

Wolfgang Kiel¹⁾ und Fritz Kröhnke*

Cyclisierungsreaktionen bei der Einwirkung von Nitromethan auf *N*-Phenacyl- und *N*-Acetylcyclimoniumsalze

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen, 6300 Gießen, Ludwigstraße 21

(Eingegangen am 14. Juli 1972)

N-Phenacyl- und *N*-Acetylcyclimoniumsalze gehen mit Nitromethan im basischen Medium eine Cyclisierungsreaktion ein. Das dabei entstehende Produkt spaltet Wasser ab und geht teils unter Dehydrierung, teils unter Abspaltung von salpetriger Säure in das entsprechende aromatische System über.

Cyclisation Reactions by Treatment of *N*-Phenacyl- and *N*-Acetylcyclimoniumsalts with Nitromethane

N-Phenacyl- and *N*-acetylcyclimonium salts undergo cyclisation with nitromethane in basic medium. The intermediate loses water and forms the corresponding aromatic system either by elimination of nitrous acid or by dehydration.

Bei der Einwirkung von Triäthylamin auf *N*-Acetyl-isochinoliniumbromid (**1a**) in Methanol entsteht über das Betain **2** das Dimere **3**^{2,3)}, das im Gleichgewicht mit **2** stark begünstigt ist³⁾. Aus diesem Gleichgewicht heraus²⁾ vermag das Betain basenkatalysiert mit Nitromethan bei längerer Reaktionszeit in der Siedehitze über die vermutlichen Zwischenstufen **4** und **5** zu 2-Methyl-1-nitropyrrolo[2,1-*a*]isochinolin (**6a**) zu reagieren.

Die entsprechende Reaktion wurde auch mit den *N*-Acetylsalzen des Chinolins, 3-Cyanpyridins und Benzthiazols durchgeführt. Im Falle des Chinoliniumsalzes gelangt man zum 2-Methyl-3-nitropyrrolo[1,2-*a*]chinolin (**8a**). Das Salz des 3-Cyanpyridins führt zum 6-Cyan-2-methyl-1-nitroindolizin (**9**).

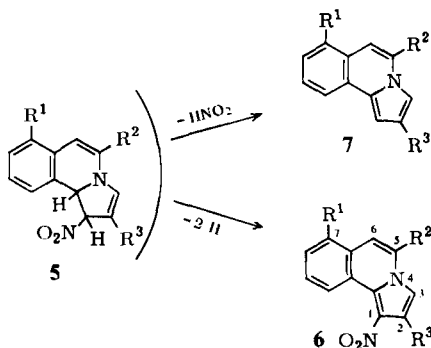
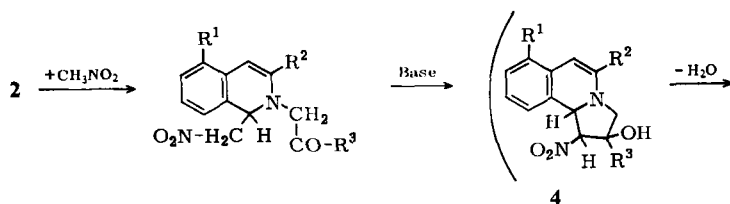
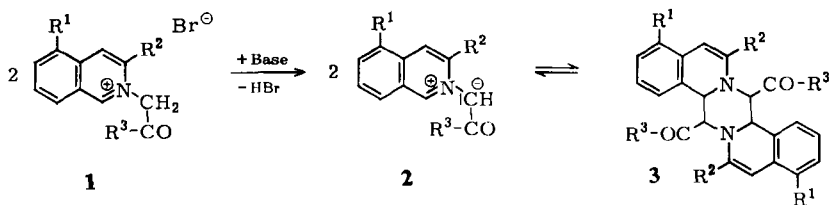
Das NMR-Spektrum⁴⁾ von **9** beweist, daß der Angriff des Nitromethan-Anions in 6-Stellung und nicht in der ebenfalls denkbaren 2-Stellung des 3-Cyanpyridinium-Ringes erfolgt. Das 3-H-Singulett bei δ 7.62 wird von der Signalgruppe des Protons 8-H, dd 7.50—7.80, überlagert. 8-H wird durch Kopplung mit 7-H, d 8.10—8.33, und 5-H, m 9.25, in ein Dublett von Dubletts aufgespalten. Die Kopplungskonstanten betragen $J_{7,8}$ 9.6 Hz und $J_{5,8}$ 1.3 Hz.

¹⁾ Aus der Dissertation *W. Kiel*, Univ. Gießen 1971.

²⁾ *H. Ahlbrecht, J. Fröhlich, U. Habermatz und F. Kröhnke*, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 3649.

³⁾ *U. Habermatz*, Dissertation Univ. Gießen 1966.

⁴⁾ Das NMR-Spektrum wurde mit einem „Varian A 60“ in DMSO-[D₆] mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm, die Kopplungskonstanten in Hertz angegeben.

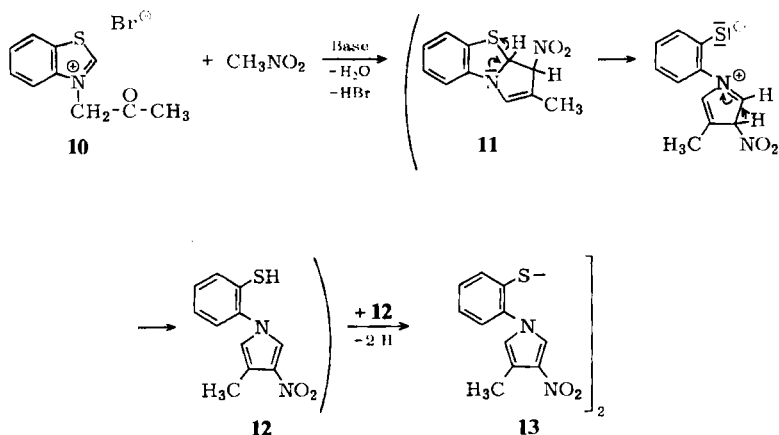


	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³
1, 6, -a	H	H	CH ₃	1, -, 7e	NO ₂	H	C ₆ H ₅
1, 6, 7b	H	H	C ₆ H ₅	1, -, 7f	NO ₂	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)
1, 6, 7c	H	H	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(<i>p</i>)	1, 6, 7g	H	CH ₃	C ₆ H ₅
1, 6, 7d	H	H	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)	1, 6, -h	H	CH ₃	CH ₃

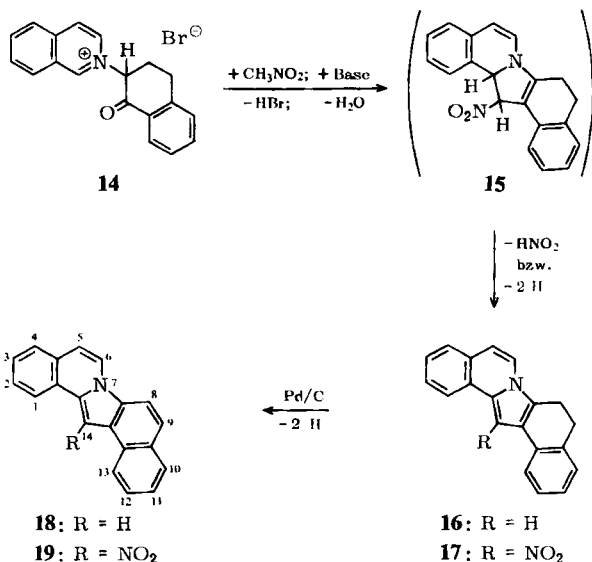
	R		
8a	CH ₃		
b	C ₆ H ₅		
c	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(<i>p</i>)		
d	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>p</i>)		

Beim *N*-Acetylbenzthiazoliumbromid (10) erfolgt nach der Ringschlußbildung zu einem nicht isolierten Zwischenprodukt 11 eine Spaltung der C-S-Bindung zu 12. Die nicht isolierte Mercaptoverbindung 12 wird durch den Luftsauerstoff sofort zum Disulfid 13 oxidiert.

Ähnliche Aufspaltungsreaktionen am substituierten Thiazol- und Benzthiazol-Kern sind schon länger bekannt⁵⁻⁷⁾.



Im Gegensatz zum *N-Acetyl*salz erhält man aus den *N-Phenacyl*salzen der obigen Heterocyklen bei der Umsetzung mit Nitromethan in basisch-methanolischer Lösung nur die entsprechenden Betaine bzw. deren Dimere^{2, 8-10)}. Die Dimeren aus den Phenacylsalzen sind also wesentlich stabiler als die aus den Acetylalsalzen. Erst in Nitromethan selbst als Lösungsmittel und mit Natriumcarbonat als Base



5) W. Friedrich, F. Kröhnke und P. Schiller, Chem. Ber. **98**, 3804 (1965).

6) P. Schiller, Dissertation Univ. Gießen 1960.

7) W. Friedrich, Dissertation Univ. Gießen 1960.

8) J. Fröhlich, U. Habermalz und F. Kröhnke, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 271.

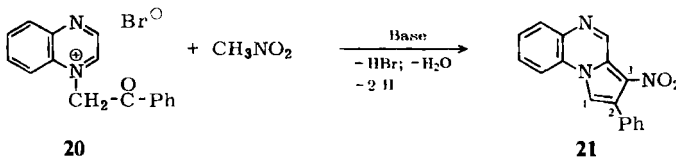
9) W. Friedrich, H. Kehr, F. Kröhnke und P. Schiller, Chem. Ber. **98**, 3808 (1965).

10) F. Kröhnke und W. Zecher, Chem. Ber. **95**, 1128 (1962).

erhält man nach 8stündigem Kochen für die *N*-Phenacylsalze des Isochinolins, Chinolins und Chinoxalins einen den *N*-Acetonylsalzen entsprechenden Ringschluß mit Nitromethan. Im Falle des *N*-Phenacyl-*isochinolinium*salzes **1b** entstehen die beiden Pyrrolo[2,1-*a*]isochinoline **6b** und **7b**. Die Bildung dieser Produkte setzt einen Angriff des Nitromethans über die Zwischenstufe **4** bzw. **5** voraus. Das Auftreten zweier Reaktionsprodukte wurde auch noch bei den *substituierten N*-Phenacyl-*isochinolinium*salzen **1c**, **1d** und **1g** beobachtet. Ihre Entstehung erklärt sich daraus, daß aus den entsprechenden Zwischenprodukten des Typs **5** sowohl Wasserstoff (\rightarrow **6c** usw.) als auch salpetrige Säure (\rightarrow **7c** usw.) abgespalten werden kann.

Mit 2-(1-Oxo-2-tetralyl)isochinoliniumbromid (**14**) gelangt man über das nicht isolierte Produkt **15** zu den Verbindungen **16** und **17**, die sich mit Palladium/Tierkohle in siedendem Toluol zu dem Grundgerüst eines Benz[4,5]indolo[2,1-*a*]isochinolins (**18**) bzw. zu seinem 14-Nitroderivat **19** dehydrieren lassen.

Die Umsetzung der entsprechenden substituierten *N*-Phenacyl-*chinolinium*salze führt zu den 3-Nitropyrrolo[1,2-*a*]chinolinen **8b**, **8c** und **8d**. Aus *N*-Phenacyl-*chinoxalinium*bromid (**20**) erhält man das 3-Nitro-2-phenylpyrrolo[1,2-*a*]chinoxalin (**21**).



Die Cyclisierungsreaktion gelingt nicht mit den *N*-Acetyl- bzw. *N*-Phenacylsalzen des *Pyridins* oder *Imidazols*. Bei diesen Cyclimoniumsalzen ist die nucleophile Kernanlagerung des Nitromethan-Anions erschwert¹¹⁾. Ebenso wenig reagieren andere CH-acide Verbindungen wie Aceton, Acetophenon, *p*-Nitroacetophenon, Benzylcyanid, Nitroäthan oder Phenylnitromethan. In all diesen Fällen erhält man aus den obigen Cyclimoniumsalzen lediglich die aus den Betainen entstandenen Dimeren des Typs **3**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung auch dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift für die Ringschluß-Reaktion zwischen Nitromethan und Cyclimoniumsalz

10 mmol Cyclimoniumsalz werden nach Vorschrift

I) mit 5 ml Nitromethan und 4 ml Triäthylamin in 20 ml Methanol 5 h zum Sieden erhitzt.

II) in 50 ml Nitromethan mit 6 g Na_2CO_3 8 h zum Sieden erhitzt.

Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 5–10 ml Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wird an Al_2O_3 (Akt.-St. I, der Fa. Merck) chromatographiert. Laufmittel ist Chloroform.

¹¹⁾ W. Kiel, F. Kröhnke und G. Schneider, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

2-Methyl-1-nitropyrrolo[2,1-a]isochinolin (6a): Allgemeine Vorschrift I. Cyclimoniumsalz: 2-Acetylisochinoliniumbromid (**1a**). Aus Aceton 0.57 g (25%) goldgelbe Nadeln vom Schmp. 179°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2$ (226.2) Ber. C 69.02 H 4.46 Gef. C 69.46 H 4.58

2-Phenylpyrrolo[2,1-a]isochinolin (7b): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 2-Phenacylisochinoliniumbromid (**1b**). Bei der Reaktion entstehen zwei Produkte, die sich chromatographisch trennen lassen. **7b** erhält man als erste Fraktion. Aus Aceton 0.6 g (25%) farblose Nadeln vom Schmp. 157°.

$C_{18}H_{13}N$ (243.3) Ber. C 88.85 H 5.38 Gef. C 88.49 H 5.27

1-Nitro-2-phenylpyrrolo[2,1-a]isochinolin (6b) wird bei der Chromatographie nach **7b** als zweite Fraktion erhalten. Aus Aceton 0.5 g (17%) gelbrote Prismen vom Schmp. 217°

$C_{18}H_{12}N_2O_2$ (288.3) Ber. C 74.98 H 4.19

Gef. C 74.74 H 4.24 Mol.-Masse 293 (osmometr. in Benzol)

2-(4-Methoxyphenyl)pyrrolo[2,1-a]isochinolin (7c): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 2-(4-Methoxyphenacyl)isochinoliniumbromid (**1c**). Schon beim Abkühlen des Reaktionsgemisches fallen farblose Plättchen aus. Es wird filtriert und die Substanz vom $Na_2CO_3/NaBr$ -Gemisch getrennt, indem man mit Wasser aufnimmt. Aus viel Aceton 0.54 g (20%) farblose Plättchen vom Schmp. 234°.

$C_{19}H_{15}NO$ (273.3) Ber. C 83.49 H 5.53 Gef. C 83.98 H 5.68

2-(4-Methoxyphenyl)-1-nitropyrrolo[2,1-a]isochinolin (6c): Das Filtrat von **7c** wird eingedampft und chromatographiert. Aus Aceton 0.44 g (14%) orangerote Nadeln vom Schmp. 135°.

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3) Ber. C 71.68 H 4.43 Gef. C 71.74 H 4.52

1-Nitro-2-(4-nitrophenyl)pyrrolo[2,1-a]isochinolin (6d): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 2-(4-Nitrophenacyl)isochinoliniumbromid (**1d**). Die Substanz fällt schon beim Abkühlen des Reaktionsgemisches aus. Es wird filtriert und die Substanz vom $Na_2CO_3/NaBr$ -Gemisch getrennt, indem man mit Wasser aufnimmt. Aus Aceton 0.52 g (16%) gelbe Tafeln vom Schmp. 265°.

$C_{18}H_{11}N_3O_4$ (333.3) Ber. C 64.86 H 3.32 Gef. C 64.54 H 3.45

2-(4-Nitrophenyl)pyrrolo[2,1-a]isochinolin (7d): Das erste Filtrat von **6d** wird chromatographiert. Aus Aceton 0.75 g (26%) gelbe Nadeln vom Schmp. 209°, die sich nach längerer Lichteinwirkung grün färben.

$C_{18}H_{12}N_2O_2$ (288.3) Ber. C 74.98 H 4.19 Gef. C 74.83 H 4.24

7-Nitro-2-phenylpyrrolo[2,1-a]isochinolin (7e): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 5-Nitro-2-phenacylisochinoliniumbromid (**1e**). Aus Aceton 0.95 g (33%) rote Nadeln vom Schmp. 146°.

$C_{18}H_{12}N_2O_2$ (288.3) Ber. C 74.98 H 4.19 Gef. C 74.52 H 4.21

7-Nitro-2-(4-nitrophenyl)pyrrolo[2,1-a]isochinolin (7f): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 5-Nitro-2-(4-nitrophenacyl)isochinoliniumbromid (**1f**). Aus DMSO 0.23 g (7%) verfilzte Nadeln vom Schmp. 285–289°.

$C_{18}H_{11}N_3O_4$ (333.3) Ber. C 64.86 H 3.32 Gef. C 64.62 H 3.27

5-Methyl-2-phenylpyrrolo[2,1-a]isochinolin (7g): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 3-Methyl-2-phenacylisochinoliniumbromid (**1g**). Bei der Reaktion entstehen zwei

Produkte, die sich chromatographisch trennen lassen. **7g** erhält man als erste Fraktion. Aus Chloroform/Methanol (2:1) 0.85 g (33%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 115°.

$C_{19}H_{15}N$ (257.3) Ber. C 88.68 H 5.88 Gef. C 88.35 H 5.95

5-Methyl-1-nitro-2-phenylpyrrolo[2,1-a]isochinolin (6g) wird bei der Chromatographie nach **7g** als zweite Fraktion erhalten. Aus Chloroform 0.91 g (30%) orangefrote, verfilzte Nadeln vom Schmp. 164°.

$C_{19}H_{14}N_2O_2$ (302.3) Ber. C 75.48 H 4.67 Gef. C 75.08 H 4.52

2,5-Dimethyl-1-nitropyrrrolo[2,1-a]isochinolin (6h): Allgemeine Vorschrift I. Cyclimoniumsalz: 2-Acetyl-3-methylisochinoliniumbromid (**1h**). Aus Aceton 0.53 g (22%) gelbe Prismen vom Schmp. 175°.

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240.3) Ber. C 69.99 H 5.03 Gef. C 69.58 H 5.13

2-Methyl-3-nitropyrrrolo[1,2-a]chinolin (8a): Allgemeine Vorschrift I. Cyclimoniumsalz: 1-Acetylchinoliniumbromid. Aus Chloroform/Methanol (3:1) 1.0 g (45%) gelbe Nadeln vom Schmp. 195°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2$ (226.2) Ber. C 69.02 H 4.46 Gef. C 69.15 H 4.53

3-Nitro-2-phenylpyrrolo[1,2-a]chinolin (8b): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 1-Phenacylchinoliniumbromid. Aus Aceton 1.2 g (40%) gelbe Nadeln vom Schmp. 181°.

$C_{18}H_{12}N_2O_2$ (288.3) Ber. C 74.98 H 4.19

Gef. C 74.77 H 4.05 Mol.-Masse 286 (osmometr. in Benzol)

2-(4-Methoxyphenyl)-3-nitropyrrrolo[1,2-a]chinolin (8c): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 1-(4-Methoxyphenacyl)chinoliniumbromid. Aus Äthanol 1.0 g (32%) gelbe Nadeln vom Schmp. 212°.

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3) Ber. C 71.68 H 4.43 Gef. C 71.31 H 4.31

3-Nitro-2-(4-nitrophenyl)pyrrolo[1,2-a]chinolin (8d): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 1-(4-Nitrophenacyl)chinoliniumbromid. Die Substanz fällt schon beim Abkühlen des Reaktionsgemisches aus. Es wird filtriert und die Substanz mit Wasser vom $Na_2CO_3/NaBr$ -Gemisch getrennt. Aus DMSO 1.4 g (42%) gelbe Nadeln vom Schmp. 320°.

$C_{18}H_{11}N_3O_4$ (333.3) Ber. C 64.86 H 3.32 Gef. C 64.77 H 3.29

6-Cyan-2-methyl-1-nitroindolizin (9): Allgemeine Vorschrift I. Cyclimoniumsalz: 1-Acetyl-3-cyanpyridiniumbromid. Aus Aceton 0.87 g (43%) gelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 240°.

$C_{10}H_7N_3O_2$ (201.2) Ber. C 59.70 H 3.51 Gef. C 59.92 H 3.53

Bis-[2-(3-methyl-4-nitro-1-pyrrolyl)phenyl]disulfid (13): Allgemeine Vorschrift I. Cyclimoniumsalz: 3-Acetylbenzthiazoliumbromid (**10**). Das Produkt fällt beim Erkalten der Reaktionslösung aus. Es braucht nicht mehr chromatographiert zu werden. Aus Aceton 2.1 g (45%) blaßgelbe Prismen vom Schmp. 208°.

$C_{22}H_{18}N_4O_4S_2$ (466.6) Ber. C 56.64 H 3.89

Gef. C 56.77 H 3.96 Mol.-Masse 468 (osmometr. in Benzol)

8,9-Dihydrobenz[4,5]indolo[2,1-a]isochinolin (16): Allgemeine Vorschrift I. Cyclimoniumsalz: 2-(1-Oxo-2-tetrayl)isochinoliniumbromid (**14**). Bei der Reaktion entstehen zwei Produkte, die sich chromatographisch trennen lassen. **16** erhält man als erste Fraktion. Aus DMSO 0.57 g (21%) farblose Plättchen vom Schmp. 225°.

$C_{20}H_{15}N$ (269.4) Ber. C 89.18 H 5.61 Gef. C 88.73 H 5.65

14-Nitro-8,9-dihydrobenz[4,5]indolo[2,1-a]isochinolin (17) wird bei der Chromatographie nach **16** als zweite Fraktion erhalten. Aus Chloroform 0.83 g (26%) orangerote Plättchen vom Schmp. 232°.

$C_{20}H_{14}N_2O_2$ (314.4) Ber. C 76.42 H 4.94 Gef. C 76.60 H 4.54

Benz[4,5]indolo[2,1-a]isochinolin (18): 5 mmol **16** werden mit 7 g Palladium-Aktivkohle (10% Pd) in 30 ml Toluol 30 Min. lang gekocht. Es wird heiß filtriert. Beim Abkühlen fällt ein gelbes Produkt aus. Aus DMSO 0.9 g (76%) farblose Plättchen vom Schmp. 240°.

$C_{20}H_{13}N$ (267.3) Ber. C 89.86 H 4.90 Gef. C 89.63 H 4.76

14-Nitrobenz[4,5]indolo[2,1-a]isochinolin (19): 5 mmol **17** werden mit 7 g Palladium-Aktivkohle (10% Pd) in 30 ml Toluol 30 Min. lang gekocht. Es wird heiß filtriert. Beim Abkühlen fällt ein orangerotes Produkt aus. Aus DMSO 1.3 g (88%) orangerote Schuppen vom Schmp. 212°.

$C_{20}H_{12}N_2O_2$ (312.3) Ber. C 76.91 H 3.87 Gef. C 76.72 H 4.01

3-Nitro-2-phenylpyrrolo[1,2-a]chinoxalin (21): Allgemeine Vorschrift II. Cyclimoniumsalz: 1-Phenacylchinoxaliniumbromid (**20**). Aus Chloroform 1.2 g (41%) gelbe Nadeln vom Schmp. 231°.

$C_{17}H_{11}N_3O_2$ (289.3) Ber. C 70.58 H 3.83 Gef. C 70.35 H 3.95

[262/72]