

Wilhelm Flitsch und Egbert Gerstmann

Cyclische Verbindungen mit Heterobrückenatomen, IV<sup>1)</sup>

## Einfache Synthesen von Indolizin und einigen Chinoliziniumsalzen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 30. September 1968)

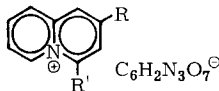
Es werden einfache Synthesen von Indolizin (**1**) und Chinoliziniumsalzen (**2**) beschrieben, die von Epichlorhydrin und entsprechend substituierten Pyridinen ausgehen.

Die bekannten Verfahren zur Darstellung des Indolizins (**1**)<sup>2)</sup> und der Chinoliziniumsalze **2**<sup>3)</sup> sind entweder aufwendig oder unergiebig. Die hier beschriebenen einfacheren Synthesen gehen von leicht zugänglichen Verbindungen aus.

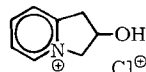
1. Pyridyl-(2)-lithium reagiert mit Epichlorhydrin zu 2-Hydroxy-2.3-dihydro-1*H*-indoliziniumchlorid (**3**), welches mit Natronlauge nahezu quantitativ in **1** übergeführt werden kann.



**1**



	R	R'
<b>2a</b>	H	H
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>



**3**

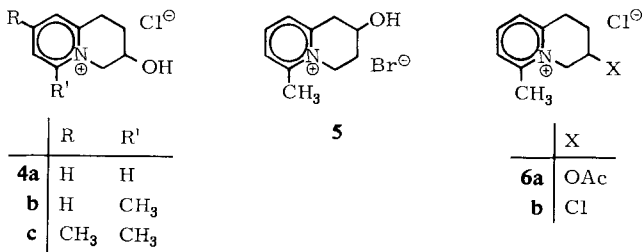
2. Mit  $\alpha$ -Picolyl-lithium und einigen Derivaten bildet Epichlorhydrin 3-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliziniumsalze **4**. Dehydratisierung und Dehydrierung mit Palladium/Kohle führt zu den Chinoliziniumsalzen **2a** – **c**.

Die 3-ständige Hydroxygruppe in **4** unterscheidet sich deutlich von einer 2-ständigen Hydroxygruppe, wie ein Vergleich der Isomeren **4b** und **5** zeigt.

<sup>1)</sup> I. Mittel.: *W. Flitsch, R. Heidhues und H. Paulsen*, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1181; II. Mittel.: *W. Flitsch und U. Krämer*, ebenda **1968**, 1479; III. Mittel.: *W. Flitsch und R. Heidhues*, Chem. Ber. **101**, 3843 (1968).

<sup>2)</sup> Übersicht: *V. Boekelheide und W. Feely*, J. org. Chemistry **22**, 589 (1957).

<sup>3)</sup> *E. E. Glover und G. Jones*, J. chem. Soc. [London] **1958**, 3021; *A. Richards und T. S. Stevens*, ebenda **1958**, 3067.



Mit Acetanhydrid reagiert **5** in Gegenwart von Schwefelsäure zu 6-Methyl-3,4-dihydro-chinoliziniumbromid<sup>4)</sup>. Aus **4b** entsteht unter den gleichen Bedingungen das Acetat **6a**. Auch die Aromatisierung beider Verbindungen verläuft unterschiedlich: Sie gelingt beim Typ **5** durch einstündiges Erhitzen mit Palladium/Kohle in siedendem n-Butanol oder n-Heptanol<sup>4)</sup>, während für die Aromatisierung von **4** 12stdg. Erhitzen in n-Octanol erforderlich ist.

Mit Thionylchlorid reagiert **4b** zu **6b**, aus dem auch unter drastischen Bedingungen kein Chlorwasserstoff abgespalten werden konnte.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

*2-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-indoliziniumchlorid (3)*: In eine Lösung von *Pyridyl-(2)-lithium*, unter Stickstoff bereitet aus 4 g *Lithium*, 23 g *n-Butylbromid* und 16 g *2-Brom-pyridin*<sup>5)</sup>, wurden bei  $-50^\circ$  4.0 g *Epichlorhydrin* — in 20 ccm absol. Äther gelöst — unter Rühren eingetropft. Der Ansatz verblieb 1 Stde. bei  $-50^\circ$ , anschließend über Nacht bei Raumtemp. Dann wurde mit 100 ccm Wasser versetzt und Essigsäure zugegeben, bis die wäbr. Lösung etwa pH 9 zeigte. Der Äther wurde abgetrennt und die wäbr. Lösung noch 2mal mit Chloroform ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde, nach Klärung mit Kohle in Äthanol, aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 3.2 g (47%); Schmp.  $187-188^\circ$ .

$C_8H_{10}NOJCl$  (171.6) Ber. C 56.00 H 5.87 N 8.16 Gef. C 55.75 H 6.01 N 8.09

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  263 (log  $\epsilon$  3.9), 270 m $\mu$  (3.8).

*Indolizin (1)*: 1.0 g **3** wurde in 10 ccm 30proz. *Natronlauge* gelöst. Das *Indolizin* schied sich in farblosen, stark fluoreszierenden Blättchen ab und wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.60 g (88%); Schmp.  $73^\circ$ , Schmp.<sup>2)</sup>:  $75^\circ$ , IR-identisch mit authent. Probe<sup>2)</sup>.

*Darstellung der 3-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliziniumsalze 4*: In eine aus 1.2 g-Atom *Lithium* und 0.5 Mol *Brombenzol* in Äther unter Stickstoff bereitete Phenyllithium-Lösung wurden unter Rühren 0.45 Mol des *Pyridin homologen* eingetropft. Nach 12 Stdn. wurde auf  $-15^\circ$  gekühlt und langsam unter kräftigem Rühren mit 0.40 Mol frisch dest. *Epichlorhydrin* versetzt. Dann wurde unter Rühren 100 ccm Wasser zugegeben und die mit Salzsäure angesäuerte wäbr. Lösung in eine konz.  $Na_2CO_3$ -Lösung (125 g  $Na_2CO_3$ ) eingerührt. Das Produkt schied sich als dunkles Öl ab. Es wurde in Chloroform aufgenommen und mehrfach in Äthanol mit Kohle gereinigt.

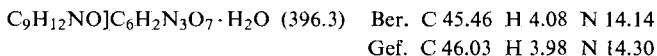
<sup>4)</sup> V. Boekelheide und J. M. Ross, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5691 (1955); V. Boekelheide, H. Fritz, J. M. Ross und H. X. Kaempfen, Tetrahedron [London] **20**, 33 (1964).

<sup>5)</sup> D. W. Adamson und J. W. Billingham, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1039.

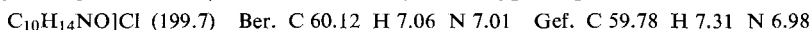
*3-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliniziniumchlorid (4a)*: Ausb. etwa 40%, nicht kristallin.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  265 (log  $\epsilon$  3.8), 276 m $\mu$  (3.7).

*Pikrat*: Schmp. 188° (aus Äthanol).

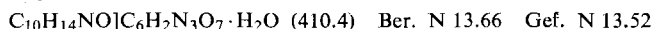


*3-Hydroxy-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliniziniumchlorid (4b)*: **4b** kristallisierte nach längerem Trocknen i. Vak. bei 100° und wurde durch Digerieren mit Aceton gereinigt. Ausb. 57%; Schmp. 191–192° (aus Äthanol/Aceton). **4b** ist hygroskopisch.



UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  272 (log  $\epsilon$  3.9), 280 m $\mu$  (3.8).

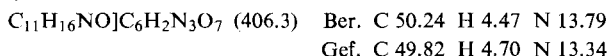
*Pikrat*: Schmp. 149° (aus Äthanol).



*3-Hydroxy-6.8-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliniziniumchlorid (4c)*: Ausb. etwa 50%, nicht kristallin.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  268 (log  $\epsilon$  4.0), 279 m $\mu$  (3.9).

*Pikrat*: Schmp. 174° (aus Äthanol).



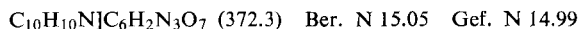
#### Darstellung der Chinoliniziniumsalze 2

Etwa 1 g **4** wurde mit 1 g 10proz. *Palladium/Kohle*-Katalysator in 30 ccm Octanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 30 ccm Methanol verdünnt, filtriert und i. Vak. eingedampft. **2** wurde als Pikrat isoliert. Die UV-Spektren von **2a** und **2b** stimmen mit den in der Literatur angegebenen<sup>3)</sup> überein.

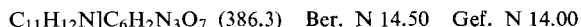
*Chinolinizinium-pikrat (2a)*: Ausb. 47%; Schmp. 181° (aus Äthanol), Lit.-Schmp.<sup>3)</sup> 181 bis 181.5°.



*4-Methyl-chinolinizinium-pikrat (2b)*: Ausb. 84%; Schmp. 137–138° (aus Äthanol), Lit.-Schmp.<sup>3)</sup> 135–135.5°.

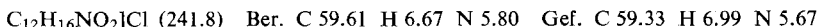


*2.4-Dimethyl-chinolinizinium-pikrat (2c)*: Ausb. 61%; Schmp. 150–151° (aus Äthanol), Lit.-Schmp.<sup>3)</sup> 150–151°.



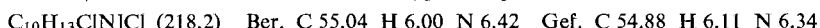
UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  226 (log  $\epsilon$  4.5), 295 (3.9), 319 (4.2), 328 (4.1), 336 m $\mu$  (4.3).

*3-Acetoxy-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliniziniumchlorid (6a)*: 1.0 g **4b** wurden mit 15 ccm *Acetanhydrid* und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurden 20 ccm Wasser zugegeben, nach 24 Stdn. mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Essigester/Methanol (10:1) ausgezogen und an der Säule (Aluminiumoxid, Woelm neutral) mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch getrennt. Umkristallisiert wurde aus Äthanol/Aceton. Ausb. 65%; Schmp. 183–184°. **6a** ist hygroskopisch.



UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  272 (log  $\epsilon$  3.9), 280 m $\mu$  (3.7).

*3-Chlor-6-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinoliniziniumchlorid (6b)*: 1.0 g **4b** wurden in 15 ccm *Thionylchlorid* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. **6b** kristallisierte beim Eindampfen. Es wurde aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. Ausb. 84%; Schmp. 169°.



UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  272 (log  $\epsilon$  4.0), 280 m $\mu$  (3.9).

[457/68]