

Untersuchungen an 2-Chlorpyridinium-Salzen, III¹⁾

Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen und Übergang in Indolizine

Hartmut Pauls²⁾ und Fritz Kröhnke*

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

Eingegangen am 1. Juli 1976

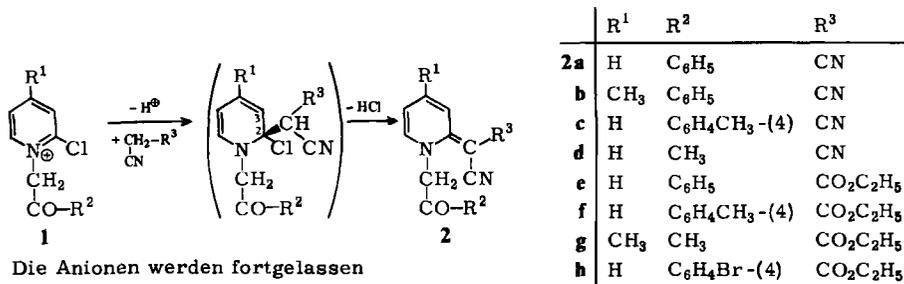
1-Methyl-, 1-(subst.)Benzyl- und 1-(subst.)Acylmethyl-2-chlorpyridinium-Salze gehen mit Malononitril sowie Cyanessigester unter dem Einfluß von Basen in 1-substituierte 1,2-Dihydropyridine (2–4) über, die sich zu 2-Amino-1-cyan- bzw. 2-Amino-1-ethoxycarbonylindolizinen (5, 6) cyclisieren lassen. Der Ringschluß gelingt, wohl erstmals auf dem Gebiet der Indolizine, auch in mineral-saurer Lösung (→ 7).

Investigations on 2-Chloropyridinium Salts, III¹⁾

Reactions with CH-Acidic Compounds and Cyclization to Indolizines

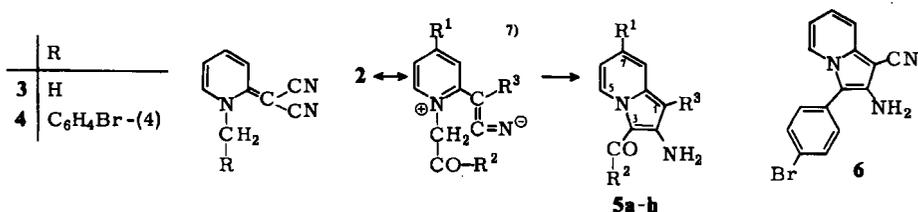
1-Methyl-, 1-(subst.)benzyl-, and 1-(subst.)acylmethyl-2-chloropyridinium salts react with malononitrile and ethyl cyanoacetate under the influence of bases to give 1-substituted 1,2-dihydropyridines (2–4), which can be cyclized to 2-amino-1-cyan- and 2-amino-1-ethoxycarbonylindolizines (5, 6), respectively. The ring closure is also possible, perhaps for the first time, in mineral acid solution (→ 7).

Die leichte Austauschbarkeit des Chloratoms der 2-Chlorpyridinium-Salze **1** durch Nucleophile zeigt sich, außer gegenüber Wasser³⁾, Dinatriumsulfid-Lösung¹⁾ und Pyridin⁴⁾, auch gegenüber den CH-aciden Verbindungen wie Malononitril und Cyanessigester. In Gegenwart von Ethyldiisopropylamin entstehen die Dihydropyridine **2** schon bei Raumtemperatur mit Ausbeuten bis zu 95%.

¹⁾ II. Mitteil.: H. Pauls und F. Kröhnke, Chem. Ber. 109, 3653 (1976).²⁾ Teil der Dissertation H. Pauls, Univ. Gießen 1974.³⁾ F. Kröhnke und W. Heffe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 70, 877 (1937).⁴⁾ H. Pauls und F. Kröhnke, Chem. Ber. 109, 3646 (1976).

Die Struktur der Verbindungen **2**^{5,6)} als 1-Acylmethyl-2-(dicyanmethyl)- bzw. -2-[cyan(ethoxycarbonylmethylen)]-1,2-dihydropyridine wurde durch Analysen, IR- und ¹H-NMR-Spektren⁶⁾ (s. exp. Teil), sowie durch den leichten Übergang in Indolizine gesichert.

1-Methyl- und 1-(4-Brombenzyl)-2-chlorpyridinium-bromid reagieren analog zu **3** und **4**: Während **4** unter dem Einfluß von Ethyldiisopropylamin bereits bei Raumtemperatur entsteht (76%), muß zur Bildung von **3** (90%) 5 Stunden in n-Propanol auf 100°C erhitzt werden. 1,2-Dihydropyridine der Typen **2**–**4** sind gelb. Die 1,2-Dihydropyridine **2** cyclisieren in Gegenwart von Ethyldiisopropylamin leicht zu den Indolizinen **5**; in Chloroform gelingt der Ringschluß bereits durch Aluminiumoxid bei Raumtemperatur. Wir nehmen an, daß dabei ein Zwischenprodukt mit quartärem Stickstoff im Spiel ist, weil sich die Methylengruppe des Acylmethyl-Restes am tertiären Stickstoff dafür stets als zu wenig reaktiv erwiesen hat.



	Sa	b	c	d	e	f	g	h
R ¹	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
R ²	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CH ₃ -(4)	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CH ₃ -(4)	CH ₃	C ₆ H ₄ Br-(4)
R ³	CN	CN	CN	CN	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅

Im Gegensatz zu den milden, zu **5** führenden Reaktionsbedingungen muß zur Synthese von **6** 10 Stunden in 2 N NaOH auf 100°C erhitzt werden. Bei **3** gelingt die Cyclisierung auch mit Natronlauge bei höherer Temperatur nicht. Hier, wie stets, zeigt sich also die geringere Methylen-Aktivität des *N*-ständigen Benzylrestes, verglichen mit dem Phenacylrest und die noch geringere Aktivität der *N*-Methylgruppe.

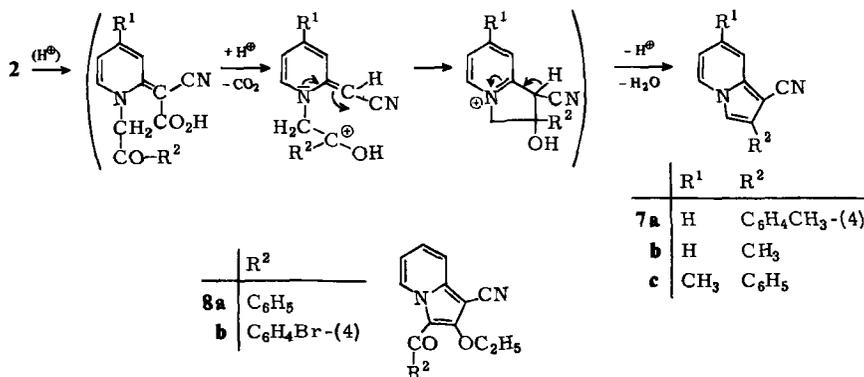
Eine Kondensation zwischen der Methylen- und der Estergruppe von **2e**–**h** konnte in keinem Fall beobachtet werden. Wurden aber die Salze **1** mit Cyanessigester und einem Überschuß Base umgesetzt, so ließen sich in einigen Fällen – ohne Isolierung der Dihydropyridine **2** – 2-Ethoxyindolizine **8** erhalten.

Die Indolizine **7** erhält man, wenn man die Dihydropyridine **2a**–**d** mit konz. Salzsäure sowie die Dihydropyridine **2e**–**h** mit 2 N HCl auf 100°C erhitzt, wobei Kohlendioxid abgespalten wird.

⁵⁾ 1,2-Dihydropyridine der Typen **3** und **4** haben zuerst *Th. Severin, D. Bätz und H. Lerche*, Chem. Ber. **103**, 1 (1970), aus 2-Chlor-1-ethyl-5-nitropyridinium-Salzen erhalten; s. dazu auch die früheren Arbeiten von *N. J. Leonard und R. L. Forster*, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2110 (1952), in der Chinolinium-Reihe.

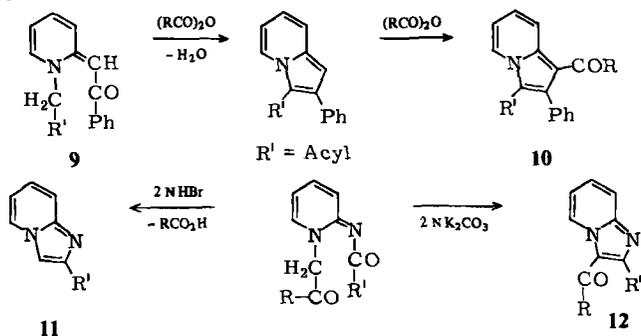
⁶⁾ Zahlreiche weitere Verbindungen der Typen **2**, **5** und **8** sowie Diskussion der IR- und ¹H-NMR-Spektren s. Lit. ²⁾.

⁷⁾ Über diese Formulierung s. *F. Kröhnke*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 83 (1939).



Denkbar ist auch der Verlauf über einen Siebenring⁸⁾, der unter Abspaltung von Kohlendioxid in das Indolizin 7 übergeht. — Aus 2f bildet sich auch in basischem Medium neben dem Hauptprodukt 5f (80%) in geringer Menge (7%) das Indolizin 7a. Hierbei mag als Zwischenprodukt ein mesomeriestabilisiertes Carbanion⁹⁾ auftreten. In zwei Fällen konnte die Bildung von Indolizin, nämlich von 7b und c, direkt aus dem Salz 1 und Cyanessigester, beobachtet werden. Mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd („Ehrlich's Reagenz“) läßt sich in bekannter Weise die freie 3-Stellung der Indolizine nachweisen¹⁰⁾; für das Auftreten der intensiven Farbe des dabei entstehenden Cyanins ist es zweckmäßig, verdünnte¹¹⁾ statt konzentrierter Salzsäure zu verwenden.

Es dürfte sich bei der Indolizinsbildung 2 → 7 um das erste Beispiel einer Indolizinsynthese in *mineralsaurem* Medium handeln. Ebenso ist unseres Wissens die zu 5 führende Additionsreaktion in der Indolizinsreihe noch nicht beschrieben. Dagegen ist die zu den Indolizinen 8 führende Kondensationsreaktion im Prinzip bekannt. Kröck^{11, 12)} und gleichzeitig Melton und Wiberley¹³⁾ fanden, daß bei der Behandlung der acylierten Methylenbasen 9 mit Säureanhydriden die acylierten Indolizine 10 entstehen. Wesensverwandt ist die vor längerem von uns beschriebene¹⁴⁾, zu Imidazo[1,2-*a*]pyridinen 11 bzw. 12 führende Reaktion.



⁸⁾ Vgl. die Indolizinsbildung bei F. Kröhnke und W. Weis, Liebigs Ann. Chem. 679, 136 (1964).

⁹⁾ R. K. Hove und K. W. Ratts, Tetrahedron Lett. 47, 4743 (1967).

¹⁰⁾ D. O. Holland und J. H. C. Naylor, J. Chem. Soc. 1955, 1657.

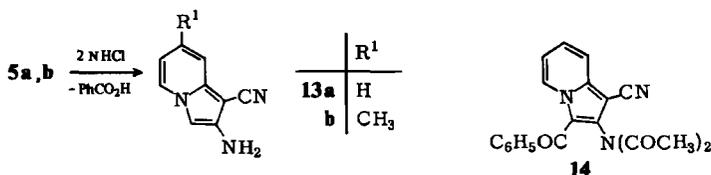
¹¹⁾ F. W. Kröck, Diplomarbeit, Univ. Gießen 1965.

¹²⁾ F. W. Kröck und F. Kröhnke, Chem. Ber. 102, 659, 669 (1969).

¹³⁾ T. Melton, J. Taylor und D. G. Wiberley, Chem. Commun. 1965, 151; T. Melton und D. G. Wiberley, J. Chem. Soc. C 1967, 983.

¹⁴⁾ K. Schilling, F. Kröhnke und B. Kickhöfen, Chem. Ber. 88, 1093 (1955).

Während die Verseifung der Cyangruppe in den 1-Cyanindolizinen (**5a–d**) weder mit konz. Salzsäure bei 100°C noch mit 40proz. Natronlauge gelingt, wird die 3-ständige Acylgruppe, wie allgemein bei Indolizinen, leicht durch Säuren abhydrolysiert:



Die 2-Amino-1-cyanindolizine **13** sind im Gegensatz zu den beschriebenen 1-Amino-2-phenylindolizinen¹⁵⁾ und dem 3-Acetyl-1-amino-2-methylindolizin¹⁶⁾ relativ stabil; das dürfte damit zusammenhängen, daß die 2-Stellung der Indolizine die elektronenärmste ist¹⁷⁾.

Die Aminogruppe in den Verbindungen **5** wird, wie an **5a** festgestellt, durch Acetanhydrid/Pyridin bei 100°C zweifach acyliert. Das IR-Spektrum von **14** zeigt keine NH-Bande, das ¹H-NMR-Signal für die Methylgruppe hat die Intensität 6. Ein 2-(Diacetylamino)indolizin haben bereits *Hurst, Melton* und *Wibberley*¹⁵⁾ erhalten.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen, den Damen und Herren *Ingrid Burghardt, Edith Sauerwein, W. Kreiling* und *A. Schöne* für ihre wertvolle Mitarbeit, Herrn Dr. *M. Kolb* für die Berechnung eines NMR-Spektrums.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Metallblock von F. Wagner und Munz, München, unkorrigiert. – Analysen: Verbrennungsapparatur Mikro U der Fa. Heraeus, Hanau. – IR-Spektren: Gitterspektrometer 225 der Fa. Perkin-Elmer, KBr-Preßlinge. – ¹H-NMR-Spektren: T 60 und A 60 der Fa. Varian sowie Jeol JMN-MH-100; alle Aufnahmen – wenn nichts anderes vermerkt – in [D₆]DMSO, TMS als innerer Standard.

1. 1-Substituierte 1,2-Dihydropyridine **2, 3, 4**: 1.0 mmol Pyridiniumsalz **1** und 1.2 mmol Malononitril bzw. Cyanessigsäure-ethylester werden unter leichtem Erwärmen in *n*-Propanol gelöst. Nach Zutropfen von 2.5 mmol Ethyldiisopropylamin (Hünig-Base) wird entweder 2 h auf 80°C erwärmt (*Variante A*) oder 6 h bei Raumtemp. gerührt (*Variante B*). Nach Kühlen auf 0°C werden die ausgefallenen Kristalle (evtl. mit Wasser fällen!) abgesaugt, mit Wasser und anschließend mit 50proz. Ethanol (v/v) gewaschen. Die so erhaltenen Substanzen sind oft analysenrein. Die Mutterlauge wird zur weiteren Kristallabscheidung mit Wasser versetzt.

(1-Phenacyl-1,2-dihydro-2-pyridinyliden)malononitril (**2a**): Aus 2-Chlor-1-phenacylpyridiniumbromid und Malononitril; gelbe Kristalle, Schmp. 196–200°C, Ausb. 95% (*Variante A*). – IR: 2160 und 2190 (CN), 1702 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 3-H δ = 7.26 (d); 4-H unter Ph; 5-H 6.83 (dd); 6-H unter Ph; CH₂ 6.13 (s); Ph 7.0–8.0 ppm (m); J_{3,4} = 8.5 Hz.

C₁₆H₁₁N₃O (261.3) Ber. C 73.55 H 4.24 N 16.08 Gef. C 73.66 H 4.20 N 16.07

¹⁵⁾ J. H. Hurst, T. Melton und D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. 1965, 2948.

¹⁶⁾ H. Kondo und F. Nishizawa, J. Pharm. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi) 56, 2 (1936) [C. A. 30, 3431 (1936)].

¹⁷⁾ H. C. Longuet-Higgins und C. A. Coulson, Trans. Faraday Soc. 43, 87 (1967).

(4-Methyl-1-phenacyl-1,2-dihydro-2-pyridinyliden)malononitril (**2b**): Aus 2-Chlor-4-methyl-1-phenacylpyridinium-bromid und Malononitril; gelbe Prismen, Schmp. 216–217°C, Ausb. 64% (Variante A). — IR: 2170 und 2199 (CN), 1697 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR: 3-H δ = 7.10 (s); 5-H 6.80 (d); 6-H 7.82 (d); CH₂ 6.12 (s); Ph 7.62 (m), 8.00 (m); CH₃ 2.36 ppm (s); J_{5,6} = 7.0; J_{3,5} = 1.9 Hz.

C₁₇H₁₃N₃O (275.3) Ber. C 74.16 H 4.75 Gef. C 73.83 H 4.62

[1-(4-Methylphenacyl)-1,2-dihydro-2-pyridinyliden]malononitril (**2c**): Aus 2-Chlor-1-(4-methylphenacyl)pyridinium-bromid und Malononitril. Rohausb. 93% (Variante B); nach Umkristallisieren aus Methanol gelbe, derbe Spieße, Schmp. 210°C. — IR: 2170 und 2199 (CN), 1689 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 3-H δ = 7.34 (d); 4-H 7.67 (dd); 5-H 6.85 (dd); 6-H 7.80 (d); CH₂ 6.08 (s); Ph 7.66 (m); CH₃ 2.43 ppm (s); J_{3,4} = 9.0; J_{4,5} = 7.0; J_{5,6} = 7.0; J_{3,5} = 1.5; J_{4,6} = 1.5 Hz.

C₁₇H₁₃N₃O (275.3) Ber. C 74.16 H 4.75 N 15.26 Gef. C 73.94 H 4.72 N 15.44

(1-Acetyl-1,2-dihydro-2-pyridinyliden)malononitril (**2d**): Aus 1-Acetyl-2-chlorpyridinium-bromid und Malononitril. Rohausb. 65% (Variante B); aus Essigsäure-ethylester/Aktivkohle gelbe Kristalle; Schmp. 183–185°C (ab 170°C Sintern).

2d kann auch in guter Ausbeute (71%) erhalten werden, wenn das Ausgangssalz *staubfein* gemörsert in n-Propanol suspendiert wird. Nach Zugabe von Malononitril wird die Hünig-Base *schnell* zugesetzt. In exothermer Reaktion entsteht sofort eine rote Lösung, aus der sich nach 30–60 s unter Farbaufhellung Kristalle abscheiden. Nach 3 min wird abgesaugt und wie angegeben weiter verfahren. — IR: 2168 und 2200 (CN), 1735 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 3-H δ = 7.29 (d); 4-H 7.66 (dd); 5-H 6.86 (dd); 6-H 7.82 (d); CH₂ 5.52 (s); CH₃ 2.28 ppm (s); J_{3,4} = 9.0; J_{4,5} = 6.7; J_{5,6} = 7.0; J_{3,5} = 1.4; J_{4,6} = 1.4 Hz. Zuordnung durch Entkopplungsexperiment gesichert.

C₁₁H₉N₃O (199.2) Ber. C 66.32 H 4.55 N 21.09 Gef. C 66.26 H 4.59 N 21.14

2-Cyan-2-(1-phenacyl-1,2-dihydro-2-pyridinyliden)essigsäure-ethylester (**2e**): Aus 2-Chlor-1-phenacylpyridinium-bromid und 2-Cyanessigsäure-ethylester. Rohausb. 35% (Variante B); aus Essigester gelbe Kristalle, Schmp. 134–136°C. — IR: 2171 (CN), 1676 und 1690 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR: 3-H δ = 8.14 (d); 4-H unter Ph; 5-H 7.05 (dd); 6-H unter Ph; CH₂ 6.01 (s); Ph 7.59 (m), 7.98 (m); CH₂ 3.98 (q); CH₃ 1.11 ppm (t); J_{3,4} = 8.8; J_{3,5} = 1.2; J_{CH₂,CH₃} = 7.0 Hz.

C₁₈H₁₆N₂O₃ (308.3) Ber. C 70.11 H 5.23 N 9.08 Gef. C 70.40 H 5.25 N 8.80

2-Cyan-2-[1-(4-methylphenacyl)-1,2-dihydro-2-pyridinyliden]essigsäure-ethylester (**2f**): Aus 2-Chlor-1-(4-methylphenacyl)pyridinium-bromid und 2-Cyanessigsäure-ethylester. Rohausb. 86% (Variante B); aus Essigester gelbe Nadeln, Schmp. 141–142°C. — IR: 2172 (CN), 1680 und 1691 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR (CD₃NO₂): 3-H δ = 8.2 (d); 4-H 7.7 (mit 6-H); 5-H 6.98 (dd); 6-H 7.7 (mit 4-H); CH₂ 5.86 (s); Ph 7.65 (m); CH₃ 2.43 (s); CH₂ 4.04 (q); CH₃ 1.17 ppm (t); J_{3,4} = 9.4; J_{CH₂,CH₃} = 7.0 Hz. Zuordnung durch Entkopplungsexperiment gesichert.

C₁₉H₁₈N₂O₃ (322.4) Ber. C 70.79 H 5.62 N 8.69

Gef. C 70.63 H 5.52 N 8.97 Mol.-Masse 315 (osmometr. in Benzol)

2-(1-Acetyl-4-methyl-1,2-dihydro-2-pyridinyliden)-2-cyanessigsäure-ethylester (**2g**): Aus 1-Acetyl-2-chlor-4-methylpyridinium-bromid und 2-Cyanessigsäure-ethylester. Bei der Chromatographie des nach Variante A mit 37% Ausbeute erhaltenen, nicht näher untersuchten Rohprodukts an Al₂O₃ (neutral, Akt.-St. II) mit Chloroform als Fließmittel trat Cyclisierung zum Indolizin **5g** ein. — **2g**: IR: 2181 (CN), 1660 und 1732 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR (CD₃NO₂): 3-H δ = 7.92

(s); 5-H 6.85 (d); 6-H 7.55 (d); CH₂ 5.24 (s); CH₃ 2.42 (s, R¹); CH₃ 2.33 (s, R²); CH₂ 4.15 (q); CH₃ 1.26 ppm (t); J_{5,6} = 6.7; J_{CH₂,CH₃} = 7.0; J_{3,5} = 1.7 Hz.

2-[1-(4-Bromphenacyl)-1,2-dihydro-2-pyridinyliden]-2-cyanessigsäure-ethylester (2h): Aus 1-(4-Bromphenacyl)-2-chlorpyridinium-bromid und 2-Cyanessigsäure-ethylester; gelbe Nadeln, Schmp. 130–132°C, Ausb. 42% (Variante B). – IR: 2173 (CN), 1680 und 1692 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CD₃NO₂): 3-H δ = 8.16 (d); 4-H unter Ph; 5-H 7.06 (dd); 6-H unter Ph; CH₂ 5.99 (s); Ph 7.86 (m); CH₂ 4.00 (q); CH₃ 1.14 ppm (t); J_{3,4} = 8.8; J_{CH₂,CH₃} = 7.0; J_{3,5} = 1.3 Hz.

C₁₈H₁₅BrN₂O₃ (387.2) Ber. C 55.83 H 3.90 Gef. C 56.29 H 4.06

(1-Methyl-1,2-dihydro-2-pyridinyliden)malonitril (3): 1.0 mmol (0.26 g) 2-Chlor-1-methylpyridinium-iodid wird mit 2.0 mmol (0.13 g) Malonitril und 4.0 mmol (0.52 g) Hünig-Base in 5 ml n-Propanol 5 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Wasser und anschließend mit 3 ml kaltem n-Propanol gewaschen. Ausb. 0.14 g (90%) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 205°C. – IR: 2168 und 2198 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR: 3-H δ = 7.16 (d); 4-H 7.62 (dd); 5-H 6.79 (dd); 6-H 7.93 (d); CH₃ 3.98 ppm (s); J_{3,4} = 8.5; J_{4,5} = 7.0; J_{5,6} = 6.8; J_{3,5} = 1.4; J_{4,6} = 1.4 Hz.

C₉H₇N₃ (157.2) Ber. C 68.77 H 4.48 Gef. C 68.55 H 4.48

[1-(4-Brombenzyl)-1,2-dihydro-2-pyridinyliden]malonitril (4): Aus 1-(4-Brombenzyl)-2-chlorpyridinium-bromid und Malonitril. Ausb. 76% (Variante B), gelbe Kristalle vom Schmp. 172–173°C. – IR: 2163 und 2189 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 3-H δ = 7.23 (d); 4-H 7.63 (dd); 5-H 6.85 (dd); 6-H 7.90 (d); CH₂ 5.70 (s); Ph 7.32 ppm (m); J_{3,4} = 9.3; J_{4,5} = 6.8; J_{5,6} = 6.8; J_{3,5} = 1.3; J_{4,6} = 1.5 Hz.

C₁₅H₁₀BrN₃ (312.2) Ber. C 57.71 H 3.22 N 13.46 Gef. C 58.07 H 3.38 N 13.15

2. Indolizine 5–8, 13

2a) 2-Aminoindolizine (5)

Variante A: 1.0 mmol 1,2-Dihydropyridin 2 wird in 5 ml n-Propanol mit 2.0 mmol Hünig-Base 1 h auf 80°C erhitzt. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt, abgesaugt und mit 90proz. kaltem n-Propanol gewaschen. Die Mutterlauge wird zur weiteren Kristallabscheidung mit Wasser versetzt.

Variante B: 1.0 mmol 1-substituiertes 2-Chlorpyridinium-Salz 1 wird in 5 ml n-Propanol mit 1.5 mmol Malonitril bzw. 2-Cyanessigsäure-ethylester und 6.0 mmol Hünig-Base 3 h unter Rückfluß gekocht. Zu der noch heißen Lösung werden langsam 3 ml Wasser getropft (Kratzen!), anschließend läßt man über Nacht bei 0°C stehen. Das Rohprodukt wird entweder durch Chromatographie (Al₂O₃, neutral, Akt.-St. II) oder Umkristallisieren aus 70proz. Methanol (v/v) gereinigt.

Variante C: 1.0 mmol Dihydropyridin 2 wird in Chloroform an 20 g Al₂O₃ (Akt.-St. II, neutral oder sauer oder basisch) chromatographiert. Nach Abdampfen des Chloroforms wird aus 70proz. Methanol (v/v) umkristallisiert.

Die ¹H-NMR-Spektren der Indolizine 5a, c und d zeigen für die Protonen 6, 7 und 8 eine anomale Aufspaltung. Es zeigen sich 2 Multipletts mit den Intensitäten 1:2, von denen das eine dem Proton 6 und das andere den Protonen 7 und 8 zuzuordnen ist. Dieses Aufspaltungsbild erscheint bei allen 1-Cyanindolizinen 5, wenn die 7-Stellung nicht substituiert ist. Die zu erwartende Aufspaltung zeigen die Spektren der Verbindungen 5b (CH₃ in 7-Stellung), 5e–h (CO₂C₂H₅ statt CN in 1-Stellung) sowie die Indolizine 6, 7, 8 und 13. Da die anomale Aufspaltung auch bei Wechsel der Lösungsmittel auftritt, muß angenommen werden, daß die Protonen 7 und 8 der 1-Cyanindolizine 5 die gleiche chemische Verschiebung besitzen.

Ein berechneter und gezeichneter Ausschnitt¹⁸⁾ des Spektrums von **5d** zeigt eine gute Übereinstimmung mit dem Originalspektrum. Die Rechnung wurde unter der Annahme Δ ppm (7-, 8-H) = 0 und $J_{7,8} = 0$ Hz durchgeführt.

2-Amino-3-benzoyl-1-indolizincarbonitril (5a): Aus **2a**; farblose Nadeln vom Schmp. 161–162°C. Ausb. 61% (Variante A). Aus 2-Chlor-1-phenacylpyridinium-bromid und Malononitril mit 84% Ausb. (Variante B). – IR: 3472, 3328 und 3210 (NH₂), 2210 (CN), 1630 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 5-H $\delta = 8.73$ (d); 6-H 6.62 (m); 7-, 8-H 7.09 (m); Ph 7.20 (s); NH₂ 5.43 ppm (s); $J_{5,6} = 6.5$ Hz.

C₁₆H₁₁N₃O (261.3) Ber. C 73.55 H 4.24 N 16.08 Gef. C 73.43 H 4.18 N 15.97

Acetylierung von 5a zu 14: 0.26 g (1.0 mmol) **5a** werden in 5 ml Acetanhydrid und 0.5 ml Pyridin 1 h auf 100°C erhitzt. Nach Kühlen auf 0°C wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. 0.1 g (29%) farblose Spieße von **3-Benzoyl-2-(diacetylamino)-1-indolizincarbonitril (14)**, Schmp. 218–220°C. – IR: 2211 (CN), 1731, 1712 und 1626 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: 5-H $\delta = 9.51$ (d); 6-H 7.38 (dd); 7-H 7.75 (d); 8-H 8.01 (d) Ph 7.56 (s); CH₃ 2.03 ppm (s); $J_{5,6} = 6.9$; $J_{6,7} = 6.9$; $J_{7,8} = 8.8$ Hz.

C₂₀H₁₅N₃O₃ (345.4) Ber. C 69.56 H 4.38 Gef. C 69.62 H 4.40

2-Amino-3-benzoyl-7-methyl-1-indolizincarbonitril (5b): Aus **2b**; 95% (Variante A) farblose Kristalle vom Schmp. 178°C. Aus 2-Chlor-4-methyl-1-phenacylpyridinium-bromid und Malononitril (Variante B, Ausb. 81%) erscheinen nach Umkristallisieren aus *n*-Propanol/Aktivkohle farblose Nadeln. – IR: 3473, 3322 und 3221 (NH₂), 2212 (CN), 1637 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: 5-H $\delta = 9.10$ (d); 6-H 6.85 (d); 8-H 7.30 (s); Ph 7.60 (s); CH₃ 2.40 (s); NH₂ 5.74 ppm (s); $J_{5,6} = 7.0$ Hz.

C₁₇H₁₃N₃O (275.3) Ber. C 74.16 H 4.75 N 15.26 Gef. C 73.94 H 4.70 N 15.59

2-Amino-3-(4-methylbenzoyl)-1-indolizincarbonitril (5c): Aus **2c**; 91% (Variante A) farblose Nadeln vom Schmp. 165°C (aus *n*-Propanol). – IR: 3475, 3337 und 3212 (NH₂), 2220 (CN), 1632 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CD₃NO₂): 5-H $\delta = 9.26$ (d); 6-H 6.93 (m); 7-, 8-H 7.48 (m); Ph 7.43 (m); CH₃ 2.42 (s); NH₂ 4.98 ppm (s); $J_{5,6} = 7.1$ Hz.

C₁₇H₁₃N₃O (275.3) Ber. C 74.16 H 4.75 N 15.26

Gef. C 74.64 H 4.90 N 15.29

Mol.-Masse 259 und 272 (osmometr. in Benzol)

3-Acetyl-2-amino-1-indolizincarbonitril (5d): Aus **2d**; 92% farblose Kristalle (Variante A). Aus 1-Acetonyl-2-chlorpyridinium-bromid und Malononitril (Variante B; 77%) Kristalle, die aus 80proz. *n*-Propanol/Aktivkohle umkristallisiert werden. Schmp. 192°C. – IR: 3387, 3343 und 3235 (NH₂), 2204 (CN), 1655 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 5-H $\delta = 9.53$ (d); 6-H 6.93 (m); 7-, 8-H 7.42 (m); CH₃ 2.50 (s); NH₂ 5.98 ppm (s); $J_{5,6} = 7.0$; $J_{6,(7,8)} = 4.5$; $J_{7,8} = 0.0$ Hz. Zuordnung durch Entkopplungsexperiment gesichert.

C₁₁H₉N₃O (199.2) Ber. C 66.32 H 4.55 N 21.09 Gef. C 66.00 H 4.44 N 21.41

2-Amino-3-benzoyl-1-indolizincarbonsäure-ethylester (5e): Aus **2e**; farblose Kristalle (Variante A, Ausb. 92%). Aus 2-Chlor-1-phenacylpyridinium-bromid und 2-Cyanessigsäure-ethylester (Variante B) Ausb. 49%. Aus *n*-Propanol schwachgelbe Kristalle vom Schmp. 125–127°C. – IR: 3425 und 3329 (NH₂); 1650 und 1620 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: 5-H 9.23 (d); 6-H 6.92 (dd), 7-H 7.45 (dd);

¹⁸⁾ Die Rechnung wurde von Herrn Dr. M. Kolb mit dem Programm Laocoon III am Rechenzentrum der Universität Gießen mit einem Computer CD 3300 der Fa. Control Data durchgeführt.

8-H δ = 7.96 (d); Ph 7.55 (s); NH₂ 5.83 (s); CH₂ 4.30 (q); CH₃ 1.36 ppm (t); $J_{5,6}$ = 6.8; $J_{6,7}$ = 6.7; $J_{7,8}$ = 8.8; $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.0; $J_{5,7}$ = 1.2; $J_{6,8}$ = 1.5 Hz.

C₁₈H₁₆N₂O₃ (308.3) Ber. C 70.11 H 5.23 N 9.08 Gef. C 70.13 H 5.16 N 8.75

2-Amino-3-(4-methylbenzoyl)-1-indolizincarbon säure-ethylester (**5f**): Aus **2f**; farblose Prismen (Variante A, Ausb. 80%; Variante C: 75%), Schmp. 140°C (aus n-Propanol oder 70 proz. Methanol). – IR: 3436 und 3239 (NH₂); 1662 und 1622 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CD₃NO₂): 5-H δ = 9.35 (d); 6-H 6.90 (dd); 7-H 7.43 (dd); 8-H 8.10 (d); Ph 7.47 (m); CH₃ 2.45 (s, R²); NH₂ 5.89 (s); CH₂ 4.40 (q); CH₃ 1.40 ppm (t); $J_{5,6}$ = 7.0; $J_{6,7}$ = 7.0; $J_{7,8}$ = 9.0; $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.2; $J_{5,7}$ = 1.3; $J_{6,8}$ = 1.4 Hz.

C₁₉H₁₈N₂O₃ (322.4) Ber. C 70.79 H 5.62 N 8.69 Gef. C 70.96 H 5.73 N 9.00

Aus der Mutterlauge fallen nach mehreren Tagen auf Zusatz von Wasser 16.2 mg (7%) **7a** aus.

3-Acetyl-2-amino-7-methyl-1-indolizincarbon säure-ethylester (**5g**): Aus **2g**; 40% farblose Nadeln (Variante C); Schmp. 132–133°C (aus n-Propanol). – IR: 3413, 3330 und 3218 (NH₂), 1662 und 1638 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CD₃NO₂): 5-H δ = 9.46 (s, v); 6-H 6.84 (d); 8-H 7.88 (s); CH₃ 2.51 (s, R¹); CH₃ 2.45 (s, R²); NH₂ 6.46 (s); CH₂ 4.35 (q); CH₃ 1.50 ppm (t); $J_{5,6}$ = 7.5; $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.2 Hz; 5-H ist an intermolekularer H-Brücke beteiligt, bei 70°C Meßtemp. erscheint es als Dublett.

C₁₄H₁₆N₂O₃ (260.3) Ber. C 64.66 H 6.19 N 10.76 Gef. C 64.44 H 6.06 N 10.80

2-Amino-3-(4-brombenzoyl)-1-indolizincarbon säure-ethylester (**5h**): Aus **2h**; 80% (Variante A) schwach gelbe Kristalle aus Essigester, Schmp. 161–163°C. – IR: 3495, 3482 und 3365 (NH₂), 1666 und 1634 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: 5-H δ = 9.21 (d); 6-H 6.95 (dd); 7-H unter Ph; 8-H 7.92 (d); Ph 7.58 (m); NH₂ 5.93 (s); CH₂ 4.28 (q); CH₃ 1.34 ppm (t); $J_{5,6}$ = 7.1; $J_{6,7}$ = 6.9; $J_{7,8}$ = 8.4; $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.0; $J_{5,7}$ = 1.4; $J_{6,8}$ = 1.7 Hz.

C₁₈H₁₅BrN₂O₃ (387.3) Ber. C 55.82 H 3.90 N 7.23 Gef. C 55.94 H 3.99 N 7.30

2-Amino-3-(4-bromphenyl)-1-indolizincarbonitril (**6**): 0.31 g (1.0 mmol) **4** werden 10 h in 5 ml 2 N NaOH auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen: 0.26 g (67%); aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 212–214°C. – IR: 3419, 3300 und 3200 (NH₂), 2208 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR: 5-H δ = 8.13 (d); 6-H 6.74 (dd); 7-H 7.08 (dd); 8-H 7.39 (d); Ph 7.55 (m); NH₂ 5.15 ppm (s); $J_{5,6}$ = 7.1; $J_{6,7}$ = 6.4; $J_{7,8}$ = 9.1 Hz.

C₁₅H₁₀BrN₃ (312.2) Ber. C 57.71 H 3.22 Gef. C 57.36 H 3.35

2b) 2-Ethoxyindolizine

3-Benzoyl-2-ethoxy-1-indolizincarbonitril (**8a**): 0.31 g (1.0 mmol) 2-Chlor-1-phenacylpyridiniumbromid werden mit 0.79 g (7.0 mmol) 2-Cyanessigsäure-ethylester und 0.19 g (1.5 mmol) Hünig-Base in 4 ml n-Propanol 7 h auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird noch heiß mit 3 ml n-Propanol und so viel Wasser versetzt, daß eine geringe Trübung eintritt. Unter Kratzen läßt man abkühlen und dann 24 h im Kühlschrank stehen. Man isoliert 40 mg (14%); aus 80 proz. n-Propanol/Aktivkohle farblose Nadeln vom Schmp. 128–130°C. – IR: 2210 (CN), 1683 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: 5-H δ = 9.45 (d); 6-H 7.24 (dd); 7-H 7.55 (dd); 8-H 7.79 (d); Ph 7.45 (s); CH₂ 4.11 (q); CH₃ 0.96 ppm (t); $J_{5,6}$ = 7.0; $J_{6,7}$ = 7.0; $J_{7,8}$ = 8.7; $J_{5,7}$ = 1.2; $J_{6,8}$ = 1.8; $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.0 Hz.

C₁₈H₁₄N₂O₂ (290.3) Ber. C 74.46 H 4.86 Gef. C 74.72 H 4.90

3-(4-Brombenzoyl)-2-ethoxy-1-indolizincarbonitril (**8b**): 0.39 g (1.0 mmol) 1-(4-Bromphenacyl)-2-chlorpyridiniumbromid werden mit 0.79 g (7.0 mmol) 2-Cyanessigsäure-ethylester und 0.19 g (1.5 mmol) Hünig Base in 4 ml n-Propanol 7 h auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **8a**. Man erhält 0.15 g (24%) farblose Kristalle, die aus einem Gemisch von **8b** und wenig 2-(4-Bromphenyl)-1-indolizincarbonitril bestehen. **8b** läßt sich aus 30 proz. n-Propanol/Aktivkohle in farblosen Nadeln vom Schmp. 108°C isolieren. – IR: 2215 (CN), 1675 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR:

5-H δ = 9.27 (d); 6-H 7.10 (dd); 7-, 8-H und Ph um 7.50 (m); CH₂ 4.05 (q); CH₃ 0.99 ppm (t); $J_{5,6}$ = 6.5; $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.0 Hz.

C₁₈H₁₃BrN₂O₂ (369.2) Ber. C 58.55 H 3.54 N 7.58 Gef. C 58.24 H 3.26 N 7.36

2c) Indolizine mit freier 3-Stellung

2-(4-Methylphenyl)-1-indolizincarbonitril (**7a**): 0.32 g (1.0 mmol) **2f** werden in 5 ml 2 N HCl auf 100°C erhitzt. Dabei wird ein schwacher Argon-Strom durch die Apparatur geleitet. Das in einem Blasenähler befindliche Barytwasser trübt sich schon einige min nach Versuchsbeginn; später entsteht ein Niederschlag von Bariumcarbonat. Nach 6 h wird gekühlt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 0.13 g (56%) Kristalle, die aus 70proz. Methanol/Aktivkohle zu farblosen Sprossen vom Schmp. 108–110°C umkristallisiert werden.

7a entsteht auch aus 0.28 g (1.0 mmol) **2c** durch einstündiges Erhitzen in 5 ml konz. Salzsäure. Nach Kühlen wird mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Rohausb. 90 mg (39%).

Außerdem läßt sich **7a** mit 7% Ausb. aus der Mutterlauge von **5f** isolieren. – Mit Ehrlichs Reagenz in Methanol entsteht eine tiefgrüne Lösung.

IR: 2200 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO/CD₃NO₂): 3-H δ = 7.84 (s); 5-H 8.37 (d); 6-H 6.89 (dd); 7-H 7.20 (dd); 8-H 7.54 (d); Ph 7.50 (m); CH₃ 2.38 ppm (s); $J_{5,6}$ = 6.9; $J_{6,7}$ = 6.7; $J_{7,8}$ = 9.0; $J_{5,7}$ = 1.0; $J_{6,8}$ = 1.2 Hz.

C₁₆H₁₂N₂ (232.3) Ber. C 82.73 H 5.20 N 12.06 Gef. C 82.39 H 4.96 N 11.63

2-Methyl-1-indolizincarbonitril (**7b**): 0.50 g (2.0 mmol) 1-Acetyl-2-chlorpyridinium-bromid werden mit 0.57 g (5.0 mmol) 2-Cyanessigsäure-ethylester und 0.52 g (4.0 mmol) Hünig-Base in 3 ml n-Propanol bei 20°C gerührt, bis das Pyridiniumsalz in Lösung gegangen ist. Nach 2 Tagen wird mit 50 ml Wasser versetzt und nach weiteren 2 Tagen das Rohprodukt abgesaugt. 0.11 g (35%) schwach rot gefärbte Kristalle, die aus 70proz. Methanol/Aktivkohle farblose Kristalle vom Schmp. 98–99°C (Lit.¹⁵) 100–101°C) ergeben. – IR: 2195 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR: 3-H δ = 7.43 (s); 5-H 8.34 (d); 6-H 6.80 (dd); 7-H 7.09 (dd); 8-H 7.48 (d); CH₃ 2.30 ppm; $J_{5,6}$ = 6.9; $J_{6,7}$ = 6.1; $J_{7,8}$ = 8.9 Hz.

C₁₀H₈N₂ (156.2) Ber. C 76.90 H 5.16 Gef. C 76.43 H 4.86

7-Methyl-2-phenyl-1-indolizincarbonitril (**7c**): 0.65 g (2.0 mmol) 2-Chlor-4-methyl-1-phenacylpyridinium-bromid werden mit 1.13 g (10 mmol) 2-Cyanessigsäure-ethylester und 0.26 g (2.0 mmol) Hünig-Base in 5 ml n-Propanol zunächst bei 20°C gerührt, bis eine rote Lösung entstanden ist. Anschließend wird 8 h auf 60°C erwärmt. Nach Zufügen von Wasser – die Lösung darf sich nur leicht trüben – läßt man 24 h bei 0°C stehen und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Man erhält 0.2 g (ca. 35%) eines Gemisches von **7c** und 3-Benzoyl-2-ethoxy-7-methyl-1-indolizincarbonitril. Aus diesem läßt sich **7c** durch Chromatographie an 20 g Al₂O₃ (neutral, Akt.-St. II) in Chloroform erhalten. Nach Abdampfen des Chloroforms isoliert man 0.11 g (Gesamtausb. ca. 23%) Substanz, die aus n-Propanol/Aktivkohle 0.07 g farblose Blättchen vom Schmp. 91–92°C ergibt. Mit Ehrlichs Reagenz in Methanol grüne Lösung. – IR: 2201 cm⁻¹ (CN). – ¹H-NMR: 3-H δ = 7.92 (s); 5-H 8.39 (d); 6-H 6.91 (d); 8-H 7.86 (s); Ph 7.95 (m); 7.60 (m); CH₃ 2.38 ppm (s); $J_{5,6}$ = 7.3 Hz.

C₁₆H₁₂N₂ (232.3) Ber. C 82.73 H 5.20 Gef. C 82.40 H 5.10

2-Amino-1-indolizincarbonitril (**13a**): 0.26 g (1.0 mmol) **5a** werden in halbkonz. Salzsäure 3 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 20proz. Natronlauge alkalisch gemacht und abgesaugt. Man erhält 63 mg (54%) braune Substanz; aus 70proz. Methanol/Aktivkohle farblose Kristalle, Schmp. 82–84°C. Mit Ehrlichs Reagenz in Methanol entsteht eine rote Lösung. – IR:

3413, 3345 und 3241 (NH_2), 2196 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$: 3-H $\delta = 7.01$ (s); 5-H 8.22 (d); 6-H 6.70 (dd); 7-H 7.24 (dd); 8-H 6.94 (d); NH_2 5.17 ppm (s); $J_{5,6} = 6.0$; $J_{6,7} = 7.0$; $J_{7,8} = 9.2$ Hz
 $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3$ (157.2) Ber. C 68.77 H 4.49 N 26.74 Gef. C 68.97 H 4.55 N 26.44

2-Amino-7-methyl-1-indolizincarbonitril (13b): 0.28 g (1.0 mmol) **5b** werden in 7 ml 2 N HCl 5 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die ausgefallene Benzoesäure (0.10 g, 87%, identifiziert durch Schmp. und IR-Spektrum), abgesaugt und das Filtrat mit 2 N NaOH neutralisiert. Man erhält 0.164 g (96%) Substanz. Nach Umkristallisieren aus 70proz. Methanol farblose Kristalle vom Schmp. $89-91^\circ\text{C}$. Mit Ehrlichs Reagenz in Methanol rotbraune Lösung. – IR: 3439 und 3345 (NH_2), 2188 cm^{-1} (CN). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): 3-H $\delta = 6.87$ (s); 5-H 7.92 (d); 6-H 6.61 (d); 8-H 7.17 (s); CH_3 2.32 (s); NH_2 3.85 ppm (s); $J_{5,6} = 6.95$; $J_{6,8} = 1.70$; $J_{8,9} = 0.9$ Hz; $J_{5,9} = 0.5$ Hz.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.29 Gef. C 70.15 H 5.23

[301/76]