr. & G.P. Scott, J. org. Chemistry 20, 1785 (1955).