

Friedrich Wilhelm Kröck¹⁾ und Fritz Kröhnke

Eine neue Indolizin-Synthese mit 2-Acyl-pyridinen, I

Azomethine von 1-Amino-indolizinen und deren Abbauprodukte

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

(Eingegangen am 20. Januar 1971)

Aus 2-Acyl-pyridinen **1**, **2**, **3** und aromatischen Aldehyden **4** entstehen beim Erhitzen mit Ammoniumacetat in Eisessig Azomethine **5**, **6**, **7** von 1-Amino-indolizinen, deren Struktur durch Spaltung mit Perchlorsäure sowie mit Acetanhydrid und Wasser bewiesen wird. — Mit Perchlorsäure bilden sich aus ihnen Salze von 1-Hydroxy-indolizinen, die je nach ihrer Substitution in der Enolform **19** oder Ketoform **20** erhalten werden. Unabhängig von diesem Strukturunterschied erhält man aus ihnen durch Schotten-Baumann-Reaktion die 1-Benzoyloxy-indolizine **22** bzw. **23**. — Mit Acetanhydrid und Wasser werden die Azomethine ebenfalls gespalten. Hier werden jedoch die intermediär auftretenden 1-Amino-indolizine **24** bzw. **25** nicht wie bei der Spaltung mit Perchlorsäure hydrolysiert, sondern zu den 1-Acetamino-indolizinen **26** bzw. **27** acetyliert, die man auch aus den anderweitig leicht zugänglichen 1-Acetyl-indolizinen **28** durch die Schmidt-Reaktion darstellen kann.

A New Indolizine Synthesis with 2-Acylpyridines, I

Azomethines Derived from 1-Aminoindolizines and their Decomposition

The 2-acylpyridines **1**, **2**, and **3** react with the aromatic aldehydes **4** and ammonium acetate in glacial acetic acid to yield the azomethines **5**, **6**, and **7** of 1-aminoindolizines. — The structure of these products is shown by cleavage with perchloric acid as well as with acetic anhydride and water. The reaction with perchloric acid leads to salts of 1-hydroxyindolizines. Depending on the substitution they have the structure of enols **19** or ketones **20**. Schotten-Baumann acylations of both **19** and **20** yield the 1-benzoyloxyindolizines **22** or **23**. — With acetic anhydride and water the azomethines yield 1-acetaminoindolizines **26** or **27** via the immediate acylation of the cleavage products, the 1-aminoindolizines **24** or **25**. The 1-acetaminoindolizines **26** or **27** can also be prepared from 1-acetylindolizines **28** by the Schmidt reaction.

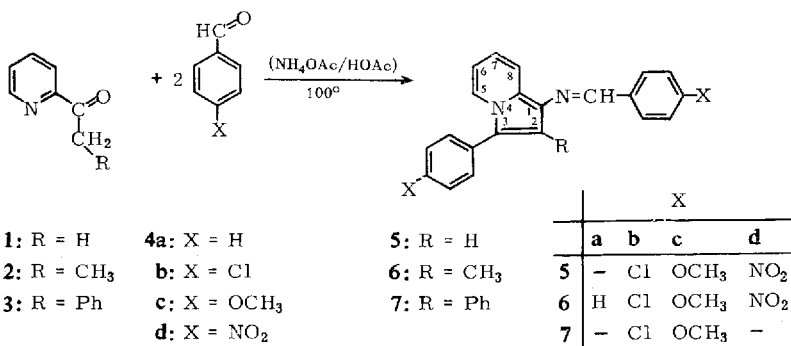
Unter den Bedingungen der Pyridin-Synthese von Kröhnke und Zecher²⁾, nämlich mit Ammoniumacetat in Eisessig bei 100°, entstehen aus den 2-Acyl-pyridinen **1**, **2**³⁾ und aromatischen Aldehyden **4** im Molverhältnis 1:2 die Azomethine **5**, **6** der 1-Amino-indolizine in Ausbeuten um 50%. 2-Phenacetyl-pyridin⁴⁾ (**3**) reagiert analog, jedoch liegt hier die Ausbeute unter 10%.

¹⁾ Aus der Dissertation F. W. Kröck, Univ. Gießen 1969.

²⁾ F. Kröhnke, W. Zecher et al., *Angew. Chem.* **74**, 811 (1962); dort weitere Literatur.

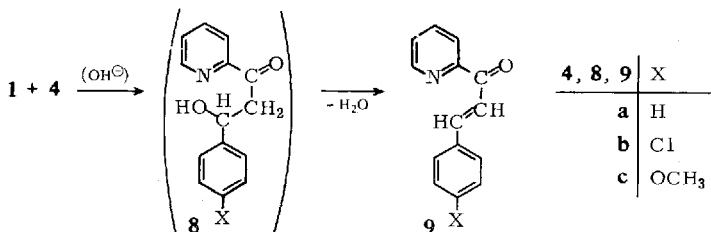
³⁾ A. Pinner, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **34**, 4234 (1901).

⁴⁾ L. Kuczyński, Z. Machoń und L. Wykret, *Dissertat. pharmac.* [Warszawa] **13**, 299 (1961), C. 1963, 12024.



Die Azomethine **5b, c, 6a—c, 7b, c** sind beständige, kristalline Verbindungen von gelber Farbe. Ihre Abtrennung aus dem tief farbigen Reaktionsgemisch erfolgt durch Säulenchromatographie. Dagegen sind die nitrosubstituierten Azomethine **5d** und **6d** tiefrot. — Die Struktur dieser Azomethine wird gestützt durch die NMR-Spektren: charakteristisch ist das Singulett des Protons der Azomethingruppe zwischen 8.48 und 8.72 ppm (in CDCl₃), und das typische Multipllett der Protonen 6-H und 7-H des Indolizininges zwischen 6.1 und 6.8 ppm. — Azomethine von 1-Amino-indolizinen sind bereits beschrieben worden^{5,6)}.

Die Bildung des Indolizinsystems wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß aromatische Aldehyde **4** und 2-Acetyl-pyridin (**1**) sehr leicht eine Aldolreaktion eingehen. Die dabei entstehenden 2-Cinnamoyl-pyridine **9** lassen sich beim Arbeiten in wäßrig alkalischem Medium⁷⁻⁹⁾, mit Natriummethanolat in Methanol^{9,10)} oder mit Diäthylamin oder Piperidin in Pyridin^{9,11)} isolieren:



Die 2-Cinnamoyl-pyridine **9** sind zweifellos Zwischenprodukte bei der Indolizinebildung, da man zum gleichen Ergebnis kommt, wenn statt 2-Acetyl-pyridin (**1**) und Aldehyd **4** im Molverhältnis 1 : 2 2-Cinnamoyl-pyridine **9** und ein Aldehyd **4** im Molverhältnis 1 : 1 ein-

⁵⁾ E. Ochiai, M. Wada, M. Suzuki und T. Nishizawa, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku-zasshi] **58**, 172 (1938), C. **1938** II, 3395, C. A. **32**, 8412 (1938).

⁶⁾ F. G. Holliman und H. A. Schickerling, J. chem. Soc. [London] **1951**, 914.

⁷⁾ C. Engler und A. Engler, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 4061 (1902).

⁸⁾ C. S. Marvel, L. E. Coleman jr. und G. P. Scott, J. org. Chemistry **20**, 1785 (1955).

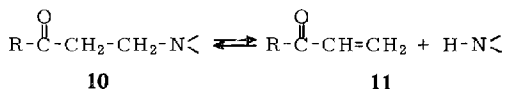
⁹⁾ A. C. Annigeri und S. Siddappa, Indian J. Chem. **1** (11), 484 (1963), C. A. **60**, 4046 g (1964).

¹⁰⁾ H. Gilman und L. F. Cason, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3469 (1950).

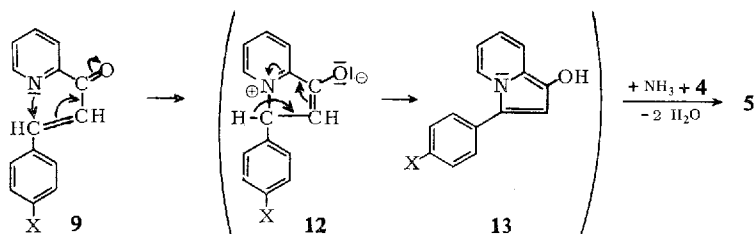
¹¹⁾ L. Krasnec, J. Durinda und L. Szucs, Chem. Zvesti **15**, 558 (1961), C. A. **56**, 12847 h (1962); L. Szucs, J. Durinda, L. Krasnec und J. Heger, Chem. Zvesti **20**, 817 (1966), C. A. **67**, 90619 u (1967).

gesetzt werden. Über die Farbstoffe, die entstehen, wenn 2-Cinnamoyl-pyridine **9** in *Abwesenheit* von Aldehyden mit Ammoniumacetat und Eisessig behandelt werden, wird gesondert berichtet¹²⁾.

Bekanntlich gehen Mannichbasen **10** meist sehr leicht in reversibler Reaktion unter Amin-
abspaltung in die α,β -ungesättigten Ketone **11** über¹³⁾:



Ähnlich sollten auch 2-Cinnamoyl-pyridine **9** intramolekular reagieren können, wobei unter anschließender Protonenwanderung ein 1-Hydroxy-indolizin **13** entstehen würde:



Aus diesem könnte mit Ammoniak und dem Aldehyd **4** das Azomethin **5** entstehen.

Mit Säuren bilden sich aus den Azomethinen **5**, **6** rote Salze, die unter bestimmten Bedingungen als kristalline Perchlorate mit starkem metallischem Oberflächenglanz isolierbar sind. Es handelt sich um Monoperchlorate, die mit Alkali wieder in die Ausgangsprodukte übergehen; dabei ist also die Azomethingruppierung nicht gespalten worden. Die genaue Struktur dieser Salze haben wir noch nicht ermittelt.

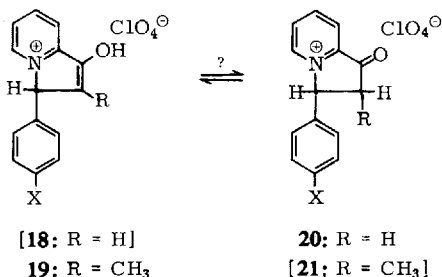
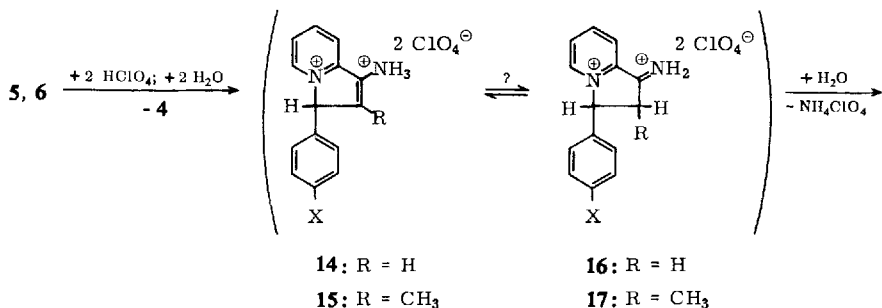
Bei längerer Einwirkung von Säuren verschwindet die rote Farbe langsam, und es entsteht eine stark blauviolett fluoreszierende Lösung, in der der abgespaltene Aldehyd **4** nachweisbar ist. Das zweite Spaltprodukt ist als Salz eines 1-Amino-indolizins **14**, **15** bekanntlich instabil^{5,14,15)} und seine Isolierung bereitet Schwierigkeiten. Daher wurde die Spaltung der Azomethine **5**, **6** mit heißer, 70proz. Perchlorsäure durchgeführt. Das Reaktionsgemisch enthielt stöchiometrische Mengen Ammoniak (als Perchlorat), Aldehyd **4** (der als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon abgetrennt und identifiziert wurde) und in sehr guter Ausbeute das Perchlorat des entsprechenden 1-Hydroxy-indolizins. Die Spaltung der als Zwischenprodukt wahrscheinlichen 1-Amino-indolizin-diperchlorate **14**, **15** ist als Hydrolyse eines En-ammonium-salzes¹⁵⁾ leicht verständlich.

¹²⁾ F. W. Kröck und F. Kröhnke, Chem. Ber. **104**, 1645 (1971), nachstehend.

¹³⁾ Vgl. F. Möller, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 285, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1957 und F. F. Blicke, in Organic Reactions, 4. Printing, Vol. I, S. 318, J. Wiley and Sons, Inc., Chapman and Hall, Ltd., New York, London 1947.

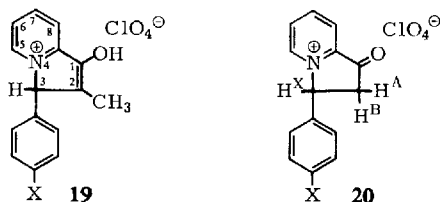
¹⁴⁾ H. Kondo und T. Nishizawa, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **56**, 2 (1936), C. **1936** 1, 4158, C. A. **30**, 3431 (1936).

¹⁵⁾ J. Hurst, T. Melton und D. G. Wibberley, J. chem. Soc. [London] **1965**, 2948.



5, 14, 16, 20	X	b	c	6, 15, 17, 19	X	a	b	c
		Cl	OCH ₃			H	Cl	OCH ₃

Aus den in 2-Stellung des Indolizinringes unsubstituierten Azomethinen **5** erhält man Salze der Struktur **20**, deren IR-Spektrum bei 1750/cm eine Carbonylbande¹⁶⁾ zeigt. Ihr NMR-Spektrum enthält ein ABX-System, das durch die Fünfringprotonen H^A, H^B und H^X verursacht wird:



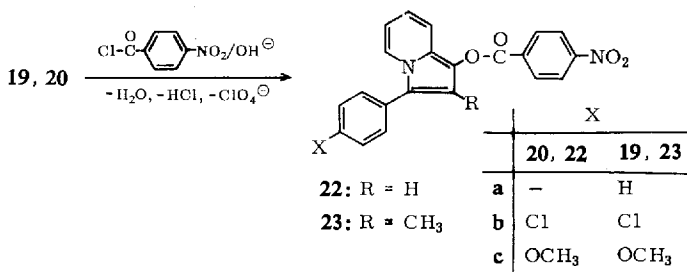
Die Azomethine **6** dagegen, die in 2-Stellung eine Methylgruppe tragen, werden zu den Salzen **19** gespalten, deren IR-Spektrum keine Carbonylbande aufweist, sondern eine schwach ausgeprägte OH-Bande. Auch das vergleichbare 1-Hydroxy-2-phenylindolizin-hydrochlorid zeigt im IR eine OH-Bande¹⁵⁾. Im NMR-Spektrum liegt das OH-Signal unter denen der Pyridinium-Protonen bei etwa 8 ppm¹⁷⁾ und ist daran erkennbar, daß es sofort verschwindet, wenn man D₂O hinzufügt. Auch das Proton

¹⁶⁾ Fünfringketone zeigen eine Carbonylbande bei 1750/cm; L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., S. 115, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.

¹⁷⁾ In CD₃CN.

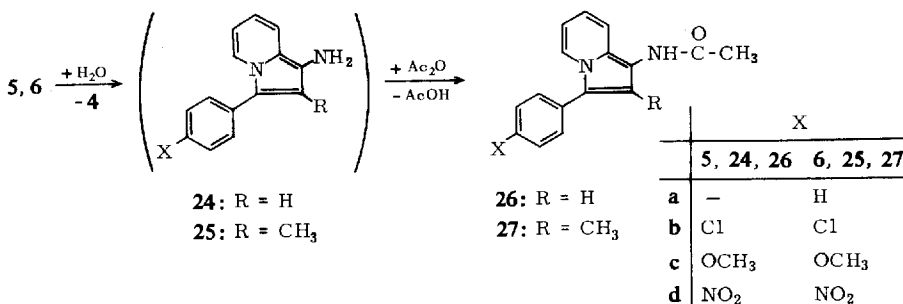
3-H (Formel **19**) mit einem Signal bei etwa 6.3 ppm¹⁷⁾ wird, ebenso wie in anderen Indoliziniumsalzen¹⁸⁾, mit D₂O langsam ausgetauscht. Es zeigt eine schwache Kopplung von ungefähr 1 Hz mit der Methylgruppe, die deshalb zu einem Dublett (bei 1.92 ppm¹⁷⁾) aufspaltet, während das Signal von 3-H durch diese Kopplung und seine Nachbarschaft zum Stickstoff verbreitert ist. Durch den Austausch mit D₂O entfällt die Kopplung, und man erhält für die Methylgruppe ein Singulett. Auch durch ein Doppelresonanz-Experiment¹⁹⁾ gelingt es, diese Kopplung nachzuweisen. — Weder durch IR- noch durch NMR-Spektroskopie wurde ein Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Keto-Enol-Tautomerie (**18** \rightleftharpoons **20**; **19** \rightleftharpoons **21**) gefunden.

Trotz dieser Struktur-Unterschiede verhält sich auch das Perchlorat **20** bei der Acylierung wie ein Salz des 1-Hydroxy-indolizins. Diese Acylierung gelingt, wie schon früher gezeigt werden konnte¹⁵⁾, glatt nach Schotten-Baumann mit 4-Nitro-benzoylchlorid. Die 4-Nitro-benzoate sind leicht isolierbare, je nach Substitution orangegelbe bis fast schwarze, in Lösung rote Produkte der Struktur **22** bzw. **23**:



Ihre IR-Spektren zeigen die für Ester typischen intensiven Banden bei 1740 und 1260/cm²⁰⁾. Die NMR-Spektren sind ebenfalls damit im Einklang.

Führt man die Spaltung der Azomethine **5** und **6** in Acetanhydrid mit Wasser durch, so werden die gebildeten 1-Amino-indolizine **24** bzw. **25** rasch acetyliert. Man erhält die sehr beständigen 1-Acetamino-indolizine **26** bzw. **27** in guter Ausbeute als blaßgelbe Substanzen mit intensiv blauer bis grüner UV-Fluoreszenz (**26d** und **27d** sind tiefrot und fluoreszieren nicht). Der abgespaltene Aldehyd **4** läßt sich nahezu quantitativ als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon gewinnen.



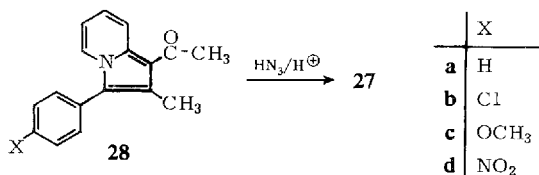
¹⁸⁾ M. Fraser, S. McKenzie und D. H. Reid, J. chem. Soc. [London] **B** 1966, 44.

¹⁹⁾ Das Doppelresonanz-Experiment wurde mit dem Spin-Entkoppler 6058 A der Firma Varian durchgeführt.

²⁰⁾ Vgl. I. c. ¹⁶⁾, S. 144 und 152.

Als mono-*N*-substituierte Säureamide zeigen die Acetamino-indolizine nur eine, ziemlich intensive NH-Valenzschwingung²¹⁾ zwischen 3270 und 3320/cm. Die für die Amid-Gruppierung typischen Banden liegen wie erwartet bei 1635–1655/cm (Säureamid I) und 1500–1590/cm (Säureamid II)²¹⁾. Die Anwesenheit einer NH-Gruppe wird außerdem durch das NMR-Spektrum bestätigt, in dem für **26** ein Signal bei 9.75 ppm bzw. für **27** bei 9.25 ppm auftritt, das von *einem* Proton herrührt und bei Zusatz von D₂O sehr schnell verschwindet.

Unabhängig von dem hier gezeigten Weg lassen sich die 1-Acetamino-2-methyl-indolizine **27** durch die *K. F. Schmidt*-Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure aus den leicht zugänglichen 1-Acetyl-2-methyl-indolizinen²²⁾ **28** darstellen²³⁾.



Die Reaktion verläuft mit guter Ausbeute unter Einschubung der NH-Gruppe zwischen den Indolizinring und die Carbonylgruppe.

Wir danken Frau *E. Sauerwein* für die Aufnahme zahlreicher IR-Spektren, Herrn Dr. *H. Ahlbrecht* und Frau *J. Hebecker* für die Aufnahme der NMR-Spektren und Herrn *A. Schönke* für die CH-Analysen. Fräulein *I. Bahmer* und Herrn *K. Stumpf* sind wir für ihre Mitarbeit dankbar, letzterem auch für die Ausführung der Stickstoffanalysen. Herr Professor Dr. *H.-G. Boit* vom Beilstein-Institut in Frankfurt/Main hat uns freundlicherweise in Nomenklaturfragen beraten. Die Fa. Dr. *F. Raschig GmbH*, Ludwigshafen, stellte uns das 2-Acetylpyridin zur Verfügung, wofür wir herzlich danken. Ebenso sind wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für Sachbeihilfen dankbar.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometern 125 und 225 (KBr-Tabletten; Konzentration 1–2 mg/300 mg KBr), die NMR-Spektren mit dem Varian-Gerät A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard) aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben (TMS = 0). Zur Säulenchromatographie diente „Aluminiumoxid-Woelm“, neutral. Die Aktivitätsstufen wurden nach den Angaben der Hersteller eingestellt. Die Angabe in der Klammer dahinter bedeutet $\varnothing \times$ Länge der verwendeten Säule.

Die Umkristallisation erfolgt häufig aus Lösungsmittelgemischen, z.B. DMF/Äthanol (1+1). In der Klammer wird das Mischungsverhältnis in Volumenteilen angegeben. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

²¹⁾ Vgl. I. c.¹⁶⁾, S. 157, 161 und 167.

²²⁾ *F. W. Kröck* und *F. Kröhnke*, Chem. Ber. **102**, 659 (1969).

²³⁾ *D. O. Holland* und *J. H. C. Naylor*, J. chem. Soc. [London] **1955**, 1504.

Darstellung der Ausgangssubstanzen

2-Propionyl-pyridin (**2**) wird nach Pinner³⁾ durch Kondensation von Propionsäure-äthylester und Picolinsäure-äthylester erhalten. Letzterer wird durch Veresterung²⁴⁾ des picolinsäuren Kaliums²⁵⁾ dargestellt.

2-Phenacetyl-pyridin (**3**) entsteht durch Kondensation von Benzylcyanid und Picolinsäure-äthylester⁴⁾.

Azomethine **5**, **6**

Allgemeine Vorschrift: 20 mMol 2-Acyl-pyridin **1**, **2**, 40 mMol Aldehyd **4**, 20 g Ammoniumacetat (p. a., wasserfrei) und die angegebene Menge Eisessig erhitzt man 30 Min. unter Rühren im siedenden Wasserbad. Das Gemisch wird sofort gelb, wobei ein gelbes Öl ausfällt, und wird dann tiefgrün oder braun. Danach wird mit 20 ccm Methanol verdünnt und außerhalb des Wasserbades 15 Min. kräftig gerührt. Man läßt über Nacht stehen, saugt die ausgefallene Substanz ab, wäscht sie mehrfach mit wenig Methanol und trocknet sie an der Luft.

Die angegebene Menge des Rohproduktes löst man in 15–30 ccm Chloroform unter Erwärmen und chromatographiert an einer Säule „Al₂O₃-Woelm“, neutral, Akt.-St. I, (4,7 × 3 cm). Die erste, orangegelbe Zone wird mit ca. 200 ccm Chloroform eluiert. Das beim Eindampfen des Eluats zurückbleibende gelbe Öl kristallisiert nach kurzer Zeit. Die gelben Kristalle werden mit wenig Methanol gewaschen.

1-[4-Chlor-benzylidenamino]-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (**5b**)

a) Aus 2.4 g 2-Acetyl-pyridin (**1**), 5.6 g 4-Chlor-benzaldehyd (**4b**), 20 g Ammoniumacetat und 30 ccm Eisessig. Durch Chromatographie des Rohproduktes (6.2 g) an einer 7 cm langen Säule und Elution mit ca. 400 ccm Chloroform erhält man 2.9 g (39%). Man löst die Substanz in n-Propanol (46 ccm/1 g) und wäscht die Kristalle mit viel Methanol. Unter geringem Verlust erhält man orangegelbe, lange, dünne z. Tl. gebogene Nadeln vom Schmp. 167–168°.

C₂₁H₁₄Cl₂N₂ (365.3) Ber. C 69.05 H 3.86 Cl 19.41 N 7.67
 Gef. C 69.1 H 3.9 Cl 19.3 N 7.8
 Mol.-Gew. 328 (osmometr. in Aceton)

UV-Fluoreszenz: Feste Substanz leuchtend orange.

b) Aus 2-[4-Chlor-cinnamoyl]-pyridin (**9b**): Halber Ansatz; man verwendet statt 20 mMol **1** und 40 mMol **4b** hier 2.4 g (10 mMol) 2-[4-Chlor-cinnamoyl]-pyridin (**9b**)¹¹⁾ und 1.4 g (10 mMol) 4-Chlor-benzaldehyd (**4b**). Ausb. 3.5 g. Durch Chromatographie an einer Säule (4 × 7 cm) erhält man 1.38 g (37%). Umlösen, wie unter a) beschrieben, ergibt orangegelbe Kristalle vom Schmp. 167–168°. Misch-Schmp. 168–170°. Die Identität mit **5b** ergibt sich auch aus dem IR-Spektrum.

1-[4-Methoxy-benzylidenamino]-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (**5c**): Aus 2.4 g 2-Acetyl-pyridin (**1**), 5.4 g Anisaldehyd (**4c**), 20 g Ammoniumacetat und 30 ccm Eisessig. Rohprodukt:

²⁴⁾ H. O. Burrus und G. Powell, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1468 (1945). Es wird die Veresterung der freien Säure beschrieben. Daher wird die dem Kalium-picolinat äquivalente Menge an konz. Schwefelsäure zusätzlich zugegeben. Das gebildete K₂SO₄ wird abfiltriert.

²⁵⁾ H. O. Burrus und G. Powell, l. c.²⁴⁾; Org. Syntheses **20**, 79 (1940); Organikum, 5. Aufl., S. 333, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965. Die nach der letzten Vorschrift erhaltene Lösung des Kalium-picolinats wird eingedampft. Das erhaltene Salz wird i. Vak. getrocknet.

ca. 6.0 g, tiefgrüne Brocken. Durch Chromatographie (Elution mit ca. 300 ccm Chloroform) erhält man 3.8 g (53%). Man löst die Substanz in DMF/Äthanol (1+1), 6 ccm/1 g, und verdünnt mit der gleichen Menge Äthanol. Unter geringem Verlust erhält man goldgelbe, sechseckige Prismen vom Schmp. 143–144°.

$C_{23}H_{20}N_2O_2$ (356.4) Ber. C 77.51 H 5.66 N 7.86 O 8.98

Gef. C 77.2 H 5.5 N 8.0 O 9.0

Mol.-Gew. 322 (osmometr. in Aceton)

1-Benzylidenamino-2-methyl-3-phenyl-indolizin (6a): Aus 2.7 g *2-Propionyl-pyridin (2)*, 4.2 g *Benzaldehyd (4a)*, 20 g *Ammoniumacetat* und 20 ccm *Eisessig*. Rohprodukt 3.3 g (53%) gelbgrünes Pulver. Nach Chromatographie von 5 g des Produktes erhält man 4.6 g. Man löst 5 g dieser Substanz in 14 ccm siedendem DMF, filtriert und verdünnt vorsichtig mit 28 ccm siedendem Methanol. Nach Kristallisation wird auf -15° abgekühlt. Man wäscht mit Methanol. Ausb. 4.8 g leuchtend gelbe, schiefe Prismen vom Schmp. 121–123°.

$C_{22}H_{18}N_2$ (310.4) Ber. C 85.13 H 5.85 N 9.03

Gef. C 85.30 H 5.88 N 9.01 Mol.-Gew. 320, 326 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-[4-Chlor-benzylidenamino]-2-methyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (6b): Aus 2.7 g *2-Propionyl-pyridin (2)*, 5.6 g *4-Chlor-benzaldehyd (4b)*, 20 g *Ammoniumacetat* und 30 ccm *Eisessig*. Rohprodukt 3.9 g (51%). Nach Chromatographie von 5 g des Produktes erhält man 4.4–4.6 g. Man löst 5 g dieser Substanz in 12 ccm siedendem DMF, filtriert und verdünnt mit 18 ccm siedendem Äthanol. Nach Kristallisation kühlt man auf -15° . Man wäscht mit wenig Methanol und erhält 4.9 g goldgelbe, schiefe prismatische Säulen vom Schmp. 173–175°.

$C_{22}H_{16}Cl_2N_2$ (379.3) Ber. C 69.67 H 4.25 Cl 18.69 N 7.39

Gef. C 69.8 H 4.4 Cl 18.6 N 7.43

Mol.-Gew. 395, 397 (osmometr. in $CHCl_3$)

1-[4-Methoxy-benzylidenamino]-2-methyl-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (6c): Aus 2.7 g *2-Propionyl-pyridin (2)*, 5.4 g *Anisaldehyd (4c)*, 20 g *Ammoniumacetat* und 20 ccm *Eisessig*. Rohprodukt 4.3 g (58%). Nach Chromatographie von 5 g Substanz erhält man 4.5–4.6 g. Man löst 3 g davon in 10 ccm siedendem DMF, filtriert und verdünnt mit 15 ccm siedendem Äthanol. Man erhält so 2.9 g gelbe, glitzernde, rechteckige Prismen vom Schmp. 156–158°.

$C_{24}H_{22}N_2O_2$ (370.5) Ber. C 77.81 H 5.99 N 7.56

Gef. C 77.96 H 6.15 N 7.53

Mol.-Gew. 374 (osmometr. in $CHCl_3$)

Perchlorat des Azomethins 6c: 0.37 g (1 mMol) **6c**, fein pulverisiert, erhitzt man in 4 ccm Äthanol zum Sieden und versetzt mit 1 ccm 70proz. *Perchlorsäure*. Es entsteht eine tiefrote Lösung. Sobald die Kristallisation des dunklen Reaktionsproduktes beginnt, stellt man in Eiswasser. Nach 1 Stde. wäscht man die Kristalle dreimal mit je 1 ccm Äthanol und mehrfach mit Äther. Ausb. 0.40 g (85%). 1 g dieser Substanz löst man in 20 ccm Acetonitril durch kurzzeitiges Erwärmen im siedenden Wasserbad und versetzt mit 30 ccm Äther. Nach der Kristallisation kühlt man auf -15° . Man wäscht mehrfach mit Äther. Verlust 10%. Die Substanz wird bei 100° über Silicagel, das man auf -70° kühlt, getrocknet. Geringer Verlust. Schmp. 206–208°.

$C_{24}H_{23}N_2O_2ClO_4$ (470.9) Ber. C 61.21 H 4.92 Cl 7.53 N 5.95

Gef. C 61.3 H 4.8 Cl 7.9 N 6.2

Entsprechend gelingt die Darstellung der anderen Azomethin-perchlorate. Sie sind in Lösung sehr zersetzlich.

Spaltung des Perchlorats: 0.4 g löst man unter Erwärmen in 8 ccm Acetonitril und versetzt mit 1 ccm 2n $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. Die Kristallisation der gelben Substanz wird durch Zusatz von 8 ccm Wasser vervollständigt. Man wäscht mehrfach mit Wasser und einmal mit Methanol. Ausb. 0.31 g (98%). Umkristallisation wie zuvor ergibt gelbe Kristalle vom Schmp. 157–159°. Misch-Schmp. 156–158°. Auch das IR-Spektrum beweist, daß das *Azomethin 6c* entstanden ist.

Nitro-substit. Azomethine 5d, 6d

Allgemeine Vorschrift: 10 mMol 2-Acyl-pyridin **1, 2**, 3.0 g (20 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd (**4d**), 10 g Ammoniumacetat (p. a., wasserfrei) und 40 ccm Eisessig erhitzt man 60 Min. unter Rühren im siedenden Wasserbad. Danach verdünnt man mit 20 ccm Methanol, saugt sofort nach Abkühlen auf Raumtemperatur die dunklen Kristalle ab und wäscht solange mit Äthanol, bis die Waschlösung nur noch gelb ist. Dann wird mit Äther gewaschen.

1-[4-Nitro-benzylidenamino]-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (5d): Aus 1.2 g 2-Acetyl-pyridin (**1**) erhält man 1.9 g (49%) fast schwarzes Pulver. Man löst die Substanz durch kurzes Erhitzen (sonst Zersetzung!) in siedendem DMF (15 ccm/1 g). Die Kristalle werden mehrfach mit DMF/Äthanol (1+1), Äthanol und Äther gewaschen. Geringer Verlust. Fast schwarze, schräge Prismen mit schönem grünem Oberflächenglanz, Schmp. 301–303°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (386.4) Ber. C 65.28 H 3.65 N 14.50 Gef. C 65.53 H 3.83 N 14.50

1-[4-Nitro-benzylidenamino]-2-methyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (6d): Aus 1.3 g 2-Propionyl-pyridin (**2**). Ausb. 0.8–1.2 g (20–30%). Man löst die Substanz in DMF (5 ccm/1 g) durch kurzes Aufkochen und verdünnt nach der Kristallisation mit der gleichen Menge Äthanol. Die Kristalle werden mit wenig DMF/Äthanol (1+1), Äthanol und Äther gewaschen. Geringer Verlust. Fast schwarze, etwas grün schimmernde, rautenförmige Plättchen (in der Durchsicht tiefrot) mit violetterm Strich, Schmp. 248–250°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (400.4) Ber. C 66.00 H 4.03 N 13.99 Gef. C 66.0 H 4.2 N 14.3

Azomethine 7

Allgemeine Vorschrift: 3.9 g (20 mMol) 2-Phenacetyl-pyridin⁴⁾ (**3**), 40 mMol Aldehyd **4**, 10 g Ammoniumacetat (wasserfrei, p. a.) und 15 ccm Eisessig erhitzt man unter Rühren 30 Min. im siedenden Wasserbad, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Chloroform. Die Extrakte werden mit 2n Na_2CO_3 durchgeschüttelt, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ccm Chloroform an einer Säule mit „ Al_2O_3 -Woelm“, neutral, Akt.-St. I (3 × 10 cm) chromatographiert. Die erste, orangegelbe Zone wird mit ca. 200 ccm Chloroform eluiert. Der Rückstand des Eluats kristallisiert bei Zugabe von 3 ccm Methanol. Die Kristalle werden mit eiskaltem Methanol gewaschen.

1-[4-Chlor-benzylidenamino]-2-phenyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (7b): Aus 5.6 g 4-Chlor-benzaldehyd (**4b**). Ausb. 0.75 g (8.5%). Durch Umkristallisation von 2.0 g Substanz aus 19 ccm DMF/Äthanol (1+1) und Waschen mit Methanol erhält man 1.8 g orangegelbe, schräge Prismen vom Schmp. 168–170°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (441.4) Ber. C 73.48 H 4.11 N 6.35
Gef. C 73.25, 73.89 H 4.14, 4.16 N 6.52

1-[4-Methoxy-benzylidenamino]-2-phenyl-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (7c): Aus 5.4 g Anisaldehyd (**4c**). Ausb. 0.8 g (9.2%). Durch Umkristallisation von 2.0 g Substanz aus 12 ccm DMF/Äthanol (1+1) und Waschen mit Methanol erhält man 1.8 g orangegelbe, lange, zuge-spitzte Prismen und sechseckige Plättchen vom Schmp. 173–175°.

$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (432.5) Ber. C 80.53 H 5.59 N 6.48 Gef. C 80.57 H 5.62 N 6.65

Spaltung der Azomethine 5, 6 mit 70proz. Perchlorsäure

Allgemeine Vorschrift: 2 mMol *Azomethin 5* bzw. *6* übergießt man mit 4 ccm 70proz. *Perchlorsäure* und der angegebenen Menge *Wasser*. Das Gemisch wird während der angegebenen Zeit unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt (Steigrohr). Aus der mit Wasser verdünnten Lösung kristallisiert beim Abkühlen das *Perchlorat*. (Wenn das zugesetzte Wasser eine Violettfärbung hervorruft, ist die Spaltung noch nicht vollständig.) Danach wird nochmals mit Wasser versetzt und in Eiswasser 1 Stde. stehengelassen. Das Kristallisat wird dreimal mit eiskaltem Wasser, zweimal mit eiskaltem Äther, dem man einige Tropfen Methanol zusetzt, und dann mehrfach mit Äther gewaschen.

Zur Isolierung des abgespaltenen *Aldehyds* wird die Mutterlauge einschließlich Waschlösungen fünfmal mit Äther ausgeschüttelt. Die Extrakte versetzt man mit 5 ccm Methanol und dampft sie im Wasserbad von 50° ein. Die zurückbleibende Lösung spült man mit Methanol zu einem kalten, stark gerührten Gemisch aus 25 ccm *2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Reagenz*²⁶⁾ und 50 ccm Wasser. Sofort fällt das gelbe bis orangefarbene Hydrazon aus, das man nach mehreren Stdn. abzentrifugiert, einmal mit *n* HClO₄ und je zweimal mit Wasser, Äthanol und Äther wäscht.

In der wäßrigen Lösung, die nach dem Ausäthern hinterbleibt, bestimmt man *Ammoniak* durch Alkalisieren mit 4*n* NaOH in einer Kjeldahl-Apparatur, Abdestillieren in vorgelegte 0.1*n* HCl und Rücktitration.

1-Oxo-3-[4-chlor-phenyl]-2,3-dihydro-1H-indolizinium-perchlorat (20b): 0.73 g *Azomethin 5b* erhitzt man mit *Perchlorsäure* 5 Min. im Wasserbad und tropft währenddessen 2 ccm *Wasser* hinzu. Nach Kristallisation versetzt man mit noch 8 ccm Wasser. Ausb. 0.64 g (93%), graues Kristallpulver. 1 g Substanz löst man in 15 ccm Äthanol/70proz. Perchlorsäure (4+1). Nach Kristallisation kühlt man auf -30°. Man wäscht die Kristalle mit 1 ccm Äthanol/70proz. Perchlorsäure (4+1), dann mehrfach mit Äther und erhält 0.86 g. Durch mehrmaliges Umkristallisieren erhält man farblose, schräge und sechsseitige Prismen vom Schmp. 218 bis 220° (Zers., ab 190° Schwarzfärbung). Die Substanz verfärbt sich am Licht.

C₁₄H₁₁ClNO₂ClO₄ (344.2) Ber. C 48.86 H 3.22 Cl 20.60 N 4.07 O 23.25
Gef. C 49.0 H 3.4 Cl 20.6 N 4.39 O 22.8

UV-Fluoreszenz: Feste Substanz schwach hellblau, in Methanol gelbgrün, bei Zusatz von 2*n* NaOH grün.

4-Chlor-benzaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 0.57 g (88%). Schmp. 275—277° (nach Umkristallisation). Misch-Schmp. 275—277°. — *Ammoniak:* 34.04 mg (quantitat.).

1-Oxo-3-[4-methoxy-phenyl]-2,3-dihydro-1H-indolizinium-perchlorat (20c): 0.71 g *Azomethin 5c* erhitzt man in *Perchlorsäure* und versetzt mit 1 ccm *Wasser*. In wenigen Minuten entsteht beim weiteren Erhitzen eine orangerote Lösung, zu der man 4 ccm Wasser fügt. Nach Kristallisation versetzt man mit noch 6 ccm Wasser. Ausb. 0.67 g (98%). 1 g Substanz löst man in 19 ccm Äthanol/70proz. Perchlorsäure (4+1) durch Erhitzen im siedenden Wasserbad. Nach Kristallisation kühlt man auf -30°. Man wäscht die Kristalle mit wenig Äthanol/70proz. Perchlorsäure (4+1), dann mit viel Äther und erhält 0.82 g blaßgelbe, dünne, hexagonale Plättchen vom Schmp. 203—205°.

C₁₅H₁₄NO₂ClO₄ (339.7) Ber. C 53.03 H 4.15 Cl 10.44 N 4.12
Gef. C 53.0 H 4.2 Cl 10.7 N 3.9

UV-Fluoreszenz: Feste Substanz grünlichgelb, in Methanol ganz schwach hellgrün, bei Zusatz von 2*n* NaOH intensiv grün.

²⁶⁾ Organikum, 5. Aufl., S. 374, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965: *2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Reagenz:* Man löst 1.2 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in einem Gemisch aus 30 g 70proz. Perchlorsäure (*d* = 1.67) und 40 ccm Wasser (30proz. Säure).

Anisaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Das erhaltene Rohprodukt wird 1 Stde. in 20 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt und mehrfach mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.60 g (95%). Nach Umkristallisation Schmp. 256–258°, Misch-Schmp. 256–258°. — *Ammoniak*: 36.2 mg (quantitat.).

1-Hydroxy-2-methyl-3-phenyl-3H-indolizinium-perchlorat (19a): 0.62 g *Azomethin 6a* erhitzt man in *Perchlorsäure* unter Zusatz von 2 ccm *Wasser* 15 Min. Die entstehende hellgelbe Lösung wird mit 6 ccm *Wasser* verdünnt. Tritt keine Kristallisation ein, so wird mehrfach ausgeäthert (der Äther enthält dann den Aldehyd) und der noch in der Lösung vorhandene Äther durch Erwärmen im Wasserbad entfernt. Nach Kristallisation verdünnt man nochmals mit 4 ccm *Wasser*. Ausb. 0.55 g (85%). 1 g Salz löst man in 2 ccm Äthanol/70proz. *Perchlorsäure* (4+1). Nach der Kristallisation kühlt man auf –30°, wäscht die Kristalle mit eiskaltem Äther, dem man einige Tropfen Äthanol zusetzt, dann mehrfach mit Äther und erhält 0.9 g fast farblose, sechsseitige, domatische Säulen vom Schmp. 155–160° (wird ab 150° klebrig).

$C_{15}H_{14}NO]ClO_4$ (323.7) Ber. C 55.65 H 4.36 Cl 10.95 N 4.33
Gef. C 56.0 H 4.4 Cl 10.6 N 4.5

UV-Fluoreszenz: Feste Substanz leuchtend hellblau, in Methanol schwach grün, auf Zusatz von 2n NaOH intensiv grün.

Benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 0.49 g (85%). Nach Umkristallisation Schmp. 242–244°; Misch-Schmp. 243–245°. — *Ammoniak*: 34.04 mg (quantitat.).

1-Hydroxy-2-methyl-3-[4-chlor-phenyl]-3H-indolizinium-perchlorat (19b): 0.76 g *Azomethin 6b* erhitzt man in *Perchlorsäure* unter Zusatz von 2 ccm *Wasser* 1 Stde. Man verdünnt mit 5 ccm *Wasser* und versetzt nach der Kristallisation nochmals mit 6 ccm *Wasser*. Ausb. 0.70 g (97%). 1 g Salz löst man in 13 ccm Äthanol/70proz. *Perchlorsäure* (4+1). Die Kristalle wäscht man mit eiskaltem Äthanol/70proz. *Perchlorsäure* (4+1), dann mit viel Äther und erhält 0.86 g blaßgelbe, rautenförmige Kristalle vom Schmp. 222–225° (Zers., ab 200° Schwarzfärbung).

$C_{15}H_{13}ClNO]ClO_4$ (358.2) Ber. C 50.30 H 3.66 Cl 19.80 N 3.91
Gef. C 50.4 H 3.6 Cl 19.9 N 4.1

UV-Fluoreszenz: Feste Substanz hellblau, in Methanol schwach grün, auf Zusatz von 2n NaOH blaugrün.

4-Chlor-benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 0.52 g (81%). Nach Umkristallisation Schmp. 272–274°; Misch-Schmp. 273–275°. — *Ammoniak*: 34.07 mg (quantitat.).

1-Hydroxy-2-methyl-3-[4-methoxy-phenyl]-3H-indolizinium-perchlorat (19c): 0.74 g *Azomethin 6c* erhitzt man in *Perchlorsäure* unter Zusatz von 2 ccm *Wasser* 1 Stde. und verdünnt mit 4 ccm *Wasser*. Beim Abkühlen fällt ein Öl, das nach mehrtägigem Stehenlassen bei 0° kristallisiert. (Eventuell entfernt man den Anisaldehyd durch Ausäthern und verdunstet den noch gelösten Äther durch Erhitzen im Wasserbad.) Nach Kristallisation versetzt man nochmals mit 6 ccm *Wasser*. Ausb. 0.69 g (97%). 1 g Substanz löst man in 2 ccm Äthanol/70proz. *Perchlorsäure* durch Erhitzen im *Wasserbad*. Nach der Kristallisation kühlt man auf –30°. Man wäscht mit eiskaltem Äther, dem man einige Tropfen Äthanol zusetzt, und dann mit Äther und erhält 0.94 g blaßgelbe, schräge und sechseckige Prismen vom Schmp. 143 bis 148° (wird ab 135° klebrig). Trockenverlust und Wiederaufnahme entsprechen keinem definierten Wassergehalt. Die Analysen wurden mit der getrockneten Substanz bestimmt.

$C_{16}H_{16}NO_2]ClO_4$ (353.8) Ber. C 54.32 H 4.56 Cl 10.02 N 3.96
Gef. C 54.4, 54.2 H 4.4, 4.5 Cl 10.1 N 4.0

UV-Fluoreszenz: Feste Substanz leuchtend hellblau, in Methanol auf Zusatz von wenig NaOH intensiv türkisgrün.

Anisaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 0.60 g (95%). Nach Umkristallisation Schmp. 257–258°; Misch-Schmp. 258–260°. -- *Ammoniak*: 34.04 mg (quantitat.).

1-Benzoyloxy-indolizine **22**, **23** durch Benzoylierung der Salze **19**, **20**¹⁵⁾

Allgemeine Vorschrift: 1 mMol Salz **19** bzw. **20**, 0.3 g 4-Nitro-benzoylchlorid, 1 ccm Wasser und 5 ccm Chloroform versetzt man unter kräftigem Rühren in 3 Min. mit 2.5 ccm 5proz. Natronlauge. Die tiefrote Mischung rührt man noch 30 Min., verdünnt mit 10 ccm Wasser, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige noch zweimal mit Chloroform. Der Chloroform-Rückstand wird in möglichst wenig Chloroform (3–10 ccm) gelöst und an „Al₂O₃-Woelm“, neutral, Akt.-St. I (Säule 2 × 10 cm) chromatographiert. Man eluiert die erste, rostrote Zone mit der angegebenen Menge Chloroform. Der Rückstand des Eluats kristallisiert bei Zugabe von 3 ccm Methanol. Man wäscht mit wenig Methanol.

1-[4-Nitro-benzoyloxy]-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (22b): Aus 0.34 g des *Perchlorats* **20b**. Die Säule wird mit ca. 40 ccm Chloroform eluiert. Ausb. 0.3 g (76%) kupferrote, feine Kristalle. Man löst die Substanz in DMF/Äthanol (2+1), 19 ccm/1 g. Die Kristalle werden einmal mit DMF/Äthanol (1+1) und mehrfach mit Methanol gewaschen. Verlust 15%. Man erhält rostrote, verwachsene, z. T. gebogene, zugespitzte Kristalle vom Schmp. 207–209°.

C₂₁H₁₃ClN₂O₄ (392.8) Ber. C 64.21 H 3.34 Cl 9.03 N 7.13 O 16.29

Gef. C 64.23 H 3.48 Cl 9.2 N 7.3 O 16.0

Mol.-Gew. 382 (osmometr. in Benzol)

1-[4-Nitro-benzoyloxy]-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (22c): Aus 0.34 g des *Perchlorats* **20c**. Die Säule wird mit ca. 40 ccm Chloroform eluiert. Ausb. 0.23 g (59%). Die Substanz wird in DMF/Äthanol (1+1), 17 ccm/1 g, gelöst. Die Kristalle wäscht man einmal mit DMF/Äthanol (1+1) und mehrfach mit Methanol. Verlust 15%. Man erhält glitzernde, fast schwarze, in der Durchsicht rubinrote, schräge Prismen vom Schmp. 161–163°. (Die Substanz existiert offensichtlich in einer zweiten Modifikation vom Schmp. 178–179°.)

C₂₂H₁₆N₂O₅ (388.4) Ber. C 68.04 H 4.15 N 7.21 O 20.60

Gef. C 67.99 H 4.23 N 7.4 O 20.6

Mol.-Gew. 392 (osmometr. in Benzol)

1-[4-Nitro-benzoyloxy]-2-methyl-3-phenyl-indolizin (23a): Aus 0.32 g des *Perchlorats* **19a**. Man eluiert mit ca. 30–40 ccm Chloroform. Ausb. 0.27 g (72%) karminrotes Pulver. In einem Fall wurde ein leuchtend orangegelbes Pulver erhalten. Man löst die Substanz in DMF/Äthanol (1+3), 6.5 ccm/1 g, verdünnt mit 10 ccm siedendem Äthanol, kühlt nach der Kristallisation auf –30° und wäscht mit Methanol. Verlust 10%. Man erhält orangegelbe, dünne, rechtwinklige Prismen vom Schmp. 127–129°.

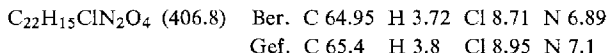
C₂₂H₁₆N₂O₄ (372.4) Ber. C 70.96 H 4.33 N 7.52 O 17.19

Gef. C 70.7 H 4.4 N 7.6 O 17.4

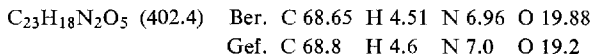
Mol.-Gew. 369 (osmometr. in Dioxan)

1-[4-Nitro-benzoyloxy]-2-methyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (23b): Aus 0.36 g *Perchlorat* **19b**. Man eluiert mit ca. 100 ccm Chloroform. Ausb. 0.28 g (68%) ockerfarbenes Pulver. In einem Fall wurde die Substanz in blaugrauen Kristallen erhalten. Man löst die Substanz in DMF/Äthanol (1+1), 11 ccm/1 g, und kühlt nach der Kristallisation auf –30°. Die Kristalle wäscht man einmal mit DMF/Äthanol (1+1) und mehrfach mit Äthanol. Verlust

10%. Man erhält fast schwarze, glitzernde, in der Durchsicht rubinrote, schräge Prismen vom Schmp. 184–186°.



1-[4-Nitro-benzoyloxy]-2-methyl-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (23c): Aus 0.35 g *Perchlorat 19c*. Man eluiert mit 30–40 ccm Chloroform. Ausb. 0.30 g (74%) ziegelrotes Kristallpulver. Man löst die Substanz in DMF/Äthanol (1+2), 16.5 ccm/1 g, kühlt nach der Kristallisation auf –30° und wäscht die Kristalle zweimal mit Methanol. Verlust 10%. Man erhält karminrote, rechtwinklige Kristalle mit abgeschrägten Kanten vom Schmp. 165–167°.



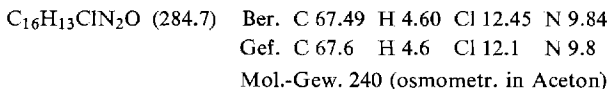
1-Acetamino-indolizine 26, 27

a) *Durch Spaltung der Azomethine 5, 6 mit Acetanhydrid und Wasser*

Allgemeine Vorschrift: In die siedend heiße, klare, rote Lösung von 5 mMol *Azomethin 5* bzw. *6* in 5 ccm *Acetanhydrid* und 5 ccm Eisessig tropft man langsam 1 ccm *Wasser*. Dabei hellt sich die Farbe auf und wird gelb bis gelbgrün. Zu der heißen Lösung gibt man vorsichtig die angegebene Menge *Wasser* und läßt kristallisieren. Dann wird langsam soviel *Wasser* zugegeben, daß die Lösung insgesamt 26 ccm enthält. Die hellgelbe Substanz wird je zweimal mit *Wasser*, 1 ccm *Methanol* und 2 ccm *Äther* gewaschen.

Zur Isolierung des *Aldehyds* wird die gesamte Mutterlauge, einschließlich Waschlösungen, fünfmal ausgeäthert. Die Extrakte werden mit 5 ccm *Methanol* versetzt und im Wasserbad von 50° bis auf einige ccm eingedampft. Die dunkelgrüne Lösung wird mit *Methanol* in ein stark gerührtes, kaltes Gemisch aus 52 ccm *2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Reagenz*²⁶⁾ und 104 ccm *Wasser* gespült. Das sofort entstehende *Hydrazon* wird nach einiger Zeit abzentrifugiert, je zweimal mit perchlorsäurehaltigem *Wasser*, 20 ccm *Methanol* und 20 ccm *Äther* gewaschen und getrocknet.

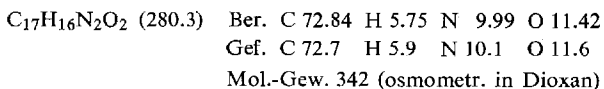
1-Acetamino-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (26b): Aus 1.83 g *Azomethin 5b*; zur Kristallisation wird mit 10 ccm *Wasser* versetzt. Ausb. 1.21 g (85%). Man löst 1 g davon in 15.5 ccm *Äthanol*. Nach der Kristallisation wäscht man mit wenig *Methanol* und erhält 0.8 g hellgelbe, lange, dünne Nadeln vom Schmp. 176–178°.



UV-Fluoreszenz: Feste Substanz hell grünlichgelb, methanolische Lösung hellgrün.

4-Chlor-benzaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 1.1 g (71%). Schmp. 264–265°; Misch-Schmp. 264–265°.

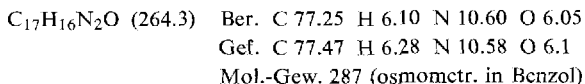
1-Acetamino-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (26c): Aus 1.78 g *Azomethin 5c*, ohne Eisessig; zur Kristallisation wird mit 5 ccm *Wasser* versetzt. Ausb. 1.31 g (93%). Man löst 2 g Substanz in 45 ccm *Äthanol*. Die Kristalle wäscht man zweimal mit 2 ccm *Methanol* und erhält 1.6 g blaßgelbe, zu Büscheln verwachsene Nadeln vom Schmp. 185–186°.



UV-Fluoreszenz: Feste Substanz hellgrünblau, in *Methanol* intensiv türkisgrün.

Anisaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Die rote, feinkristalline Masse wird 1 Stde. in 25 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt und mit Methanol und Äther gewaschen; Ausb. 1.5 g (93%); Schmp. 254–256° (nach Umkristallisation); Misch-Schmp. 254–256°.

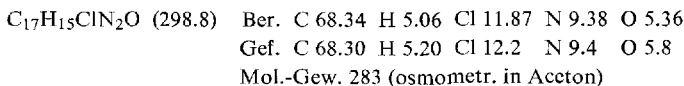
1-Acetamino-2-methyl-3-phenyl-indolizin (27a): Aus 1.55 g *Azomethin 6a*; zur Kristallisation wird mit 9 ccm Wasser versetzt. Ausb. 1.13 g (85%), 2 g Substanz löst man in 32 ccm Äthanol. Nach Kristallisation kühlt man auf ca. –15°. Man wäscht zweimal mit je 1 ccm Methanol und erhält 1.8 g blaßgelbe, lange, schräge Prismen vom Schmp. 195–196°.



UV-Fluoreszenz: Feste Substanz leuchtend hellblau, in Methanol intensiv hellblau.

Benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 1.3 g (90%). Nach Umkristallisation Schmp. 237°; Misch-Schmp. 236–237°.

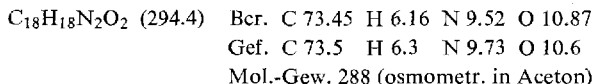
1-Acetamino-2-methyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (27b): Aus 1.90 g *Azomethin 6b*; zur Kristallisation wird mit 9 ccm Wasser versetzt. Ausb. 1.45 g (97%). Man löst 2 g Substanz in 20 ccm DMF/Äthanol (1+1). Nach der Kristallisation kühlt man auf –15° und wäscht die Kristalle je zweimal mit 2 ccm Methanol und Äther. Man erhält 1.8 g blaßgelbe, feine, lange, rechteckige, büschelförmig zusammengewachsene Prismen vom Schmp. 221–222°.



UV-Fluoreszenz: Feste Substanz hellblau, methanolische Lösung intensiv blau.

4-Chlor-benzaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 1.4 g (91%). Schmp. 264–266° (nach Umkristallisation); Misch-Schmp. 263–265°.

1-Acetamino-2-methyl-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (27c): Aus 1.85 g *Azomethin 6c*; erst nach der Kristallisation wird mit 25 ccm Wasser gefällt. Ausb. 1.39 g (94%). Man löst 2 g Substanz in 40 ccm DMF/Äthanol (1+1) und kühlt nach der Kristallisation auf –15°. Nach Waschen mit Methanol erhält man 1.75 g blaßgelbe, verfilzte, feine, rechteckige Prismen vom Schmp. 226–228°.



UV-Fluoreszenz: Feste Substanz leuchtend hellblau, in Methanol intensiv hellblau.

Anisaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Die rote, feinkristalline Masse wird 2 Stdn. in 50 ccm Äthanol erhitzt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Ausb. 1.4 g (88%). Schmp. 250–251° (nach Umkristallisation); Misch-Schmp. 250–251°.

Spaltung der nitro-substituierten Azomethine 5d, 6d mit Acetanhydrid und Wasser

Allgemeine Vorschrift: Zu der heißen Lösung von 2 mMol *Azomethin 5d* bzw. *6d* in 15 ccm DMF und 2 ccm *Acetanhydrid* gibt man langsam 1 ccm *Wasser* und erhitzt nach je 3 Tropfen zum Sieden. Dann versetzt man nochmals mit 2 ccm *Acetanhydrid* und tropft in die siedend heiße Lösung 1 ccm *Wasser*. Man verdünnt mit 8 ccm *Wasser* und nach der Kristallisation mit 20 ccm *Wasser*. Die Kristalle wäscht man einmal mit 1 ccm *Methanol* und mehrfach mit *Äther*.

Zur Isolierung des *Aldehyds* wird die Mutterlauge, einschließlich Waschlösungen, bis zur vollständigen Lösung erhitzt und in ein stark gerührtes Gemisch aus 25 ccm *2.4-Dinitro-*

phenylhydrazin-Reagenz²⁶⁾ und 25 ccm Wasser gegeben. Das Hydrazon wird nach einiger Zeit abzentrifugiert, je zweimal mit 20 ccm Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und umkristallisiert.

1-Acetamino-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (26d): Aus 0.78 g *Azomethin 5d*. Ausb. 0.47 g (79%). 1 g Substanz löst man in 33 ccm DMF/Äthanol (1+1). Man wäscht die Kristalle mit Methanol und erhält 0.76 g fast schwarze, glitzernde, gebogene, in der Durchsicht tiefrote Kristalle vom Schmp. 251–252°.

$C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295.3) Ber. C 65.08 H 4.44 N 14.23 O 16.26
Gef. C 65.2 H 4.3 N 14.3 O 16.7
Mol.-Gew. 302 (osmometr. in Dioxan)

4-Nitro-benzaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 0.61 g (92%). Schmp. 322–324° (Zers.); Misch-Schmp. 322–324°.

1-Acetamino-2-methyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (27d): Aus 0.81 g *Azomethin 6d*. Ausb. 0.57 g (92%). 1 g Substanz löst man in 26.5 ccm DMF/Äthanol (1+1). Die Kristalle werden zweimal mit wenig Methanol und dann mit Äther gewaschen. Man erhält 0.82 g rostrote, lange Nadeln vom Schmp. 250–252°.

$C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309.3) Ber. C 66.01 H 4.89 N 13.59 O 15.52
Gef. C 66.1 H 4.8 N 13.8 O 15.8
Mol.-Gew. 395 (osmometr. in Dioxan)

4-Nitro-benzaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: Ausb. 0.65 g (98%). Schmp. 318–319° (Zers.), nicht ganz rein; Misch-Schmp. 318–320°.

b) Aus *1-Acetyl-indolizinen 28* durch die *K. F. Schmidt-Reaktion*²³⁾

Allgemeine Vorschrift: Das Gemisch aus 5 mMol *1-Acetyl-indolizin 28*²²⁾, 7.5 ccm Chloroform und 2.7 ccm *2n HN₃* (in Chloroform)²⁷⁾ tropft man in 30 Min. zu einem stark gerührten Gemisch aus 2.7 ccm konz. Schwefelsäure und 5.4 ccm Chloroform, das in Eis/Kochsalz auf 0° gehalten wird. Es findet eine lebhaftere N₂-Entwicklung statt. Nach weiteren 30 Min. (bei gleicher Temperatur) gießt man auf 20 g Eis und alkalisiert unter Rühren und Kühlen in Eis mit 40proz. Natronlauge. Dann wird das Chloroform abgetrennt und die wäbr. Phase noch dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten, tiefgrünen Lösungen werden über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der dunkle, feste Rückstand wird mit 10 ccm Methanol übergossen, zerkleinert, zweimal mit je 2 ccm Methanol und einmal mit 2 ccm Äther gewaschen.

1-Acetamino-2-methyl-3-phenyl-indolizin (27a): Aus 1.25 g *Indolizin 28a*²²⁾. Ausb. 0.85 g (64%). Zur Reinigung kristallisiert man wie zuvor beschrieben um. Schmp. 194–196°, Misch-Schmp. 194–196°. Auch das IR-Spektrum beweist die Identität mit *27a*.

1-Acetamino-2-methyl-3-[4-chlor-phenyl]-indolizin (27b): Aus 1.42 g *Indolizin 28b*²²⁾. Ausb. 1.15 g (77%). Man kristallisiert um, wie zuvor beschrieben. Schmp. 221–222°. Sowohl der Misch-Schmp. 220–221° als auch das IR-Spektrum beweisen die Identität mit *27b*.

1-Acetamino-2-methyl-3-[4-methoxy-phenyl]-indolizin (27c): Aus 1.40 g *Indolizin 28c*²²⁾. Ausb. 1.05 g (71%). Das Indolizin wird wie zuvor umkristallisiert und zeigt den Schmp. 226–227°. Der Misch-Schmp. 226–227° mit dem durch Spaltung von *6c* erhaltenen Produkt und die IR-Spektren beweisen, daß beide identisch sind.

²⁷⁾ J. v. Braun, Liebigs Ann. Chem. **490**, 125 (1931).

1-Acetamino-2-methyl-3-[4-nitro-phenyl]-indolizin (27d): Aus 1.47 g *Indolizin 28d*²²⁾. Hier fällt während der Reaktion ein gelbes Öl aus. Wenn das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen wird, entsteht eine blutrote Mischung. Aus der dunkelroten Chloroform-Phase erhält man 1.75 g des stark verunreinigten, rotbraunen Produktes, das man aus DMF/Äthanol (1+1) umkristallisiert. Man erhält 0.87 g (56%), die man wie zuvor umkristallisiert. Schmp. 251–253°. Der Misch-Schmp. 250–252° mit dem durch Spaltung von **6d** erhaltenen Produkt und die IR-Spektren beweisen ihre Identität.

[18/71]