

Oxokohlenstoffe und verwandte Verbindungen; 18. Mitteilung¹. Umsetzung von Perchlorcyclobutenon mit Pyridinen: Synthese von 4H-4-Chinolizinonen im Eintopfverfahren

Arthur H. Schmidt,* Mario Dümmler²

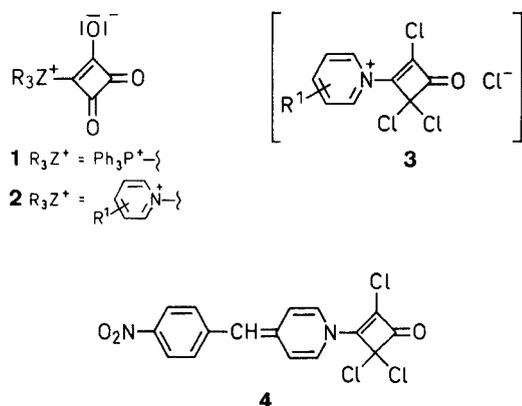
Abteilung für Organische Chemie und Biochemie, Fachhochschule Fresenius, Kapellenstraße 11–15, D-6200 Wiesbaden, Germany

Received 3 December 1991; revised 19 February 1992

Oxocarbons and Related Compounds; Part 18.¹ The Reaction of Perchlorcyclobutenone with Pyridines: A Novel Synthesis of 4H-4-Quinolizinones

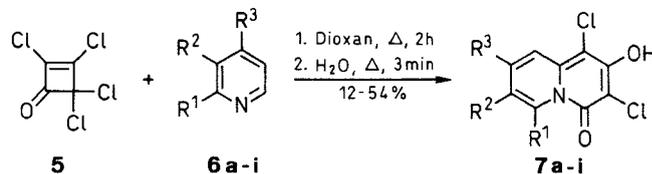
Heating of tetrachlorocyclobutenone (**5**) with the pyridines **6a–i** followed by treatment with water affords 1,3-dichloro-2-hydroxy-4H-4-quinolizinones **7a, b, g–h** and 1,3-dichloro-2-hydroxy-4-oxo-4H-quinolizincarboxylates **7c–f**. The reaction pathway has been secured by trapping 1,2,3-trichloro-8-(1,1-dimethylethyl)-4H-4-quinolizinone (**11b**) and by its successive conversion to **7b** on heating with water.

Im Rahmen unserer Untersuchungen^{3,4} über Oxokohlenstoff-Betaine fanden wir, daß Perchlorcyclobutenon (Tetrachlorcyclobutenon, **5**) mit Triphenylphosphan/Wasser glatt zu dem Triphenylphosphonium-Betain **1** reagiert³. Es lag nahe, diese Reaktion auf Pyridine als "kationogene Komponente"⁵ auszudehnen. In Analogie zur Umsetzung von Perchlorcyclobutenon **5** mit 4-(4-Nitrobenzyl)pyridin, die über ein Pyridinium-Salz **3** zu dem Dihydropyridin-Derivat **4** führt⁶, war zu erwarten, daß zunächst Pyridinium-Salze **3** entstehen würden; in Gegenwart von Wasser sollten diese sodann zu den Betainen **2** weiterreagieren.



Vorstehende Überlegungen ließen sich experimentell jedoch nicht bestätigen. Wird Perchlorcyclobutenon **5** in Dioxan mit Pyridin **6a** 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, der Reaktionsansatz sodann mit Wasser versetzt und erneut kurz erhitzt, so fällt das 2-Hydroxy-4-chinolizinon **7a** in 42% Ausbeute an. Der Einsatz der substituierten Pyridine **6b–i** lieferte die 2-Hydroxy-4-chinolizinone **7b–i** und stellt die Allgemeinheit der Reaktion unter Beweis (Schema 1).

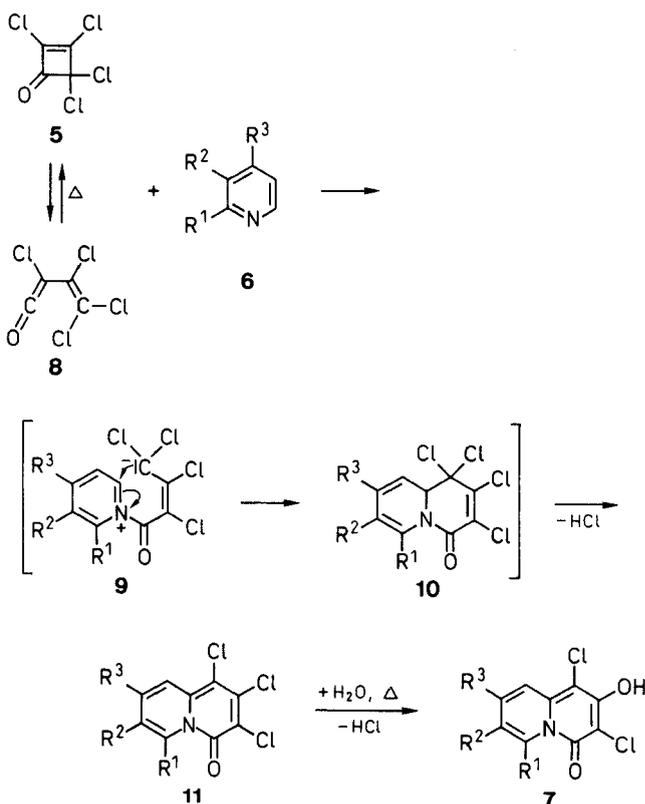
Die überraschende Bildung der 4-Chinolizinone **7** läßt sich zwanglos durch einen Reaktionsverlauf über die Betaine **9** erklären. Für deren Bildung stehen zwei Wege gleichberechtigt nebeneinander: (a) Regioselektiver Angriff der Pyridine **6** auf die Carbonylgruppe von **5** gefolgt von der Ringöffnung^{7–9} der Cyclobuten-Einheit unter Bildung von **9**. (b) Thermisch induzierte Ringöffnung von Perchlorcyclobutenon **5** zum Perchlorvinylketen **8**,⁹ das



6, 7	R ¹	R ²	R ³	6, 7	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H	f	H	CO ₂ Et	H
b	H	H	<i>t</i> -Bu	g	H	Ph	H
c	H	CO ₂ Me	H	h	H	H	Ph
d	H	H	CO ₂ Me	i	CH=CH–CH=CH	H	H
e	H	CO ₂ Et	H				

Schema 1

mit den Pyridinen **6** sodann zu **9** weiterreagiert. Die Betaine **9** stabilisieren sich anschließend unter Ringschluß und Abspaltung von Chlorwasserstoff, wobei die Trichlor-4-chinolizinone **11** anfallen. Beim nachfolgenden Erhitzen mit Wasser wird das in 2-Stellung befindliche Chlor der über das Strukturelement eines vinylogenen Carbonsäurechlorides verfügenden 4-Chinolizinone **11** hydrolysiert, so daß die 2-Hydroxy-4-chinolizinone **7** anfallen (Schema 2).



Schema 2

Tabelle 1. Hergestellte 4H-4-Chinolizinone 7a–i, 11b und 12a, b

Produkt	Ausbeute ^a (%)	mp (°C) ^b (Solvens)	Summenformel ^c (Molmasse)	MS (70 eV) m/z (%)
7a	42	205 (dec) (EtOAc)	C ₉ H ₅ ClNO ₂ (230.1)	233 (11), 232 (8), 231 (62), 230 (12), 229 (100), 214 (50), 213 (8), 212 (77), 185 (11), 184 (11), 150 (19)
7b	54	189–190 (dec) (EtOAc)	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ NO ₂ (286.2)	289 (6), 288 (4), 287 (35), 286 (6), 285 (51), 274 (12), 273 (10), 272 (76), 271 (21), 270 (100), 257 (10), 256 (4), 255 (15), 254 (11), 252 (14), 226 (11)
7c	20	247–248 (dec) (EtOAc)	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ NO ₄ (288.1)	291 (11), 290 (8), 289 (64), 288 (12), 287 (100), 272 (17), 271 (3), 270 (25), 230 (9), 229 (5), 228 (15)
7d	20	205 (dec)	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ NO ₄ (288.1)	291 (11), 290 (8), 289 (66), 288 (1), 287 (100), 272 (10), 270 (15), 230 (9), 228 (14)
7e	26	234–236 (dec) (EtOAc)	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ (302.1)	305 (10), 304 (5), 303 (36), 302 (11), 301 (54), 227 (8), 276 (5), 275 (35), 274 (8), 273 (57), 215 (11), 214 (8), 213 (57), 212 (14), 211 (98), 210 (5), 188 (3), 187 (12), 186 (10), 185 (64), 184 (13), 183 (100), 182 (5)
7f	24	223–224 (dec) (EtOAc)	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₂ (302.1)	305 (11), 304 (8), 303 (64), 302 (14), 301 (100), 277 (9), 276 (6), 275 (49), 274 (10), 273 (79), 260 (8), 259 (6), 258 (49), 257 (10), 256 (77)
7g	24	233 (dec) (EtOAc)	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO ₂ (306.2)	309 (11), 308 (11), 307 (64), 306 (16), 305 (100), 292 (3), 291 (3), 290 (18), 289 (5), 288 (27)
7h	12	199–200 (dec) (EtOAc)	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO ₂ (306.2)	309 (12), 308 (12), 307 (63), 306 (19), 305 (100), 292 (4), 291 (4), 290 (18), 289 (5), 288 (26)
7i	14	238–240 (dec) (EtOAc)	C ₁₃ H ₇ Cl ₂ NO ₂ (280.1)	283 (11), 282 (10), 281 (67), 280 (15), 279 (100), 266 (4), 265 (4), 264 (20), 263 (5), 262 (31), 237 (4), 236 (13), 235 (6), 234 (18)
11b	60	159–163 (dec) ^d	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₃ NO (304.6)	307 (4), 306 (2), 305 (13), 304 (2), 303 (13), 272 (11), 271 (9), 270 (64), 269 (1), 268 (100), 255 (5), 254 (8), 253 (8), 252 (11)
12a	27	83–84 ^e	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ (300.2)	–
12b	30	78–80 (MeOH)	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂ (314.2)	316 (11), 315 (66), 314 (17), 313 (100), 302 (11), 301 (10), 300 (65), 299 (16), 298 (95), 272 (13), 271 (6), 270 (27), 269 (6), 268 (17)

^a Alle Werte beziehen sich auf einmal umkristallisiertes Produkt.

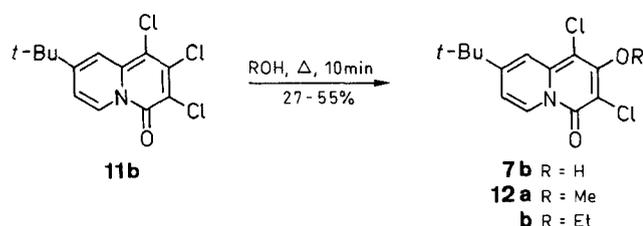
^b Kupferblock; unkorrigiert.

^c Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.31, H ± 0.34, Cl ± 0.39, N ± 0.33.

^d Mit Et₂O gewaschen.

^e Im Vakuum sublimiert.

Eine partielle Absicherung des in Schema 2 angegebenen Reaktionsverlaufes lieferte die Umsetzung von Perchlorcyclobutenon **5** mit 4-*tert*-Butylpyridin **6b** in Dioxan in Abwesenheit von Wasser. Hierbei ließ sich das als Zwischenstufe postulierte 1,2,3-Trichlor-4-chinolizinon **11b** isolieren. Nachfolgende Einwirkung von Wasser, Methanol bzw. Ethanol auf **11b** lieferte 2-Hydroxy-, 2-Methoxy- bzw. 2-Ethoxy-1,3-dichlor-4-chinolizinon **7b**, **12a** bzw. **12b** (Schema 3).



Schema 3

Die hier vorgestellte 4-Chinolizinon-Synthese zeichnet sich dadurch aus, daß ein in 2-Stellung unsubstituiertes Pyridin mit einem C₄-Baustein anelliert wird. Demgegenüber dienen bei den bisher bekanntgewordenen Verfahren¹⁰ zur Herstellung von Chinolizinonen stets solche Pyridine als Edukt, die in 2-Stellung eine Angriffsgruppe tragen. Die Anellierung wird sodann mit einem C₂- bzw. C₃-Baustein bewirkt. 4-Chinolizinone beanspruchen all-

gemeines Interesse: Das Chinolizinon-Ringsystem^{11,12} tritt als Strukturelement mehrerer Alkaloide auf. Als Beispiele seien Lupinin, Anagrin und Cytisin genannt. Lamprolobin, ein Leguminosen-Alkaloid, wurde ausgehend von 1-Methoxycarbonyl-4-chinolizinon synthetisiert.¹³

Perchlorcyclobutenon **5** wurde nach Lit.^{8,14} hergestellt; die Pyridine waren käuflich erhältlich (Janssen Chimica, Brüggen bzw. Fluka Chemie AG, CH-Buchs). IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 577 aufgenommen, NMR-Spektren mit einem Bruker AM 400 Spektrometer und Massenspektren mit einem Varian CH 7A Spektrometer.

1,3-Dichlor-2-hydroxy-4H-4-chinolizinone 7a–i; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Perchlorcyclobutenon **5** (2.06 g, 10 mmol) wurde in trockenem Dioxan (50 mL) gelöst und die Lösung unter Hindurchleiten von N₂ mit der äquimolekularen Menge eines Pyridins **6a–i** in Dioxan (10 mL) versetzt. Die zunächst farblose Lösung verfärbte sich in wenigen Minuten, und es fiel ein voluminöser Niederschlag aus. Das Gemisch wurde 2 h zum Sieden erhitzt, wobei sich der Niederschlag auflöste. Das Dioxan wurde im Vakuum abgezogen, der zähe Rückstand mit H₂O (25 mL) versetzt und 3 min zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung setzte Kristallisation ein. Die Kristalle wurden abgesaugt und unter Zusatz von Aktivkohle aus EtOAc umkristallisiert.

1,2,3-Trichlor-8-(1,1-dimethylethyl)-4H-4-chinolizinon (11b):

Perchlorcyclobutenon **5** (8.24 g, 40 mmol) wurde in trockenem Dioxan (200 mL) gelöst und die Lösung unter Hindurchleiten von N₂ mit 4-*tert*-Butylpyridin (**6b**; 5.40 g, 40 mmol) versetzt. Die

Tabelle 2. Spektroskopische Daten der hergestellten 4H-4-Chinolizinone 7a–i, 11b, 12a, b

Verbindung	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	¹ H NMR (Solvens/TMS) δ	¹³ C NMR (Solvens) ^a δ
7a	3300–2000 (br), 1680–1600 (s), 1500 (m)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 7.09 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 12.57 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 100.43, 107.09, 114.14, 116.68, 118.70, 122.99, 123.79, 133.80, 163.29
7b	3600–2000 (br), 2975–2885 (m), 1660 (s), 1500 (s), 1460 (m), 1330 (s), 1240 (s)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.30 (s, 9H), 7.21 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 12.48 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 29.88, 34.51, 99.77, 106.31, 112.88, 113.26, 116.46, 122.53, 133.93, 146.99, 163.41
7c	3500–2000 (br), 1710 (s), 1680–1600 (s), 1500 (s), 1450 (m)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.90 (s, 3H), 7.57 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.79 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 52.43, 102.01, 108.94, 116.76, 118.45, 118.55, 121.84, 125.96, 133.96, 162.88, 164.18
7d	3600–2000 (br), 1715 (s), 1680–1600 (s), 1500 (s), 1450 (m)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 3.86 (s, 3H), 7.22 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.88 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 52.46, 104.36, 109.70, 112.09, 118.36, 120.79, 122.73, 123.24, 131.57, 162.77, 164.51
7e	3500–2200 (br), 1720 (s), 1650 (s), 1490 (m), 1450 (m)	–	(DMSO- <i>d</i> ₆): 14.05, 61.40, 109.05, 114.27, 116.40, 118.63, 122.00, 129.51, 129.71, 134.07, 162.99, 163.80
7f	3300–2000 (br), 1720 (s), 1660 (s), 1500 (m), 1460 (m)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.33 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.29 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.82 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 14.02, 61.24, 104.33, 109.68, 112.15, 118.32, 120.77, 122.83, 123.62, 131.68, 162.77, 164.10
7g	3500–2000 (br), 1660 (s), 1630 (w), 1490 (m), 1440 (s)	–	(DMSO- <i>d</i> ₆): 100.61, 107.79, 117.05, 118.94, 119.54, 123.56, 126.68, 126.93, 128.09, 129.00, 132.78, 135.90, 163.29
7h	3300–2000 (br), 1645 (s), 1500 (s), 1450 (m)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 7.37 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.63 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 101.00, 107.06, 113.02, 114.95, 117.15, 123.09, 126.29, 128.37, 129.06, 133.85, 135.03, 137.33, 163.35
7i	3300–2000 (br), 1660 (s), 1610 (m), 1550 (m), 1480 (m), 1450 (m)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 7.52 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 12.63 (s, 1H)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 103.75, 111.22, 116.14, 117.03, 117.20, 124.51, 124.93, 125.62, 128.59, 129.24, 132.55, 133.21, 163.28
11b	2980–2840 (m), 1720 (s), 1630 (w), 1495 (m)	(CDCl ₃): 1.35 (s, 9H), 7.12 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.39 (s, 1H)	–
12a	2990–2840 (m), 1700 (s), 1670 (s), 1500 (s), 1435 (m), 1200 (m)	–	–
12b	2990–2840 (m), 1700 (s), 1630 (w), 1500 (s), 1200 (s)	(CDCl ₃): 1.32 (s, 9H), 1.41 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)	(CDCl ₃): 14.43, 30.35, 34.87, 59.77, 100.08, 107.20, 112.89, 114.11, 117.82, 121.71, 134.71, 147.13, 163.34

^a Das jeweilige Solvens diente als interner Standard. DMSO-*d*₆: δ = 39.500; CDCl₃: δ = 76.999.

zunächst farblose Lösung wurde in wenigen Minuten orange-rot, und es fiel ein voluminöser Niederschlag aus. Das Gemisch wurde 2 h zum Sieden erhitzt, wobei sich der Niederschlag auflöste.

Beim Abkühlen fiel ein Niederschlag aus. Dieser wurde abgesaugt und mit Et₂O (30 mL) gewaschen. Ausbeute 7.32 g (60%).

1,3-Dichlor-8-(1,1-dimethylethyl)-2-hydroxy-4H-4-chinolizinon (7b) aus 11b:

Eine Suspension von 11b (1.00 g, 3.28 mmol) in H₂O (30 mL) wurde 10 min zum Sieden erhitzt, wobei 11b in Lösung ging. Beim Abkühlen fiel ein Feststoff aus, der abgesaugt und aus EtOAc unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert wurde. Ausbeute 520 mg (55%).

C₁₃H₁₃Cl₂NO₂ ber. C 54.47 H 4.58 Cl 24.78 N 4.89
(286.2) gef. 54.26 4.51 24.90 4.80

2-Alkoxy-1,3-dichlor-8-(1,1-dimethylethyl)-4H-4-chinolizinone 12a, b; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Suspension von 11b (0.50 g, 1.64 mmol) in ROH (50 mL) wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt, wobei 11b in Lösung ging. Nach 10 min wurde ROH im Vakuum abgezogen. Es blieben Kristalle zurück.

12a: 275 mg (48%); 12b: 350 mg (68%).

Vorliegende Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, (AZ: Schm 309/4-1) gefördert. Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Ringsdorf, Universität Mainz, für die Genehmi-

gung zur Aufnahme von NMR- und Massenspektren sowie Herrn Dr. G. Penzlin, Beilstein-Institut, Frankfurt am Main, für die Beratung in Nomenklaturfragen. Unser Dank gilt ferner der Bayer AG, Leverkusen, für großzügige Chemikalienspenden.

- (1) 17. Mitteilung, Schmidt, A. H.; Künz, Ch. *Synthesis* **1991**, 78.
- (2) Dümmler, M. Diplomarbeit, Fachhochschule Fresenius, Wiesbaden, 1991.
- (3) Schmidt, A. H.; Aimène, A.; *Chem. Ztg.* **1983**, *107*, 299.
- (4) Schmidt, A. H.; Aimène, A.; Schneider, M. *Synthesis* **1984**, 436. Schmidt, A. H.; Aimène, A.; Hoch, M. *Synthesis* **1984**, 754. Schmidt, A. H.; Becker, U.; Aimène, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4475.
- (5) Schmidt, A. H.; Straus, M.; Botzet, D. *Synthesis* **1985**, 1055. Schmidt, A. H.; Goldberger, W.; Dümmler, M. *Synthesis* **1988**, 782.
- (6) Goldschmidt, B. M.; Van Duuren, B. L.; Goldstein, R. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 517.
- (7) Über Ringöffnungsreaktionen des Perchlorcyclobutenons 5 siehe: Maahs, G.; Hegenberg, P. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 927; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 888. Chapman, O. L.; Lassila, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2448.
- (8) Maahs, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 686, 55.
- (9) Martin, P.; Greuter, H.; Belluš, D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 64.

- (10) Forti, L.; Gelmi, M.L.; Pocar, D. Varallo, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1401 und hierin zitierte Literatur.
- (11) Übersichtsarbeit: Thyagarajan, B.S. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1019.
- (12) Claret, P.A. in: Barton and Ollis Comprehensive Organic Chemistry, Sammes, P.G. (ed.); Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol 4, Part 16.6 und hierin zitierte Literatur.
- (13) Goldberg, S.I.; Lipkin, A.H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 242.
- (14) Roedig, A.; Bernemann, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *600*, 1.