

Synthesen von Heterocyclen, 97. Mitt.:

(Chinolizine und Indolizine, III): Über die Reaktion der
2-Pyridylessigsäureester mit Brombrenztraubensäureester

Von

Th. Kappe

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 3. April 1967)

Eine eingehende Untersuchung zeigt, daß die Reaktion von
2-Pyridylessigsäureestern (**1**) mit Brombrenztraubensäureester (**2**)
Indolizine ergibt und nicht Chinolizinderivate, wie von anderen
Autoren angenommen wurde.

Further study of the reaction between 2-pyridylacetates and
ethyl bromopyruvate shows that the products obtained are
indolizines and not quinolizines as proposed by other authors.

Vor einiger Zeit ist von *Winterfeld* und *Erning*¹ die Umsetzung des
2-Pyridylessigsäureesters **1 a** mit Brombrenztraubensäureäthylester (**2**)
beschrieben worden. Bei dieser Reaktion fällt in 43proz. Ausbeute ein
Produkt an, welches die Autoren als 1-Äthoxycarbonyl-3,4-dihydro-2*H*-
chinolizin-2,3-dion (**3**) formuliert haben. **3** soll weiters durch saure Hydro-
lyse und Decarboxylierung in das Chinolizindion **4** übergehen. Da in
Anbetracht der bekannten Aromatizität der Chinolizinone^{2, 3} und
Hydroxychinolizinone⁴ das Vorliegen eines tautomeren 3-Hydroxy-2*H*-
chinolizinon-(2)-Systems (**3 a** und **4 a**) größere Wahrscheinlichkeit besitzt,
sind die genannten Verbindungen einer eingehenden Prüfung unterzogen
worden.

¹ *K. Winterfeld* und *W. Erning*, Arch. Pharmaz. **298**, 220 (1965).

² *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3681 (1951).

³ *B. S. Thyagarajan*, „Aromatic Quinolizines“ in *A. R. Katritzky*, Adv. in Heterocyclic Chem., Vol. **5**, 291, New York und London 1965.

⁴ *Th. Kappe*, Mh. Chem. **98**, 874 (1967).

Setzt man entsprechend den Angaben von *Winterfeld* und *Erning*¹ **1 a** mit **2** in absol. Aceton um, so läßt sich als Hauptprodukt ein Körper (**5 a**) vom Schmp. 86° isolieren, der sich auf Grund der Elementaranalyse aus den beiden Komponenten unter Austritt von je 1 Mol HBr und H₂O gebildet hat. Erst bei Durchführung der Reaktion in feuchtem Aceton kann eine Verbindung gewonnen werden, deren Eigenschaften (IR-Spektrum, Schmp. 225—227°) den Angaben der genannten Autoren entsprechen. Dasselbe Produkt bildet sich aber auch durch Einwirkung von 0,1*n*-HCl bei 20° auf **5 a**. Wie später gezeigt wird, ist diese Substanz das Indolizinderivat **6 a** und nicht das Chinolizindion **3**.

Die alkalische Verseifung und Decarboxylierung der bei 225—227° schmelzenden Verbindung gibt in 94proz. Ausbeute ein Produkt, welches nach *Winterfeld*¹ durch saure Hydrolyse von **3** in 15% d. Th. zugänglich ist und als Chinolizindion **4** formuliert wird. Tatsächlich handelt es sich aber bei dieser Substanz um die Indolizin-2-carbonsäure, welche bereits 1932 von *Diels* und *Alder*⁵, später von *Borrows* und *Holland*⁶ sowie *Boekelheide* und *Fahrenholtz*⁷ und schließlich von *Bragg* und *Wibberley*⁸ dargestellt worden ist. Die letztgenannten Autoren erhalten diese Säure ebenfalls aus 2-Pyridylessigsäureäthylester (**1 a**) und Brombrenztraubensäureester (**2**) über die Zwischenstufen **5 a** und Indolizin-2,3-dicarbon-säure. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit weisen *Bragg* und *Wibberley*⁹ auf die Diskrepanz zwischen ihren und *Winterfelds*¹ Anschauungen hin und bringen Beweise für die Richtigkeit ihrer Formulierung.

An der Natur der Verbindung **7** als Indolizin-2-carbonsäure besteht auf Grund der verschiedenen Bildungsweisen^{5, 6, 7} und wegen der möglichen Decarboxylierung zum Indolizin⁵ kein Zweifel. Anders verhält es sich aber mit dem Isomerenpaar **3** und **6 a**. Unter den drastischen Bedingungen, die zur Überführung von **6** in **7** notwendig sind, hätte auch eine Umwandlung von **3** aus stattfinden können, etwa im Sinne einer Benzilsäureumlagerung mit anschließender Dehydratisierung. (Über die Möglichkeit zur Ringverengung von Chinolizinen zu Indolizinen soll in dieser Reihe später berichtet werden.) Eine solche Umlagerung ist im Prinzip auch denkbar, wenn **3** in der enolisierten Form als 3-Hydroxy-chinolizinon-(2) **3 a** vorliegt. Andererseits schließen aber die Argumente, die *Bragg* und *Wibberley*⁹ für die Indolizinstruktur **6 a** heranziehen, d. s. Abwesenheit von Methylenprotonen im NMR-Spektrum (gemessen in *n*-NaOH) und die Titrierbarkeit mit wäßriger NaOH (ohne Angabe des pK_s), die Struktur **3 a** nicht unbedingt aus. Im folgenden sollen daher noch einige Ergebnisse mitgeteilt werden, welche die Indolizinstruktur auch für **5 a—c** und **6 a—b** eindeutig festlegen.

⁵ O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **498**, 16 (1932).

⁶ E. T. Borrows und D. O. Holland, J. chem. Soc. [London] **1947**, 672.

⁷ V. Boekelheide und K. Fahrenholtz, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 458 (1961).

⁸ D. R. Bragg und D. G. Wibberley, J. chem. Soc. [London] **1963**, 3277.

⁹ D. R. Bragg und D. G. Wibberley, J. chem. Soc. [London] **1966 C**,

man über **5 b** die Verbindung **6 b**, welche mit **6 a** nicht identisch ist. Damit ist bewiesen, daß die Estergruppe in 2-Stellung verseift worden ist.

Die Einwirkung von Diazomethan auf **6 b** liefert den Dimethylester **5 c**. Die Eigenschaften dieses Körpers, insbesondere die weitgehende Identität des IR-Spektrums mit dem von **5 a** und **5 b**, zeigen, daß bei der Reaktion **5 b** → **6 b** → **5 c** keine Änderung am Ringsystem eingetreten sein kann. Die IR-Spektren sind mit der Indolizinstruktur verträglich. So zeigen **5 a**—**5 c** zwei Carbonylabsorptionen bei 1740—1720/cm und bei 1690 bis 1680/cm. Beide Banden können Esterschwingungen zugeschrieben werden;

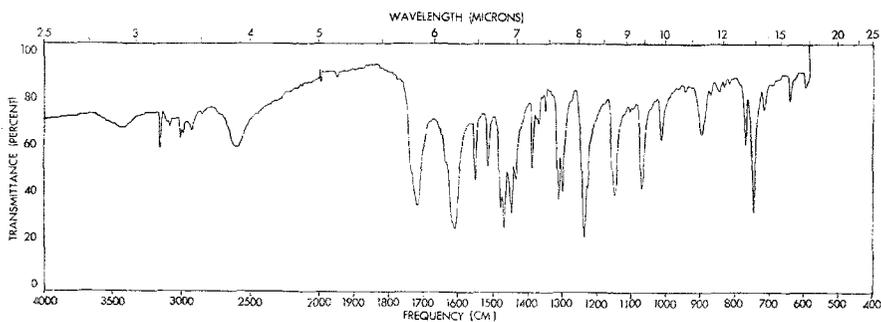


Abb. 1. IR-Spektrum der 1-Äthoxycarbonyl-indolizin-2-carbonsäure (**6 a**) in KBr

der große Unterschied in der Lage ist auf die bei Orthoestern übliche Koppelung zurückzuführen^{10, 11}.

In den IR-Spektren der Verbindungen **6 a** (s. Abb. 1) und **6 b** in KBr überrascht zunächst die tiefe Lage der COOH-Absorption bei 1610/cm. Im Verein mit den Banden bei 2600, 1470 sowie 900/cm kann aber für die Substanz im kristallinen Zustand eine CO₂⁻/NH⁺-Form angenommen werden, auf welche die angegebenen Absorptionen ausgezeichnet passen¹². Wie weit die Zwitterionenbildung auch in Lösung zutrifft, kann wegen der Schwerlöslichkeit dieser Verbindungen nicht festgestellt werden. Eine Formulierung als **3** scheint ausgeschlossen. Für die nicht enolisierte Form wäre die Absorption bei 1720/cm zu erwarten, für die enolisierte (**3 a**) bei 1680—1660/cm¹³; des weiteren müßte für **3 a** auch eine Bande bei 1150/cm zu finden sein, die aus der OH-bend. Schwingung herrührt.

Bemerkenswert ist, daß die Indolizin-2-carbonsäure (**7**) die COOH-Absorption erwartungsgemäß bei 1665/cm zeigt. Das anormale Verhalten der Estersäuren **6 a** und **6 b** wird also durch die benachbarte Estergruppe bedingt.

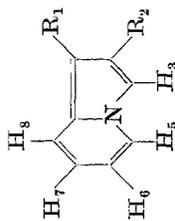
¹⁰ R. R. Hampton und G. E. Newell, *Analyt. Chem.* **21**, 914 (1949).

¹¹ H. M. Randall, R. G. Fowler, J. R. Danyl und N. Fuson, *Infrared Determin. of Org. Structures*, Van Nostrand, New York 1949, S. 49.

¹² L. J. Bellamy, *Infrared Spectra of complex Molecules*, Methuen, London 1958, S. 236.

¹³ K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*; Holden-Day, San Francisco 1962, S. 43.

Tabelle 1. NMR-Spektren des 1,2-Di(methoxycarbonyl)-indolizins (**5c**), der Indolizin-2-carbonsäure (**7**) und der 1-Methoxycarbonyl-indolizin-2-carbonsäure (**6b**)



5c: $R_1=R_2=CO_2CH_3$

7: $R_1=H, R_2=COOH$

6b: $R_1=CO_2CH_3, R_2=COOH$

Nr.	Lösungsmittel Temperatur	τ -Werte (ppm, τ (TMS) = 10)										Kopplungskonstanten (Hz)					
		H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	R ₁	R ₂	J ₃₄	J ₅₇	J ₇₈	J ₅₇	J ₅₈	J ₃₄			
5c	CDCl ₃ 30°C	2,39	2,07	3,29	2,97	1,90	6,10	6,10	7	7	9	1	1	—			
7	DMSO, 30°C	2,05	1,83	3,47	3,40	2,63	3,30	—	6	7	9	1	1	1			
6b	DMSO, 100°C ^a	1,83	1,46	3,05	2,73	1,98	6,10	—	7	7	9	1	1	—			
	DMSO, 40°C ^b	1,75	1,40	3,00	2,68	1,95	6,07	—	7	7	9	1	1	—			
	DMSO + NaOD(30°C)	2,47	1,76	3,18	2,86	2,05	6,18	—	7	7	9	1	1	—			

^a **6b** mußte bei 100°C in DMSO aufgenommen werden, da die Löslichkeit bei 30°C zu gering ist.

^b Übersätt. Lösung.

Auch auf Grund von NMR-Untersuchungen kann an der Indolizinstruktur der Verbindungen **5** und **6** kein Zweifel herrschen. τ -Werte und Kopplungskonstanten für **5 c**, **6 b** und **7** sind in Tab. 1 angegeben.

Die Hydrierung von Indolizinen erfolgt bekanntlich vorzugsweise im Pyridinteil des Moleküls¹⁴. Nur in Gegenwart von starken Säuren greift die Reduktion am fünfgliedrigen Ring an¹⁵.

Die katalytische Hydrierung von **6** und **7** in Eisessig an Pd liefert die 5,6,7,8-Tetrahydroindolizine **8** und **9**. Es ist interessant festzustellen, daß sich die IR-Spektren von **8** und **9** in gleicher Weise unterscheiden wie die von **6** und **7**. So finden sich die Carbonylabsorptionen der Estersäuren **8 a** und **8 b** bei 1720—1710/cm und bei 1620—1610/cm, während die Bande des Carboxylcarbonyls von **9** bei 1665—1645/cm liegt.

Die vorliegende Arbeit wurde von der *J. R. Geigy AG*, Basel, unterstützt. Herrn Dr. *H. Fritz*, Basel, und Dr. *H. Sterk*, Graz, danke ich für die Aufnahme und Interpretation der IR- und NMR-Spektren.

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *E. Ziegler*, für seine Anteilnahme an dieser Arbeit und ihre weitreichende Unterstützung.

Experimenteller Teil*

1. Reaktion des 2-Pyridylessigsäuremethylesters (**1 b**) mit Brombrenztraubensäureäthylester (**2**)

a) Ansatz analog der Vorschrift von Winterfeld und Erning¹ für die Reaktion von **1 a** mit **2**

10,6 g (0,07 Mol) **1 b** werden in 100 ml absol. Aceton gelöst und mit 9,75 g (0,05 Mol) **2** unter Eiskühlung zusammengegeben. Nach 4stdg. Stehen bei 20° haben sich 5,5 g (0,024 Mol) *2-Pyridylessigsäure-Hydrobromid* abgeschieden. Aus absol. Äthanol—Essigester (1:1) schwach gelbe Platten, Schmp. 150° (unter Aufschäumen).

$C_8H_{10}BrNO_2$. Ber. Br 34,44. Gef. Br 34,34.

Nach 10tägigem Stehen des Filtrats bei 5° lassen sich 0,6 g (5,5% d. Th., bez. auf **2**) *1-Methoxycarbonyl-indolizin-2-carbonsäure* (**6 b**) isolieren. Aus n-Butanol seidige Nadeln, Schmp. 245—250° (Zers.).

$C_{11}H_9NO_4$. Ber. C 60,27, H 4,14, N 6,39.
Gef. C 60,33, H 4,08, N 6,54.

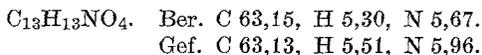
IR-Spektrum: 2560, 2500/cm (NH⁺), 1723, 1240/cm (Ester), 1610/cm (COO⁻, asym.), 1470/cm (COO⁻, sym.).

* Alle IR-Spektren sind in KBr gemessen worden.

¹⁴ E. T. Borrows und D. O. Holland, Chem. Revs. **42**, 633 (1948).

¹⁵ O. G. Lowe und L. C. King, J. Org. Chem. **24**, 1200 (1959).

Das Filtrat von **6 b** wird am Rotationsverdampfer auf ein kleines Volumen eingengt, mit 400 ml Eiswasser versetzt und die abgeschiedene Kristallmasse abgesaugt. Beim Aufnehmen in 40 ml Benzol bleibt eine Spur **6 b** ungelöst und wird abfiltriert. Nach Verdampfen des Benzols und Umkristallisation des Rückstandes aus wenig Methanol gewinnt man 4,9 g 1-Methoxycarbonyl-2-äthoxycarbonylindolizin (**5b**) in Form farbloser Prismen, Schmp. 82—83°.



IR-Spektrum: Esterbanden bei 1740, 1682, 1215, 1055/cm.

b) Mit Pyridinzusatz

Zur eisgekühlten Lösung von 1,51 g (0,01 Mol) **1 b** und 1 ml Pyridin in 10 ml absol. Aceton fügt man 1,95 g (0,01 Mol) **2**, läßt 1 Stde. bei 20° stehen, erhitzt noch 5 Min. auf 40° und verdünnt mit 125 ml Eiswasser. Die Reinigung des anfallenden Diesters **5 b** erfolgt wie voranstehend beschrieben. Ausb. 1,14 g (46% d. Th.), Schmp. 82—83°.

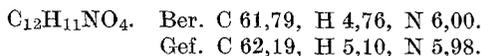
Analog wird **5 a** in 48proz. Ausb. aus **1 a** und **2** gewonnen. Farblose Prismen aus Methanol, Schmp. 85—86° (Lit.⁸ 83—84°).

2. 1-Methoxycarbonyl-indolizin-2-carbonsäure (**6 b**) durch saure Hydrolyse von **5 b**

Man löst 1 g **5 b** in 13 ml 0,1*n*-HCl in 75proz. Methanol und läßt 2 Tage bei 20° stehen. Danach haben sich 0,85 g (96% d. Th.) **6 b** vom Schmp. 245 bis 250° (Zers.) abgeschieden. In der Mutterlauge läßt sich dünn-schichtchromatographisch noch etwas Ausgangsprodukt **5 b** nachweisen.

3. 1,2-Di(methoxycarbonyl)-indolizin (**5 c**)

Die Suspension von 1 g **6 b** in 100 ml Methanol und 10 ml H₂O wird unter gutem Rühren mit einer äther. Diazomethanlösung versetzt, wobei **6 b** langsam in Lösung geht. Nach Beendigung der N₂-Entwicklung engt man im Vak. zur Trockene ein, kristallisiert zunächst aus Cyclohexan und dann aus wenig Methanol um. Farblose Prismen, Schmp. 89—91°.



IR-Spektrum: Esterbanden bei 1738, 1689, 1270, 1062/cm.

4. Indolizin-2-carbonsäure (**7**)

5 g 1-Methoxycarbonyl-indolizin-2-carbonsäure (**6 b**) werden in 100 ml 4*n*-NaOH 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Durch Ansäuern der noch heißen Lösung mit konz. HCl erhält man 3,45 g (94% d. Th.) **7**. Die Reinigung kann durch Umkristallisation aus Xylol oder durch Vakuumsublimation erfolgen. Schwach gelbe Prismen, Schmp. 240—242° (Zers.). (Lit. 240—241°^{1, 6, 8}, 240—242°⁵, 244—247°⁷.)

Die trockene Destillation von 2,7 g **7** mit 20 g CaO und anschließende Wasserdampfdestillation des entstandenen Produktes liefert 1,05 g (53% d. Th.) *Indolizin*, Schmp. 74°. Das IR-Spektrum ist identisch mit dem eines authent. Präparates.

Durch Einwirkung von Diazomethan auf **7** in 90proz. Methanol erhält man *2-Methoxycarbonyl-indolizin*. Aus verd. Methanol farblose Prismen, Schmp. 100—101° (Lit. 97—99°⁶).

IR-Spektrum: 1714, 1235—1225/cm (Ester).

5. 1-Methoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-carbonsäure (**8 b**)

0,5 g **6 b** werden in 80 ml Eisessig in Gegenwart von 5% Pd/Aktivkohle bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Einengen der Lösung im Vak. bis zur Trockne kristallisiert man den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 0,45 g (89% d. Th.) **8 b**; farblose Prismen, Schmp. 175—176°.

C₁₁H₁₃NO₄. Ber. C 59,18, H 5,87, N 6,27.
Gef. C 58,87, H 5,88, N 6,20.

IR-Spektrum: 2640/cm (NH⁺), 1710, 1220/cm (Ester), 1610, 910/cm (CO₂⁻)

Analog wird der Äthylester **8 a** durch Hydrierung von **6 a** gewonnen. Aus Äthanol farblose Prismen, Schmp. 148—150° (*Winterfeld* und *Erning*¹ geben für diese Verbindung, welche sie als Tetrahydrochinolizinderivat formulieren, einen Schmp. von 147—148° an).

6. 5,6,7,8-Tetrahydroindolizin-2-carbonsäure (**9**)

Man hydriert 1 g Indolizin-2-carbonsäure (**7**) in 100 ml Eisessig in Gegenwart von 5% Pd/Aktivkohle. Die H₂-Aufnahme kommt nach einem Verbrauch von etwa 300 ml zum Stillstand. Nach Entfernen des Katalysators und Einengen der Lösung zur Trockne wird der Rückstand mit verd. Methanol angerieben und aus Benzol umkristallisiert oder im Vak. sublimiert. Ausb. 0,5 g **9**; schwach gelbe Prismen, Schmp. 216—220° (unter Aufschäumen).

C₉H₁₁NO₂. Ber. C 65,44, H 6,71, N 8,48.
Gef. C 65,83, H 6,75, N 8,49.