

Dieter-Bernd Reuschling¹⁾ und Fritz Kröhnke

Ringschlüsse unter HNO₂-Abspaltung und C—C-Verknüpfung, II²⁾

Synthese neuer Ringsysteme

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

(Eingegangen am 5. Februar 1971)

Aus *N*-methylen-aktiven Cyclimoniumsalzen und Pikrylchlorid lassen sich Benz[*a*]indolizine und analoge Verbindungen herstellen. Es wird eine vereinfachte Darstellungsmethode für solche Substanzen angegeben, die eine größere Variation in der Auswahl der Cyclimoniumsalze gestattet. Auch die Nitro-Komponente kann in geringem Umfang variiert werden.

Cyclizations Involving Elimination of HNO₂ and Formation of a C—C Bond, II²⁾

Synthesis of New Ring Systems

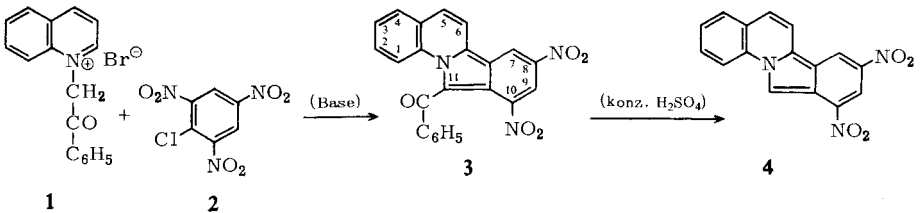
Cyclimonium salts with an active *N*-methylene group react with picrylchloride to produce benz[*a*]indolizines and analogous compounds. A simplified method of synthesis of such products is described which makes it possible to use a wider selection of cyclimonium salts. The nitro-component can also be varied to a small extent.

Die Synthese von den Benz[*a*]indolizinen analogen Verbindungen nach unserer früheren Methode²⁾ war auf wenige Beispiele beschränkt, bei denen die Isolierung der *N*-Pikrylmethyl-cyclimonium-ylide gelingt. Neue Versuche ergaben, daß sich breite Anwendungsmöglichkeiten eröffnen, wenn man die Kondensation des Pikrylchlorids mit dem *N*-methylen-aktiven Cyclimoniumsalz und die Cyclisierung direkt nacheinander, ohne Isolierung der Ylid-Stufe, durchführt, und wenn man als Lösungsmittel Dimethylsulfoxid und als Base für die *Kondensation* Triäthylamin, für die *Cyclisierung* Piperidin verwendet. Die Ausbeuten an Ringschluß-Produkten liegen bei dieser Variante bei den Benz[*a*]indolizinen nur um etwa 5—10% niedriger als bei der Darstellung nach unserer früheren Methode.

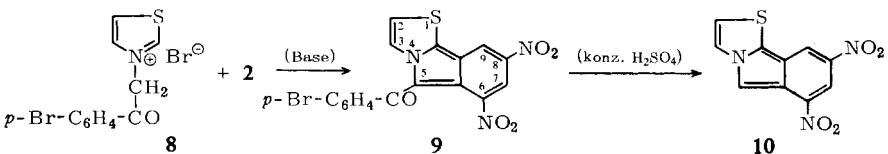
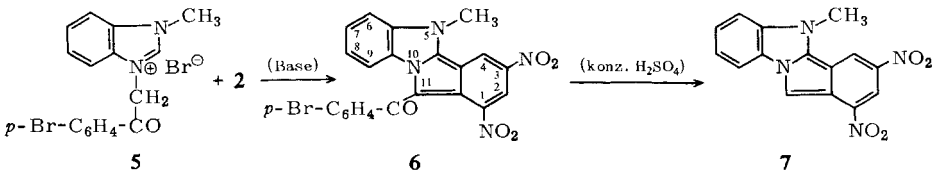
Durch Variation des Heterocyclus lassen sich nun bisher unbekannte bzw. auf anderem Weg nur schwer zugängliche Ringsysteme leicht synthetisieren. Aus *N*-Phenacyl-chinoliniumbromid (1) erhält man das 8.10-Dinitro-11-benzoyl-isoindolo-[2.1-*a*]chinolin (3).

¹⁾ Teil der Dissertation *D.-B. Reuschling*, Univ. Gießen 1970.

²⁾ I. Mittel.: *W. Augstein* und *F. Kröhnke*, Liebigs Ann. Chem. **697**, 158 (1966).



Das 1-Methyl-3-[4-brom-phenacyl]-benzimidazoliumbromid (**5**) geht mit **2** die Cyclisierung zu **6** etwa mit der gleichen Leichtigkeit ein wie die vergleichbaren Pyridinium- und Isochinoliniumsalsze.



Aus 3-[4-Brom-phenacyl]-thiazoliumbromid (**8**) erhält man das 6.8-Dinitro-5-[4-brom-benzoyl]-thiazolo[2.3-*a*]isoindol (**9**). Die Ausbeute an **9** ist beträchtlich niedriger als bei den anderen Salzen, weil sich die Ringöffnungstendenz des Heterocyclus im basischen Medium bemerkbar macht³⁾. Bei *N*-Phenacyl-benzothiazoliumbromid überwiegt diese schon so stark, daß die primäre Kondensation des Pikrylchlorids (**2**) mit der *N*-Methylen-Gruppe nur noch in verschwindend geringem Maße eintritt. Im *N*-Phenacyl-benzoxazoliumbromid wird bei den angewandten Bedingungen ausschließlich der Ring geöffnet⁴⁾.

Aus den Verbindungen **3**, **6** und **9** läßt sich, wie schon früher beschrieben²⁾, mit konzentrierter Schwefelsäure der Acylrest zu **4**, **7** und **10** abspalten.

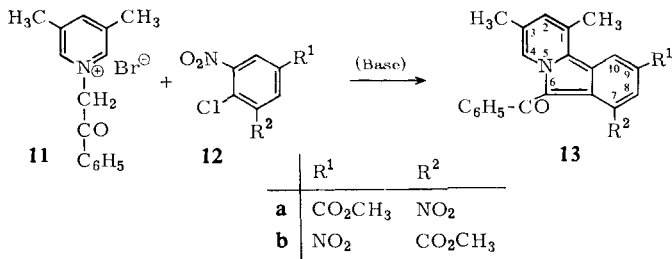
Die zweite Möglichkeit, dieser Synthese einen größeren Anwendungsbereich zu geben, besteht in der Variation der Nitro-Komponente. An Stelle von **2** können z. B. 4-Chlor-3.5-dinitro-benzoesäure-methylester (**12a**) und 2-Chlor-3.5-dinitro-benzoesäure-methylester (**12b**) eingesetzt werden. Während bei Verwendung von **2** die Cyclisierung bei Raumtemperatur durchgeführt wird, muß man bei **12a** und **12b** erwärmen, wobei **12a** besser als **12b** reagiert.

1-Chlor-2.4-dinitro-benzol (**14**) liefert mit **11** zwar noch die Stufe des Ylids **15**⁵⁾, das mit prim. und sek. Aminen aber nicht cyclisiert. In Methanol erfolgt mit Natron-

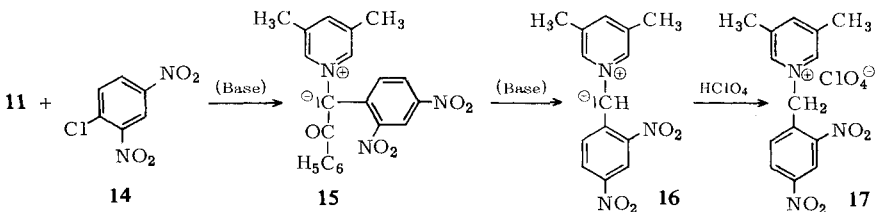
³⁾ J. Fröhlich, Dissertation, Univ. Gießen 1970, S. 42.

⁴⁾ W. Friedrich, Dissertation, Univ. Gießen 1960, S. 49.

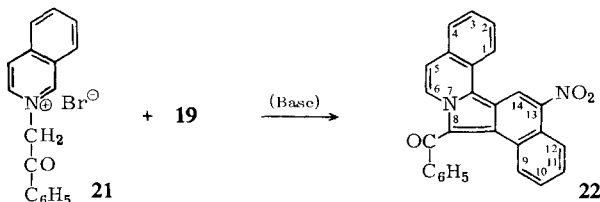
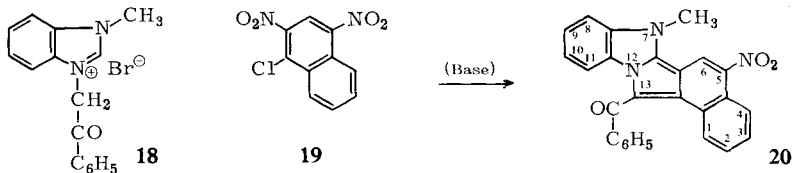
⁵⁾ F. Kröhnke und H. Schmeiss, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 1728 (1937).



lauge innerhalb von wenigen Minuten eine Säurespaltung unter Bildung des mäßig stabilen [2,4-Dinitro-benzyl]-cyclimonium-ylids **16**, das sich als Perchlorat **17** bequem isolieren läßt.



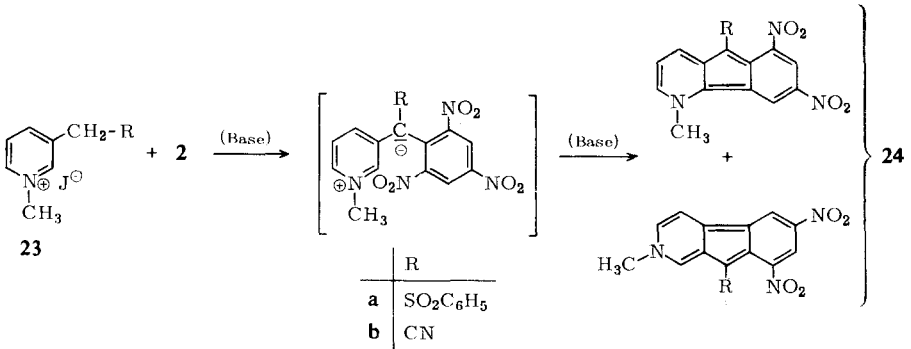
*Morgan und Stewart*⁶⁾ zeigten, daß bei ihren Cyclisierungsversuchen an 2-Amino-pyridin, 2-Amino-chinolin und 1-Amino-isochinolin, bei denen der Ring zwischen einem Kohlenstoff- und einem Stickstoffatom geschlossen wird, Pikrylchlorid (**2**) durch 1-Chlor-2,4-dinitro-naphthalin (**19**) ausgetauscht werden kann. Dies läßt sich auch bedingt auf die vorliegende Cyclisierung übertragen. Positiv waren bisher die Ergebnisse bei dem Benzimidazoliumsalz **18** und dem Isochinoliniumsalz **21**.



Aus den Verbindungen **20** und **22** kann man mit konzentrierter Schwefelsäure Benzoesäure abspalten, wobei fast schwarze, sehr schwer lösliche Produkte anfallen, deren Strukturen noch nicht aufgeklärt sind.

⁶⁾ G. Morgan und J. Stewart, J. chem. Soc. [London] 1939, 1057.

Eine dritte Möglichkeit, das Anwendungsgebiet dieser Reaktion zu erweitern, besteht darin, daß man den Ring von einem Substituenten in β -Stellung zur aktivierten α - oder γ -Position hin schließt, wie das bei den Verbindungen **23a** und **23b** der Fall ist.



Man erhält dabei keine einheitlichen Produkte, sondern die Isomere **24a** bzw. **24b**, die sich weder durch fraktionierte Kristallisation noch — wegen schlechter Löslichkeit — durch Säulenchromatographie auftrennen lassen. Nach dem NMR-Spektrum entstehen die beiden Isomeren von **24a** etwa im Verhältnis 1 : 1; bei **24b** etwa 2 : 1, wobei auf Grund des NMR-Spektrums nicht eindeutig zu entscheiden ist, welches Isomere reichlicher entsteht.

Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in Trifluoressigsäure (Bei **4** und **7** erfolgt Protonierung am C-11 und bei **10** am C-5)

Verb.	δ -Werte
<p style="text-align: center;">4</p>	1-H bis 4-H 8.05–8.65 (m); 5-H 9.38 (d); 6-H 8.84 (d) ($J_{5,6} = 8.5$ Hz); 7-H 9.55 (d); 9-H 9.65 (d) ($J_{7,9} = 1.5$ Hz); 11-H 6.90
<p style="text-align: center;">7</p>	2-, 4-H 9.50 (s); 5-CH ₃ 4.65 (s); 6-H bis 9-H 8.01 (breites s); 11-H 6.30 (s)
<p style="text-align: center;">10</p>	2-H 8.44 (d); 3-H 8.72 (d) ($J_{2,3} = 3.6$ Hz); 5-H 6.50 (s); 7-, 9-H 9.50 (s)

Wir danken Frau *E. Sauerwein*, Frau *J. Hebecker*, Fräulein *I. Bahmer*, Fräulein *H. Bergmann* sowie den Herren *W. Kreiling*, *A. Schöнке* und *K. Stumpf* für die Aufnahme von Spektren, für die Analysen und für die Hilfe bei der Darstellung der Verbindungen. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Die NMR-Spektren wurden mit dem „Varian A-60“ aufgenommen.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 3, 6, 9, 13a, 13b, 20, 22, 24a und 24b: 10 mMol *Cyclimoniums*salz werden zusammen mit 10 mMol *Pikrylchlorid* (2) bzw. 4-Chlor-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester (12a), 2-Chlor-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester (12b), 1-Chlor-2,4-dinitro-naphthalin (19) in 30 ccm DMSO gelöst oder suspendiert. Unter Wasserkühlung und gutem Rühren (Vibro-Mischer) gibt man langsam 20 mMol *Triäthylamin* hinzu. Sofort tritt die rote bis violette Farbe des *Ylids* bzw. *Betains* auf. Nach 30—45 Min. tropft man 20 mMol *Piperidin* zu. Wenn nicht besonders angegeben, bleibt das Gemisch 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Anschließend werden unter Eiskühlung langsam 70 ccm 2*n* *Essigsäure* eingerührt. Ist das Reaktionsprodukt fest, so kann sofort abgesaugt werden; ist es harzig, so läßt man noch 1 Stde. stehen. Das Rohprodukt wird in der Regel mit Wasser, wening Methanol und Äther gewaschen.

8,10-Dinitro-11-benzoyl-isoindolo[2.1-a]chinolin (3): Aus *N-Phenacyl-chinoliniumbromid* (1) und 2; Rohausb. 3.2 g rotbraunes Pulver. Man kocht das Produkt mehrmals mit Methanol aus, löst in DMF (10 ccm/g) und läßt langsam abkühlen. Dunkelbraune Kristalle, Ausb. 1.1 g (27%), Schmp. 330—332°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (411.4) Ber. C 67.15 H 3.19 N 10.22 O 19.45

Gef. C 67.3 H 3.3 N 10.5 O 19.5

Mol.-Gew. 411 (massenspektroskop.)

1,3-Dinitro-5-methyl-11-[4-brom-benzoyl]-5H-benzimidazo[2.1-a]isoindol (6): Aus 1-Methyl-3-[4-brom-phenacyl]-benzimidazoliumbromid (5) und 2; Rohausb. 4.5 g rotbraunes Pulver. Aus DMF (15 ccm/g) rotbraune Kristalle, Ausb. 4.35 g (89%), Schmp. 341°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_5$ (493.3) Ber. C 53.57 H 2.66 N 11.36 Br 16.20

Gef. C 53.4 H 2.8 N 11.3 Br 15.8

6,8-Dinitro-5-[4-brom-benzoyl]-thiazolo[2.3-a]isoindol (9): Aus 3-[4-Brom-phenacyl]-thiazolumbromid (8) und 2; Rohausb. 4 g rotbraunes Pulver, das aus DMF (2.5 ccm/g) umkristallisiert wird. Vor dem Absaugen kühlt man auf ca. -15° . Zinnoberrote Kristalle, Ausb. 1.4 g (32%), Schmp. 302°.

$\text{C}_{17}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ (446.2) Ber. C 45.76 H 1.81 N 9.42 S 7.19

Gef. C 45.8 H 1.9 N 9.4 S 7.2

7-Nitro-1,3-dimethyl-6-benzoyl-9-methoxycarbonyl-benz[a]indolizin (13a): Aus 1-Phenacyl-3,5-lutidiniumbromid (11) und 12a. Es ist vorteilhaft, das gebildete *Ylid* mit 50 ccm Wasser auszufällen und mit Wasser, 15 ccm Methanol sowie 15 ccm Äther zu waschen. Ohne weitere Reinigung wird wieder in 30 ccm DMSO aufgenommen und mit *Piperidin* auf dem schwach siedenden Wasserbad cyclisiert (2 Stdn.). Aus DMF (3 ccm/g) zinnoberrote Kristalle, Ausb. 1.8 g (45%), Schmp. 268°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (402.4) Ber. C 68.65 H 4.51 N 6.96 Gef. C 68.7 H 4.5 N 7.3

9-Nitro-1,3-dimethyl-6-benzoyl-7-methoxycarbonyl-benz[a]indolizin (13b): Wie vorstehend aus 11 und 12b. Die Cyclisierungsdauer beträgt 3 Stdn. Aus DMF (18 ccm/g) ockerfarbene Kristalle, Ausb. 1 g (ca. 25%), Schmp. 300°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (402.4) Ber. C 68.65 H 4.51 N 6.96 Gef. C 68.6 H 4.5 N 7.1

5-Nitro-7-methyl-13-benzoyl-7H-benzimidazo[2.1-a]benz[e]isoindol (**20**): Aus *1-Methyl-3-phenacyl-benzimidazoliumbromid* (**18**) und **19**. Nach der *Piperidin*-Zugabe wird 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man kristallisiert aus wenig DMF um. Rotbraune Kristalle, Ausb. 0.70 g (16%), Schmp. 296–297°.

$C_{26}H_{17}N_3O_3$ (419.4) Ber. C 74.44 H 4.09 N 10.02 Gef. C 74.33 H 3.96 N 10.25

13-Nitro-8-benzoyl-benzo[g]naphtho[2.1-a]indolizin (**22**): Aus *2-Phenacyl-isocholiniumbromid* (**21**) und **19**. Nach der *Piperidin*-Zugabe wird 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man kristallisiert zweimal aus wenig DMF um. Orangebraune Kristalle, Ausb. 1.2 g (29%), Schmp. 284–288°.

$C_{27}H_{16}N_2O_3$ (416.4) Ber. C 77.84 H 3.87 N 6.73 Gef. C 77.70 H 3.92 N 6.9

Isomerengemisch **24a**: *6.8-Dinitro-5-benzolsulfonyl-1-methyl-1H-indeno[1.2-b]pyridin* und *6.8-Dinitro-9-benzolsulfonyl-2-methyl-2H-indeno[2.1-c]pyridin*: Aus *1-Methyl-3-benzolsulfonylmethyl-pyridiniumjodid* (**23a**) und **2**; Rohausb. 3 g ockerfarbenes Kristallpulver, das in DMF (15 ccm/g) gelöst und noch heiß mit heißem Methanol (15 ccm/g) gefällt wird. Orangefarbene Kristalle, Ausb. 1.4 g (34%), Schmp. 283°.

$C_{19}H_{13}N_3O_6S$ (411.4) Ber. C 55.47 H 3.19 N 10.21 S 7.79
Gef. C 55.37 H 3.25 N 10.3 S 7.6

Isomerengemisch **24b**: *6.8-Dinitro-1-methyl-5-cyan-1H-indeno[1.2-b]pyridin* und *6.8-Dinitro-2-methyl-9-cyan-2H-indeno[2.1-c]pyridin*: Aus *1-Methyl-3-cyanmethyl-pyridiniumjodid* (**23b**) und **2**; Rohausb. 2.7 g rotbraunes Kristallpulver. Aus DMF (15 ccm/g) rotbraune Kristalle, Ausb. 1.6 g (54%), Schmp. über 360°.

$C_{14}H_8N_4O_4$ (296.3) Ber. C 56.70 H 2.72 N 18.91 Gef. C 56.9 H 2.9 N 19.1

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung des Acylrestes aus den Verbindungen 3, 6 und 9 siehe Augstein und Kröhnke⁷⁾.

8.10-Dinitro-isoindolo[2.1-a]chinolin (**4**): Aus **3**; Rohausb. 3 g. Aus DMF (40 ccm/g) messingfarbene glänzende Kristalle, Ausb. 2.9 g (95%), Schmp. 364–367°.

$C_{16}H_9N_3O_4$ (307.3) Ber. C 62.54 H 2.95 N 13.68 Gef. C 62.7 H 3.0 N 13.8

1.3-Dinitro-5-methyl-5H-benzimidazo[2.1-a]isoindol (**7**): Aus **6**. Das Ausfällen geschieht durch Zugabe von 300 ccm heißem Wasser und festem Kaliumcarbonat. Rohausb. 3.0 g, aus DMF (100 ccm/g) metallisch glänzende Kristalle, Ausb. 2.95 g (95%), Schmp. 300°.

$C_{15}H_{10}N_4O_4$ (310.3) Ber. C 58.07 H 3.25 N 18.06 O 20.63
Gef. C 57.8 H 3.5 N 18.2 O 20.9
Mol.-Gew. 310 (massenspektroskop.)

6.8-Dinitro-thiazolo[2.3-a]isoindol (**10**): Aus **9**. Die Substanz wird durch Zugabe von 300 ccm heißem Wasser und festem Kaliumcarbonat ausgefällt. Rohausb. 2.6 g, aus DMF (20 ccm/g) metallisch grünglänzende Kristalle, Ausb. 2.3 g (88%), Schmp. 284°.

$C_{10}H_5N_3O_4S$ (263.2) Ber. C 45.63 H 1.91 N 15.96 O 24.31 S 12.18
Gef. C 45.69 H 2.02 N 16.4 O 24.3 S 12.2

1-[a-(2.4-Dinitro-phenyl)-phenacyl]-3.5-lutidinium-ylid (**15**): Je 10 mMol *1-Phenacyl-3.5-lutidiniumbromid* (**11**) und *1-Chlor-2.4-dinitro-benzol* (**14**) werden in 30 ccm DMSO gelöst und unter Wasserkühlung und gutem Rühren langsam mit 20 mMol *Triäthylamin* versetzt. Nach 30 Min. wird das entstandene *Ylid* mit Wasser gefällt. Man löst in DMSO (4 ccm/g; 80°) und fällt noch heiß mit heißem 50proz. Methanol (10 ccm/g). Grünglänzende Kristalle, Ausb. 2.5 g (64%), Schmp. 205–206°.

I-[2.4-Dinitro-benzyl]-3.5-lutidinium-ylid (**16**): Die Suspension von 10 mMol **15** in 100 ccm Methanol wird zum Sieden erhitzt. Unter Rühren fügt man 20 mMol *Natriumhydroxid* in wenig 50proz. Methanol hinzu. Nach etwa 30 Min. verschwindet die rotbraune Farbe. Die abgekühlte Lösung wird in 400 ccm kaltes Wasser eingerührt. Das abgesaugte Produkt löst man in DMSO (20 ccm/g; 80°) und fällt noch heiß mit heißem Methanol (20 ccm/g). Grün-glänzende Kristalle, Ausb. 2.2 g (77%), Schmp. ca. 100° (Zers.).

I-[2.4-Dinitro-benzyl]-3.5-lutidiniumperchlorat (**17**): 10 mMol **16** suspendiert man in wenig DMSO und gibt so lange 2*n* *Perchlorsäure* hinzu, bis die violette Farbe der Lösung verschwunden ist. Zur vollständigen Kristallisation wird mit Wasser verdünnt. Das Salz läßt sich aus Äthanol, dem man 2—3 Tropfen 2*n* *Perchlorsäure* zugesetzt hat, umkristallisieren. Farblose Kristalle, Ausb. 2.0 g (52%), Schmp. 161°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{ClO}_4$ (387.7) Ber. C 43.37 H 3.64 N 10.84 Gef. C 43.8 H 3.8 N 11.1

⁷⁾ l. c.²⁾, S. 166.