

Heinrich Wamhoff*) und Friedhelm Korte

Heterocyclen durch Abfangreaktionen an geöffneten Acyl-lactonen, VII¹⁾

Zur Synthese von 9-Aza- Δ^2 -indolizidinonen-(1) durch Abfangreaktion mit Piperidazin

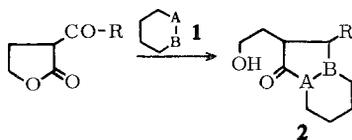
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 28. August 1967)

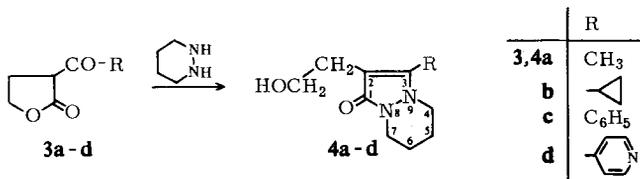
α -Acyl-lactone werden nach basenkatalysierter Öffnung mit Piperidazin als nucleophiler Base zum Ringsystem der 9-Aza- Δ^2 -indolizidinone-(1) (**4a–d**, **6**) abgefangen, deren spektroskopische Eigenschaften beschrieben werden.

Kürzlich haben wir über die Synthese von 4-[2-Hydroxy-äthyl]-, 4-[2-Mercapto-äthyl]- und 4-[3-Mercapto-propyl]-pyrazolonen-(5) berichtet^{2,3)}. Diese Verbindungen erhielten wir durch Abfangreaktion von α -Acyl-lactonen und -thiollactonen mit Hydrazin und Phenylhydrazin.

Verwendet man nun eine cyclische Base der allgemeinen Formel **1** mit zwei benachbarten nucleophilen Zentren ($-A-B-$), so sollte man bicyclische Heterocyclen wie **2** erhalten, wobei sich die Heteroatome auf der gemeinsamen Verknüpfungslinie beider Ringe befinden.



Dementsprechend bilden sich mit Piperidazin[†] als Abfangbase die substituierten 9-Aza- Δ^2 -indolizidinone-(1) **4a–d**:



*) Vorgetragen auf dem First International Congress of Heterocyclic Chemistry in Albuquerque/N. M., U. S. A., v. 11.–15. Juni 1967.

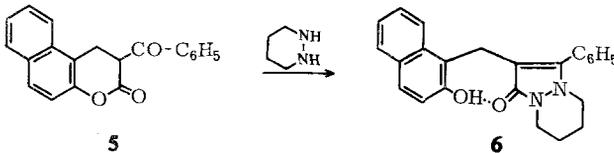
¹⁾ VI. Mittel.: H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 101, 772 (1968), vorstehend.

²⁾ H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 99, 2962 (1966).

³⁾ H. Wamhoff und F. Korte, Tetrahedron Letters [London] 1966, 3919.

Piperidazin stellt man am besten nach *Alder* und *Niklas*⁴⁾ durch Diels-Alder-Addition von Azodicarbonsäure-diäthylester an Butadien mit anschließender Hydrierung, alkalischer Verseifung und Decarboxylierung dar.

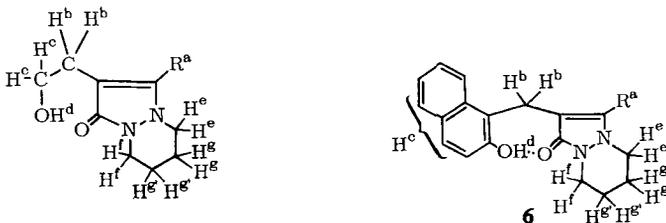
Abfangreaktionen mit Piperidazin lassen sich auch an bi- und tricyclischen α -Acyl- δ -lactonen⁵⁾ durchführen. Aus 3-Benzoyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-cumarin (**5**) bildet sich nach dem gleichen Prinzip das Indolizidinon-Derivat **6**:



9-Aza-indolizidin (1*H*-Pyrazolo[1,2-*a*]pyridazin) wurde zuerst von *Stetter*⁶⁾ sowie *Rink* und Mitarbb.⁷⁾ dargestellt. In den letzten Jahren sind weitere Synthesen von Abkömmlingen dieses Ringgerüsts bekannt geworden⁸⁻¹²⁾.

Die Strukturen der erhaltenen 9-Aza- Δ^2 -indolizidinone-(1) stehen im Einklang mit den IR- und NMR-Spektren. Bemerkenswert ist die Abschirmung der Protonen H^e, (Tab. 1), die sich offensichtlich mit den Substituenten in 3-Stellung ändert. Befindet sich in 3-Stellung ein aromatischer Substituent, so werden die Signale der Protonen

Tab. 1. NMR-Daten von **4a-d** und **6** in CDCl₃ (für TMS $\tau = 10$)



Verb.	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g + H ^{g'}
4a	7.89	7.45 *)	6.22 *)	4.48	6.55	6.1	7.9—8.2
4b	8.32—9.42	7.35 *)	6.21 *)	4.41	6.42	6.1	7.9—8.2
4c	2.33—2.76	7.38 *)	6.19 *)	4.55	6.82	6.1	7.9—8.2
4d	1.2/2.5	7.35 *)	6.20 *)	4.72	6.8	6.1	7.9—8.2
6	2.2—3.3	5.81	s. H ^a	-1.27	6.8	6.2	8.0—8.3

*) $J = 6$ Hz.

4) *K. Alder* und *H. Niklas*, *Liebigs Ann. Chem.* **585**, 81 (1954).

5) *H. Wamhoff*, *G. Schorn* und *F. Korte*, *Chem. Ber.* **100**, 1296 (1967).

6) *H. Stetter* und *H. Spangenberg*, *Chem. Ber.* **91**, 1982 (1958).

7) *M. Rink*, *S. Mehta* und *K. Grabowski*, *Arch. Pharmaz.* **292**, 225 (1959).

8) *J. Büchi*, *W. Vetsch* und *P. Fabiani*, *Helv. chim. Acta* **45**, 37 (1962).

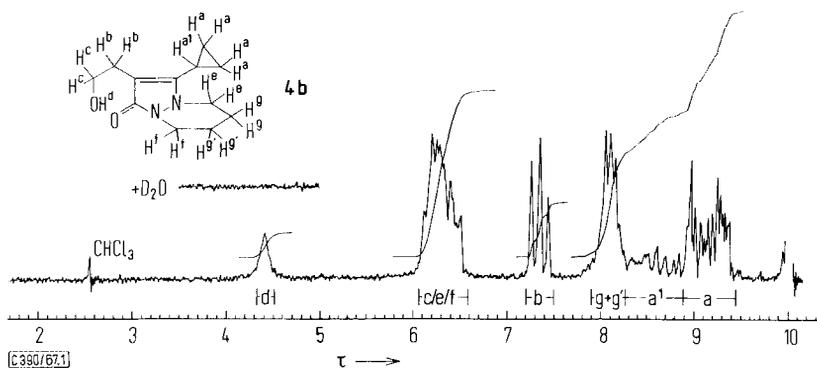
9) *I. Molnar* und *Th. Wagner-Jauregg*, *Pharmac. Acta Helvetiae* **39**, 155 (1964), *C. A.* **38**, 7009 (1964).

10) *I. Zugravescu* und *E. Carp*, *An. stiint. Univ. „Al. I. Cuza“ Iasi, Sect. I.* **11e**, 59 (1965), *C. A.* **63**, 14855 (1965).

11) *A. Le Berre* und *J. Godin*, *C. R. hebdom. Seances Acad. Sci.* **260**, 5296 (1965).

12) *L. A. Carpino*, *P. H. Terry* und *S. D. Thatte*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 3329.

H^e , die ähnlich denen für H^g und H^f als stark verkoppelte Multipletts beobachtet werden, durch das anisotrope Sekundärfeld dieser Substituenten deutlich zu höherem Feld verschoben. Beim Schütteln der $CDCl_3$ -Lösung mit D_2O findet Austausch des Protons H^d statt. Außerdem beobachtet man nun die Signale für die Methylenprotonen H^c als scharfes Triplet, das ein flaches Multiplett der Protonen H^f überlagert. Aus dieser Signalverschärfung läßt sich neben der üblichen CH_2-CH_2 -Kopplung auch auf eine CH_2-OH -Kopplung schließen, die nach dem Austausch von H^d verschwindet. Bei **4b** findet man das der Doppelbindung benachbarte Cyclopropanproton H^a als breites Multiplett bei 8.32–8.85 τ , während die restlichen Cyclopropanprotonen bei üblichen Werten¹³⁾ (8.9–9.42 τ) gefunden werden (Abbild.).



NMR-Spektrum von **4b** bei 60 MHz mit Tetramethylsilan als innerem Standard

Bei **6** wird das phenolische Proton H^d nach -1.27τ verschoben, woraus auf eine stärkere Brücke zur Ketogruppe hin zu schließen ist. Dadurch werden die beiden Protonen H^b magnetisch ähnlich und erscheinen, wie schon früher beschrieben^{1,5,14,15)}, als Singulett. Durch den 3-ständigen Phenylrest wird auch hier das Signal der Methylengruppe H^e auf ca. 6.8 τ zu höherem Feld verschoben.

Die wichtigsten IR-Absorptionen zeigt Tab. 2. Die $C=O$ - und $C=C$ -Absorptionen werden als breite, überlagerte, auch in verdünnter Lösung nicht aufspaltende Bande zwischen 1610 und 1625/cm gefunden und liegen damit etwas niedriger als die für 1.2-disubstituierte Δ^3 -Pyrazolinone-(5) bekannten¹⁶⁻¹⁸⁾ Absorptionen.

Lediglich bei **6** findet man eine schwache Aufspaltung zu 1625/cm für die Carbonylbande und 1615/cm für die $C=C$ -Schwingung. Bei **4b** beobachtet man die charakteristischen ν_{CH} - und δ_{CH} -Absorptionen des Cyclopropanrings^{2,19,20)}.

¹³⁾ H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 92, Springer-Verlag, Berlin 1965.

¹⁴⁾ H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. **100**, 1324 (1967).

¹⁵⁾ G. Herbertz, H. Wamhoff und F. Korte, Z. Naturforsch., im Druck.

¹⁶⁾ W. Krohs, Chem. Ber. **88**, 866 (1955).

¹⁷⁾ Y. Makisumi, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 6413.

¹⁸⁾ L. A. Carpino, P. H. Terry und S. D. Thatte, J. org. Chemistry **31**, 2867 (1966).

¹⁹⁾ Vgl. C. N. R. Rao, Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, S. 144ff, Academic Press, New York 1963.

²⁰⁾ H. Weitkamp, U. Hasserodt und F. Korte, Chem. Ber. **95**, 2280 (1962).

Tab. 2. IR-Banden von **4a–d** und **6** (CHCl₃, cm⁻¹)

Subst.	ν_{OH}	ν_{CH}	$\nu_{\text{C=O(C=C)}}$	δ_{CH}
4a	3300		1615	
4b	3300	3100	1610	835, 1040
4c	3300		1620	
4d	3310		1625	
6	—		1625/1615	

Wir danken Fräulein *S. Ohlendorf* für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche, Herrn *H. Lander* für die Kernresonanzmessungen. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sind wir für Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

(mitbearbeitet von *S. Ohlendorf*)

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 2, die IR-Spektren in CHCl₃ mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 aufgenommen. Für die Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian-A-60-Spektrometer (TMS: $\tau = 10$). Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalyt. Labor A. Bernhardt Mülheim/Ruhr.

Die Darstellung der Acyl-lactone ist in I. c. 5, 21) beschrieben.

3-Methyl-2-[2-hydroxy-äthyl]-9-aza- Δ^2 -indolizidinon-(1) (**4a**): 0.11 g (5 mg-Atom) Natrium werden in 100 ccm Äthanol gelöst und mit 4.3 g (50 mMol) Piperidazin und 6.4 g (50 mMol) *α -Acetyl- γ -butyrolacton* (**3a**) versetzt. Nach 24 Stdn. Rückflusssieden neutralisiert man mit Eisessig und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Man erhält ein gelbes Öl, das beim Stehenlassen langsam durchkristallisiert. Ausb. 8.2 g (84%). Aus Äthanol/Petroläther Schmp. 86–88°.

UV: λ_{max} (log ϵ) 262, 210 m μ (4.10, 3.72).

C₁₀H₁₆N₂O₂ (196.3) Ber. C 61.19 H 8.22 N 14.28 Gef. C 61.20 H 8.10 N 14.30

2-[2-Hydroxy-äthyl]-3-cyclopropyl-9-aza- Δ^2 -indolizidinon-(1) (**4b**) erhält man analog **4a** aus 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium in 150 ccm Äthanol, 8.6 g (100 mMol) Piperidazin und 15.4 g (100 mMol) *α -Cyclopropylcarbonyl- γ -butyrolacton* (**3b**). Ausb. 12.4 g (56%). Aus Äthanol farblose rechteckige Plättchen vom Schmp. 176–178°.

UV: λ_{max} (log ϵ) 267, 215 m μ (4.08, 3.77).

C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.3) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 64.73 H 8.18 N 12.44

2-[2-Hydroxy-äthyl]-3-phenyl-9-aza- Δ^2 -indolizidinon-(1) (**4c**) wird ähnlich **4a** erhalten aus 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium in 100 ccm Äthanol, 8.6 g (100 mMol) Piperidazin und 19 g (100 mMol) *α -Benzoyl- γ -butyrolacton* (**3c**). 24.5 g (95%), aus Äthanol feine glitzernde Plättchen vom Schmp. 155–156°.

UV: λ_{max} (log ϵ) 270 (sh), 249, 229 (sh), 208 m μ (4.12, 4.21, 4.15, 4.35).

C₁₅H₁₈N₂O₂ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 N 10.85 Gef. C 69.58 H 7.02 N 10.66

21) S. Zusammenfassung *F. Korte* und *K. H. Büchel*, *Angew. Chem.* **71**, 709 (1959).

2-[2-Hydroxy-äthyl]-3-[pyridyl-(4)]-9-aza- Δ^2 -indolizidinon-(1) (**4d**) bildet sich aus 0.035 g (1.5 mg-Atom) Natrium in 100 ccm Äthanol, 1.4 g (16 mMol) Piperidazin und 2.86 g (15 mMol) α -Isonicotinoyl- γ -butyrolacton (**3d**). Ausb. 3.6 g (92%), aus Äthanol Schmp 152°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 297 (sh), 254, 233, 206 m μ (3.81, 4.17, 4.17, 4.20).

C₁₄H₁₇N₃O₂ (259.3) Ber. C 64.84 H 6.61 N 16.21 Gef. C 64.65 H 6.76 N 16.05

3-Phenyl-2-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-9-aza- Δ^2 -indolizidinon-(1) (**6**): Wie bei **4a** beschrieben, erhält man aus 0.046 g (2 mg-Atom) Natrium in 100 ccm Äthanol und 6.0 g (20 mMol) 3-Benzoyl-3,4-dihydro-5,6-benzo-cumarin (**5**) sowie 1.9 g (22 mMol) Piperidazin ein gelbes Öl, das nach Verreiben in Petrolbenzin (40–60°) erstarrt. Ausb. 5.3 g (72%). Aus Äthanol Schmp. 249–250°.

UV: λ_{\max} (log ϵ) 330, 290 (sh), 279, 269, 228 m μ (3.58, 4.07, 4.14, 4.13, 4.19).

C₂₄H₂₂N₂O₂ (370.4) Ber. C 77.81 H 5.99 N 7.56 Gef. C 77.66 H 6.08 N 7.70

[390/67]