

210. Neue Heteroarene: Synthese und spektrale Daten von Indolizino[6,5,4,3-*aij*]chinolin («Ullazin») und einigen Derivaten

von Heinz Balli* und Martin Zeller¹⁾

Institut für Farbenchemie der Universität, St. Johannsvorstadt 10, CH-4056 Basel

(26.I.83)

New Heteroarenes:

Synthesis and Spectroscopic Properties of Indolizino[6,5,4,3-*aij*]quinoline ('Ullazine') and of some Derivatives

Summary

The synthesis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and electronic absorption spectra of indolizino[6,5,4,3-*aij*]quinoline (**6a**), a new π -excess heteroarene, and of three 3,9-disubstituted derivatives are described.

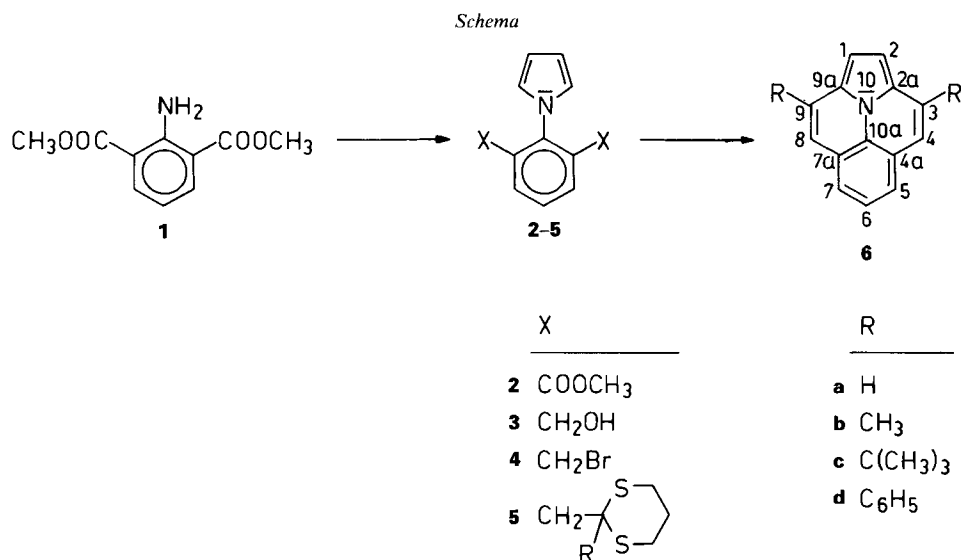
Auf der Suche nach neuen Donorsystemen für Farbstoffe stellten wir den neuen N-Heterocyclus **6** her. Die Synthese von **6** (*Schema*) gelang ausgehend vom bekannten Ester **1** [1]. Nach [2] [3] wurde **1** mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zu **2** umgesetzt. Die Kettenverlängerung um ein C-Atom erfolgte durch Reduktion von **2** zu **3** mit LiAlH₄, Umsetzung von **3** in das Bromid **4** mit Thionylbromid und anschließende nucleophile Acylierung nach [4] mit 2-alkyl- oder 2-aryl-substituierten 1,3-Dithianen zu den Verbindungen **5a–d**. Unter den Reaktionsbedingungen reagierten **5a** und **5c** vermutlich unter Ringschluss teilweise bereits weiter, wie aus ¹H-NMR-Spektren geschlossen werden konnte. Die dabei entstandenen Gemische wurden nicht getrennt, sondern direkt zu **6** verarbeitet.

Hydrolyse von **5a–d** in MeOH/H₂O mit HgCl₂ führte unter doppeltem Ringschluss zu den Zielverbindungen **6a–d**. Die stark vom Substituenten R abhängende Ausbeute beträgt für die unsubstituierte Verbindung **6a** 30% (bzgl. **4**), sinkt bei Einführung eines Alkylrestes auf 21% (**6b**) resp. 6% (**6c**), steigt hingegen in Anwesenheit des Arylrestes bei **6d** auf 75%. In *Tab. 1* sind die ¹H-NMR-Daten der Ringprotonen von **6** angegeben.

Schlüsselvebindung zur ¹H-NMR-Spektreninterpretation ist **6b**. Hier erscheint H–C(1) bzw. H–C(2) als *s* (6,90 ppm). Durch Kopplung mit der benachbarten CH₃-Gruppe ist das Signal von H–C(4) bzw. H–C(8) in ein *q* mit *J* = 1 Hz aufgespalten. Kopplung einer CH₃-Gruppe mit dem *ortho*-ständigen H-Atom ist auch bei **7b** [5] beobachtet worden. Als *AB₂*-System werden H–C(5), H–C(6) und H–C(7) erwartet. Die chemischen Verschiebungen dieser Protonen liegen aber so nahe beieinander, dass im 90-MHz-Spektrum keine Aufspaltung

¹⁾ Aus der geplanten Dissertation von M. Zeller.

sichtbar ist und nur ein Signal bei 7,34 ppm erscheint. Von **6a** wurde daher ein 360-MHz-Spektrum aufgenommen, wo H-C(5), H-C(6) und H-C(7) als *m* bei 7,4 ppm zu erkennen sind. Computeranalyse dieses AB_2 -Systems lieferte neben den genauen chemischen Verschiebungen für H-C(5) bzw. H-C(7) (7,41 ppm) und für H-C(6) (7,37 ppm) die Kopplungskonstante $J_{5,6} = 7,7$ Hz.



Tab. 1. 90-MHz-¹H-NMR-Daten (CDCl₃) von **6a-d**. Chemische Verschiebung in ppm und Kopplungskonstanten *J* in Hz.

| Nr. | H-C(1)/H-C(2) | H-C(3)/H-C(9) | H-C(4)/H-C(8) | H-C(5)/H-C(6)/H-C(7) | |
|-----------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|------------------|
| 6a | 6,90 | 7,40 | 7,17 | 7,40 | $J_{3,4} = 9,5$ |
| 6b | 6,90 | (2,50) ^{a)} | 6,98 | 7,34 | $J_{CH_3,4} = 1$ |
| 6c | 7,10 | (1,57) ^{b)} | 7,15 | 7,38 | |
| 6d | 7,06 | – | 7,22 | 7,45 | |

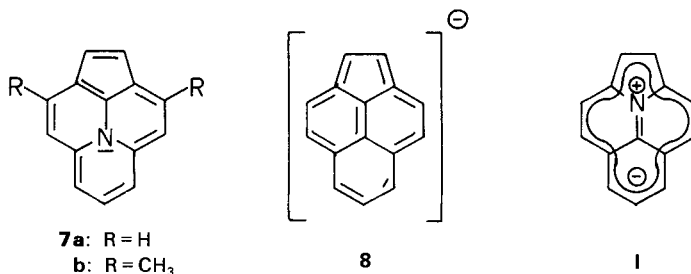
^{a)} Methylgruppe.

^{b)} *tert*-Butylgruppe.

Der enge Bereich (6,90–7,40 ppm), in dem die chemischen Verschiebungen aller H-Atome von **6** liegen, und die Ähnlichkeit der Spektren mit denjenigen der Systeme **7** [5] und **8** [6] veranlassen uns, **6** als aromatisches System zu betrachten. Die dipolare Struktur I, wo – analog zu **7** [5] und **8** [6] – die peripheren 13 C-Atome das Gerüst für einen aromatischen 14- π -Perimeter bilden, soll dies veranschaulichen.

Im Gegensatz zu den ¹H-NMR-Spektren sind die breitband-entkoppelten ¹³C-NMR-Spektren (Tab. 2) der Verbindungen **6a**, **6b** und **6d** auch unter Zuhilfenahme der 'off-resonance'-Spektren nicht eindeutig interpretierbar.

Die Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale bei höchstem Feld zu C(1)/C(2) ist durch Vergleich mit der chemischen Verschiebung von C(3) in Pyrrol und substituierten Pyrrolen [7] vorgenommen worden. Die anderen tertiären C-Atome zeigen sehr geringe Unterschiede in ihren chemischen Verschiebungen. Einzig das Signal bei 123 ppm kann aufgrund der geringeren Intensität und wegen des kaum vorhandenen Substituenteneinflusses C(6) zugeordnet werden. Von den Signalen der quartären C-Atome kann das bei tiefstem Feld liegende und zugleich schwächste Signal C(10a) zugeordnet werden. Die chemischen Verschiebungen von C(3) in **6b** und **6d** zeigen die erwarteten Substituenteneffekte.



Tab. 2. 22,64-MHz-¹³C-NMR-Daten (CDCl₃) von **6a**, **6b** und **6d**. Chemische Verschiebung in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard. In Klammern die Aufspaltungsmuster im 'off-resonance'-Spektrum.

| Nr. | C(1)/C(2) | C(2a)/C(9a) und C(4a)/C(7a) | C(10a) | C(3)/C(9) | C(4)/C(8) und C(5)/C(7) | C(6) | | |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 6a | 105,3 (<i>d</i>) | 126,5 (<i>s</i>) | 125,6 (<i>s</i>) | 134,0 (<i>s</i>) | 120,0 (<i>d</i>) | 119,2 (<i>d</i>) | 119,1 (<i>d</i>) | 123,4 (<i>d</i>) |
| 6b^a | 103,3 (<i>d</i>) | 127,9 (<i>s</i>) | 125,7 (<i>s</i>) | 131,6 (<i>s</i>) | 128,3 (<i>s</i>) | 118,2 (<i>d</i>) | 118,0 (<i>d</i>) | 123,3 (<i>d</i>) |
| 6d^b | 106,0 (<i>d</i>) | 126,8 (<i>s</i>) | 125,9 (<i>s</i>) | 132,7 (<i>s</i>) | 133,5 (<i>s</i>) | 119,4 (<i>d</i>) | 119,0 (<i>d</i>) | 123,7 (<i>d</i>) |

^a) Methylgruppe: 18,0 (*q*).

^b) Phenylgruppe: 138,8 (*s*, C(1')); 128,7, 128,2 (2 *d*, C(2'), C(3'), C(4')).

Das UV/VIS-Spektrum von **6a** (Fig.) zeigt oberhalb von 300 nm Absorptionen, deren Maximum bei 374 nm ($\log \epsilon = 4,22$) liegt und die von Vibrationsstrukturen gekennzeichnet sind. Aus PPP-Rechnungen folgt, dass hierbei drei Elektronenübergänge beteiligt sind.

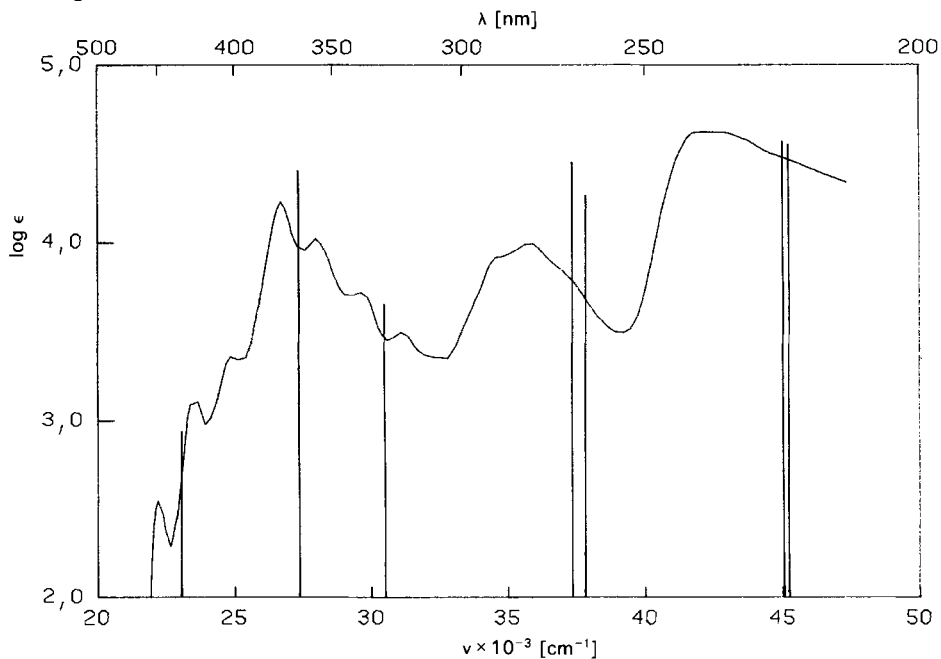


Fig. UV/VIS-Spektrum von **6a** in EtOH. Die aus der PPP-Rechnung erwarteten Übergänge sind als Balken eingezeichnet.

Elektrophile Substitutionsreaktionen an **6**, die Reduktion und Metallierung von **6**, sowie der Aufbau von Farbstoffsystemen, in denen **6** als Donor fungiert, sind bearbeitet und noch unpubliziert.

ESR- und ENDOR-Untersuchungen an **6** wurden von *Gerson & Metzger* [8] durchgeführt.

Herrn PD Dr. *J. Wirz* vom Physikalisch-chemischen Institut der Universität Basel danken wir für die Ausführung der PPP-Rechnungen. Diese Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt-Nr. 2.812-0.80) unterstützt, wofür wir sehr danken.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Mikroheiztisch bestimmt und sind korrigiert. Die IR-Spektren (Absorptionsmaxima in cm^{-1}) wurden auf einem *Perkin-Elmer-682*-IR-Spektrometer aufgenommen. Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden von Herrn *K. Aegerter*, Institut für Organische Chemie der Universität Basel, mit dem *Bruker-WH-90*-Gerät aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ in ppm) beziehen sich auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als internen Standard, in Klammern das Aufspaltungsmuster, bei ^{13}C -NMR des 'off-resonance'-Spektrums; *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett. RV. = Rotationsverdampfer, V. = Wasserstrahlpumpenvakuum.

2-(1-Pyrrolyl)isophthalsäure-dimethylester (2). In 50 ml AcOH wurden 12,5 g (60,5 mmol) **1** und 10 ml (64 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach Abzug des Lösungsmittels i. RV. wurde an Kieselgel mit CH_2Cl_2 chromatographiert: 10,6 g (68%) **2**, aus Cyclohexan Plättchen vom Smp. 88–89°. IR (KBr): 1740 (C=O). ^1H -NMR ((D_6)Aceton): 3,6 (*s*, 6 H); 6,2 (*t*, 2 H); 6,7 (*t*, 2 H); 7,4–8,2 (*m*, 3 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (259,62) Ber. C 64,9 H 5,1 N 5,4% Gef. C 64,7 H 5,0 N 5,3%

2-(1-Pyrrolyl)benzol-1,3-dimethanol (3). In 80 ml abs. Et_2O wurden 3,2 g (84 mmol) LiAlH_4 suspendiert. Dazu wurden 6,7 g (26 mmol) **2** in 130 ml Et_2O getropft und die Lösung 24 Std. zum Rückfluss erhitzt. Der Überschuss an Reagens wurde mit 13 ml 1N NaOH vorsichtig vernichtet. Die Et_2O -Lösung wurde vom entstandenen Spinell durch Filtration getrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt: 4,8 g (92%) **3**. Zur Analyse aus Toluol Plättchen vom Smp. 90–92°. IR (KBr): 3400 (OH). ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 4,1 (*d*, 4 H); 5,05 (*t*, 2 H); 6,25 (*t*, 2 H); 6,75 (*t*, 2 H); 7,5–7,6 (*m*, 3 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203,24) Ber. C 70,9 H 6,5 N 6,9 O 15,8%
Gef. C 70,8 H 6,7 N 7,0 O 15,8%

N[2,6-Bis(brommethyl)phenyl]pyrrol (4). In 30 ml abs. Et_2O wurden 4 ml (28 mmol) PBr_3 vorgelegt. Dazu wurden 4,8 g (24 mmol) **3** in 150 ml Et_2O unter Rühren zugetropft und 5 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml abs. EtOH zugetropft. Es wurde nochmals 1 Std. zum Rückfluss erhitzt, die Lösung auf ca. $\frac{1}{4}$ ihres Volumens eingengt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit H_2O gewaschen, bei 60° i. V. getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. 6,2 g (80%) **4** als Plättchen vom Smp. 177–178°. ^1H -NMR ((D_6)DMSO): 4,3 (*s*, 4 H); 6,35 (*t*, 2 H); 6,85 (*t*, 2 H); 7,4–7,7 (*m*, 3 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}$ (329,05) Ber. C 43,8 H 3,4 Br 48,6 N 4,3%
Gef. C 43,7 H 3,4 Br 48,7 N 4,3%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 5a–d. In 30 ml frisch über LiAlH_4 destilliertem THF wurden 25 mmol des 2-substituierten 1,3-Dithians unter Ar vorgelegt. Bei –40 bis –20° Innentemp. wurden 30 mmol BuLi (Lösung in Hexan) mittels einer Spritze durch ein Septum zugegeben; die Lösung wurde 5 Std. bei obiger Temp. gerührt. Es wurden 11 mmol **4** zugegeben und für weitere 5 Std. gerührt. Das Gefäß wurde verschlossen, über Nacht bei –18° aufbewahrt. Anderentags wurde noch 2 Std. bei 0° und 3 Std. bei RT. gerührt, sodann auf Eis gegossen, mit CHCl_3 extrahiert, mit 2N KOH gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde zur Abtrennung von nicht umgesetztem 1,3-Dithian über Kieselgel mit Toluol chromatographiert.

N-{2,6-Bis[(1,3-dithian-2-yl)methyl]phenyl}pyrrol (**5a**). Ausbeute 60%. Plättchen aus EtOH, Smp. 153–156°. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,5–2,3 (*m*, 4 H); 2,7 (*d*) und 2,8 (*t* zusammen 12 H); 3,8 (*t*, 2 H); 6,35 (*t*, 2 H); 6,6 (*t*, 2 H); 7,3 (*m*, 3 H).

C₂₀H₂₅NS₄ (407,68) Ber. C 58,9 H 6,2 N 3,4 S 31,5%
Gef. C 59,2 H 6,3 N 3,6 S 31,2%

5b und **5c** wurden nach der Chromatographie ohne Charakterisierung direkt weiterverarbeitet.

N-{2,6-Bis[(2-phenyl-1,3-dithian-2-yl)methyl]-phenyl}pyrrol (**5d**). Ausbeute 80%. Plättchen aus CHCl₃/MeOH, Smp. 159–162°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,7–2,0 (*m*, 4 H); 2,5–2,7 (*m*, 8 H); 2,95 (*s*, 4 H); 5,9 (*t*, 2 H); 6,1 (*t*, 2 H); 7,0–7,4 (*m*, 9 H); 7,5–7,7 (*m*, 4 H).

C₃₂H₃₃NS₄ (559,88) Ber. C 68,65 H 5,94 N 2,50 S 22,91%
Gef. C 68,50 H 6,05 N 2,61 S 22,59%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 6a–d. In 300 ml MeOH und 40 ml H₂O wurden 10 mmol **5** (fein gepulvert) und 90 mmol HgCl₂ 24 Std. zum Rückfluss erhitzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit H₂O und CHCl₃ gewaschen. Das Filtrat wurde mit CHCl₃ extrahiert, mit 2N KHCO₃ und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Benzol chromatographiert.

Indolizino[6,5,4,3-*aij*]chinolin (**6a**). Ausbeute 50% (30% bzgl. **4**). Nadeln aus Äthylenglycol-monomethyläther/H₂O vom Smp. 172–173°. ¹H-NMR (CDCl₃): 6,90 (*s*, 2 H); 7,17 (*d*, *J* = 9,5, 2 H); 7,40 (*d*, *J* = 9,5, 2 H); 7,41 (*s*, 3 H). ¹³C-NMR: s. Tab. 2.

C₁₄H₉N (191,23) Ber. C 87,9 H 4,8 N 7,3% Gef. C 87,8 H 4,8 N 7,3%

3,9-Dimethylindolizino[6,5,4,3-*aij*]chinolin (**6b**). Ausbeute 21% bzgl. **4**. Amorphes Pulver aus Kugelrohrdestillation bei 150°/0,1 Torr vom Smp. 132–134°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,50 (*d*, *J* = 1, 6 H); 6,90 (*s*, 2 H); 6,98 (*q*, *J* = 1, 2 H); 7,34 (*s*, 3 H). ¹³C-NMR: s. Tab. 2.

C₁₆H₁₃N (219,29) Ber. C 87,6 H 6,0 N 6,4% Gef. C 87,5 H 6,2 N 6,3%

3,9-Di(tert-butyl)indolizino[6,5,4,3-*aij*]chinolin (**6c**). Ausbeute 6% bzgl. **4**. Amorphes Pulver aus Sublimation bei 150°/0,07 Torr vom Smp. 150–155°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,57 (*s*, 18 H); 7,10 (*s*, 2 H); 7,15 (*s*, 2 H); 7,38 (*s*, 3 H). MS: 303 (*M*⁺).

C₂₂H₂₅N (303,45) Ber. C 87,1 H 8,3 N 4,6% Gef. C 86,6 H 8,4 N 4,7%

3,9-Diphenylindolizino[6,5,4,3-*aij*]chinolin (**6d**). Ausbeute 98% (75% bzgl. **4**). Nadeln aus Benzol/EtOH vom Smp. 171–175°. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,06 (*s*, 2 H); 7,22 (*s*, 2 H); 7,40–7,60 (*m*, 9 H); 7,70–7,90 (*m*, 4 H). ¹³C-NMR: s. Tab. 2.

C₂₆H₁₇N (343,43) Ber. C 90,9 H 5,0 N 4,1% Gef. C 91,2 H 4,9 N 4,1%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. S. Chauham & D. M. Mc Kinnon, Can. J. Chem. 53, 1336 (1975).
- [2] N. Elming & N. Clauson-Kaas, Acta Scand. Chim. 6, 867 (1952).
- [3] S. Vomero, F. Chimentì, R. Giuliano & M. Artico, Il Farmaco, Ed. Sci. 31, 681 (1976).
- [4] D. Seebach, Synthesis 1969, 17.
- [5] R. P. Cunningham, D. Farquhar, W. K. Gibson & D. Leaver, J. Chem. Soc. C 1969, 239.
- [6] I. Murata, K. Yamamoto, M. Morioka & T. Hirotsu, Tetrahedron Lett. 27, 2287 (1975).
- [7] W. Bremser, E. Ludger & T. Burghard, 'Carbon-13 NMR Spectral Data', Verlag Chemie, Weinheim + New York, 1978.
- [8] F. Gerson & A. Metzger, Helv. Chim. Acta 66, 2031 (1983).