

SYNTHESEN UND REAKTIONEN VON 5-AZA-INDOLIZINEN UND
5-AZA-CYCL[3.2.2]AZIN-DERIVATEN

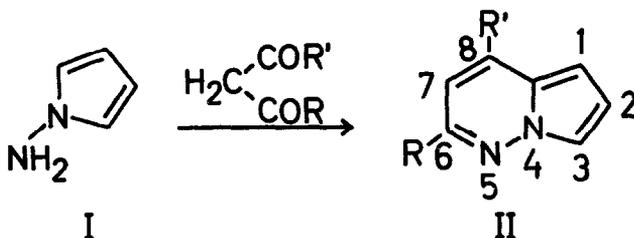
W. Flitsch und U. Krämer

Organisch-Chemisches Institut der Universität
Münster

(Received in Germany 8 December 1967)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen auf dem Gebiete der Cyclazine beschäftigen uns Synthesen von Aza-cyclazinen, die sowohl in theoretischer als auch in physiologischer Hinsicht Interesse finden ¹⁾.

Die Darstellung von 5-Aza-cycl[3.2.2]azin-derivaten, über die im folgenden berichtet wird, geht vom 1-Amino-pyrrol (I) aus. Dieses kann durch Umsetzung von N-Aminophthalimid mit 2.5-Diäthoxy-tetrahydrofuran und anschließende Hydrazinolyse erhalten werden ²⁾. Es reagiert, wie wir fanden, mit 1.3-Diketonen in guten Ausbeuten zu 5-Aza-indolizinen (II):

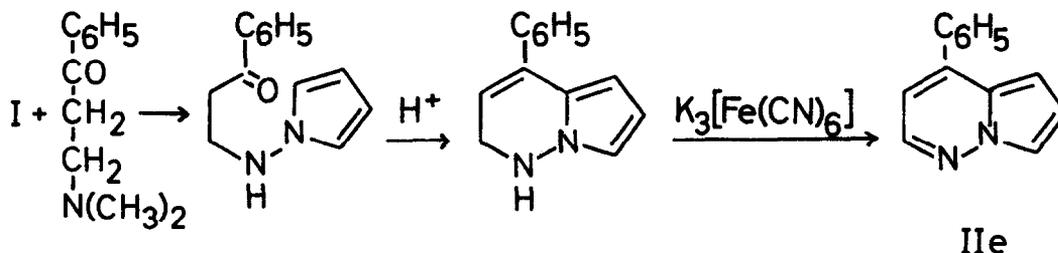


- IIa: R=R'=H
 b: R=R'=CH₃
 c: R=R'=C₆H₅
 d: R=CH₃; R'=C₆H₅
 e: R=H; R'=C₆H₅
 f: R=C₆H₅; R'=H

Die Reaktion bietet einen allgemeinen Zugang zu dieser Stoffklasse, von der erst einige Vertreter bekannt sind ³⁾.

Die Umsetzung von 1-Amino-pyrrol (I) mit unsymmetrischen 1.3-Diketonen wurde an zwei Beispielen untersucht:

1. Aus Benzoylacetaldehyd und I entstehen zwei Isomere IIe und II f im Verhältnis 2 : 1, von denen das eine (8-Phenyl-5-aza-indolizin, IIe) auch auf folgendem unabhängigem Wege dargestellt werden konnte:



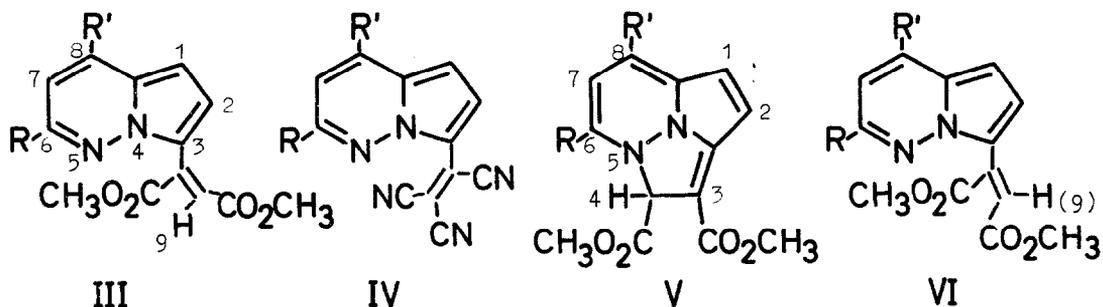
Ein Vergleich der auf beiden Wegen erhaltenen Produkte beweist die Struktur der Isomeren IIe und IIIf.

2. Mit Benzoylacetone hingegen bildet 1-Amino-pyrrol (I) nur ein Isomeres. Diesem wird auf Grund des Verhaltens des Benzoylacetone bei der Synthese anderer heterocyclischer Verbindungen ⁴⁾ die Struktur IIId zugeordnet. Ein Vergleich des UV-Spektrums der Verbindung mit den UV-Spektren der 5-Aza-indolizine IIc, IIe und IIIf bestätigt die Struktur: IIId und IIe, bei denen sich die Phenylgruppen in 8-Stellung befinden, zeigen Banden um 240 $\text{m}\mu$, die in den Verbindungen IIc und IIIf (mit 6-ständiger Phenylgruppe) nach 260 $\text{m}\mu$ verschoben sind.

Die NMR-Spektren der 5-Aza-indolizine IIa-f sind bezüglich der chemischen Verschiebungen und der Kopplungsverhältnisse denen der Indolizine ⁵⁾ vergleichbar (Tab.) ⁶⁾.

Mit Acetylendicarbonestern reagieren die beschriebenen 5-Aza-indolizine zu Addukten vom Typ III. Sie unterscheiden sich hierin von den 2-Alkoxy-carbonyl-5-aza-indolizinen, die mit Acetylendicarbonestern nicht zur Umsetzung gebracht werden konnten ³⁾. Die Addition des Acetylendicarbonesters findet in 3-Stellung statt. Das folgt aus den NMR-Spektren der Verbindungen III (Tab.), in denen das Signal für H_3 und die damit verbundenen Kopplungen zu den Protonen H_1 und H_2 fehlen. Ein neues Signal ($\text{H}_9 = 3.3\tau$) entspricht in seiner Lage den Doppelbindungsprotonen im Fumarsäure-diäthylester ^{7a)}.

Mit Tetracyanäthylen reagieren 5-Aza-indolizine ebenfalls in 3-Stellung zu Tricyanäthylenen IV.



- a: $R=R'=\text{CH}_3$
 b: $R=R'=\text{C}_6\text{H}_5$
 c: $R=\text{CH}_3, R'=\text{C}_6\text{H}_5$

- a: $R=R'=\text{CH}_3$
 b: $R=R'=\text{C}_6\text{H}_5$
 c: $R=\text{CH}_3, R'=\text{C}_6\text{H}_5$

Nebenprodukte der Umsetzungen von 5-Aza-indolizinen mit Acetylendicarbon-
 ester sind 4H,5H- β -4-Dimethoxycarbonyl-5-aza-cycl[3.2.2]azine (V), die leicht-
 er und in guten Ausbeuten durch säurekatalysierte Umlagerung von III erhalten
 werden können.

Die Struktur der 5-Aza-cycl[3.2.2]azine V wird durch die NMR-Spektren (Tab.)
 bewiesen. Signale, die den Positionen 1, 2, 6, 7 und 8 zugeordnet werden, ent-
 sprechen in τ -Werten und Kopplungskonstanten denen der 5-Aza-indolizine II und
 III. Größere Unterschiede in den chemischen Verschiebungen bestehen lediglich
 bei einem Proton: In den Verbindungen IIIa-c ist $\tau_{\text{H}_9} = 3.3$; in den Isomeren Va-c
 hingegen befindet sich das Proton H_4 wegen des erfolgten Ringschlusses im An-
 isotropiebereich des heterocyclischen Systems und liegt deshalb bei niedrigerem
 Feld ($\tau_{\text{H}_4} = 2.6$). Die Struktur eines Maleinesters VI ist für die Isomeren III
 und V auszuschließen, da in VI $\tau_{\text{H}_9} = 3.8$ sein sollte ^{7b}).

Man kann die Isomeren III und V eindeutig an ihren IR-Spektren unterschei-
 den: Die Valenzschwingungsbanden beider Estergruppen der Verbindungen IIIa-c
 überlagern sich und liegen bei 5.7μ , während die 5-Aza-cycl[3.2.2]azine V, VII
 und VIII zwei Esterbanden bei 5.75μ und 5.9μ zeigen. In den UV-Spektren der
 Aza-cyclazine Va-c ist die längstwellige Bande gegenüber der der Addukte IIIa-c
 um $10-15 \text{ m}\mu$ hypsochrom verschoben.

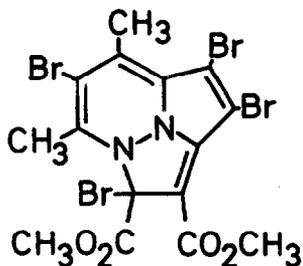
Den Umsetzungen von 5-Aza-indolizinen mit Acetylendicarbonestern können
 analoge Reaktionen an Indolizinen, 1-Aza-indolizinen und 6-Aza-indolizinen ge-
 genübergestellt werden, die unter dehydrierenden Bedingungen ebenfalls zu Cycl-

azin-derivaten führen ^{1, 8)}. Primäraddukte, die den Verbindungen III entsprechen, wurden bei diesen Umsetzungen nicht isoliert, jedoch für die Reaktionen des Indolizins aus theoretischen Gründen angenommen ⁸⁾.

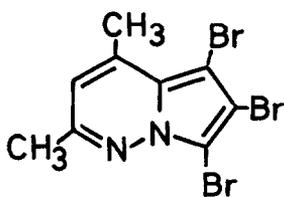
Eine Addition des Acetylendicarbonesters an das 5-ständige Stickstoffatom der 5-Aza-indolizine, die analogen Reaktionen der Pyridine ⁹⁾ entsprechen würde, findet nicht statt.

Versuche, 4H,5H-5-Aza-cycl[3.2.2]azine V in 5-Aza-cycl[3.2.2]azinium-salze zu überführen, gelangen bisher nicht. An Stelle der erwarteten Dehydrierung wurde Substitution beobachtet, wie die beiden folgenden Beispiele zeigen:

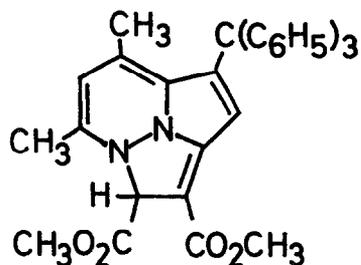
Mit Brom reagiert Va zum perbromierten VII und unterscheidet sich hierin vom zugehörigen 5-Aza-indolizin IIb, welches ein Tribrom-6.8-dimethyl-5-aza-indolizin, wahrscheinlich der Formel VIII, bildet.



VII



VIII



IX

Triphenylmethyl-tetrafluoroborat reagiert mit Va unter Bildung des Monosubstitutionsproduktes IX. Die Position der Tritylgruppe folgt aus dem NMR-spektrum. Bemerkenswert ist die Verschiebung nach höherem Feld, die die 8-ständige Methylgruppe in IX unter dem Einfluß der periständigen Tritylgruppe erfährt.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur:

- 1) V.Boekelheide u. A.Miller, J.org.Chemistry 26, 431 (1961).
V.Boekelheide u. S.S.kertelj, J.org.Chemistry 28, 3212 (1963).
- 2) U.Krämer, Diplomarbeit, Münster 1966.
R.Epton, Chem.and Ind. 1965, 425.
- 3) R.L.Letsinger u. R.Lasco, J.org.Chemistry 21, 764 (1956).
- 4) L.Claisen, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 144 (1926).
K.v.Auwers u. H.Stuhlmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 1043 (1926).
- 5) P.J.Black, M.L.Heifernan, L.M.Jackman, Q.N.Porter u. G.R.Underwood,
Austral.J.Chem. 17, 1128 (1964).
- 6) Die NMR-Spektren wurden mit einem Gerät des Typs Varian A56/60 aufgenommen.
Chemische Verschiebung in τ -Werten bezogen auf TMS als inneren Standard. Lösungsmittel CS₂; * CCl₄, + CDCl₃. s = Singlett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, m = Multipllett. o = Signal liegt im Bereich der Tritylgruppe. Die Protonen der CO₂CH₃-Gruppe sind in der Tabelle nicht aufgeführt. In den Verbindungen IIIa-c und Va-c ist $J_{12} = 4.5-5$ Hz.
- 7) High-resolution Nuclear Magnetic Resonance Spektra Catalog (1), Varian Associates, Palo Alto; a) Nr. 213, b) Nr. 212.
- 8) A.Galbraith, T.Small u. V.Boekelheide, J.org.Chemistry 24, 582 (1959).
A.Galbraith, T.Small, R.A.Barnes u. V.Boekelheide, J.Amer.chem.Soc. 83, 453 (1961).
J.C.Godfrey, J.org.Chemistry 24, 581 (1959).
- 9) R.M.Acheson in A.R.Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New York und London 1963, Band I, S.143.