

Antimykobakteriell wirksame 2-Hydroxychinolizin-4-one¹⁾ *)

Gerd Dannhardt^{a)}, Thomas Kappe^{b)}, Wolfgang Meindl^{c)} und Bernt Schober^{b)}

^{a)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Georg-Voigt-Str. 14, 6000 Frankfurt a.M.,

^{b)} Institut für Organische Chemie der Karl-Franzens-Universität Graz, Heinrichstr. 28, A-8010 Graz,

^{c)} Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, 8400 Regensburg

Eingegangen am 26. Mai 1989

Die Umsetzung von 2-Pyridylessigestern mit aktivierten Malonestern führt zu 1-Carboethoxy-2-hydroxy-chinolizin-4-onen, die nach Verseifung der Esterfunktion und Decarboxylierung C-1-unsubstituierte Derivate geben. Durch katalytische Hydrierung erhält man die entspr. Tetrahydrochinolizinderivate, die ebenfalls biologisch untersucht werden. Die genannten Verbindungen hemmen in Abhängigkeit von der Struktur signifikant das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra, ihre antimykobakterielle Aktivität wird in Abhängigkeit von der Struktur diskutiert.

2-Hydroxy-quinolizin-4-ones with Antimycobacterial Activity

Reaction of ethyl 2-pyridyl acetates and activated malonates (magic malonates) leads to 1-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-quinolizin-4-ones, which yield the corresponding C-1 unsubstituted derivatives by hydrolysis and decarboxylation. These compounds are catalytically hydrogenated to afford the corresponding tetrahydro derivatives. Significant inhibitory effects on *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra are shown, a structure-activity relationship is discussed.

Die ausgeprägte antimykobakterielle Aktivität von 7-Hydroxy-2,3-dihydro-6-phenyl-indolizin-5-onen²⁾, deren Aktivität durch Einführung von Methylsubstituenten im Pyrrolidinteil des Moleküls nicht oder nur geringfügig verändert wird, veranlaßte uns, diese Untersuchungen mit entspr. Chinolizinonen durchzuführen.

Chinolizinone **5** können durch Hydrierung an Pd/C in die Tetrahydroderivate **8** überführt werden, alternativ dazu bietet sich eine Hydrierung der Ester **3** zu den Verbindungen **6** an, die nach Verseifung der Esterfunktion und Decarboxylierung von **7** ebenfalls den Zugang zu **8** ermöglichen. Da die Derivate **6** und **7** auch in die biologische Prüfung einbezogen werden, ist im experimentellen Teil der letztgenannte Syntheseweg beschrieben.

Synthesen

In Analogie zu vergleichbaren Systemen³⁾ geht die Synthese von 2-Pyridylessigestern und den aktivierten Malonsäurediestern **2** aus, die bereits beschrieben sind^{3,4)}. Der hier verwendete Ethylester der Pyridyl-2-essigsäure liefert dabei schlechtere Ausbeuten als entspr. Methylester³⁾, die Ausbeute läßt sich jedoch dadurch verbessern, daß man die beiden Edukte nicht ohne Lösungsmittel umsetzt (Methode A), sondern bei gleichen Reaktionszeiten das Gemisch in 1,2-Dichlorbenzol zum Rückfluß erhitzt (Tab. 1, Methode B).

Versuche zur Einführung einer Aminofunktion an C-2 blieben bislang erfolglos, da bei der Umsetzung von **8a** mit POCl₃ ausschließlich Zersetzung beobachtet wird, bei Verwendung von Benzylamin wird selbst unter Zusatz von Benzylaminhydrochlorid nicht das angestrebte 2-Benzylamino-derivat gebildet⁵⁾. **8a** reagiert mit p-Toluolsulfonsäurechlorid zu **9**, das sich jedoch selbst bei 80°C nicht mit NaN₃ in DMF umsetzt.

Die ¹H-NMR-Spektren von **3** sind geprägt durch die Signale der Substituenten an C-3 sowie die chemisch unterschiedlichen 4 Protonen des Pyridinringes mit einem Pseudotriplett für die Protonen an C-7 bzw. C-8 (z.B. **3b**, **c**, **e**). In den IR-Spektren lassen sich in Abhängigkeit von R neben der OH-Valenzschwingungsbande drei unterschiedliche C=O-Banden erkennen.

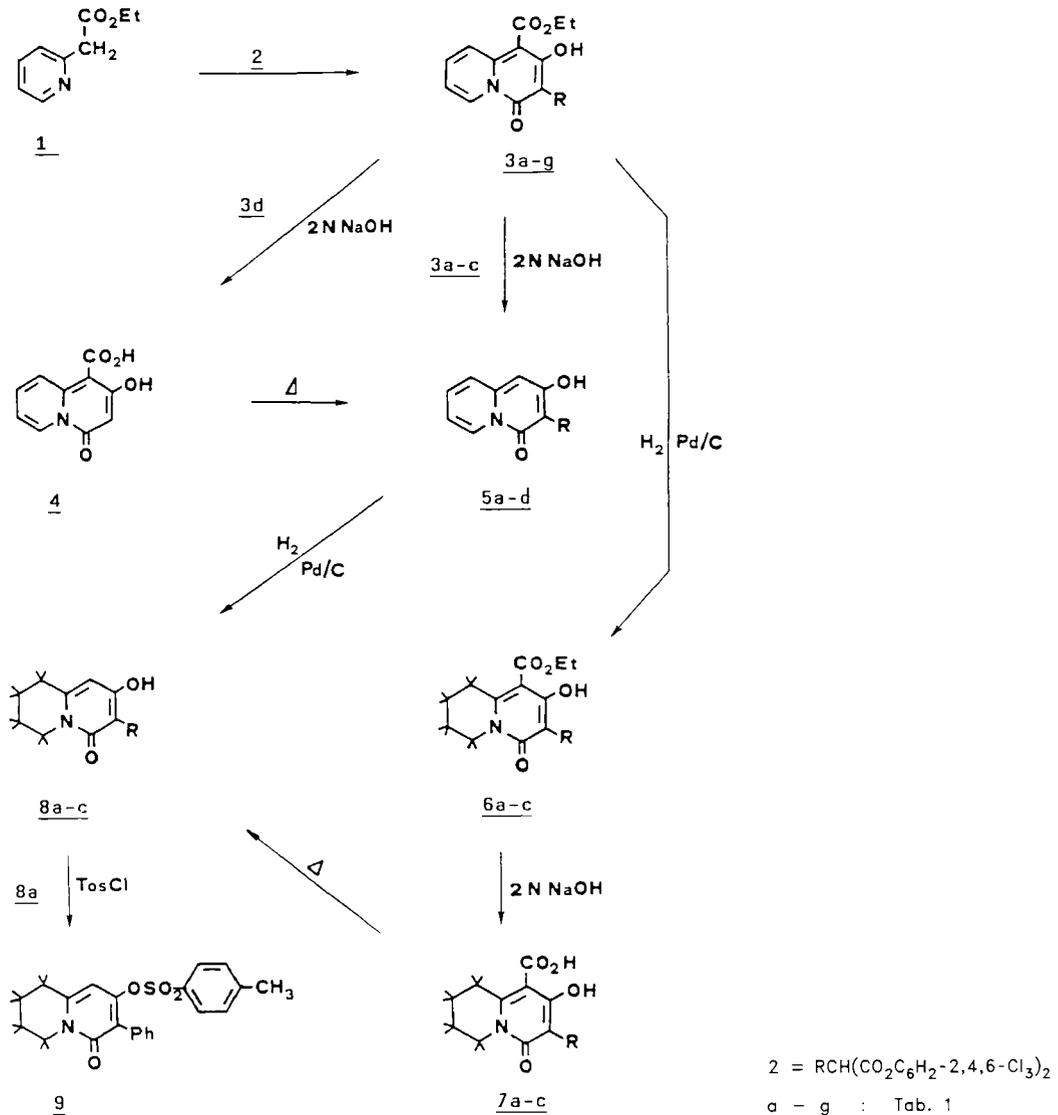
Biologische Prüfung und Struktur-Wirkungsbeziehungen

Bei der Verseifung der Ester **3** mit 2N NaOH erhält man in Abhängigkeit vom Substituenten R unterschiedliche Produkte: Im Falle von **3d** (R=H) entsteht die Chinolizincarbonsäure **4**, die sich thermisch in guten Ausbeuten zu **5d** decarboxylieren läßt, während die phenylsubstituierten Derivate **3a-c** direkt zu den Chinolizinonen **5a-c** führen. Die spektroskopischen Daten (Exp. Teil) von **4** und **5** bestätigen die angegebene Reaktionsfolge. C-1 unsubstituierte

Von den synthetisierten Verbindungen wurden 13 auf antibakterielle Aktivität untersucht (Tab. 2). Als Testkeime wurden aus dem gram-negativen Bereich *Escherichia coli*, aus dem gram-positiven Bereich *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium tuberculosis* untersucht. Mit Ausnahme von **8a** (MHK 128 µg/ml, *E. coli*) sind alle Verbindungen gegenüber *E. coli* und *Staphylococcus aureus* inaktiv.

Im Falle der Chinolizinderivate **3** und **5** fällt auf, daß die C-1 unsubstituierte Verbindung **5a** die geringste Hemmkonzentration gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* erfordert, durch Einführung der Esterfunktion an dieser Position verschlechtert sich die Wirkung signifikant (vgl. **3a/5a**). Die Gegenüberstellung von **5a** mit **5b/5c** zeigt, daß eine

*) Herrn Prof. Dr. H. Schönenberger, Universität Regensburg, zum 65. Geburtstag gewidmet.



p-Substitution am Phenylrest die Aktivität vermindert, eine Methoxygruppe ist dabei noch ungünstiger als ein Chloratom. Die Tetrahydroverbindungen **6**, **7** und **8** hemmen das Keimwachstum stärker als die ungesättigten Verbindungen, besonders zu erkennen bei der Gegenüberstellung der aktivsten Derivate **5a/8a**. Auch in dieser Reihe führt der Ersatz des Wasserstoffatoms an C-1 zum Verlust der Wirksamkeit, Ausnahme ist hier **6b**, bei dem nur eine Anhebung des MHK-Wertes auf 64 µg/ml beobachtet wird. Wie bei **5a-c** wird auch bei **8a-c** eine Wirkungsminderung beim Übergang vom unsubstituierten Phenylrest über das Chlor- zum Methoxyderivat festgestellt.

5a und **8a** hemmen das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* stark, sie besitzen keine bzw. geringe Aktivität gegenüber *E. coli* und *Staphylococcus aureus*, d.h. ihre Wirkung kann als selektiv angesehen werden. In Übereinstimmung mit unseren Befunden an Indolizin-5-onen²⁾ ist auch hier die zum N-Atom unsubstituierte β-Position essentiell für eine ausgeprägte Hemmwirkung. Über unser Ergebnisse an monocyclischen 4-Hydroxy-pyridin-2-onen werden wir gesondert berichten.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben und biologische Testverfahren:²⁾

1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-oxo-3-phenyl-4H-chinolizin (**3a**)

A) 1.44 g (8.7 mmol) 2-Pyridylsuccinsäureethylester **1** und 4.71 g (8.7 mmol) aktiver Malonester **2** werden innig verrieben und im Ölbad 15 min auf 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Petrolether angerieben, aus Ethanol zitronengelbe Prismen.

B) 4.95 g (30 mmol) **1** und 16.17 g (30 mmol) **2** werden in 60 ml 1,2-Dichlorbenzol 15 min unter Rückfluß erhitzt und nach Abziehen des Lösungsmittels mit Petrolether angerieben. - C₁₈H₁₅NO₄ (309.4). Ber. C 69.9 H 4.89 N 4.5 Gef. C 69.8 H 4.97 N 4.4. - IR: 1670 cm⁻¹ (Lactam-CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.3-1.6 (t, J = 7 Hz, Ethyl-CH₃), 4.3-4.7 (q, J = 7 Hz, Ethyl-CH₂), 6.9-7.8 (m, 5 ArH und 2 H an C-8, C-7), 8.7-8.9 (dd, J = 10 Hz, 1.5 Hz, H an C-9), 9.3-9.5 (dd, J = 7 Hz, 1.5 Hz, H an C-6), 12.9 (s, O-H).

3-(4-Chlorphenyl)-1-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolizin (**3b**)

4.95 g (30 mmol) **1** und 17.22 g (30 mmol) **2** werden nach Methode B eingesetzt. Das erhaltene Öl wird mit Petrolether angerieben; aus Ethanol

Tab. 1: Ausb. und Schmp. der Verbindungen 3, 5, 6, 7 und 8.

3	R	Methode ^{a)}	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	(umkrist. aus)
a	pH	A	37	176-8	(EtOH)
		B	56		
b	4-Cl-Ph	B	44	180-1	(EtOH)
c	4-OCH ₃ -Ph	B	53	174-5	(EtOH)
d	H	A	33	179-81	(n-BuOH)
e	CH ₃	A	31	160-3	(Ligroin)
f	n-C ₄ H ₉	A	29	73-6	(Petrolether)
g	CH ₂ Ph	A	27	191-3	(EtOH)

^{a)} A: ohne Lösungsmittel; B: in 1,2-Dichlorbenzol

5	R	Ausbeute	Schmp.	(umkrist. aus)
a	Ph	72	245-6	(EtOH) ³⁾
b	4-Cl-Ph	91	228	(EtOH)
c	4-OCH ₃ -Ph	93	221	(EtOH)
d	H	60 (aus 3d)	228-30	(n-BuOH); 3):227-230

6	R	Ausbeute	Schmp.	(umkrist. aus)
a	Ph	94	129-31	(EtOH)
b	4-Cl-Ph	87	133	(Toluol)
c	4-OCH ₃ -Ph	85	132-3	(Toluol/ Petrolether)

7	R	Ausbeute	Schmp.	(umkrist. aus)
a	Ph	96	207	(Zers.) ³⁾
b	4-Cl-Ph	98	>200	(Zers.)
c	4-OCH ₃ -Ph	95	>200	(Zers.)

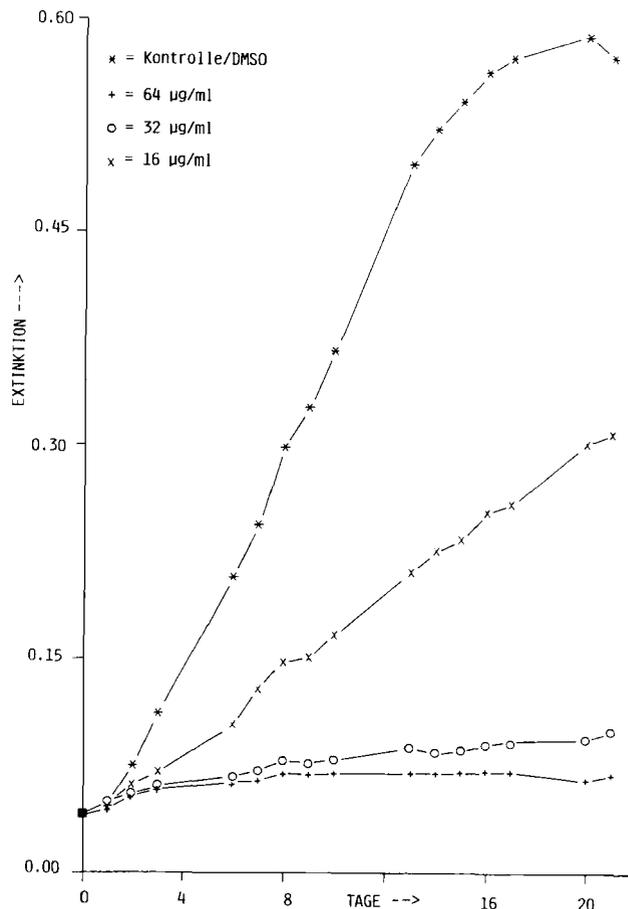
8	R	Ausbeute	Schmp.	(umkrist. aus)
a	Ph	94 (aus 7a)	216	(Zers.)(Toluol) ³⁾
b	4-Cl-Ph	99	217	(Zers.)(EtOH)
c	4-OCH ₃ -Ph	83	226	(Zers.)(EtOH)

Tab. 2: Antimykobakterielle Aktivität (*Mycobacterium tuberculosis* H 37 Ra)

Verbindung	MHK (µg/ml)*
3a	128
3b	256
3c	>127
5a	32
5b	128
5c	>256
5a	>256
5b	64
5c	>256
7a	256
8a	16
8b	128
8c	>256

* Kontrolle mit 2.5% DMSO. Zu den biologischen Testverfahren s. Lit.²⁾

gelbe Nadeln. - C₁₈H₁₄ClNO₄ (343.8) Ber. C 62.9 H 4.10 N 4.1, Gef. C 63.8 H 4.27 N 4.0. - IR: 1680 cm⁻¹ (Lactam-CO). - ¹H-NMR (CF₃COOH): δ = 1.4-1.7 (t, J = 7 Hz, Ethyl-CH₃), 4.5-4.9 (q, J = 7 Hz, Ethyl-CH₂), 7.4

Abb. 2: Wachstum von *M. tuberculosis* H 37 Ra unter dem Einfluß verschiedener Konzentrationen der Verbindung 5a.

(s, 4 ArH), 7.4-7.8 (t, J = 7 Hz, H-8), 7.9-8.3 (t, J = 7 Hz, H-7), 9.1-9.4 (m, 2 H-9, H-6).

1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chinolizin (3c)

4.95 g (30 mmol) 1 und 17.07 g (30 mmol) 2 werden wie für 3b beschrieben umgesetzt; zitronengelbe Spieße (EtOH). C₁₉H₁₇NO₅ (339.3) Ber. C 67.3 H 5.05 N 4.1 Gef. C 67.2 H 5.01 N 4.1. - IR: 1670 cm⁻¹ (Lactam-CO). - ¹H-NMR (CF₃COOH): δ = 1.4-1.8 (t, J = 7 Hz, Ethyl-CH₃), 4.0 (s, OCH₃), 4.5-5.0 (q, J = 7 Hz, Ethyl-CH₂), 7.1-7.9 (m, 4 ArH und H-8), 8.0-8.4 (t, J = 7 Hz, 1.5 Hz, H-7), 9.2-9.5 (2 d, J = 7 Hz, H-9 und H-6).

1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolizin (3d)

Durchführung nach Methode A, Temp. 165°C, 10 min. Nach dem Abkühlen wird mit Petrolether angerieben; aus n-Butanol gelbe Prismen. C₁₂H₁₁NO₄ (233.2) Ber. C 61.8 H 4.75 N 6.0 Gef. C 62.0 H 5.0 N 5.9. - IR: 1680 cm⁻¹ (CO-Lactam).

1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-3-methyl-4-oxo-4H-chinolizin (3e)

Methode A, Temp. 180-200°C, 20 min. Nach dem Abkühlen wird mit Petrolether angerieben, aus Ligroin bronzefarbene Prismen. C₁₃H₁₃NO₄ (247.2) Ber. C 63.2 H 5.30 N 5.7 Gef. C 63.3 H 5.41 N 5.5. - IR: 1660 cm⁻¹ (Lactam-CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.4-1.6 (t, J = 7 Hz, Ethyl-CH₃), 2.2 (s, CH₃ an C-3), 4.3-4.7 (q, J = 7 Hz, Ethyl-CH₂), 6.9-7.2 (t, J = 7 Hz, H-8), 7.4-7.7 (t, J = 7 Hz, H-7), 8.6-8.9 (dd, J = 10 Hz, 1.5 Hz, H-9), 9.2-9.5 (dd, J = 7 Hz, 1.5 Hz, H-6), 12.7 (s, O-H).

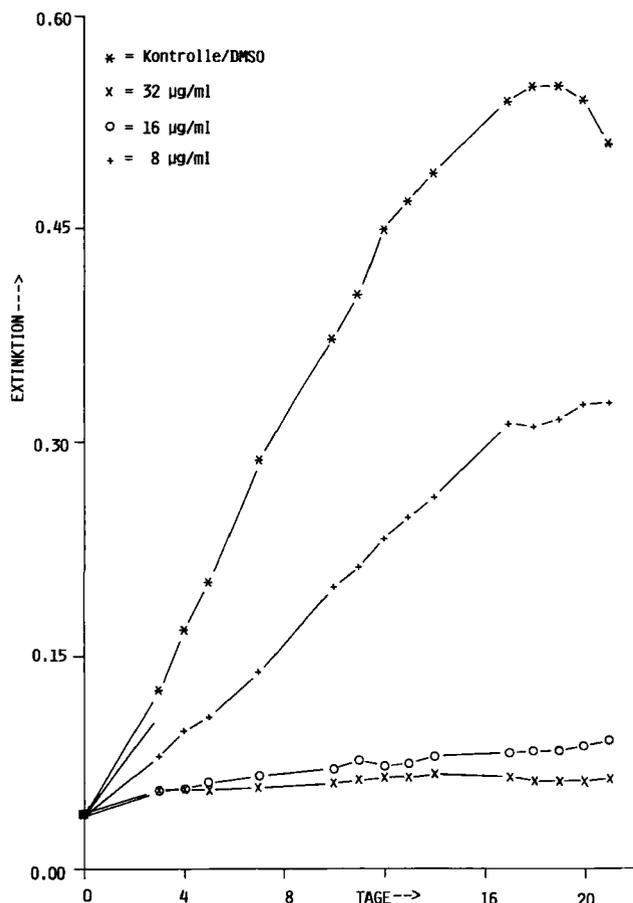


Abb. 3: Wachstum von *M. tuberculosis* H 37 Ra unter dem Einfluß verschiedener Konzentrationen der Verbindung 8a

3-*n*-Butyl-1-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolin (3f)

Durchführung nach Methode A; nach dem Abkühlen wird in 30 ml Chloroform aufgenommen, mit 3 x 30 ml 0.01 N NaOH gewaschen, die Chloroform-Phase eingengt und stehen gelassen. Das verbleibende Öl kristallisiert im Laufe von 5d; aus Petrolether gelbe Nadeln. $C_{16}H_{19}NO_4$ (289.3) Ber. C 66.4 H 6.62 N 4.8 Gef. C 66.6 H 6.82 N 4.7. - IR: 1650 cm^{-1} (Lactam-CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.8\text{--}1.1$ (t, J = 7 Hz, Butyl- CH_3), 1.3-1.7 (m, 2 Butyl- CH_2 und Ethyl- CH_3), 2.6-2.8 (m, CH_2 an C-3), 4.3-4.7 (q, J = 7 Hz, Ethyl- CH_2), 7.0-7.3 (m, H-8), 7.5-7.8 (m, H-7), 8.7-8.9 (dd, J = 10 Hz, 1.5 Hz, H-9), 9.3-9.5 (dd, J = 7 Hz, 1.5 Hz, H-6), 12.7 (s, O-H).

3-Benzyl-1-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolin (3g)

1.00 g (6 mmol) 1 und 3.35 g (6 mmol) 2 werden verrieben und im Ölbad 25 min auf 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Petrolether angerieben. $C_{19}H_{17}NO_4$ (323.3) Ber. C 70.6 H 5.30 N 4.3 Gef. C 70.6 H 5.50 N 4.3. - IR: 1670 cm^{-1} (Lactam-CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.3\text{--}1.6$ (t, J = 7 Hz, CH_3), 4.1 (s, Benzyl- CH_2), 4.3-4.7 (q, J = 7 Hz, Ethyl- CH_2), 6.8-7.6 (m, 5 ArH und H-8, H-7), 8.6-8.9 (dd, J = 10 Hz, 1.5 Hz, H-9), 9.2-9.5 (dd, J = 7 Hz, 1.5 Hz, H-8).

2-Hydroxy-4-oxo-4H-chinolin-1-carbonsäure (4)

1.17 g (5 mmol) 3d werden in 40 ml 2 N NaOH 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit HCl angesäuert. Das Produkt fällt über Nacht aus und wird abgesaugt. Umgefällt aus NaOH/Essigsäure farblose Prismen, die sich bei Temp. $>150^\circ\text{C}$ zersetzen. Ausb. 0.64 g (63%).

$C_{10}H_7NO_4$ (205.2) Ber. C 58.5 H 3.44 N 6.8 Gef. C 58.6 H 3.69 N 6.9. - IR: 1700 (Säure-CO), $1680\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ (Lactam-CO).

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der decarboxylierten Chinolizine 5a-c

Der entspr. Ester wird in 2 N NaOH (für 1 g 10 ml) 2 h unter Rückfluß erhitzt und die Lösung nach dem Abkühlen mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert, dabei fällt das Produkt aus.

2-Hydroxy-4-oxo-3-phenyl-4H-chinolin (5a)

Aus 8.44 g Ester 3a. Aus Ethanol gelbe Nadeln vom Schmp $245\text{--}6^\circ\text{C}$ (Sintern ab 220°C , Lit.^{3): $246\text{--}8^\circ\text{C}$). Ausb. 5.12 g (72%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 6.5$ (s, H-1), 6.8-7.1 (m, H-8), 7.2-7.7 (m, 5 ArH und H-7, H-9), 8.7-8.9 (d, J = 7 Hz, H-6), 10.7 (s, O-H).}

3-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolin (5b)

Aus 0.95 g 3b. Aus Ethanol schwach gelbe Prismen. $C_{15}H_{10}ClNO_2$ (271.7) Ber. C 66.3 H 3.71 N 5.2 Gef. C 66.3 H 3.84 N 5.1. - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 6.5$ (s, H-1), 6.8-7.1 (m, H-8), 7.3-7.8 (m, 4 ArH und H-7, H-9), 8.7-8.9 (d, J = 7 Hz, H-6), 10.8-10.9 (s, b, O-H).

2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chinolin (5c)

Aus 1.0 g 3c. Aus Ethanol gelbe Platten. $C_{16}H_{13}NO_3$ (267.3) Ber. C 71.9 H 4.90 N 5.2 Gef. C 72.1 H 5.07 N 5.2. - $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): $\delta = 4.0$ (s, OCH_3), 7.2-7.7 (m, 4 ArH und H-1, H-8, H-7), 7.8-8.0 (d, J = 7 Hz, H-9), 8.9-9.1 (d, J = 7 Hz, H-6).

2-Hydroxy-4-oxo-4H-chinolin (5d)

0.64 g (3.2 mmol) Carbonsäure 4 werden portionsweise in 3 ml 180°C heißes Nitrobenzol eingetragen, wobei es zu heftiger Gasentwicklung kommt. Nach Ende der Gasentwicklung läßt man abkühlen und verdünnt mit 6 ml Benzol, wobei 5d ausfällt. Aus n-Butanol ockergelbe Prismen vom Schmp. $222\text{--}30^\circ\text{C}$ (Zers., Lit.^{3): $227\text{--}30^\circ\text{C}$). Ausb. 0.49 g (96%). $C_9H_7NO_2$ (161.2)}

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Tetrahydrochinolizine (6a-c)

Das entspr. Chinolizin 3a-c wird in Eisessig gelöst und in diese Lösung nach Zusatz von ca. 100 mg 5% Pd/C 4 h bei 60°C H_2 eingeleitet. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Methanol/Wasser angerieben.

1-Ethoxycarbonyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-hydroxy-4-oxo-3-phenyl-4H-chinolin (6a)

Aus 5.65 g 3a. Aus Ethanol farblose Platten. $C_{18}H_{19}NO_4$ (313.3) Ber. C 69.0 H 6.11 N 4.5 Gef. C 69.2 H 6.23 N 4.4. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.2\text{--}1.6$ (t, J = 7 Hz, Ester- CH_3), 1.6-2.2 (m, 4H, H-7, H-8), 3.1-3.4 (t, J = 6 Hz, 2 H, H-9), 4.0-4.3 (t, J = 6 Hz, 2 H, H-6), 4.2-4.7 (q, J = 7 Hz, Ester- CH_2), 7.1-7.7 (m, 5 ArH), 11.7 (s, O-H).

3-(4-Chlorphenyl)-1-ethoxycarbonyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolin (6b)

Aus 2.0 g 3b. Aus Toluol farblose Prismen. $C_{18}H_{18}ClNO_4$ (347.8) Ber. C 62.2 H 5.22 N 4.0 Gef. 62.2 H 5.38 N 4.1. - $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): $\delta = 1.3\text{--}1.7$ (t, J = 7 Hz, Ester- CH_3), 1.8-2.3 (m, 4H, H-8, H-7), 3.4-3.8 (m, 2H, H-9), 4.3-4.9 (m, Ester- CH_2 und 2 H, H-6), 7.2-7.7 (m, 4 ArH).

1-Ethoxycarbonyl-6,7,8,9-tetrahydro-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chinolin (6c)

Es wurden 3.2 g 3c umgesetzt. Aus Toluol/Petrolether farblose Prismen. $C_{19}H_{21}NO_5$ (343.4) Ber. C 66.5 H 6.17 N 4.1 Gef. C 66.6 H 6.05 N 4.0. -

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): $\delta = 1.3\text{-}1.6$ (t, $J = 7$ Hz, Ester- CH_3), $1.8\text{-}2.3$ (m, 4H, H-8, H-7), $3.3\text{-}3.7$ (m, 2 H, H-9), 3.9 (s, OCH_3), $4.2\text{-}4.8$ (m, Ester- CH_2 und 2 H, H-6), $7.0\text{-}7.4$ (m, 4 ArH).

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Chinolizin-Carbonsäuren 7a-c

Der entspr. Ester wird in 2 N NaOH (für 1 g ca. 20 ml) 2 h unter Rückfluß erhitzt und die Lösung nach dem Abkühlen mit HCl angesäuert.

6,7,8,9-Tetrahydro-2-hydroxy-4-oxo-3-phenyl-4H-chinolizin-1-carbonsäure (7a)

Es wurden 4.87 g **6a** verseift. Durch Umfällen aus NaHCO_3 -Lösung/HCl farbloses Pulver vom Schmp. 207°C (heftige Zers.)³⁾. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (285.3) Ber. C 67.4 H 5.30 N 4.9 Gef. C 67.2 H 5.18 N 4.7.

3-(4-Chlorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolizin-1-carbonsäure (7b)

Es wurden 1.0 g **6b** verseift. Durch Umfällen farbloses Pulver, das sich bei Temp. $>200^\circ\text{C}$ heftig zersetzt. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$ (319.8) Ber. C 60.1 H 4.41 N 4.4 Gef. C 59.9 H 4.2 N 4.1.

6,7,8,9-Tetrahydro-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chinolizin-1-carbonsäure (7c)

Aus 2.17 g **6c**. Durch Umfällen farblos Pulver, das sich bei Temp. $>200^\circ\text{C}$ heftig zersetzt. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315.3) Ber. C 64.8 H 5.43 N 4.4 Gef. C 64.5 H 5.14 N 4.2.

Allgemeine Darstellung der Tetrahydrochinolizine (8a-c)

Die entspr. Carbonsäuren werden im Verhältnis 1 g/5 ml in Nitrobenzol unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt fällt meist schon beim Abkühlen aus. Man verdünnt mit der dreifachen Menge Petrolether und saugt ab.

6,7,8,9-Tetrahydro-2-hydroxy-4-oxo-3-phenyl-4H-chinolizin (8a)

A) Es wurden 3.2 g **7a** decarboxyliert. Aus Toluol farblose Prismen

B) 5.12 g **5a** werden in 350 ml Eisessig gelöst; in diese Lösung wurde nach Zusatz von ca. 100 mg 10% Pd/C 6 h H_2 geleitet. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das verbleibende Öl

mit Wasser angerieben. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241.3) Ber. C 74.7 H 6.27 N 5.8 Gef. C 74.6 H 6.29 N 5.6. - $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): $\delta = 1.8\text{-}2.5$ (m, 4H, H-8, H-7), $3.0\text{-}3.4$ (t, $J = 7$ Hz, 2 H, H-9), $4.2\text{-}4.5$ (t, $J = 7$ Hz, 2 H, H-6), 6.9 (s, H-1), $7.2\text{-}8.0$ (m, 5 ArH).

3-(4-Chlorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-2-hydroxy-4-oxo-4H-chinolizin (8b)

Aus 0.90 g **7b**. Aus Ethanol farblose Platten. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (275.7) Ber. C 65.3 H 5.12 N 5.1 Gef. C 65.6 H 5.20 N 5.2. - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.66\text{-}1.95$ (m, 4H, H-8, H-7), $2.68\text{-}2.80$ (t, $J = 7$ Hz, 2 H, H-9), 3.38 (s, OCH_3), $3.74\text{-}3.68$ (t, $J = 7$ Hz, 2 H, H-6), 5.90 (s, H-1), $7.24\text{-}7.42$ (m, 4 ArH).

6,7,8,9-Tetrahydro-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chinolizin (8c)

Es wurden 1.89 g **7c** decarboxyliert. Aus Ethanol gelbliche Prismen. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271.3) Ber. C 70.8 H 6.32 N 5.2 Gef. C 70.5 H 6.20 N 4.9.

6,7,8,9-Tetrahydro-4-oxo-3-phenyl-2-tosyloxy-4H-chinolizin (9)

0.6 g (2.5 mmol) **8a** werden in 20 ml trockenem DMF mit 0.95 g (5 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid, 1.01 g (10 mmol) NEt_3 und ca. 10 mg Steglich-Base bei Raumtemp. 90 min gerührt und diese Lösung danach in 100 ml Wasser gegossen, wobei das Produkt ausfällt. Aus Ligroin feinste farblose Prismen vom Schmp. $133\text{-}4^\circ\text{C}$, Ausb. 0.97 g (99%). $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ (395.5) Ber. C 66.8 H 5.35 N 3.5 Gef. C 66.7 H 5.19 N 3.5. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.7\text{-}2.2$ (m, 4H, H-8, H-7), 2.4 (s, Tosyl- CH_3), $2.7\text{-}3.0$ (m, 2 H, H-9), $3.8\text{-}4.2$ (t, $J = 7$ Hz, 2H, H-6), 6.4 (s, H-1), $6.9\text{-}7.6$ (m, 9 ArH).

Literatur

- 1 Chinolizine und Indolizine, 17. Mitt.; 16. Mitt.: C.O. Kappe und Th. Kappe, J. Heterocycl. Chem., im Druck
- 2 G. Dannhardt, W. Meindl, S. Gussmann, S. Ajili und Th. Kappe, Eur. J. Med. Chem. 22, 505 (1987).
- 3 Th. Kappe, Monatsh. Chem. 98, 874 (1967).
- 4 Th. Kappe und A. Brandner, Z. Naturf. 29B, 292 (1974).
- 5 W. Stadlbauer und Th. Kappe, Monatsh. Chem. 113, 751 (1982).

[Ph692]