Chinolizine und Indolizine, XII [1] Zur Reaktion von Pyrophthalon mit reaktiven Malonsäurederivaten

Quinolizines and Indolizines, XII [1]

Reaction of Pyrophthalone with Reactive Malonyl Derivatives

Thomas Kappe*, Mehdi Hariri und Wolfgang Stadlbauer

Institut für Organische Chemie der Universität Graz, Heinrichstraße 28, A-8010 Graz, Österreich

Z. Naturforsch. **34b**, 716–719 (1979); eingegangen am 28. Dezember 1978

Pyrophthalone, Reactive Benzyl Malonyl Derivatives, Decarboxylating Ring Contraction

The reaction of 2-(2'-pyridyl)-indan-1,3-dione (pyrophthalone, **1**) with reactive malonic acid derivatives (**2**) yields the indanoquinolizinone derivative (**5**) by rearrangement of the instable zwitter-ionic compound **3** and decarboxylation of the seven-membered intermediate **4**. In order to support this mechanism the lactone **15** was thermolyzed to give fluorenone (**16**) by decarboxylation.

Reaktive Malonsäurederivate wie Malonsäure-bis-2.4.6-trichlorphenylester [2] und Ketencarbonsäurechloride [3] reagieren mit an der Methylengruppe aktivierten 2-Picolinen zu 2-Hydroxy-4-chinolizinen [2], mit Amidinen zu Hydroxypyrimidinen [4]. Enthält das Amidinsystem nur noch *ein* reaktives H-Atom, wie z.B. in N,N'-disubstituierten Amidinen, so tritt unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen dennoch ein Ringschluß ein, allerdings sind die erhaltenen Pyrimidinderivate nur noch als mesomere Zwitterionen zu formulieren [5].

Es war nun die Frage offen, ob ein 2-Picolinderivat, in welchem nur noch ein H-Atom zur Verfügung steht, während das zweite H-Atom über einen Ketenmechanismus aus der Malonsäurekomponente kommen muß [6], zu einem Ringschluß zu einem zwitterionischen Chinolizinderivat befähigt ist. Als Modellsubstanz zur experimentellen Prüfung bot sich das 2-(2'-Pyridyl)-indan-1,3-dion (Pyrophthalon, **1**) an, welches in einfacher Weise durch Kondensation von Phthalsäureanhydrid mit 2-Picolin entsteht [7], und welches eine zweifach aktivierte Methingruppe enthält. Diese Verbindung wurde sowohl mit Benzylmalonsäure-2.4.6-trichlorphenylester (**2a**) bei 250 °C als auch mit Benzylchlorcarbonylketen (**2b**) [3] in siedendem Xylol (140 °C) umgesetzt. Beide Reaktionen führen zur Bildung der gleichen Verbindung **5** als Hauptprodukt, welche sich durch Digerieren mit Aceton von den Nebenprodukten trennen läßt.

Aufgrund der Elementaranalyse und des Massen-

spektrums ergibt sich für die Verbindung **5** die Summenformel $C_{23}H_{15}NO_2$. Dies entspricht formal einer Bruttogleichung von:

$\mathbf{1} + \mathbf{2} - \text{HCl} - \text{CO}_2 \rightarrow \mathbf{5}$, d.h. außer der erwarteten Reaktion wird noch ein Molekül CO_2 eliminiert.

Geht man von der Annahme aus, daß sich in Analogie zu den bisher bekannten Reaktionen [2, 5] tatsächlich zunächst ein Chinolizinbetain **3** bildet, so wäre dieses Zwitterion durch die Formeln **3** (**A** und **B**) zu beschreiben. Zur Erklärung der CO_2 -Abspaltung ist eine Acylgruppenwanderung denkbar, wodurch intermediär unter Ringerweiterung das 7-Ringlacton **4** entsteht, welches sich unter Verlust von CO_2 zum 7-Benzyl-12-oxo-indano[2,3-a]-chinolizin-6-on (**5**) stabilisiert.

Die weiteren spektroskopischen Eigenschaften von **5** stehen in guter Übereinstimmung mit dieser Formulierung. Im IR erscheint die Carbonylabsorption des 5-Ringketons bei 1680 cm^{-1} . Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt die Benzyl- CH_2 -Gruppe bei $\delta = 4,4 \text{ ppm}$; neben den übrigen Aromatensignalen im Bereich von 6,7–7,8 ppm erscheinen zwei dublierte Dubletts ($J = 2 \text{ u. } 7 \text{ Hz}$) beim extrem niedrigen Feld von 8,9 ppm, welche den Protonen in 1- und in 4-Stellung zuzuordnen sind (vgl. mit **7** bzw. **9**).

Als Nebenprodukt bei der Reaktion von Pyrophthalon (**1**) mit **2b** entsteht eine Verbindung, die als 3-Benzyl-4-hydroxy-chinolizin (**9**) identifiziert werden kann. Die Synthese dieser Verbindung für Vergleichszwecke ließ sich nach dem im Prinzip bekannten Verfahren [2] aus 2-Pyridyl-essigester (**6**) und **2a** über den Ester **7** und die Carbonsäure **8** durchführen.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Th. Kappe.
0340-5087/79/0500-0716/\$ 01.00/0

Für die voranstehend postulierte Ringverengungsreaktion durch Decarboxylierung des siebengliedrigen Lactons **4** zum Fünfringketon **5** konnten wir in der Literatur kein Analogiebeispiel finden. Zwar ist die photochemische Ringverengung des 2-Pyrone (**10**) zu Cyclobutadien (**12**) über den Bicyclus **11** eingehend untersucht [8]. Auch die Cyclodecarboxylierung des achthgliedrigen Disalicylids (**13**) zu 3,4-

Benzocumarin (**14**) unter UV-Bestrahlung ist seit kurzem bekannt [9]. Die Synthese des mit **4** sehr nahe verwandten 7-Ringlactons **15** wurde bereits vor einiger Zeit beschrieben [10], doch fanden wir keine Angaben über die Stabilität dieser Verbindung bei höherer Temperatur oder Anwesenheit saurer Katalysatoren (Reaktionsbedingungen für die Bildung von **5**). Wie wir nun zeigen konnten, erhält man sowohl beim trockenen Erhitzen von **15** auf 250–300 °C als auch unter Rückfluß in 2,4,6-Trichlorphenol als Lösungsmittel unter CO₂-Entwicklung Fluorenon (**16**), wodurch der vorgeschlagene Mechanismus für die Bildung von **5** gestützt wird. Qualitativ kann durch DC-Vergleich auch bei der UV-Bestrahlung (Benzol/Hg-Tauchlampe) die Bildung von **16** aus **15** festgestellt werden*.

Experimentelles

Die Schmelzpunkte wurden mit einem BÜCHI-Schmp.-Apparat (nach Dr. Tottoli) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer 421 aufgenommen, die Massenspektren auf einem AEI MS 20 (mit 70 eV Anregung), die ¹H-NMR-Spektren auf einem Varian A-60 A und HA-100 D (mit TMS als inneren Standard).

1. 7-Benzyl-12-oxo-indano[2,3-a]chinolizin-6-on (**5**)

a) 2,25 g (0,01 mol) Pyrophthalon (**1**) [7] und 5,5 g (0,01 mol) Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester (**2a**) werden 20 min auf 250 °C erhitzt. Das entstandene Produkt wird 16 h mit Petrolether (Sdp.

* s. Nachtrag bei der Korrektur.

40–60 °C) unter Rühren digeriert. Das Dünnschichtchromatogramm (DC-Alufolien Merck 60 F 254, Laufmittel Benzol : Aceton = 9 : 1) zeigt neben dem Hauptprodukt ($R_f = 0,75$) vier andere Spots, darunter die Ausgangssubstanz. Zur Trennung des Hauptprodukts (5) von den Nebenprodukten wird das Gemisch mit wenig Aceton angerieben, wonach gelbbraune Kristalle ausfallen, die aus Ethanol oder wenig Aceton umkristallisiert werden. Ausbeute 1,0 g (30%) gelbbraune Nadeln vom Schmp. 210 bis 216 °C aus Ethanol.

b) 2,25 g (0,01 mol) **1** werden mit 19,4 g (0,1 mol) Benzylketencarbonsäurechlorid (**2b**) in 50 ml Xylol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand wie bei a) aufgearbeitet. Das DC zeigt hier ein Gemisch von fünf Substanzen, darunter die Ausgangssubstanz. Durch Anreiben mit Aceton läßt sich auch hier das Hauptprodukt abtrennen. Ausbeute 1,1 g (33%) gelbbraune Nadeln aus Ethanol, Schmp. 210 bis 216 °C.

IR (KBr): 1680 s (C=O im Fünfring), 1635 s (Lactam-C=O), 1615 s, 1580 s, 1570 s, 1550 s, 1500 cm^{-1} s.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,4$ (s, Benzyl- CH_2), 6,7–7,8 (m, 6 arom. H), 7,2 (s, 5 arom. H), 8,9 (2 dd, $J = 7$ und 2 Hz, H-1 und H-4).

MS (m/e): 338 (27%, $\text{M} + 1$), 337 (100%, M^+), 309 (10%, M-CO), 308 (16), 280 (12), 278 (8), 260 (16), 233 (14%, M-C₆H₄CO), 232 (77%, M-C₆H₅CO), 204 (8), 203 (6), 176 (6), 168 (8), 139 (6), 138 (10), 129 (10), 91 (2%, CH₂C₆H₅), 86 (4), 44 (6), 32 (8).

$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (337,37)

Ber. C 81,88 H 4,47 N 4,14,
Gef. C 81,45 H 4,60 N 4,17.

2. 3-Benzyl-1-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-chinolizinon (7)

6,6 g (0,04 mol) 2-Pyridyllessigsäureethylester (**6**) und 22,1 g (0,04 mol) **2a** werden 30 min auf 165 °C erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Petrolether angerieben. Ausbeute 8,5 g (66%) hellgrüne Nadeln, Schmp. 186 °C aus Methanol.

IR (KBr): 1670 s (C=O), 1640 m (C=O), 1630 m, 1600 w, 1580–1550 cm^{-1} sh.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 1,4$ (t, CH₃, $J = 7$ Hz), 3,9 (s, Benzyl- CH_2), 4,4 (q, CH₂, $J = 7$ Hz), 6,9–7,9 (m, 7 arom. H), 8,6 (dd, H-6, $J = 2$ und 7 Hz), 9,1 (dd, H-9, $J = 2$ und 7 Hz), 12,5 (s, OH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (323,23)

Ber. N 4,33,
Gef. N 4,56.

3. 3-Benzyl-1-carboxy-2-hydroxy-4-chinolizinon (8)

7,5 g (0,023 mol) **7** werden in einer Lösung von 18,4 g (0,46 mol) NaOH in 220 ml Wasser 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Ansäuern mit HCl unter Eiskühlung erhält man 6,0 g **8**. Diese Rohcarbonsäure wird mit HCl-haltigem Wasser nachgewaschen, gut getrocknet und direkt weiter zu **9** decarboxyliert.

4. 3-Benzyl-2-hydroxy-4-chinolizinon (9)

a) 6,0 g (0,02 mol) **8** trägt man portionsweise in 25 ml Nitrobenzol von etwa 180 °C ein, verdünnt nach dem Abkühlen auf das doppelte Volumen mit Benzol und saugt ab. Ausbeute 4,0 g (70%) beige Nadeln vom Schmp. 234–235 °C aus Ethanol.

b) Bei der Herstellung von **5** aus **1** und **2b** (nach b) entsteht als Nebenprodukt ebenfalls **9**. Der Nachweis erfolgte mit Dünnschichtchromatographie (Merck DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254; R_f -Wert: 0,15; charakteristische intensive blaue Fluoreszenz).

IR (KBr): 3200–3000 m (breit, OH), 1640 m (Lactam-C=O), 1600 s, 1580 m, 1570–1500 cm^{-1} sh.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 3,9$ (s, Benzyl- CH_2), 6,3 (s, H-1), 6,6–7,5 (m, 8 arom. H), 8,7 (dd, H-6, $J = 2$ und 7 Hz), 10,5 (s, OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (251,28)

Ber. C 76,47 H 5,17 N 5,58,
Gef. C 76,28 H 4,98 N 5,58.

5. Fluorenol (16)

a) 0,7 g 2,5-Dioxo[c.f.]dibenzo-oxepan (**15**) [10] werden 5 min auf 250–300 °C erhitzt, die erkaltete Reaktionsmasse mit heißem Petrolether (Sdp. 60 bis 80 °C) mehrmals extrahiert und der Extrakt i. Vak. zur Trockne eingeengt. Nach Anreiben mit Methanol-Wasser (1:3) erhält man 0,09 g (16%) gelbe Prismen vom Schmp. 83 °C aus Ethanol oder Petrolether.

Schmp., Misch-Schmp., IR und MS identisch mit einem authentischen Präparat [11].

b) Qualitativ konnte die Bildung von **7** auch mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Benzol, R_f -Wert: 0,6) beim Erhitzen von **6** in 2,4,6-Trichlorphenol als Lösungsmittel unter Rückfluß (10 min) sowie beim Bestrahlen von **6** mit einer Hg-Tauchlampe in Benzol (30 min unter Eiskühlung) nachgewiesen werden.

[1] XI. Mitteilung: Th. Kappe, J. Linnau und W. Stadlbauer, Monatsh. Chem. **108**, 103 (1977).

[2] Th. Kappe, Monatsh. Chem. **98**, 874 (1967).

[3] S. Nakanishi und K. Butler, Org. Prep. Proced. Int. **7**, 155 (1975).

[4] E. Ziegler, E. Nölken und H. Junek, Monatsh. Chem. **93**, 708 (1962).

[5] Th. Kappe und W. Lube, Monatsh. Chem. **102**, 781 (1971).

[6] Vgl. dazu: E. Ziegler, H. Sterk und W. Steiger, Monatsh. Chem. **101**, 702 (1970).

- [7] E. Jacobsen und C. L. Reimer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **16**, 2603 (1883); O. Ya. Neilands und Ya. Ya. Kacens, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1975** (4), 435; Ya. Ya. Kacens, O. Ya. Neilands und Ya. Ya. Lindbergs, Latv. PSR Zinatnu, Akad. Vestis, Khim. Ser. **1972** (5), 576.
- [8] O. L. Chapman, C. L. McIntosh und J. Pacansky, J. Am. Chem. Soc. **95**, 614 (1973) und dort zitierte Literatur.
- [9] V. D. Gaitonde und B. D. Hosangadi, Indian J. Chem. **15 B**, 83 (1977).
- [10] W. Baker, D. Clark, W. D. Ollis und T. S. Zealley, J. Chem. Soc. **1952**, 1452.
- [11] J. Schmidt und H. Wagner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **43**, 1796 (1910).

Nachtrag bei der Korrektur (27. 3. 1979): Inzwischen wurde auch von anderer Seite eine ringverengende Decarboxylierung (7-Ring $\rightarrow$ 5-Ring) beschrieben: 11H-Dibenzo[b.e.] [1.4]dioxepin-11-on gibt unter Bestrahlung in Benzol Dibenzofuran. S. R. LELE und B. D. HOSANGADI, Indian J. Chem. **16B**, 415 (1978).