

Friedrich Wilhelm Kröck¹⁾ und Fritz Kröhnke

Zur Konstitution der Acylierungsprodukte von α -Picoliniumsalsen, II²⁾

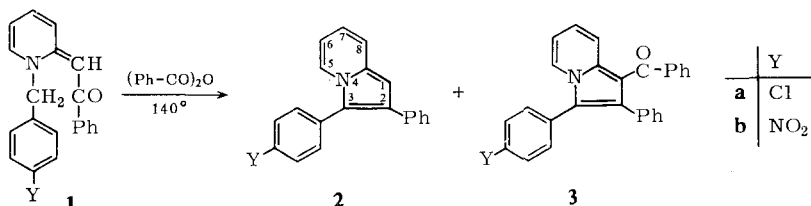
Beobachtungen an der neuen Indolizinsynthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

(Eingegangen am 8. August 1968)

Während *N*-Benzyl- α -picoliniumsalsen mit Benzoesäureanhydrid in Gegenwart von Triäthylamin Indolizine ergeben²⁾, setzt sich *N*-Methyl- α -picoliniumbromid (**12**) unter den gleichen Bedingungen zu *N*-Methyl-2-dibenzoylmethylen-1,2-dihydro-pyridin (**10**) um. Solche Diacylmethylen-1,2-dihydro-pyridine sind wahrscheinlich Zwischenprodukte dieser Indolizinsynthese. – *N*-Phenacyl- α -picoliniumbromid (**18**) wird an der sehr reaktiven *N*-Methylen-gruppe benzyliert. Die Struktur des entstehenden Enolbetains **20** wird durch eine unabhängige Synthese bewiesen.

Aus *N*-Benzyl-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridinen **1** erhält man durch Erhitzen in Benzoesäureanhydrid 2-Phenyl-3-aryl-1-benzoyl-indolizine **3**²⁾:



Daneben entsteht aus der Anhydrobase **1b** in beträchtlicher Ausbeute das rote Indolizin **2b**. Auch bei der Cyclisierung von **1a** kann man geringe Mengen **2a** nachweisen. Die gleichen Verhältnisse findet man bei der Indolizinsynthese aus *N*-Benzyl- α -picoliniumsalsen mit Benzoesäureanhydrid und Triäthylamin²⁾.

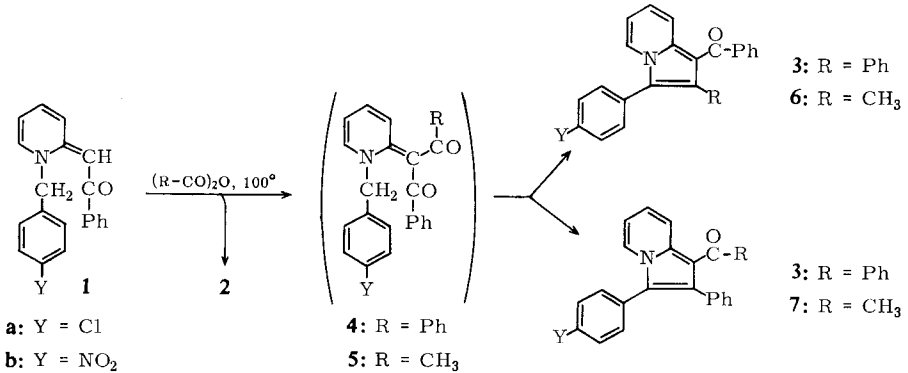
Bei diesen Indolizinsynthesen fällt besonders auf, daß die 1-Stellung des entstehenden Indolizins eine Acylgruppe trägt. Unter den Reaktionsbedingungen (Benzoesäureanhydrid, 100–140°) ließ sich nämlich **2b** nicht zu **3b** benzylieren, sondern erst mit Benzoylchlorid bei 200°. Daraus kann man schließen, daß der Acylrest schon vor dem Ringschluß in das Molekül eintritt. Offensichtlich können die Anhydrobasen **1**, die man als Keto-enamine auffassen kann, leicht acyliert werden, wobei nach *Melton* und *Wibberley*³⁾ die diacylierten Basen **4** entstehen. Je nach Reaktivität erfolgt der

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

²⁾ I. Mitteil.: *F. W. Kröck* und *F. Kröhnke*, Chem. Ber. **102**, 659 (1969), vorstehend.

³⁾ *T. Melton* und *D. G. Wibberley*, J. chem. Soc. [London] C **1967**, 983.

Ringschluß bevorzugt von **1** oder von **4** aus, so daß die Indolizine **2** und **3** in Abhängigkeit vom Substituenten Y in unterschiedlicher Menge entstehen:

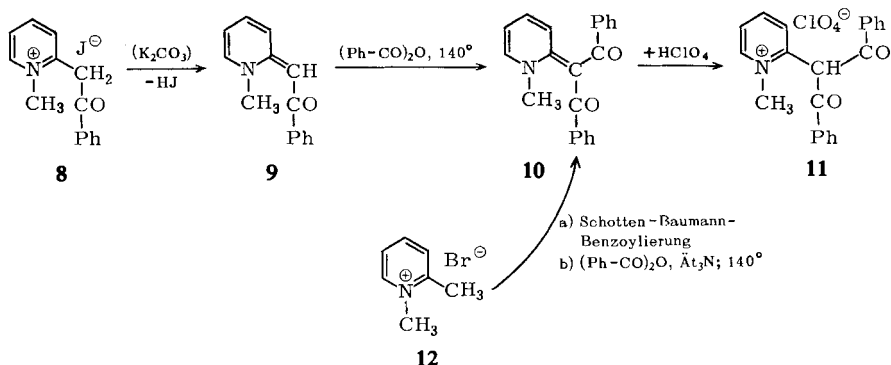


Für diesen Sachverhalt lassen sich zwei Argumente anführen. Verwendet man für den Ringschluß nicht Benzoesäureanhydrid, sondern wie *Melton* und *Wibberley*^{3,4)} Acetanhydrid, so kann das Intermediärprodukt **5** zu **6** oder zur *strukturisomeren* Base **7** cyclisiert werden; die beiden Acylreste in **5** sollten in etwa gleichberechtigt sein. Tatsächlich entsteht aus der Anhydrobase **1b** mit Acetanhydrid ein Reaktionsgemisch, aus dem sich durch Säulenchromatographie das rote Indolizin **2b** und ein gelbes Produkt vom Schmp. 189–192° abtrennen läßt, das *Melton* und *Wibberley* ebenfalls erhalten haben und als **7b** beschreiben (Lit.³⁾: Schmp. 192–193°) und dessen Analysen damit bzw. mit **6b** in Einklang stehen. Obwohl es sich auf der Dünnschichtplatte (Kieselgel) mit verschiedenen Laufmitteln nicht auftrennen ließ, konnten wir durch NMR-Spektroskopie zeigen, daß die Substanz *zwei* Methylsignale, bei 1.98 und 2.26 ppm, aufweist und somit ein Gemisch aus **6b** und **7b** ist.

Die nötigen Vergleichssubstanzen **6b** und **7b** wurden durch Acylierung der entsprechenden Indolizine dargestellt. Während die Benzoylierung von 2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin²⁾ (\rightarrow **6b**) glatt durch Erhitzen mit Benzoylchlorid gelang, erforderte die Acetylierung von **2b** (\rightarrow **7b**) bei nur mäßiger Ausbeute längeres Kochen mit Acetanhydrid und Kaliumacetat. Im NMR-Spektrum zeigte **6b** ein Methylsignal bei 2.25 ppm, **7b** dagegen bei 1.98 ppm. Aus der Integration ergibt sich, daß die beiden Indolizine etwa im Verhältnis **6b**:**7b** = 1 : 3 entstanden sind (im ungetrennten Reaktionsgemisch bestimmt). 2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-acetyl-indolizin kann nicht in nennenswerten Mengen entstanden sein, denn einerseits liegen dessen Methylsignale im NMR-Spektrum bei 2.50 und 2.62 ppm, andererseits könnte dann die Analyse des Gemisches nicht exakt stimmen. Im NMR-Spektrum des ungetrennten Reaktionsgemisches findet man allerdings noch ein weiteres, schwaches Signal bei 2.36 ppm, das noch nicht zugeordnet werden kann. IR-Spektrum und Misch-Schmelzpunkt eines synthetischen Gemisches aus **6b** und **7b** (1 : 3) stimmen genau überein mit denen des Produktes vom Schmp. 189–192°. — Auch das Reaktionsprodukt aus der Anhydrobase **1a** mit Acetanhydrid ist nicht einheitlich. Im NMR-Spektrum beobachtet man zwei Signale bei 1.98 und 2.13 ppm. Da hier jedoch die Vergleichssubstanzen **6a** und **7a** schwerer zugänglich sind, wurde auf eine weitere Untersuchung verzichtet, zumal das eine Isomere (mit Methylgruppe (?)) bei 2.13 ppm nur etwa 6% des Gemisches ausmacht.

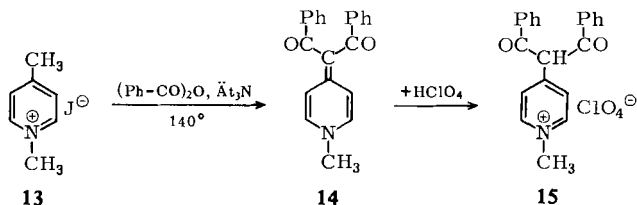
⁴⁾ *T. Melton, J. Taylor und D. G. Wibberley, Chem. Commun. 1965 (8), 151.*

Den zweiten Hinweis für die Existenz der Zwischenverbindungen **4** bzw. **5** erhält man, wenn man versucht, das von Kröhnke⁵⁾ aus dem Salz **8** dargestellte *N*-Methyl-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridin (**9**) mit Benzoesäureanhydrid entsprechend zu cyclisieren. Man erhält hier kein Indolizin, wie schon das UV-Spektrum zeigt. Indolizine besitzen eine starke Absorption im Bereich von 230–260 nm (ϵ ca. 20000 bis 35000⁶⁾), während die fragliche Substanz unterhalb 220 nm und bei 330 nm mit einer Schulter bei ca. 390 nm absorbiert. Dieselbe Verbindung erhält man auch aus dem *N*-Methyl- α -picoliniumbromid (**12**) durch Schotten-Baumann-Benzoylierung oder durch Erhitzen mit Benzoesäureanhydrid und Triäthylamin. Sie ist gelb und bildet ein farbloses Perchlorat.



Alle Befunde sprechen dafür, daß *N*-Methyl-2-dibenzoylmethylen-1,2-dihydro-pyridin (**10**) (Perchlorat: **11**) entstanden ist, das deshalb nicht den Indolizinring schließt, weil die *N*-Methylgruppe nicht genügend reaktiv ist. Aus *N*-Äthyl-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridin entstand allerdings bei 12stündigem Erhitzen in Acetanhydrid 2,3-Dimethyl-1-acetyl-indolizin in 9proz. Ausbeute³⁾.

Unter den gleichen Bedingungen, durch Erhitzen mit Benzoesäureanhydrid und Triäthylamin, entsteht aus *N*-Methyl- γ -picoliniumjodid (**13**) die sehr ähnliche, ebenfalls gelbe Anhydrobase **14** und daraus das farblose Perchlorat **15**:



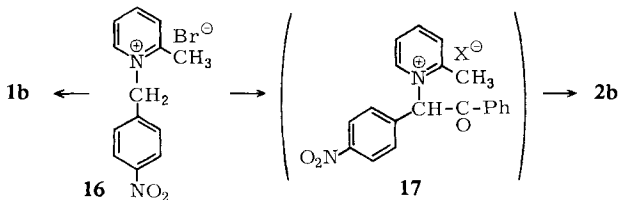
Die NMR-Spektren von **10** (3.93 ppm) und **14** (3.65 ppm) zeigen Methylsignale.

⁵⁾ F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1177 (1935).

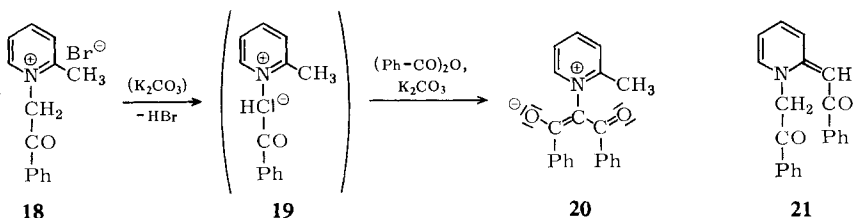
⁶⁾ W. L. Mosby in A. Weissberger, „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, „Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms“, Part One, Tabellen S. 265 ff, Interscience Publishers, New York, London 1961.

Ganz analog wie **10** ist das von *Kuhn* und *Bär*⁷⁾ dargestellte *N*-Methyl-pyrophthalon (sowie auch das *N*-Methyl-chinophthalon⁷⁾) aufgebaut^{8,9)}. — Das der Anhydrobase **10** zugrunde liegende 2-Dibenzoylmethyl-pyridin wurde bereits beschrieben^{10,11)}.

Anders verhalten sich bei der Acylierung solche Salze, die eine hinreichend aktive *N*-Methylengruppe besitzen. Schon das *N*-[4-Nitro-benzyl]- α -picoliniumbromid (**16**) ergibt bei seiner Schotten-Baumann-Benzoylierung außer der Anhydrobase **1b** das Indolizin **2b** (Ausbeute bis zu 25%)²⁾, dessen Entstehung sich *nicht* durch nachträgliche Cyclisierung von **1b** erklären läßt, wie ein entsprechender Versuch gezeigt hat. Dagegen kommt man zu einer zwanglosen Deutung, wenn man annimmt, daß dieses Salz sowohl an der 2-Methyl-Gruppe als auch an der *N*-Methylen-Gruppe benzyliert werden kann. Im ersten Fall entsteht die Anhydrobase **1b**, im zweiten das Desylsalz **17**, das unter den Reaktionsbedingungen sofort zum Indolizin **2b** cyclisiert wird²⁾:



Das *N*-Phenacyl- α -picoliniumbromid (**18**) besitzt eine noch stärker aktivierte *N*-Methylengruppe. *Kröhnke*⁵⁾ erhielt bei dessen Benzoylierung nach *Schotten-Baumann* ein Produkt, das er als Enolbetain **20** formulierte, weil es ähnliche Eigenschaften zeigte, wie das Benzoylierungsprodukt des entsprechenden *Pyridinium*-Salzes, dessen Struktur er beweisen konnte⁵⁾.



Die Reaktion verläuft offensichtlich über ein Ylid **19**, das *Schnalke*¹²⁾ auch mit Schwefelkohlenstoff zu einer Additionsverbindung von analoger Struktur abfangen konnte, wie sie das Produkt aus dem *Pyridinium*salz¹³⁾ besitzt.

7) *R. Kuhn* und *F. Bär*, *Liebigs Ann. Chem.* **516**, 155 (1935).

8) *E. Jacobsen* und *C. L. Reimer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **16**, 2602 (1883).

9) Vgl. *H. S. Mosher*, „The Chemistry of Pyridines“, in *R. C. Elderfield*, „Heterocyclic Compounds“, Vol. I, S. 497, *J. Wiley and Sons, Inc.*, New York 1950.

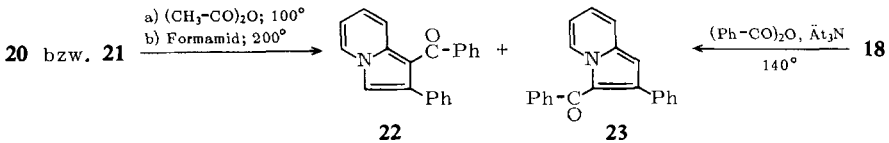
10) *A. H. Beckett* und *K. A. Kerridge*, *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 2948.

11) *A. H. Beckett*, *R. F. Branch* und *D. B. Cowell*, *Tetrahedron [London]* **19**, 413 (1963).

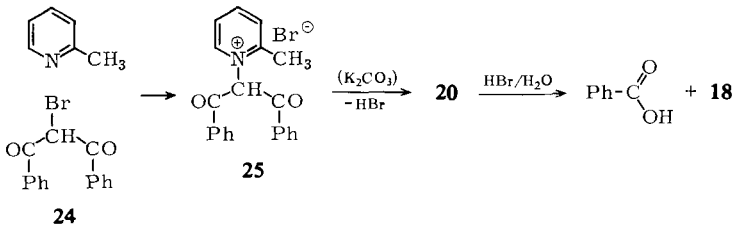
12) *K. E. Schnalke*, *Diplomarb.*, S. 20, *Univ. Gießen* 1961.

13) *F. Kröhnke* und *K. Gerlach*, *Chem. Ber.* **95**, 1108 (1962).

Melton und Wibberley³⁾ geben stattdessen die Struktur **21** an, weil die Substanz durch Erhitzen mit Acetanhydrid in ein Gemisch aus 2-Phenyl-1-benzoyl-indolizin (**22**) und 2-Phenyl-3-benzoyl-indolizin (**23**) übergeht. Diese Cyclisierungsprodukte erhielten auch wir¹⁴⁾, doch zeigte das NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches Signale bei 2.54 und 2.68 ppm (nicht von Essigsäure oder Acetanhydrid hervorgerufen), die darauf hindeuten, daß sich das Acetanhydrid weitergehend an der Reaktion beteiligt. Auch siedendes Formamid bewirkt diese Cyclisierung, wobei allerdings als Hauptprodukt das Indolizin **22** entsteht. Mit Benzoesäureanhydrid und Triäthylamin lassen sich die Indolizine **22** und **23** auch direkt aus dem Salz **18** darstellen:



Dieses Ergebnis scheint für eine Struktur gemäß **21** zu sprechen, jedoch steht das NMR-Spektrum nur mit der Struktur **20** in Einklang, da man bei 2.78 ppm ein Singulett der Intensität 3 findet, das nur einer Methylgruppe zugeordnet werden kann. Außerdem kann α -Picolin in mäßiger Ausbeute mit Dibenzoylmethylbromid (**24**) zum Salz **25** umgesetzt werden, das mit Alkali das Enolbetain **20** liefert, identisch mit dem Benzoylierungsprodukt von Kröhnke:



Durch Erhitzen mit wäßriger Bromwasserstoffsäure entsteht daraus quantitativ unter Abspaltung von Benzoesäure das Salz **18** („Säurespaltung“^{4,5)}). Auch dieser Befund spricht für die Struktur **20**, da die Anhydrobasen **1** erst mit Bromwasserstoff/Eisessig in der Hitze an der C—N-Bindung gespalten werden (s. l. c.²⁾) und somit für eine Verbindung der Konstitution **21** das Gleiche zu erwarten wäre. In alkalischer Lösung dagegen ließ sich aus der Anhydrobase **9** Benzoesäure abspalten⁵⁾.

Wir danken Frau J. Hebecker und Herrn Dr. H. Ahlbrecht für die Aufnahme der NMR-Spektren, letzterem auch für seine Unterstützung bei deren Deutung, Frau E. Sauerwein für ihre große Sorgfalt bei der Aufnahme zahlreicher IR-Spektren und Herrn A. Schönke für die Ausführung der C,H-Analysen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Sachbeihilfen dankbar.

¹⁴⁾ F. W. Kröck, Diplomarb., Univ. Gießen 1965.

¹⁵⁾ F. Kröhnke, Angew. Chem. **65**, 607 (1953).

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Die NMR-Spektren wurden mit einem „Varian A 60“ in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Angegeben sind die δ -Werte in ppm. — UV-Absorptionsspektren: aufgenommen mit dem „Spectronic 505“ von Bausch and Lomb in Methanol. — Die Säulenchromatographie^{1,14)} wurde an „Aluminiumoxid-Woelm“, neutral durchgeführt; die Einstellung der Aktivitätsstufen (abgekürzt: A.-S.) erfolgte nach den Angaben der Hersteller. Wenn nicht anders beschrieben, wurde Chloroform als Fließmittel verwendet. — Dimethylformamid wird als DMF abgekürzt.

Die Darstellung der *Anhydrobasen 1a* und *1b* ist in l. c.²⁾ beschrieben.

Cyclisierung der *Anhydrobasen 1* mit *Acetanhydrid*

Cyclisierung von 1a: 0.64 g (2 mMol) *1a*, 2 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm *Triäthylamin* erhitzt man unter Rühren eine Stde. im Ölbad von 100°, kühlt über Nacht auf –30° und wäscht die gelblichen Kristalle mit wenig Äthanol. Ausb. 0.4 g (57%). Man kristallisiert zweimal aus Aceton um (22 ccm/1 g), kühlt auf –30° und wäscht mit Methanol. Blaßgelbe, etwas grünstichige Prismen vom Schmp. 189–190°. Gemisch der *Indolizine 6a* und *7a* (?).

$C_{22}H_{16}ClNO$ (345.8) Ber. C 76.41 H 4.66 Cl 10.25 N 4.05
Gef. C 76.5 H 4.7 Cl 10.6 N 4.1
Mol.-Gew. 339 (osmometr. in Benzol)

UV-Fluoreszenz: feste Substanz himmelblau, in Benzol und Methanol intensiv blau. — Keine Reaktion mit Ehrlichs Reagenz²⁾.

Cyclisierung von 1b: 0.66 g (2 mMol) *1b* und 2 ccm *Acetanhydrid* erhitzt man unter Rühren 30 Min. im Ölbad von 100°, kühlt über Nacht auf –30°, wäscht mit wenig Methanol und trocknet bei 80°. Ausb. 0.64 g. — Das Gemisch wird, in wenig Chloroform gelöst, an Aluminiumoxid (A.-S. II, 2 × 15 cm) chromatographiert. Die aus der ersten, orangegelben Zone erhaltene Substanz reinigt man an einer gleichen Säule und erhält 0.32 g (51%) rote Kristalle, die man aus Äthanol (56 ccm/1 g) umkristallisiert. Zinnoberrote, sichelförmige Kristalle vom Schmp. 146–148°. Identisch mit dem *Indolizin 2b*²⁾ (IR-Spektrum, Mischprobe).

Die zweite, gelbe Zone ergibt 0.3 g (42%) einer gelben Substanz, die man nochmals an einer gleichen Säule reinigt und zweimal aus Äthanol (63 ccm/1 g) umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 189–192° (Sintern ab 160°). Gemisch der *Indolizine 6b* und *7b*. Analyse: siehe l. c.⁴⁾.

UV-Fluoreszenz: feste Substanz gelb, in Benzol intensiv hellgelb. — Keine Reaktion mit Ehrlichs Reagenz.

2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-benzoyl-indolizin (6b): 0.5 g (2 mMol) *2-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin*²⁾ und 1 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 Lösung wird unter Rühren in 20 ccm Ligroin (Sdp. 110°) eingegossen. Nach Kristallisation in Eis wäscht man mehrfach mit Ligroin und zweimal mit Methanol. Ausb. 0.5 g (70%). Bei der Chromatographie an Aluminiumoxid der A.-S. II ergibt die erste, gelbe Zone braune Kristalle, die man aus DMF/Äthanol (1:1), 10 ccm/1 g, umkristallisiert. Man kühlt auf –30°, wäscht zweimal mit wenig Methanol und erhält glitzernde, ockerfarbene, hexagonale Plättchen vom Schmp. 183–184°.

$C_{22}H_{16}N_2O_3$ (356.4) Ber. C 74.15 H 4.53 N 7.86 O 13.47
Gef. C 74.2 H 4.5 N 8.0 O 13.2

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

2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-1-acetyl-indolizin (7b): 1.0 g (3.2 mMol) *2-Phenyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (2b)*²⁾, 3 g wasserfreies *Kaliumacetat* (zur Schmelze erhitzen, nach Abkühlen pulverisieren) und 10 ccm *Acetanhydrid* erhitzt man 3 Stdn. unter Rühren im 160°-Ölbad. Das heiße Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 5 ccm Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit 2n Na₂CO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und auf ca. 5 ccm eingedampft. Man trennt durch Chromatographie an Aluminiumoxid (A.-S. II, 4.5 × 10 cm). Die erste, rostrote Zone enthält die rote Ausgangsverbindung **2b**. Die darauffolgende, gelbe Zone enthält das *Indolizin 7b*, das man an Aluminiumoxid der A.-S. III reinigt. Man erhält etwa 0.1 g (8.7%). Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/DMF (1 : 1), 7 ccm/1 g. Nach Abkühlen versetzt man mit 7 ccm Methanol/1 g. Zweimaliges Waschen mit Methanol ergibt orangegelbe, schräge Prismen vom Schmp. 210–212°.

C₂₂H₁₆N₂O₃ (356.4) Ber. C 74.15 H 4.53 N 7.86 Gef. C 74.1 H 4.5 N 8.0

UV-Fluoreszenz: feste Substanz ganz schwach gelb, in Benzol intensiv gelb. — Misch-Schmp. 189–192°, Sintern ab 160° (**6b** : **7b** = 1 : 3).

Benzoylierung der Picoliniumsalze 12 und 13

Allgemeine Vorschrift: 10 mMol des *Picoliniumsalzes* und 7 g *Benzoessäureanhydrid* erhitzt man unter Rühren im 140°-Ölbad. Zur Schmelze fügt man 5 ccm *Triäthylamin* und rührt 30 Min. bei der angegebenen Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ccm Aceton aufgenommen und über Nacht bei –30° stehengelassen. Man saugt ab und wäscht dreimal mit Aceton.

N-Methyl-2-dibenzoylmethylen-1,2-dihydro-pyridin (10): Das Produkt (5.1 g) wird mit 10 ccm Wasser gut durchgeschüttelt und zweimal mit je 3 ccm Wasser gewaschen. Das lufttrockene, ockerfarbene Pulver wiegt 2.7 g (85%). Man chromatographiert an Aluminiumoxid der A.-S. IV. Die erste, leuchtend gelbe Zone eluiert man mit Chloroform (+2.5% Methanol). Durch Umkristallisieren aus Äthanol (10 ccm/1 g) erhält man leuchtend gelbe, domatische Prismen mit quadratischem Querschnitt. Schmp. 249–250° (Zers., ab 240° aufheizen).

C₂₁H₁₇NO₂ (315.4) Ber. C 79.98 H 5.43 N 4.44 O 10.15
Gef. C 80.0 H 5.5 N 4.6 O 10.2

Die Substanz leuchtet im UV-Licht schwach gelbgrün.

Perchlorat 11: Aus n-Propanol (25 ccm/1 g und 0.5 ccm 70proz. *Perchlorsäure*) farblose, schräge und sechseckige Prismen. Unschärfer Schmp. 152–158°.

N-Methyl-4-dibenzoylmethylen-1,4-dihydro-pyridin (14): Ausb. 1.8–2.0 g (57–63%). Reinigung an Aluminiumoxid der A.-S. IV. Chloroform (+2% Methanol) eluiert 1.7–1.75 g. Umkristallisieren aus Äthanol (27 ccm/1 g), Abkühlen auf –30° und dreimaliges Waschen mit je 3 ccm Äthanol liefert zitronengelbe, lange, hexagonale domatische Prismen vom Schmp. 239–241°.

C₂₁H₁₇NO₂ (315.4) Ber. C 79.98 H 5.43 N 4.44 O 10.15
Gef. C 79.9 H 5.4 N 4.4 O 10.2
Mol.-Gew. 281 (osmometr. in Aceton)

Perchlorat 15: Farblose Kristallfragmente und einzelne sechsseitige Prismen vom Schmp. 173–175°. Nicht rein.

N-Methyl-2-dibenzoylmethylen-1,2-dihydro-pyridin (10)

a) *Durch Schotten-Baumann-Benzoylierung*: Zu 9.4 g (50 mMol) *Picoliniumsalz 12* in 50 ccm Wasser gibt man unter Argon und kräftigem Rühren die Lösung von 20 g *Benzoessäureanhydrid* in 100 ccm Chloroform und anschließend in 5 Min. 50 ccm 10n NaOH, wobei man mit Eiswasser kühlt. Nach 15 Min. wird die Kühlung entfernt und noch 45 Min. gerührt.

Man trennt das Chloroform ab, extrahiert mehrfach, trocknet über $MgSO_4$ und destilliert das Chloroform ab. Der Rückstand wird mit 5 ccm Äther aufgenommen, nach 30 Min. abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 3.7 g (23%). Man chromatographiert an Aluminiumoxid der A.-S. I, eluiert die gelbe Zone mit Chloroform und erhält 3.4 g. Die Substanz wird aus Äthanol (12.5 ccm/1 g) umkristallisiert und mit Methanol gewaschen: Goldgelbe, domatische Prismen mit quadratischem Querschnitt. Schmp. 251–253° (Zers.; ab 240° aufheizen). Identisch mit **10** (IR-Spektrum, Mischprobe).

b) Aus **9**: 0.42 g (2 mMol) *N-Methyl-2-phenacyliden-1,2-dihydro-pyridin (9)*⁵⁾ und 1 g *Benzoesäureanhydrid* erhitzt man 30 Min. unter Rühren auf 140°. Dann nimmt man mit 1 ccm Aceton auf, saugt nach der Kristallisation ab und wäscht mit Aceton. Man erhält 0.46 g (73%) einer hellorangefelben Substanz, die man aus 4.5 ccm Äthanol umkristallisiert: Orangefelbe Kristalle vom Schmp. 248–250° (Zers.; ab 240° aufheizen). Identisch mit **10** (IR-Spektrum, Mischprobe).

N-Dibenzoylmethyl- α -picolinium-enolbetain (20)

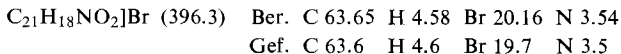
a) Nach Kröhnke⁵⁾: Die Mischung der Lösungen aus 2.9 g (10 mMol) *Picoliniumsalz 18* in 20 ccm Wasser und 2.3 g (10 mMol) *Benzoesäureanhydrid* in 50 ccm Chloroform wird in Eiswasser gekühlt und mit einem Vibrator stark bewegt. Dazu gibt man die Lösung von 5 g *Kaliumcarbonat* in 10 ccm Wasser und vibriert 5 Min. Die Phasen werden getrennt. Man schüttelt dreimal mit Chloroform aus, wäscht die organischen Phasen mit Wasser, trocknet über $MgSO_4$ und destilliert das Chloroform ab. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von 30 ccm Äther und Kühlen in Eis und wird mit Äther gewaschen. Ausb. 3.5 g (lufttrocken), fast quantitativ. Zur Reinigung filtriert man die bei 100° getrocknete Substanz über Aluminiumoxid der A.-S. I. Umkristallisieren aus Wasser (16 ccm/1 g) ergibt farblose, rechtwinklige Prismen, Schmp. 135° (Lit.⁵⁾: 132°), Tetrahydrat (Trockenverlust 18.22%, ber. für 4 H_2O : 18.60%, Wiederaufnahme 7.73%). Die lufttrockene Substanz enthält 1.5 H_2O , Schmp. 177–179° (Verlust 7.99%, ber. für 1.5 H_2O : 7.90%, Wiederaufnahme 7.98%). Nach Trocknen bei 100° i. Vak.: Schmp. 192–193° (Lit.: 190.5°⁵⁾; 196–197°³⁾), zitronengelbes Pulver. Analyse: siehe l.c.⁵⁾.

In Übereinstimmung mit der Struktur **20** findet man in *NMR-Spektrum* für die Methylgruppe ein Singulett bei 2.78 ppm (Integration: 3 Protonen). Die restlichen Protonen des Phenyl- und Pyridinkernes absorbieren zwischen 6.76 und 8.57 ppm (Integration: 14 Protonen). — Zwischen 2.78 und 6.76 ppm liegen keine Signale. Daher scheidet eine Struktur gemäß **21** aus, für deren Methin- und Methylen-Protonen man Absorptionen in diesem Bereich erwarten würde.

b) Aus **25** (Darstellung nachfolgend): 0.6 g (1.5 mMol) fein zerriebenes *Picoliniumsalz 25*, 2 ccm Wasser und 10 ccm Chloroform versetzt man im Schütteltrichter mit 2 ccm 10proz. *Kaliumcarbonat*-Lösung. Man schüttelt mehrfach mit Chloroform aus und setzt nach und nach insgesamt 10 ccm K_2CO_3 -Lösung zu. Dann trocknet man das Chloroform über $MgSO_4$, engt ein und chromatographiert an Aluminiumoxid der A.-S. I. Der Rückstand des Eluats kristallisiert bei Zusatz von 5 ccm Äther. Ausb. 0.2 g (39%) blaßgelbes Hydrat mit 1.5 H_2O . Man kristallisiert aus 4 ccm Wasser um und trocknet über P_4O_{10} bei 80°. Zitronengelbe Substanz vom Schmp. 192–193°. Identisch mit **20** (IR-Spektrum, Mischprobe).

N-Dibenzoylmethyl- α -picoliniumbromid (25): 4.7 g (50 mMol) *α -Picolin* und 15.2 g (50 mMol) *Dibenzoylmethylbromid (24)* vereinigt man in 25 ccm Aceton und erhitzt 10 Stdn. auf dem Wasserbad, wobei eine tief violette Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 8 ccm Äther und läßt unter Verschuß 1 Woche stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden mit viel Aceton gewaschen, fein zerrieben und nochmals mit viel Aceton und Äther gewaschen, Ausb. 3.9 g. Nach 3 Wochen haben sich aus der Mutterlauge noch 0.65 g abgeschieden

(Gesamtausb. 23%). Dreimaliges Umkristallisieren aus Nitromethan (30 ccm/1 g) unter Zusatz von Aktivkohle und Waschen mit Aceton und Äther ergibt farblose, prismatische Säulen und rechteckige Prismen vom Schmp. 213–215°. Geringer Trockenverlust bei 100° über P_4O_{10} .



Spaltung des Betains 20 mit Bromwasserstoffsäure: 0.63 g (2 mMol) **Betain 20** und 2 ccm *Bromwasserstoffsäure* (azeotrop siedend, bromfrei) erhitzt man 10 Min. im siedenden Wasserbad, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die ätherische Lösung enthält 0.24 g (98%) *Benzoessäure*. Aus Wasser Schmp. 122–123°. Identifiziert durch IR-Spektrum und Mischprobe. — Die wäbr. Lösung wird eingedampft, der Rückstand durch Destillation mit Toluol restlos von Wasser befreit und mit 3 ccm Aceton aufgenommen. Man fällt mit 6 ccm Äther. Farblose Kristalle des *Picoliniumsalzes 18*, Schmp. 214–215° (Lit.^{5,16}); 214–215°. Ausb. 0.56 g (96%). Identifiziert durch IR-Spektrum und Mischprobe.

Cyclisierung des Enolbetains 20

a) *Mit Formamid:* 0.95 g (3 mMol) **20** erhitzt man in 1 ccm *Formamid* für 30 Sek. zum Sieden. Nach dem Abkühlen fällt man mit 1 ccm Wasser. Das Produkt wird aus 6 ccm Äthanol umkristallisiert, auf –30° gekühlt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.5 g (56%, bez. auf Indolizin **22**). Nach Chromatographie an Aluminiumoxid der A.-S. I erhält man durch Umkristallisieren aus Äthanol blaßgelbe Prismen vom Schmp. 132–135°. Hellblaue Farbreaktion mit Ehrlichs Reagenz. — Wie das Dünnschichtchromatogramm zeigt, besteht die Substanz hauptsächlich aus dem *Indolizin 22* mit geringen Mengen an *Indolizin 23* und *2-Phenyl-indolizin*, die sich auf der Säule kaum trennen lassen.

b) *Mit Acetanhydrid*³⁾: 0.95 g (3 mMol) **20** erhitzt man im Ölbad mit 1 ccm *Acetanhydrid* 30 Min. auf 130°. Darauf kühlt man in Eiswasser und wäscht die Kristalle mit Methanol. Das gelbe Produkt, 0.6 g (67%, bez. auf Indolizin **23**), besteht hauptsächlich aus dem Indolizin **23** neben wenig Indolizin **22** (IR-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm). Hellgrüne Farbreaktion mit Ehrlichs Reagenz. Durch die Schmelzpunkte lassen sich die beiden Isomeren nur schlecht charakterisieren: *Indolizin 22*, Schmp. 134–135° (Lit.¹⁷); 134–135°; *Indolizin 23*, Schmp. 136–138° (Lit.¹⁸); 137–138°; Misch-Schmp. 131–133°. Ihre Identifizierung geschieht daher am leichtesten durch Dünnschichtchromatographie. Auch die IR-Spektren weisen einige Unterschiede auf. Die Reindarstellung der Indolizine **22** und **23** bereitet Schwierigkeiten. So konnten *Melton* und *Wibberley*³⁾ zeigen, daß das nach ihrer Vorschrift¹⁷⁾ dargestellte Indolizin **22** stets geringe Mengen **23** enthält. Diesen Befund können wir¹⁴⁾ bestätigen. Die Benzoylierung des 2-Phenyl-indolizins¹⁶⁾ führt zwar hauptsächlich zum Indolizin **23**¹⁸⁾, doch enthält dieses ebenfalls geringe Mengen Indolizin **22** (Dünnschichtchromatographie).

Cyclisierung des Picoliniumsalzes 18: 0.9 g (3 mMol) **18** und 3 g *Benzoessäureanhydrid* erhitzt man im Ölbad auf 140° und fügt zu der Schmelze 1.5 ccm *Triäthylamin*. Unter Rühren erhitzt man 1 Stde., nimmt dann mit Chloroform auf und chromatographiert an Aluminiumoxid der A.-S. I. Die erste, gelbe Zone wird eluiert. Das Rohprodukt kristallisiert bei Zusatz von 2 ccm Methanol und wird mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.4 g (44%). Nach Umkristallisieren aus 3 ccm Äthanol erkennt man ein Gemisch der Indolizine **22** und **23** (IR-Spektrum, Dünnschichtchromatographie). Reaktion mit Ehrlichs Reagenz blaßgrün, beim Erhitzen blaugrün.

¹⁶⁾ A. E. *Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1607 (1927).

¹⁷⁾ D. R. *Bragg* und D. G. *Wibberley*, J. chem. Soc. [London] **1963**, 3279.

¹⁸⁾ E. T. *Borrows*, D. O. *Holland* und J. *Kenyon*, J. chem. Soc. [London] **1946**, 1074.