

Synthesen von Heterocyclen, 121. Mitt.:

Chinolizine und Indolizine V: Eine Synthese von 4-Methyl-2-chinolizinonen

Von

Th. Kappe, Ingrid Herbst und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 4. September 1968)

Die Reaktion von 2-Pyridyllessigsäurederivaten (**1a**, **1b**) mit Diketen (**2**) in sied. Eisessig liefert in 1-Stellung substit. 4-Methyl-2-chinolizinone.

Syntheses of Heterocycles, CXXI: Quinolizines and Indolizines. A Synthesis of 4-Methyl-2-quinolizinones

The reaction of 2-pyridylacetic acid derivatives (**1a**, **1b**) with diketene (**2**) gives 4-methyl-2-quinolizinones.

Die Chemie der aromatischen Chinolizine und Chinolizinone hat sich in den letzten Jahren stürmisch entwickelt¹. Das 4-Chinolizinon ist bereits 1936 von *Späth* und *Galinovsky*² durch Dehydrierung des Norlupinons hergestellt worden. 1951 hat *Boekelheide*³, der auch den aromatischen Charakter dieser Verbindungsklasse aufgezeigt hat, die Angaben von *Späth* und *Galinovsky* über die Eigenschaften dieses Körpers bestätigt. Seit dieser Zeit sind eine größere Anzahl substit. 4-Chinolizinone bekanntgeworden^{1, 4}. Hingegen ist von den isomeren 2-Chinolizinonen bisher lediglich der Grundkörper dieser Reihe von *Fozard* und *Jones*⁵ aus ω -Äthoxypropylpyridylketon in sechsstufiger Reaktionsfolge dargestellt

¹ *B. S. Thyagarajan*, Aromatic Quinolizines, in: *A. R. Katritzky* (Ed.), *Advances in Heterocyclic Chem.*, Vol. 5, 291, New York-London (1965).

² *E. Späth* und *F. Galinovsky*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 761 (1936).

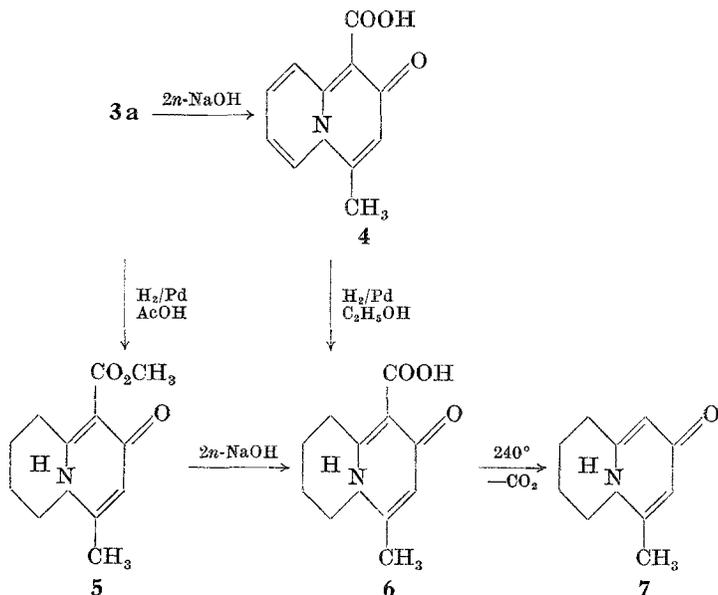
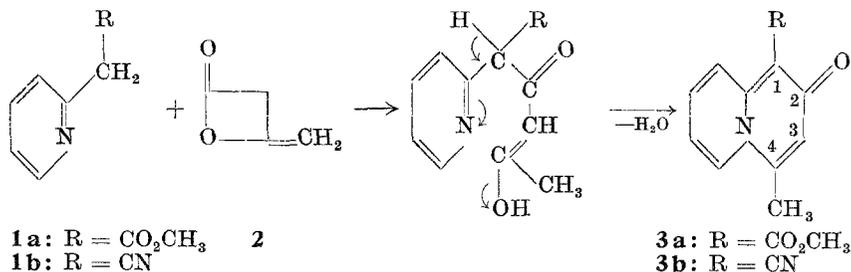
³ *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 3681 (1951).

⁴ *Th. Kappe*, *Mh. Chem.* **98**, 874, 2148 (1967).

⁵ *A. Fozard* und *G. Jones*, *J. Chem. Soc. [London]* **1964**, 2760.

worden. Im folgenden soll über eine einfache Synthese von 4-Methyl-2-chinolizinonen berichtet werden.

Durch zweistündiges Erhitzen des 2-Pyridyllessigsäureesters **1 a** bzw. 2-Pyridylacetonitrils **1 b** mit Diketen (**2**) in Eisessig erhält man schwach gelb gefärbte Substanzen, deren Bruttoformel der Reaktion $1 + 2 - H_2O$ entspricht und bei denen es sich — wie im folgenden gezeigt wird — um die Chinolizinone **3 a—b** handelt. Die Ausbeuten sind in beiden Fällen relativ niedrig (23% bzw. 27% d. Th.). In Xylol + p-Toluolsulfonsäure — einem Reaktionsmedium, welches für Cyclisierungen mit Diketen ebenfalls in Betracht kommt⁶ — findet keine Umsetzung statt. Bei der Einwirkung von **2** auf den Ester **1 a** erhält man außerdem in geringer Menge (5% d. Th.) ein bereits verseiftes Produkt (**4**). **3 a** gibt mit Pikrinsäure eine gelbe Additionsverbindung, ein Verhalten, das für Chinolizinone charakteristisch ist³.



⁶ Th. Kappe, I. Maninger und E. Ziegler, Mh. Chem. 99, 85 (1968).

Für die erhaltenen Chinolizinderivate kommt entweder eine Formulierung als 4-Methyl-2-chinolizinon oder als 2-Methyl-4-chinolizinon in Frage, je nachdem, ob als erster Reaktionsschritt eine Acylierung des α -C-Atoms der Seitenkette oder des Ringstickstoffatoms in **1** erfolgt ist. Eine eindeutige Strukturaufklärung auf Grund der spektroskopischen Eigenschaften von **3** ist wegen des spärlichen Spektrenvergleichsmaterials sehr unsicher.

Zwar zeigt **3a** im IR-Spektrum bei 1630/cm eine starke Bande, und *Fozard* und *Jones*⁵ geben für das unsubstit. 2-Chinolizinon eine solche von 1634/cm an, welche sie als C=O-Absorption interpretieren. Auf Grund der Arbeiten von *Katritzky* und *Jones*⁷ sowie *Bellamy* und *Rogasch*⁸ über α - bzw. γ -Pyridone wäre jedoch die C=O-Bande unter 1600/cm zu erwarten. Tatsächlich zeigt **3a** eine sehr starke Absorption bei 1565/cm (ν C=O für N-substit. γ -Pyridone liegt⁷ bei 1575/cm). Ob die Bande bei 1565/cm als C=O- und die bei 1630/cm als C=C-Absorption zu werten ist, soll noch Gegenstand weiterer Untersuchungen⁹ sein. Ein Hinweis in dieser Richtung ist die Tatsache, daß im IR-Spektrum der Carbonsäure **4** das Absorptionsmaximum bei 1635/cm unverändert ist, während die Bande bei 1565/cm sowie die Carboxylbande bei 1670/cm sehr diffus sind. Eine weitere Komplikation in der Entscheidung zugunsten einer 2-Chinolizinon- bzw. 4-Chinolizinon-Struktur ergibt sich aus der Tatsache, daß bei 1630—1640/cm bekanntlich auch die C=C-Absorption der 4-Chinolizinone liegt^{4, 10}.

Um zu einer eindeutigen Strukturzuordnung der erhaltenen Verbindungen zu kommen, haben wir an **3a** eine Reihe von Reaktionen durchgeführt, die schließlich zu einem Produkt führen, dessen Formulierung als 4-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolizinon (**7**) definitiv festgelegt werden kann. Durch Verseifen der Estergruppe von **3a** mit 2*n*-NaOH kommt man zu der bereits bei der Herstellung von **3a** als Nebenprodukt isolierbaren 4-Methyl-2-chinolizinon-1-carbonsäure (**4**). Die katalytische Hydrierung von **4** an Pd in Äthanol liefert nach Aufnahme von 2 Mol H₂ nahezu quantitativ 1-Carboxy-4-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolizinon (**6**). Dieselbe Carbonsäure erhält man, wenn **3a** an Pd in Eisessig zunächst zum Ester **5** hydriert und anschließend mit verd. NaOH verseift wird. Beim Erhitzen von **6** über den Schmelzpunkt bildet sich unter Decarboxylierung 4-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolizinon (**7**); nach ihren chemischen und spektroskopischen Eigenschaften ist diese Verbindung jedoch als ein γ -Pyridon-Derivat, nämlich als 2-Methyl-1,6-tetramethylen-4-pyridon anzusehen. Auf Grund dieser Betrachtungsweise läßt sich die Struktur der ganzen Serie von **3** bis **7** als 4-Methyl-2-chinolizinon-derivate festlegen. Die Zuordnung ist durch Vergleich der UV-Spektren der Verbindung **7** mit

⁷ A. R. *Katritzky* und R. A. *Jones*, J. Chem. Soc. [London] **1960**, 2947.

⁸ L. J. *Bellamy* und P. E. *Rogasch*, Spectrochim. Acta **16**, 30 (1960).

⁹ H. *Sterk* und Th. *Kappe*, in Vorbereitung.

¹⁰ Y. *Sato*, Pharmaz. Bull. [Tokyo] **5**, 412 (1957).

denen des N-Methyl-2-pyridons bzw. N-Methyl-4-pyridons möglich. Das UV-Spektrum¹¹ von **7** (λ_{\max} 261 nm, $\log \epsilon$ 4,12) ist dem des N-Methyl-4-pyridons (λ_{\max} 262,5 nm, $\log \epsilon$ 4,26)¹² sehr ähnlich, aber verschieden vom Spektrum des N-Methyl-2-pyridons (λ_{\max} 300 nm, $\log \epsilon$ 3,80)¹². Eindrucksvoll ist auch die weitgehende Identität des UV-Spektrums von **7** (s. oben) mit dem des unsubstit. 6,7,8,9-Tetrahydro-2-chinolizinons (λ_{\max} 260 nm, $\log \epsilon$ 4,17)⁵.

Eine weitere Stütze für die 2-Chinolizinon-Struktur ergibt sich durch die praktisch völlige Identität des IR-Spektrums im Doppelbindungsbereich von 1720/cm bis 1530/cm der Verbindung **5** (als 3-Methoxycarbonyl-6-methyl-1,2-tetramethylen-4-pyridon aufzufassen), mit dem des 3-Äthoxycarbonyl-1-benzyl-2,6-dimethyl-4-pyridons, dessen γ -Pyridonstruktur in der vorangehenden Mitt.¹³ bewiesen worden ist.

Für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit sind wir der J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. H. Sterk vom hiesigen Institut danken wir für die Aufnahme von UV-, IR- und NMR-Spektren.

Experimenteller Teil*

1. Reaktion des 2-Pyridyllessigsäuremethylesters (**1a**) mit Diketen (**2**)

a) 1-Methoxycarbonyl-4-methyl-2-chinolizinon (**3a**)

1,53 g (0,01 Mol) **1a** und 0,85 ml (0,01 Mol) **2** werden in 6 ml Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibt ein fester Kristallbrei, den man in Benzol aufnimmt und absaugt. Aus Xylol schwach gelbe Prismen, Schmp. 179°; Ausb. 0,5 g (23% d. Th.).

IR: 1720/cm (C=O Ester); 1630, 1565/cm (C=C bzw. C=O).

$C_{12}H_{11}NO_3$. Ber. C 66,35, H 5,10, N 6,45.

Gef. C 66,29, H 5,08, N 6,55.

Pikrat. 0,23 g Pikrinsäure löst man in wenig heißem Äthanol und fügt sie zu einer Lösung von 0,22 g **3a** in wenig heißem Methanol. Der augenblicklich entstehende Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Prismen, Schmp. 190—191°.

$C_{18}H_{14}N_4O_{10}$. Ber. C 48,45, H 3,16, N 12,50.

Gef. C 48,63, H 3,51, N 12,36.

b) 1-Carboxy-4-methyl-2-chinolizinon (**4**)

Bei der voranstehend beschriebenen Umkristallisation von **3a** aus Xylol bleibt ein geringer unlöslicher Anteil zurück. Dieser läßt sich aus DMF

* Alle IR-Spektren sind in KBr aufgenommen. Bei den NMR-Spektren sind τ -Werte in ppm angegeben.

¹¹ Alle angegebenen UV-Daten beziehen sich auf methanol. Lösungen.

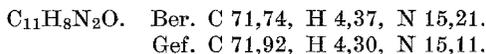
¹² H. Streckler und H. Gauriosch, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1338 (1942).

¹³ E. Ziegler, I. Herbst und Th. Kappe, Mh. Chem. **100**, 132 (1969).

oder 1-Butanol reinigen und erweist sich in Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum als identisch mit der unter 3. erhaltenen Säure 4.

2. 1-Cyan-4-methyl-chinolizinon (3b)

Zu 1,18 g (0,01 Mol) 2-Pyridylacetonitril (**1b**) in Eisessig fügt man 0,85 ml Diketen und läßt 2 Stdn. unter Rückfluß sieden. Nach dem Erkalten scheidet sich **3b** kristallin ab; Ausb. 0,5 g (27% d. Th.). Aus 1-Butanol gelbe Nadeln, Schmp. 285—288° u. Zers.

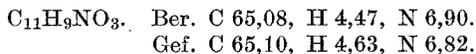


3. 1-Carboxy-4-methyl-2-chinolizinon (4)

1,6 g **3a** werden in 40 ml 2*n*-NaOH 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten säuert man mit HCl an und saugt ab; Ausb. 1,0 g (81% d. Th.). Aus 1-Butanol oder DMF farblose Prismen, Schmp. 267—270° u. Zers.

IR: 1670/cm breit (COOH); 1635/cm scharf, 1570/cm sehr diffus.

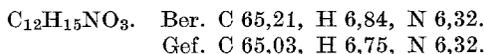
NMR in CDCl₃: 6,9 CH₃; 2,4 H an C₃; 2,1 und 1,5 2 H an C₈ und C₇ (*J* = 7 Hz + 1,5 Hz; dubl. Triplett); 0,9 H an C₆ (*J* = 7 Hz, Dublett); 0,4 H an C₉ (*J* = 7 Hz, Dublett).



4. 1-Methoxycarbonyl-4-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolizinon (5)

1 g **3a** werden in 250 ml Eisessig an 5proz. Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wäscht man den öligen Rückstand mit Cyclohexan durch und läßt eine Woche im Vak. über NaOH stehen, wobei Kristallisation eintritt; Ausb. 1,0 g (98% d. Th.). Aus Essigester farblose Nadeln, Schmp. 175—177°.

IR: 1720/cm (C=O Ester); 1625, 1570/cm (C=C bzw. C=O).



5. 1-Carboxy-4-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolizinon (6)

a) Durch Hydrierung von 1-Carboxy-4-methyl-2-chinolizinon (4)

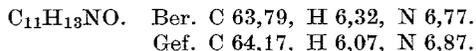
0,3 g **4** werden in 100 ml Äthanol an 5proz. Pd/Aktivkohle bei 50—60° hydriert. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 234—236° u. Zers.

b) Durch Verseifung von 1-Methoxycarbonyl-4-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolizinon (5)

Man erhitzt 0,4 g **5** mit 10 ml 2*n*-NaOH 2 Stdn. zu Sieden, säuert mit HCl an und saugt ab; Ausb. 0,3 g (81% d. Th.). Aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 234—236° u. Zers.

IR: 1680/cm (COOH); 1630, 1600—1590/cm (C=C bzw. C=O).

NMR in DMSO: 3,0 H an C₃; 5,6 bzw. 6,1 je 2 H an C₆ bzw. C₉ (*J* = 6 Hz); 7,85 4 H an C₇ + C₈ (*J* = 6 Hz + 2 Hz + 1 Hz); 7,2 CH₃.



6. *4-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-chinolinon (7)*

0,4 g **6** werden auf 240° erhitzt, wobei unter Aufschäumen Decarboxylierung eintritt. Den Rückstand behandelt man mit siedendem Benzol, klärt den Benzolauszug mit Aktivkohle und engt im Vak. zur Trockene ein; Ausb. 0,4 g (72% d. Th.). Aus Benzol farblose Prismen, Schmp. 132—135°.

IR: 1635/cm (s); 1550/cm (m); 1525/cm (s).

UV in Methanol: λ_{\max} 261 nm, $\log \varepsilon$ 4,12.

NMR in CDCl₃: 3,75 je 1 H an C₁ + C₃ ($J = 2$ Hz); 6,1 und 7,25 je 2 H an C₆ bzw. C₉ ($J = 6$ Hz); 8,1 4 H an C₇ + C₈ ($J = 6$ Hz + 2 Hz); 7,65 CH₃; 6,9 H₂O.

C₁₀H₁₃NO · H₂O. Ber. C 66,35, H 8,35. Gef. C 66,39, H 8,13.