

Friedrich Wilhelm Kröck¹⁾ und Fritz Kröhnke

Zur Konstitution der Acylierungsprodukte von α -Picoliniumsalzen, I

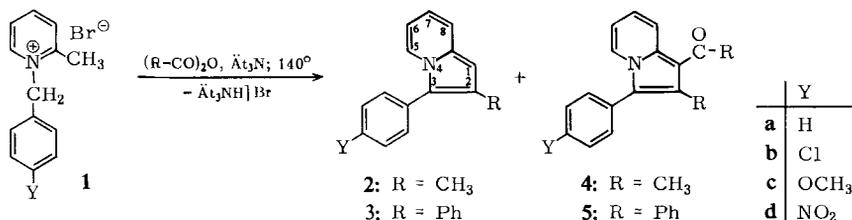
Eine neue Indolizinsynthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

(Eingegangen am 8. August 1968)

Aus *N*-Benzyl- α -picoliniumsalzen **1** bilden sich beim Erhitzen mit *Acetanhydrid* in Gegenwart von Triäthylamin meist sehr glatt *1-Acetyl-2-methyl-3-aryl-indolizine 4*. Die mit *Benzoessäureanhydrid* und Triäthylamin analog entstehenden *1-Benzoyl-2-phenyl-3-aryl-indolizine 5* kann man auch durch Ringschluß der entsprechenden *N*-Benzyl-2-phenacyliden-1,2-dihydropyridine **16** mit Benzoessäureanhydrid darstellen. — *N*,2-Dibenzyl-pyridiniumsalze **6** und 1-Methyl-*N*-benzyl-isochinoliniumsalze **9** reagieren ebenso. — Einige so erhaltene Indolizine lassen sich auf unabhängigem Wege synthetisieren.

N-Benzyl-pyridon-(2)-imide kann man mit *Acetanhydrid* und Kaliumacetat zu Imidazo[1,2-*a*]pyridinen cyclisieren²⁾. Ganz entsprechend entstehen aus *N*-Benzyl- α -picoliniumsalzen **1** mit Säureanhydriden in Gegenwart von Triäthylamin Indolizine **4** bzw. **5**, die in 1-Stellung³⁾ acyliert sind:



Im Falle des α -Picoliniumsalzes **1d** erhält man außerdem die entsprechenden Indolizine mit freier 1-Stellung (**2d** bzw. **3d**), die im Gegensatz zu den *gelben* 1-Acylindolizinen **4d** bzw. **5d** eine *tiefrote* Farbe haben. Die Gemische kann man durch Säulenchromatographie trennen, wobei im allgemeinen die nicht acylierten Indolizine **2, 3** einen höheren R_F -Wert haben. — Auch das Salz **1b** liefert neben dem Indolizin **5b** offensichtlich geringe Mengen **3b**, denn aus dem Reaktionsgemisch läßt sich eine

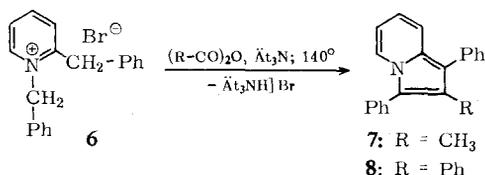
¹⁾ Teil der Dissertat. F. W. Kröck, Univ. Gießen 1969.

²⁾ F. Kröhnke und B. Kickhöfen, Chem. Ber. **88**, 1103 (1955).

³⁾ Die Benennung und Bezifferung des Ringsystems erfolgt nach: A. M. Patterson, L. T. Capell und D. F. Walker, The Ring Index, Second Edition, RRI 1276, S. 167, Amer. chem. Soc., Washington 1960.

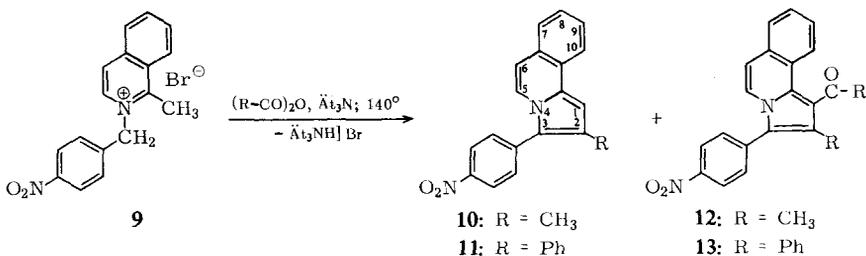
Substanz abtrennen, die mit Ehrlichs Reagenz^{4,5)} eine tiefblaue Farbreaktion ergibt. Nur solche Indolizine, die eine freie 1-Stellung (oder 3-Stellung) besitzen, zeigen diese Farbreaktion⁴⁾.

N-2-Dibenzyl-pyridiniumbromid (**6**) setzt sich entsprechend zu den substituierten 1-Phenyl-indolizinen **7** bzw. **8** um:



Das so dargestellte 1.2.3-Triphenyl-indolizin (**8**) wurde schon durch *Tschitschibabin*-Synthese⁶⁾, also aus 2-Benzyl-*N*-desyl-pyridiniumbromid mit Alkali, von *Venturella*⁷⁾ aufgebaut.

Die Reaktion gelingt auch mit dem 1-Methyl-*N*-[4-nitro-benzyl]-isochinoliniumbromid (**9**). *Amadori*⁸⁾ hat die Umsetzung mit Acetanhydrid bereits beschrieben und dadurch diese Untersuchung angeregt. Ein Strukturbeweis für die entstandenen Benz[*g*]indolizine⁹⁾ durch Synthese auf unabhängigem Weg mißlang hier allerdings.



Dagegen konnten die Indolizine **3d**, **5b** und **5d** auf bereits bekannte Weise synthetisiert werden: aus den Desoxybenzoinen¹⁰⁾ erhält man über die Desylbromide **14** die Desylsalze **15**¹¹⁾ des α -Picolins. Einwirkung von Alkali führt zu den Indolizinen **3** (Indolizinsynthese von *Tschitschibabin*⁶⁾), die sich mit siedendem Benzoylchlorid zu den 1-Benzoyl-indolizinen **5** umsetzen^{12,13)}:

4) Vgl.: *W. L. Mosby in A. Weissberger, „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, „Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms“, Part One, S. 252, Interscience Publishers, New York, London 1961.*

5) *L. Rosenthaler, „Der Nachweis organischer Verbindungen“, II. Aufl., S. 569, Enke Verlag, Stuttgart 1923.*

6) Vgl. I. c. 4), S. 240.

7) *V. S. Venturella, J. pharmac. Sci. 52 (9), 868 (1963), C. A. 60, 501e (1964).*

8) *E. Amadori, Diplomarb., S. 11,35, Univ. Gießen 1965.*

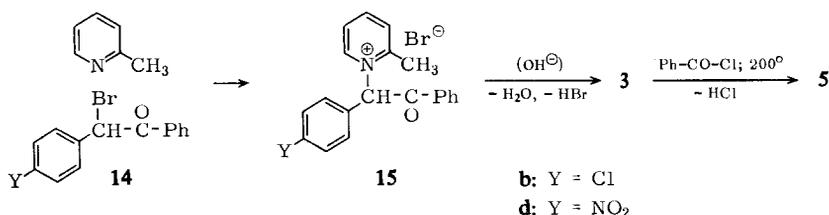
9) Zitat³⁾, RRI 2900, S. 374.

10) *A. Fischer, B. A. Grigor, J. Packer und J. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 83, 4208 (1961).*

11) *R. H. Sprague, Amer. Pat. 2571775, C. A. 46, 368b (1952); Amer. Pat. 2622082, C. A. 47, 3159a (1953).*

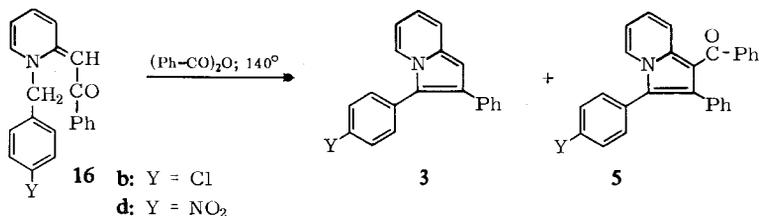
12) *W. Augstein und F. Kröhnke, Liebigs Ann. Chem. 697, 167 (1966).*

13) *E. T. Borrows, D. O. Holland und J. Kenyon, J. chem. Soc. [London] 1946, 1069.*



Die Indolizine **3b** und **3d** ließen sich glatt in ihre 1-Nitrosoderivate **5b** bzw. **5d** (NO statt R—CO) überführen.

Ein weiterer Strukturbeweis gelingt ausgehend von *N*-Benzyl-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridinen (**16**), für die es zwei verschiedene Synthesen gibt: Die Schotten-Baumann-Benzoylierung von α -Picoliniumsalzen **14**¹⁴⁻¹⁸) und die „Quartärisierung“^{14,17,19}) von 2-Phenacyl-pyridin²⁰). Die Struktur der Anhydrobasen **16** folgt einerseits aus diesen beiden Synthesen, andererseits aus ihrer Spaltbarkeit mit Bromwasserstoff/Eisessig bei 180° zu 2-Phenacyl-pyridin und dem entsprechenden Benzylbromid¹⁵). — Durch Erhitzen von **16** mit Benzoesäureanhydrid erfolgt Ringschluß zu den Indolizinen **5**, wobei gleichzeitig ein Benzoylrest in die 1-Stellung eintritt¹⁷):



Die Verhältnisse liegen ebenso, wie bei der eingangs beschriebenen Cyclisierung der α -Picoliniumsalze **1**, und zwar isoliert man auch hier beim Ringschluß von **16d** ein Gemisch der beiden Indolizine **3d** und **5d**. Dagegen wird **16b** hauptsächlich zum Indolizin **5b** cyclisiert und liefert nur geringe Mengen einer Substanz, die mit Ehrlichs Reagenz eine tiefblaue Farbreaktion eingeht (wahrscheinlich **3b**). Die Anhydrobase **16d** läßt sich außerdem mit siedendem Formamid quantitativ zu dem Indolizin **3d** umsetzen. Auch hier stimmen die Produkte **3d**, **5b** und **5d** vollkommen mit den aus den α -Picoliniumsalzen **1** direkt dargestellten überein. Dieser Ringschluß erfolgt nach einem für Indolizine neuen Prinzip, nämlich zwischen C-2 und C-3 des Indolizininges^{21,17}). — Die zuletzt beschriebenen Befunde legen die Vermutung nahe, daß die Anhydrobasen **16** Zwischenprodukte bei der Indolizinsynthese aus den α -Picoliniumsalzen sind. Auf die Reaktion dieser Anhydrobasen **16** mit Acetanhydrid^{19,21}) wird in der nachstehenden Arbeit eingegangen.

¹⁴) B. R. Baker und F. J. McEvoy, J. org. Chemistry **20**, 118 (1955).

¹⁵) F. Kröhnke, K. Ellegast und E. Bertram, Liebigs Ann. Chem. **600**, 204; 209 (1956).

¹⁶) J. D. R. Vass, unveröffentl. Versuche, Univ. Gießen 1964.

¹⁷) F. W. Kröck, Diplomarb., Univ. Gießen 1965.

¹⁸) Bei dem Salz **1d** entsteht als Nebenprodukt das Indolizin **3d**. Hierauf wird in einer gesonderten Arbeit eingegangen.

¹⁹) T. Melton und D. G. Wibberley, J. chem. Soc. [London] C **1967**, 983.

²⁰) N. N. Goldberg, L. B. Barkley und R. Levine, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4303 (1951).

²¹) T. Melton, J. Taylor und D. G. Wibberley, Chem. Commun. **1965**, 151.

Wir danken Herrn *A. Schönke* für die Ausführung zahlreicher C,H-Analysen, Fräulein *M. Barnack* für die oft mühevollen Aufnahme der IR-Spektren sowie Herrn *K. Stumpf* für seine Unterstützung bei der Darstellung der Indolizine und für die Ausführung der Stickstoffanalysen. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Alle *Schmelzpunkte* sind unkorrigiert. — Die Säulenchromatographie^{1,17)} erfolgte an „Aluminiumoxid-Woelm“, neutral; die Aktivitätsstufen (abgekürzt: A.-S.) wurden nach den Angaben der Hersteller eingestellt. Wenn nicht anders beschrieben, wurde Chloroform als Fließmittel verwendet. — Dimethylformamid wird als DMF abgekürzt.

Cyclimoniumsalze

Das entsprechende *Cyclamin* wird mit der äquimolaren Menge *Benzylbromid* in Aceton (meistens 500 ccm/1 Mol *Cyclamin*) umgesetzt.

N-[4-Methoxy-benzyl]- α -picoliniumbromid (**1c**): *4-Methoxy-benzylbromid* wurde nach *Beard* und *Hauser*²²⁾ dargestellt. **1c**: Schmp. 164—165°.

C₁₄H₁₆NO]Br (294.2) Ber. C 57.16 H 5.48 N 4.76 O 5.44 Gef. C 57.2 H 5.6 N 4.9 O 5.7

N,2-Dibenzyl-pyridiniumbromid (**6**): Schmp. 163—164°.

C₁₉H₁₈N]Br (340.3) Ber. C 67.07 H 5.33 N 4.12 Gef. C 67.1 H 5.5 N 4.3

1-Methyl-N-[4-nitro-benzyl]-isochinoliniumbromid (**9**): Zur Darstellung wurde *1-Methylisochinolin*²³⁾ verwendet, das nicht frei ist von Isochinolin. — Je 50 mMol der Komponenten erhitzt man 4 Stdn. in 50 ccm Acetonitril auf dem siedenden Wasserbad. Das ausgefallene Salz wird sofort abgesaugt und mit heißem Acetonitril gewaschen. Rohausb. 2.6 g (14%). Aus Nitromethan (7.5 ccm/1 g) oder Acetonitril (50 ccm/1 g) fast farblose, rechtwinklige Prismen. Schmp. 226°.

C₁₇H₁₅N₂O₂]Br (359.2) Ber. C 56.84 H 4.21 N 7.80 O 8.91
Gef. C 56.7 H 4.4 N 7.9 O 9.0

Beim Umkristallisieren aus Äthanol wird das ebenfalls gebildete Isochinoliniumsalz angereichert (Schmp. 206°). — Aus der obigen Mutterlauge kristallisiert beim Abkühlen ein schwer trennbares Gemisch des 1-Methylisochinoliniumsalzes und des Isochinoliniumsalzes.

Indolizine aus substit. *N*-Benzyl- α -picoliniumsalzen **1** (sowie **6** und **9**) durch Cyclisierung mit Acetanhydrid

Allgemeine Vorschrift: Das Salz **1** (bzw. **6** oder **9**) wird mit der angegebenen Menge *Acetanhydrid* im Ölbad auf 140° erhitzt. Unter Rühren versetzt man mit *Triäthylamin* und hält 30 Min. auf dieser Temperatur.

2-Methyl-3-phenyl-1-acetyl-indolizin (**4a**): Aus 2.64 g (10 mMol) *Picoliniumsalz 1a*, 5 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Triäthylamin*. — Nach der Reaktion versetzt man das Gemisch vorsichtig mit 2.5 ccm Wasser, läßt eine Stde. bei Raumtemperatur und dann mehrere Stdn. bei -30° stehen. Absaugen, mehrfaches Waschen mit Wasser und Trocknen i. Vak. über KOH liefert 1.1 g (44%). Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (A.-S. III) kristallisiert

²²⁾ *W. Q. Beard* und *Ch. R. Hauser*, *J. org. Chemistry* **25**, 342 (1960).

²³⁾ *V. Boekelheide* und *J. Weinstock*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 660 (1952); *Org. Syntheses* **38**, 58 (1958), *J. Wiley and Sons*, New York; *Chapman and Hall*, London 1958.

man aus Methanol (2.5 ccm/1 g) um, kühlt auf -30° ab und wäscht zweimal mit kaltem Methanol. Blaßgelbe, schräge Prismen vom Schmp. $117-119^\circ$.

$C_{17}H_{15}NO$ (249.3) Ber. C 81.90 H 6.07 N 5.62 O 6.42

Gef. C 81.7 H 6.1 N 5.6 O 6.3

UV-Fluoreszenz: feste Substanz hellblau, in Methanol dunkelblau.

2-Methyl-3-[4-chlor-phenyl]-1-acetyl-indolizin (4b): Aus 2.98 g (10 mMol) *Picoliniumsalz 1b* sowie 5 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Triäthylamin*. — Das Reaktionsgemisch versetzt man mit 2.5 ccm Methanol, läßt über Nacht bei -30° kristallisieren und wäscht zweimal mit je 2 ccm Methanol. Ausb. 2.2 g (77%), lufttrocken. — Man chromatographiert an Aluminiumoxid (A.-S. II), kristallisiert aus Methanol (17 ccm/1 g) um, kühlt auf -30° und wäscht zweimal mit Methanol. Blaßgelbe, schräge Prismen vom Schmp. $132-134^\circ$.

$C_{17}H_{14}ClNO$ (283.8) Ber. C 71.96 H 4.97 N 4.94 O 5.64

Gef. C 72.0 H 5.0 N 5.2 O 5.8

UV-Fluoreszenz: feste Substanz intensiv hellblau, ebenso in Methanol.

2-Methyl-3-[4-methoxy-phenyl]-1-acetyl-indolizin (4c): Aus 2.94 g (10 mMol) *Picoliniumsalz 1c* sowie 6 ccm *Acetanhydrid* und 3 ccm *Triäthylamin*, jedoch wird 1 Stde. erhitzt. — Das Reaktionsgemisch nimmt man mit 6 ccm Wasser auf (starke Erwärmung!), kühlt nach Kristallisation 3 Stdn. auf -30° und wäscht zweimal mit je 2 ccm Eisessig. Man trocknet über KOH. Ausb. 0.9 g (32%). — Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (A.-S. IV) in *Benzol* kristallisiert man aus Äthanol (7.8 ccm/1 g) um, kühlt auf -30° , wäscht zweimal mit Methanol und erhält blaßgelbe, schräge Prismen vom Schmp. $146-148^\circ$.

$C_{18}H_{17}NO_2$ (279.3) Ber. C 77.40 H 6.13 N 5.01 O 11.46

Gef. C 77.1 H 6.1 N 5.3 O 11.6

Mol.-Gew. 329 (osmometr. in Aceton)

UV-Fluoreszenz: feste Substanz intensiv hellblau, in Methanol intensiv blauviolett.

2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (2d) und *2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-acetyl-indolizin (4d)*: Aus 0.77 g (2.5 mMol) *Picoliniumsalz 1d* sowie 10 ccm *Acetanhydrid* und 2 ccm *Triäthylamin*. — Aus dem tief dunkelroten Reaktionsgemisch destilliert man die flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlvak. ab. Der feste, tief rotbraune Rückstand wird an Aluminiumoxid (A.-S. II, Säule: 4.5×10 cm) getrennt. Die erste, rote Zone ergibt das rote *Indolizin 2d* in einer Ausb. von 0.2 g (31%), das nochmals an einer gleichen Säule gereinigt wird. Man kristallisiert aus Äthanol (20 ccm/1 g) um, kühlt langsam im Dewargefäß ab, kühlt dann auf -30° und wäscht zweimal mit Methanol. Die Umkristallisation wird wiederholt. Rubinrote Kristallfragmente vom Schmp. $117-118^\circ$ (Sintern ab 113°).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252.3) Ber. C 71.42 H 4.80 N 11.11 O 12.69

Gef. C 71.5 H 4.8 N 11.1 O 12.0

UV-Fluoreszenz: in *Benzol* schwache, orange Fluoreszenz.

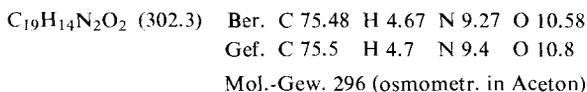
Die zweite, tiefgelbe Zone enthält das gelbe *Indolizin 4d*. Ausb. 0.5 g (68%), die nochmals an einer gleichen Säule chromatographiert werden. Nach Umkristallisieren aus DMF/Äthanol (1:2), 27 ccm/1 g, Abkühlen auf -30° und zweimaligem Waschen mit Methanol leuchtend orangegelbe rautenförmige Plättchen vom Schmp. $189-191^\circ$.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294.3) Ber. C 69.38 H 4.80 N 9.52 Gef. C 69.4 H 4.7 N 9.5

UV-Fluoreszenz: feste Substanz intensiv gelborange, in *Benzol* gelöst trüb orangegelb.

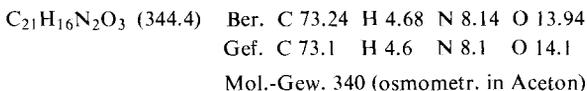
2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-benz[g]indolizin (10)⁸⁾ und *2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-acetyl-benz[g]indolizin (12)*: Aus 0.90 g (2.5 mMol) *Salz 9* (S. 662), 10 ccm *Acetanhydrid*

und 2 ccm *Triäthylamin*. — Das Acetanhydrid entfernt man i. Vak. Der kristalline, orangebraune Rückstand wird in Chloroform gelöst; das Triäthylamin-hydrobromid stört nicht. Die chromatographische Trennung an Aluminiumoxid (A.-S. I, $4,5 \times 10$ cm) ergibt als erste, dunkelbraune bis violette Zone das orangefarbene *Indolizin 10* in einer Ausb. von 0.35 g (46%), das nochmals an einer gleichen Säule gereinigt wird. Umkristallisieren aus Eisessig (77 ccm/1 g) und dreimaliges Waschen mit Methanol führt zu rechtwinkligen, z. Tl. zugespitzten, langen, dünnen, leuchtend hellroten Prismen vom Schmp. $230 - 232^\circ$ (Lit. ⁸⁾: 227°). Geringer Trockenverlust bei $100^\circ/1$ Torr über KOH während 48 Stdn.



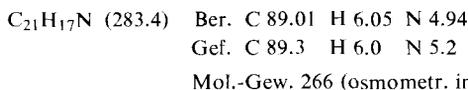
UV-Fluoreszenz: feste Substanz hellrot, in Benzol orangegelb.

Aus der zweiten, orangegelben Zone erhält man 0.39 g (45%) gelbes *Indolizin 12*, das nochmals an Aluminiumoxid (A.-S. II) gereinigt wird. Nach Umkristallisieren aus DMF/Äthanol (1:1), 18 ccm/1 g, Abkühlen auf -30° und zweimaligem Waschen mit Methanol safrangelbe, sechseckige Prismen vom Schmp. $189 - 191^\circ$.



UV-Fluoreszenz: feste Substanz intensiv gelb, in Benzol intensiv zitronengelb.

2-Methyl-1,3-diphenyl-indolizin (7): Aus 3.4 g (10 mMol) *Salz 6* (S. 662), 10 ccm *Acetanhydrid* und 5 ccm *Triäthylamin*. — Das Acetanhydrid wird weitgehend i. Wasserstrahlvak. abdestilliert, der dunkle Rückstand mit 5 ccm Methanol aufgenommen. Nach kurzer Zeit kristallisiert das *Indolizin*. Man kühlt auf -30° ab, wäscht dreimal mit je 3 ccm Methanol (Ausb. 1.1 g (38%)), reinigt an Aluminiumoxid (A.-S. II) und kristallisiert aus Äthanol (24 ccm/1 g) um. Abkühlen auf -30° und zweimaliges Waschen mit Methanol ergibt lange, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. $134 - 135^\circ$.



UV-Fluoreszenz: feste Substanz gelbgrün, in Methanol intensiv hellblau.

Indolizine aus α -Picoliniumsalzen **1** (sowie **6** und **9**) durch Cyclisierung mit Benzoesäureanhydrid

Allgemeine Vorschrift: Die angegebene Menge *Picoliniumsalz 1* (bzw. **6** oder **9**) und *Benzoesäureanhydrid* erhitzt man im Ölbad unter Rühren auf 140° . Zu der Schmelze fügt man das *Triäthylamin*, hält während der angegebenen Zeit auf dieser Temperatur und befreit dann das Reaktionsgemisch i. Vak. von überschüss. Triäthylamin. Das mitentstandene Triäthylamin-hydrobromid stört die Chromatographie nicht.

2-Phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (5b): Aus 0.9 g (3 mMol) *Salz 1b* sowie 3 g *Benzoesäureanhydrid* und 1.5 ccm *Triäthylamin*, 1 Stde. — Das gelbbraune Reaktionsprodukt wird mit Chloroform aufgenommen und an Aluminiumoxid (A.-S. I) chromatographiert. Bis zum Erscheinen der gelben Zone wird ein schwach hellblaues Eluat aufgefangen, das wenige Milligramme einer Substanz enthält, die mit Ehrlichs Reagenz^{4,5} eine tiefblaue Farbreaktion liefert (vermutlich *Indolizin 3b*). — Aus der nun folgenden gelben Zone gewinnt man 0.8 g (65%) des *Indolizins 5b*. Umkristallisieren aus Propanol (12 ccm/1 g), dann noch-

mals aus Äthanol (44 ccm/1 g) liefert blaßgelbe, feine, rechtwinklige Prismen vom Schmp. 179–181°.

$C_{27}H_{18}ClNO$ (407.9) Ber. C 79.50 H 4.45 N 3.43 Gef. C 79.9 H 4.5 N 3.4

UV-Fluoreszenz: feste Substanz gelbgrün, in Benzol schwach grün. · Keine Reaktion mit Ehrlichs Reagenz.

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (3d) und *2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (5d)*: Aus 0.93 g (3 mMol) *Salz 1d* sowie 3 g *Benzoessäureanhydrid* und 1.5 ccm *Triäthylamin*, 1 Stde. – Die Trennung des Gemisches erfolgt an Aluminiumoxid (A.-S. I, 4.5 × 18 cm). Die erste, blaue Zone enthält das Indolizin **3d**, das nochmals an einer gleichen Säule gereinigt wird. Ausb. 0.4 g (42%). Aus Äthanol (56 ccm/1 g) rote Sichel vom Schmp. 146–148°. Nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. ident. mit *Indolizin 3d* aus **15d** und **16d** (s. S. 666, 668). Die zweite, gelbe Zone enthält das *Indolizin 5d*, das man an Aluminiumoxid der A.-S. II reinigt. Man erhält 0.32 g (25%) gelbe Kristalle, die man in heißem DMF löst und mit der fünffachen Menge siedendem Äthanol ausfällt. Sattgelbe, schräge Prismen vom Schmp. 229–231°.

$C_{27}H_{18}N_2O_3$ (418.5) Ber. C 77.50 H 4.34 N 6.69 Gef. C 77.7 H 4.5 N 6.7

Keine UV-Fluoreszenz. Keine Reaktion mit Ehrlichs Reagenz.

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-benz[g]indolizin (11) und *2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-benzoyl-benz[g]indolizin (13)*: Aus 0.9 g (2.5 mMol) *Salz 9* (S. 662), 2.5 g *Benzoessäureanhydrid* und 1.5 ccm *Triäthylamin*, 30 Min. – Das tiefrotbraune Reaktionsgemisch wird in 5 ccm Chloroform gelöst und an Aluminiumoxid (A.-S. I, 4.5 × 8 cm) getrennt. Die *erste*, tiefblauviolette Zone enthält das gelbe *Indolizin II*. Ausb. 0.84 g (92%). Es wird an einer gleichen Säule rechromatographiert, aus Eisessig (12 ccm/1 g) umkristallisiert und zweimal mit Methanol gewaschen. Schmp. 168–170°. Glitzernde, orangegelbe, rhombische und sechsseitige Prismen. Geringer Trockenverlust bei 100°/1 Torr über KOH während 3 Tagen.

$C_{24}H_{16}N_2O_2$ (364.4) Ber. C 79.11 H 4.43 N 7.69 O 8.78
Gef. C 79.0 H 4.2 N 7.9 O 8.7

UV-Fluoreszenz: feste Substanz gelb, in Benzol intensiv gelb.

Dieses Indolizin existiert außerdem noch in einer *roten Modifikation*: Leuchtend hellrote, sechseckige Prismen vom Schmp. 166–168°. Misch-Schmp. 167–169° mit der gelben Modifikation. UV-Fluoreszenz: feste Substanz hellrot, in Benzol intensiv gelb. – Die Analysen stimmen mit denen der gelben Form überein. Die von KBr-Preßlingen aufgenommenen IR-Spektren weichen geringfügig voneinander ab, während die UV-Spektren ihrer methanolischen Lösungen identisch sind.

Aus der *zweiten*, gelben Zone erhält man das gelbe *Indolizin 13* in einer Ausb. von 0.09 g (7.6%), das man an Aluminiumoxid der A.-S. II chromatographiert. Umkristallisieren aus DMF/Äthanol (2 : 3), 17 ccm/1 g, Kühlen auf –30° und zweimaliges Waschen mit Methanol liefert leuchtend gelbe, hexagonale prismatische Säulen vom Schmp. 185–186°.

$C_{31}H_{20}N_2O_3$ (468.5) Ber. C 79.47 H 4.30 N 5.98 O 10.25
Gef. C 79.3 H 4.2 N 6.0 O 10.5

UV-Fluoreszenz: feste Substanz intensiv orangegelb, in Benzol intensiv zitronengelb.

1.2.3-Triphenyl-indolizin (8)⁷⁾: Aus 1.7 g (5 mMol) *Salz 6* (S. 662), 4.0 g *Benzoessäureanhydrid* und 2.5 ccm *Triäthylamin*, 30 Min. – Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ccm Methanol aufgenommen. Nach Kristallisation saugt man ab und wäscht dreimal mit je 1.5 ccm Methanol. Das über KOH getrocknete Produkt wiegt 1.1 g (63%). Man reinigt an Aluminiumoxid der A.-S. I und kristallisiert aus Eisessig (28 ccm/1 g) um. Nach Waschen mit Methanol

blaßgrünliche, rechtwinklige Prismen vom Schmp. 194–196° (Lit.⁷⁾: 196–197°). Geringer Trockenverlust über KOH bei 100°/1 Torr während 48 Stdn.

C₂₆H₁₉N (345.4) Ber. C 90.40 H 5.54 N 4.06

Gef. C 90.5 H 5.7 N 4.1 Mol.-Gew. 300 (osmometr. in Aceton)

UV-Fluoreszenz: feste Substanz und methanolische Lösung intensiv blau.

Desyl- α -picoliniumsalze 15

Allgemeine Vorschrift: Zu 6 mMol *Desylbromid 14* (dargestellt durch Bromierung der *Desoxybenzoine*¹⁰⁾ in 10 ccm Benzol gibt man 4 ccm α -Picolin. Die Lösung wird während der angegebenen Zeit unter Rückfluß erhitzt, wobei sich bald das Salz ausscheidet, das mit Benzol, Aceton und Äther gewaschen wird.

N-[4-Chlor- α -benzoyl-benzyl]- α -picoliniumbromid (**15b**): 10stdg. Erhitzen der Partner im Ölbad von 100° ergibt 2.1 g (83%) fast farblose Kristalle. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser (19 ccm/1 g) unter Zusatz einiger Tropfen Bromwasserstoffsäure und Waschen mit Aceton farblose, schräge Prismen vom Schmp. 261° (Zers.). Trockenverlust bei 110° über P₄O₁₀: 4.25%, Wiederaufnahme 4.34%; ber. für 1 H₂O: 4.28%.

C₂₀H₁₇ClNO]Br · H₂O (420.8) Ber. C 57.09 H 4.55 N 3.33 Gef. C 57.2 H 4.6 N 3.3

N-[4-Nitro- α -benzoyl-benzyl]- α -picoliniumbromid (**15d**): Erhitzen der Komponenten auf dem siedenden Wasserbad (14 Stdn.) liefert 1.15 g (46%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser (35 ccm/1 g) unter Zusatz von Tierkohle und etwas Bromwasserstoffsäure blaßgelbe Rhomben vom Schmp. 300° (Zers., bei 260–270° Schwarzfärbung).

C₂₀H₁₇N₂O₃]Br (413.3) Ber. C 58.13 H 4.15 N 6.78 Gef. C 58.1 H 4.2 N 6.9

Indolizine 3 aus den Desylsalzen 15

2-Phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (3b): Die heiße Lösung von 0.4 g (1 mMol) *Desylsalzhydrat 15b* in 3 ccm Methanol läßt man abkühlen und versetzt dann mit 1.5 ccm 2*n* NaOH. Aus der tiefroten Lösung fällt eine fast farblose Substanz aus. Nach 5 Stdn. erhitzt man zum Sieden, versetzt mit 3 ccm Wasser und läßt abkühlen. Die Kristalle werden mit Wasser gewaschen. Ausb. 0.3 g (nahezu quantitativ). — Umkristallisieren aus Methanol (60 ccm/1 g) und nochmals aus Äthanol (18 ccm/1 g) liefert fast farblose, rechteckige Prismen vom Schmp. 109–110°.

C₂₀H₁₄ClN (303.8) Ber. C 79.07 H 4.65 Cl 11.67 N 4.61

Gef. C 78.9 H 4.8 Cl 11.8 N 4.7

Mol.-Gew. 280 (osmometr. in Aceton)

UV-Fluoreszenz: feste Substanz hellblau, in Äthanol intensiv blauviolett. — Mit Ehrlichs Reagenz tiefblaue Farbreaktion, in dicker Schicht violettstichig.

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (3d): Die Lösung des Salzes **15d** in Wasser wird mit 2*n* NaOH versetzt und nach einer Stde. zum Sieden erhitzt. Es scheidet sich eine rote Substanz in Flocken ab, die mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wird: Rote, sichelförmige Kristalle vom Schmp. 147–148°, identisch mit dem *Indolizin 3d* (IR-Spektrum, Mischprobe).

Benzoylierung^{12,13)} und Nitrosierung der Indolizine

2-Phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (5b): 30 mg *2-Phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (3b)* und 0.3 ccm *Benzoylchlorid* erhitzt man über der Flamme, bis die Chlorwasserstoff-Entwicklung einsetzt. Wenn die Gasentwicklung nachläßt, wird für 1 Min. zum Sieden

erhitzt. Die heiße, tiefgrüne Lösung wird unter Rühren in 1.5 ccm Ligroin (Sdp. 110°) eingegossen. Nach Kristallisation in Eis wäscht man mehrfach mit Ligroin und zweimal mit Methanol. Nach Umkristallisieren aus 1 ccm Äthanol Schmp. 179–180°. Identisch mit **5b** (IR-Spektrum, Mischprobe).

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (5d): Aus 0.15 g *2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (3d)* und 1 ccm *Benzoylchlorid* wie zuvor, jedoch kühlt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser und schlämmt mit 2 ccm *Methanol* auf. Nach Umkristallisieren aus wenig DMF, Verdünnen mit der dreifachen Menge Methanol und Waschen mit Methanol Schmp. 229–231°. Identisch mit **5d** (IR-Spektrum, Mischprobe).

1-Nitroso-2-phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (5d, NO statt R–CO): Zur heißen Lösung von 3.1 g (10 mMol) *Indolizin 3d* in 50 ccm DMF gibt man 3.5 g (50 mMol) *Natriumnitrit* in 10 ccm Wasser und erwärmt zur klaren Lösung, die man auf 40° abkühlen läßt. Unter kräftigem Rühren versetzt man mit 10 ccm Eisessig, wobei die tiefrote Lösung bald tiefgrün wird. Nach 15 Min. wird nochmals auf 50° erwärmt, mit 100 ccm Methanol verdünnt und über Nacht zur Kristallisation stehengelassen. Man versetzt mit 100 ccm Wasser in kleinen Anteilen und kühlt auf –30°. Waschen mit Wasser und dreimal mit je 10 ccm Methanol ergibt 2.7 g (78%). Man löst in DMF (7 ccm/1 g) durch rasches Erhitzen zum Sdp. und verdünnt nach Abkühlen mit Methanol (14 ccm/1 g): Smaragdgrüne, glitzernde, rechteckige Prismen vom Schmp. 253–254°. Geringer Trockenverlust bei 150° über P₄O₁₀.

C₂₀H₁₃N₃O₃ (343.3) Ber. C 69.96 H 3.82 N 12.24 Gef. C 69.7 H 3.8 N 12.3

Entsprechend geltend die Nitrosierung des *Indolizins 3b*.

***N*-Benzyl-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridine 16^{14–16}**

Allgemeine Vorschrift: 50 mMol α -Picoliniumsalz **1** in 50 ccm Wasser und 100 mMol (22.6 g) *Benzoessäureanhydrid* in 100 ccm Chloroform (bzw. 200 ccm Methylenchlorid²⁴) werden vereinigt. Man verdrängt die Luft durch Argon. Innerhalb von 5 Min. (bzw. 15 Min.²⁴) läßt man unter kräftigem Rühren bei 0° 50 ccm 10*n* NaOH zutropfen und rührt 1 Stde. (bzw. 30 Min.²⁴) ohne Kühlung. (Wenn das Reaktionsgefäß luftfrei war, färbt sich die Mischung bei dem Salz **1b** nicht grün.) Man trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäbr. Lösung mit Chloroform (bzw. Methylenchlorid) aus, wäscht die organischen Extrakte mit Wasser und trocknet sie über MgSO₄. Das Lösungsmittel wird im schwachen Vakuum abdestilliert.

N-[4-Chlor-benzyl]-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridin (16b): Der Rückstand wird in der eben nötigen Menge siedendem Äthanol aufgenommen. Nach Kristallisation in Eis erhält man 14.2 g (88%) Rohprodukt. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid der A.-S. I kristallisieren aus Äthanol (14 ccm/1 g) lange schmale, goldgelbe Prismen vom Schmp. 185–187°.

C₂₀H₁₆ClNO (321.8) Ber. C 74.65 H 5.01 Cl 11.02 N 4.35

Gef. C 74.4 H 5.0 Cl 11.3 N 4.4

Mol.-Gew. 336 (osmometr. in Benzol)

Die feste Substanz leuchtet im UV-Licht intensiv gelbgrün. Sie zersetzt sich innerhalb einiger Wochen.

Perchlorat: farblose, lange, schräge Prismen vom Schmp. 219–220° (Zers.). Empfindlich gegen Alkali.

Durch Umsetzung von *2-Phenacyl-pyridin* mit *4-Chlor-benzylbromid* in Aceton und Behandeln mit Alkali erhält man ebenfalls die *Anhydrobase 16b*.

²⁴) Diese Angaben beziehen sich auf das Salz **1d**.

N-[4-Nitro-benzyl]-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridin (**16d**)¹⁶ und 2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (**3d**): Der feste Rückstand aus dem Methylenchlorid wird mit 50 ccm Methanol aufgeschlämmt, sofort auf einen Büchnertrichter gespült und dreimal mit je 10 ccm Methanol ausgewaschen. (Bei dieser Arbeitsweise kristallisiert das rote Indolizin **3d** nicht aus.) Der Rückstand besteht aus der ziemlich reinen *Anhydrobase* **16d**. Ausb. 7.8—8.3 g.

Die methanolische Lösung wird eingedampft und restlos vom Methanol befreit. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid (A.-S. I, 4,5 × 10 cm) chromatographiert. Die erste, dunkelblaue Zone enthält das Indolizin **3d**. — Aus der zweiten, breiten, gelben Zone eluiert man nochmals 0.7 g *Anhydrobase* **16d**. Gesamtausb. 8.5—9.0 g (51—54%). Aus Äthanol (67 ccm/1 g) orangegelbe, schmale, rechtwinklige Prismen vom Schmp. 199—200° (Lit.¹⁹): 203—204°).

C₂₀H₁₆N₂O₃ (332.4) Ber. C 72.28 H 4.85 N 8.43 Gef. C 72.1 H 5.0 N 8.6

Perchlorat: farblose, rechteckige Prismen vom Schmp. 222—223° (Zers.). Empfindlich gegen Alkali.

Durch Umsetzung von 2-Phenacyl-pyridin mit 4-Nitro-benzylbromid in Aceton und Behandeln mit Alkali erhält man ebenfalls die *Anhydrobase* **16d**¹⁹.

Aus der ersten, dunkelblauen Zone erhält man 2.0—2.5 g (12—16%) Indolizin **3d**; bei einem Ansatz wurden 25% dieses Indolizins erhalten. Aus Äthanol (56 ccm/1 g) zinnoberrote, sichelförmige Kristalle vom Schmp. 147—148°.

C₂₀H₁₄N₂O₂ (314.3) Ber. C 76.42 H 4.49 N 8.91 Gef. C 76.8 H 4.6 N 9.0

UV-Fluoreszenz: feste Substanz intensiv rot, in Benzol trüb orangegelb. — Mit Ehrlichs Reagenz entsteht eine tief rubinrote Lösung, die beim Umschütteln an der Wand blau abläuft.

Cyclisierung der Anhydrobasen **16** mit Benzoesäureanhydrid

2-Phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (**5b**): 0.32 g (1 mMol) **16b** und 1 g Benzoesäureanhydrid erhitzt man unter Rühren 30 Min. im Ölbad auf 140°. Man nimmt mit Chloroform auf und chromatographiert an Aluminiumoxid der A.-S. I. Das Eluat bis zur ersten, gelben Zone wird gesondert aufgefangen (Eluat I). Der Rückstand der gelben Zone (0.28 g; 68%) wird aus *n*-Propanol (11.5 ccm/1 g) umkristallisiert und mit Methanol gewaschen. Hellgelbe, rechtwinklige Prismen, Schmp. 180—181°. Identisch mit **5b** (IR-Spektrum, Mischprobe). Keine Reaktion mit Ehrlichs Reagenz.

Aus Eluat I erhält man eine geringe Menge einer Substanz, die mit Ehrlichs Reagenz eine tiefblaue Farbreaktion ergibt; wahrscheinlich Indolizin **3b**.

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (**3d**) und 2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (**5d**): 0.66 g (2 mMol) **16d**, 1 g Benzoesäureanhydrid und 1 ccm Triäthylamin erhitzt man unter Rühren 1 Stde. im Ölbad auf 140°. Man trennt das entstandene Gemisch an Aluminiumoxid der A.-S. I. Der Rückstand des Eluats der ersten, blauen Zone wird aus Äthanol umkristallisiert. Rote Sichel vom Schmp. 146—148°. Identisch mit Indolizin **3d** (IR-Spektrum, Mischprobe).

Aus der darauffolgenden gelben Zone gewinnt man Kristalle, die aus Äthanol sattgelbe, schräge Prismen vom Schmp. 229—230° (Sintern ab 226°) bilden. Identisch mit Indolizin **5d** (IR-Spektrum, Misch-Schmp.).

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (**3d**) durch Cyclisierung der *Anhydrobase* **16d** mit Formamid: Man erhitzt 1.7 g (5 mMol) *Anhydrobase* **16d** und 5 ccm Formamid 8 Min. im Ölbad auf 200°, fügt zu der tiefroten Lösung 3 ccm DMF und erhitzt nochmals 2 Min. Nach langsamem Abkühlen auf ca. 100° setzt man vorsichtig 1 ccm Wasser zu. Abkühlen in Eis und Waschen mit Methanol liefert 1.55 g (98%). Aus Äthanol (56 ccm/1 g) zinnoberrote, sichelförmige Kristalle vom Schmp. 145—147°, identisch mit **3d** (IR-Spektrum, Mischprobe).