

Synthesen von Heterocyclen, 95. Mitt.:

Chinolizine und Indolizine I: Eine Synthese von 2-Hydroxy- chinolizinen-(4)

Von

Thomas Kappe*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 11. März 1967)

An der Methylgruppe substituierte α -Picoline, insbesondere 2-Pyridyllessigsäurederivate, reagieren mit unsubstit. oder monosubstit. Malonsäure-bis-trichlorphenylestern, Malonsäurechloriden oder Kohlensuboxid zu 2-Hydroxychinolizinen-(4), die katalytisch zu 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinen-(4) hydriert werden können.

2-Alkylpyridines, especially derivatives of 2-pyridineacetic acid, react with unsubstituted and monosubstituted 2,4,6-trichlorophenyl malonates or malonyl chlorides or C_3O_2 to derivatives of 2-hydroxy-quinolizin-4-one. These compounds are hydrogenated in acetic acid in the presence of palladium to 2-hydroxy-6.7.8.9-tetrahydro-quinolizin-4-ones.

Primäre und sekundäre Enamine reagieren nach *E. Ziegler* und Mitarb. mit monosubstit. Malonylchloriden¹ bzw. Kohlensuboxid² zu Derivaten des 4-Hydroxy-pyridons-(2). Aber auch Azomethine, die in α -Stellung zur C=N-Doppelbindung eine Methyl- oder Methylengruppe haben, lassen sich mit Malonsäurechloriden zu 4-Hydroxy-pyridonen-(2) kondensieren^{3,4}. Auf Grund dieses Befundes schien es aussichtsreich, analog gebaute Sub-

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ *E. Ziegler, F. Hradetzky* und *K. Belegatis*, Mh. Chem. **96**, 1347 (1965).

² *E. Ziegler* und *F. Hradetzky*, Mh. Chem. **95**, 1247 (1964).

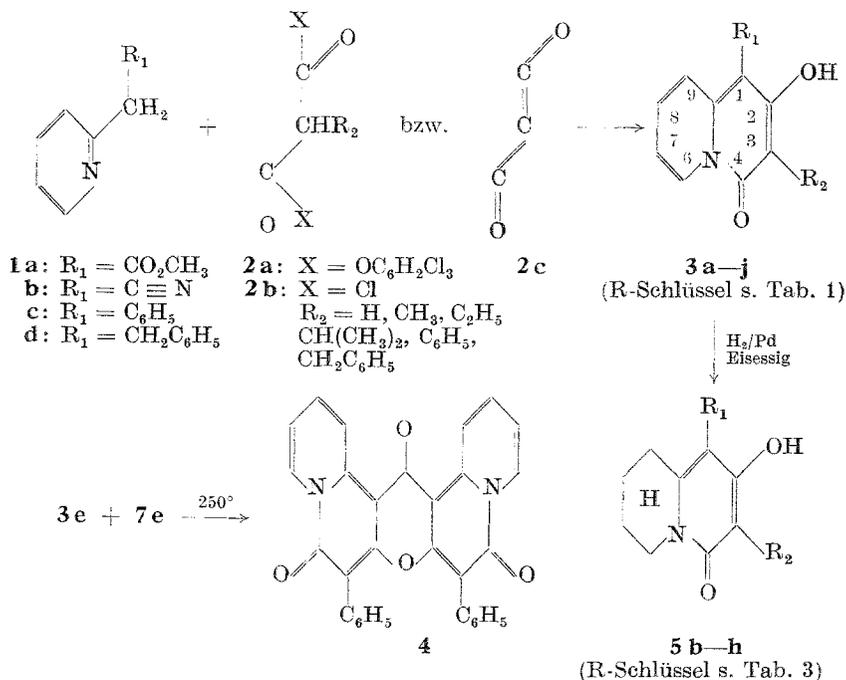
³ *E. Ziegler* und *G. Kleineberg*, Mh. Chem. **96**, 1360 (1965).

⁴ *E. Ziegler* und *K. Belegatis*, Mh. Chem. **98**, 219, 221 (1967).

stanzen in diese Reaktion einzubeziehen, bei denen die C=N-Bindung jedoch Bestandteil eines aromatischen Ringsystems sein sollte, wie z. B. im α -Picolin. Die bekannte Kondensationsfähigkeit der Methylgruppe in derartigen Verbindungen machte diese Idee besonders attraktiv.

Tatsächlich kann aber α -Picolin weder mit Malonsäurechloriden noch mit reaktiven Malonestern, welche erfahrungsgemäß bessere Ausbeuten liefern⁵, im erwarteten Sinne zur Reaktion gebracht werden. Zwar ist es möglich, 2-Benzyl- und 2-Phenyläthylpyridin bei 250° mit den sehr reaktiven Phenyl- bzw. Benzylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern in mäßigen Ausbeuten zu den Chinolizinen **3 h—3 j** umzusetzen, doch bringt erst die Einführung eines die Methylengruppe zusätzlich aktivierenden Substituenten diesem Syntheseprinzip eine breitere Anwendungsfähigkeit. Als besonders geeignete Reaktionspartner erweisen sich Ester (**1 a**) und Nitril (**1 b**) der 2-Pyridyl-essigsäure, die mit den Malonsäure-trichlorphenylestern bereits bei 150—160° sehr rasch zu den Chinolizinen **3 a—3 g** reagieren.

Tab. 1 faßt die Ergebnisse der Reaktion von an der Methylgruppe substituierten α -Picolinen mit reaktiven Malonestern (**2 a**), Malonsäurechloriden (**2 b**) und Kohlensuboxid (**2 c**) zusammen. Als Ester werden die nach einem bekannten Verfahren⁶ hergestellten 2,4,6-Trichlorphenylester verwendet (s. Tab. 4 im Exper. Teil). Sie zeichnen sich gegenüber den bis-



⁵ E. Ziegler, Th. Kappe und A. Chirazi, in Vorbereitung.

⁶ E. Ziegler und H. Maier, Mh. Chem. **89**, 150 (1958).

Tabelle 1. Ergebnisse der Synthese von 2-Hydroxychinolinon-(4) 3 a—j aus 2-substituierten Pyridinen und Malonsäurederivaten

Nr.	Substituenten	Methode ^a	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C Umkrüst. aus (Kristallform) ^b	Summenformel*	Summenformel	Acetylderivat ^d Schmp., °C ^b Umkrüst. aus
3 a	R ₁ : CO ₂ CH ₃	A	55	226—228 ^c	C ₁₁ H ₉ NO ₄	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅	182—183 Äthanol (N)
	R ₂ : H	B	13	n-Butanol (N)			
		C	94				
3 b	R ₁ : CO ₂ CH ₃	A	75	167—168	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	101—102 Methanol (N)
	R ₂ : CH ₃	B	59	Äthanol (N)			
3 c	R ₁ : CO ₂ CH ₃	A	54	134—135	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅	115—116 Methanol (N)
	R ₂ : C ₂ H ₅	B	52	Methanol (N)			
3 d	R ₁ : CO ₂ CH ₃	A	62	226—227	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅	116—117 Methanol (N)
	R ₂ : CH(CH ₃) ₂			Äthanol (N)			
3 e	R ₁ : CO ₂ CH ₃	A	83	157—158	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	C ₁₉ H ₁₅ NO ₅	159—160 Methanol (N)
	R ₂ : C ₆ H ₅	B	70	Methanol (St)			
3 f	R ₁ : CN	A	63	335—340 ^c	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₃	172—174 Methanol (P)
	R ₂ : H	C	81	n-Butanol (N)			
3 g	R ₁ : CN	A	68	325—327 ^c	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	181—183 n-Butanol (N)
	R ₂ : C ₆ H ₅			DMF (P)			
3 h	R ₁ : C ₆ H ₅	A	42	272—274	C ₂₁ H ₁₅ NO ₂	C ₂₃ H ₁₇ NO ₃	166—167 Methanol (N)
	R ₂ : C ₆ H ₅	B	5	Xylol (P)			
3 i	R ₁ : C ₆ H ₅	A	28	215—217	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂	C ₂₄ H ₁₉ NO ₃	164—165 Methanol (N)
	R ₂ : CH ₂ · C ₆ H ₅			Toluol (P)			
3 j	R ₁ : CH ₂ · C ₆ H ₅	A	12	256—257	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂	C ₂₄ H ₁₉ NO ₃	174—175 Methanol (N)
	R ₂ : C ₆ H ₅			Xylol (P)			

* Die Analysen (CH, N) jeder Verbindung gaben Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmen.

^a Methode A: mit Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestem; Methode B: mit Malonylchloriden; Methode C: mit Kohlen-
suboxid.

^b N = Nadeln, P = Prismen, St = Stäbchen.

^c Substanz schmilzt unter Zersetzung.

^d Für alle Acetylderivate wurden mit den berechneten Werten gut übereinstimmende N-Analysen erhalten.

her benutzten 2,4-Dichlorphenylestern⁷ dadurch aus, daß Eigencyclisierung nicht möglich ist, und bringen infolge ihres stärkeren Anhydridcharakters bessere Ausbeuten⁵.

Wird 2-Pyridylessigsäure-methylester (**1a**) nicht bei 150–160°, sondern bei einer Temperatur über 200° mit Malonsäure-bis-trichlorphenylestern zur Reaktion gebracht, so entstehen als Hauptprodukte 2-Hydroxychinolizinone-(4), welche in 1-Stellung unsubstituiert sind. Eine Erklärung für den Verlust der Methoxycarbonylgruppe konnte bisher nicht gefunden werden. Sicher ist nur, daß die Estergruppe nicht durch einfaches Erhitzen der Verbindungen **3a**–**3e** auf 200–240° mit oder ohne 2,4,6-Trichlorphenolzusatz eliminiert werden kann. Als Nebenprodukt bei der Reaktion von **1a** mit Phenylmalonsäure-bis-trichlorphenylester bei 205° entsteht in 4proz. Ausbeute eine über 370° schmelzende Verbindung, für die auf Grund der Analyse des IR- und des Massenspektrums (s. Exper. Teil) die Struktur eines Bis-chinolizinono-4-pyrone **4** in Betracht kommt, und deren Entstehung durch Reaktion des 1-Methoxycarbonyl-2-hydroxy-3-phenyl-chinolizinons-(4) (**3e**) mit dem 2-Hydroxy-3-phenyl-chinolizinon-(4) (**7e**) angenommen werden kann. Zur experimentellen Nachprüfung dieser Ansicht ist ein Gemisch aus gleichen Teilen **3e** und **7e** 30 Min. auf 250° erhitzt worden, wobei **4** in 35proz. Ausbeute entsteht, wodurch Struktur und Bildungsweise von **4** geklärt sind. Die massenspektroskopische Untersuchung von **4** bringt als bemerkenswertes Ergebnis die leichte Fragmentierung unter Verlust von zwei CO zum Bis-indolizino-4-pyrone-Ion (s. Abb. 2).

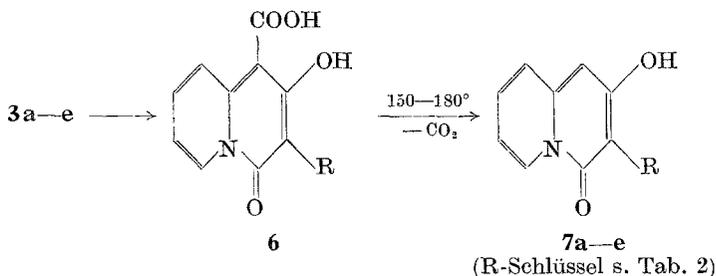
Die Einwirkung von Malonsäurechloriden auf die Pyridinderivate **1a**–**d** in siedendem Xylol führt unter Abspaltung von 2 Mol HCl ebenfalls zu den Chinolizinen **3**, doch sind die Ausbeuten durchwegs geringer als bei Anwendung der entsprechenden Trichlorphenylester, während gleichzeitig die Menge harzartiger Nebenprodukte zunimmt. An diesen Verhältnissen ändert auch die Zugabe von ein oder zwei Äquivalenten Triäthylamin und eine Verminderung der Reaktionstemperatur nichts. Eine Eliminierung der Estergruppe kann jedoch bei der Reaktion mit Malonylchloriden nicht festgestellt werden.

Die höchsten Ausbeuten erhält man in allen Fällen mit dem Ester bzw. Chlorid der Phenylmalonsäure, die geringsten dagegen mit den Derivaten der unsubst. Malonsäure. Dieses Ergebnis steht in bestem Einklang mit dem kürzlich von Ziegler und Sterk⁸ untersuchten thermischen Zerfall dieser Verbindungen in Ketensäurederivate, wobei ebenfalls eine Abnahme der Spaltbarkeit, angefangen von der Phenylmalonsäure über alkylsubstituierte Malonsäuren bis zur Malonsäure selbst, beobachtet wird.

⁷ E. Ziegler, H. Junek u. a., Mh. Chem. **89**, 323, 391, 678 (1958); **90**, 68, 206, 594, 762 (1959); **92**, 809, 814, 1184 (1961); **93**, 708 (1962).

⁸ E. Ziegler und H. Sterk, Mh. Chem. **98**, im Druck (1967).

Gegenüber Kohlensuboxid (**2c**) zeigen Ester und Nitril der 2-Pyridyl-essigsäure eine unerwartet hohe Reaktionsfähigkeit. So addiert der Ester **1a** bereits bei 0° C₃O₂ und liefert in fast quantitativer Ausbeute 1-Methoxycarbonyl-2-hydroxychinolizinon-(4) (**3a**). Dieses Verhalten ist deshalb bemerkenswert, weil die Reaktion von **1a** mit dem unsubstit. Malonsäurebis-trichlorphenylester und Malonylchlorid nur mäßige Ausbeuten (55 bzw. 13% d. Th.) an **3a** ergibt. Die Verbindung **3a** beansprucht besonderes Interesse, da sie als Ausgangsprodukt für verschiedene Synthesen in der Chinolizin-Reihe dienen kann [**3a** läßt sich z. B. in einer 4stufigen Reaktionsfolge in (±)-Lupinin überführen⁹]. Durch alkalische Verseifung des Esters **3a** erhält man die Carbonsäure **6**, die beim Erhitzen auf 150—180°, am besten in Nitrobenzol, zum Grundkörper der ganzen Reihe, dem 2-Hydroxychinolizinon-(4) (**7a**), decarboxyliert wird.



Diese Reaktionsfolge läßt sich mit gleich gutem Erfolg auf die Ester **3b** bis **3e** übertragen. Wenn man auf die Reinigung der Carbonsäuren verzichtet, werden die in 1-Stellung unsubstituierten 2-Hydroxychinolizinone-(4) (**7b—7e**) in etwa 80—90% Ausbeute erhalten (s. Tab. 2). Auffällig ist die relativ große Stabilität der Ester gegenüber saurer Hydrolyse: nach 2stdg. Erhitzen in 6*n*-HCl kann **3a** praktisch unverändert zurückgewonnen werden.

Von den Reaktionen der 2-Hydroxychinolizinone-(4) muß noch die katalytische Hydrierung an Pd in Eisessig erwähnt werden. Sie führt unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff nahezu quantitativ zu den 6,7,8,9-Tetrahydro-2-hydroxychinolizinonen-(4) **5a—5h** (s. Tab. 3). Nach ihren chemischen und spektroskopischen Eigenschaften sind diese Verbindungen jedoch als 1,6-Trimethylen-4-hydroxypyridone-(2) anzusehen.

Auf Grund dieser Betrachtungsweise läßt sich auch die Struktur der Reaktionsprodukte aus 2-substituierten Pyridinen und Malonsäurederivaten **3a—j** und ihrer Folgeprodukte **7a—e** eindeutig festlegen. Prinzipiell könnten diese Verbindungen als 2-Hydroxychinolizinone-(4) oder als die tautomeren 4-Hydroxychinolizinone-(2) vorliegen.

Die IR-Spektren aller Chinolizinone (**3** und **7**) zeigen (in KBr) eine C=C-Absorption bei 1640—1650 cm⁻¹. Die C=O-Bande liegt bei den 1-substituierten Derivaten bei 1620—1630 cm⁻¹, die 1-unsubstituierten Verbindungen

⁹ Th. Kappe, Mh. Chem. **98**, im Druck (1967).

Tabelle 2. In 1-Stellung unsubstituierte 2-Hydroxychinolinone-(4) **7 a—e**

Nr.	Substituent in 3-Stellung	Darst.- Methode ^a	Ausb., % d. Th.	Schmp., °C ^b Umkrst. aus	Summenformel	Analyse		
						C	H	N
7 a	H	B	86	227—230 n-Butanol	C ₉ H ₇ NO ₂	Ber. 67,07 Gef. 66,99	4,38 4,46	8,69 8,76
7 b	CH ₃	A B	43 84	279—284 c n-Butanol	C ₁₀ H ₉ NO ₂	Ber. 68,56 Gef. 68,67	5,18 5,24	8,00 7,98
7 c	C ₂ H ₅	B	87	242—244 c n-Butanol	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	Ber. 69,82 Gef. 69,68	5,86 6,01	7,40 7,38
7 d	CH(CH ₃) ₂	B	81	246—247 c n-Butanol	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	Ber. 70,91 Gef. 70,75	6,44 6,32	6,89 6,90
7 e	C ₆ H ₅	A B	59 90	246—248 c, d Äthanol	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂	Ber. 75,93 Gef. 75,99	4,67 4,67	5,91 5,90

^a Methode A: Durch Reaktion von **1 a** mit Malonsäure-bis-trichlorphenylestem bei 205—210°. Methode B: Durch Verseifung und Decarboxylierung der Ester **3 a—e**.

^b Alle Verbindungen kristallisieren aus den angegebenen Lösungen in Form von hellgelben Prismen.

^c Substanz schmilzt unter leichter Zersetzung.

^d Das Monoacetylderivat schmilzt bei 128—130° (aus Methanol umkrst.).

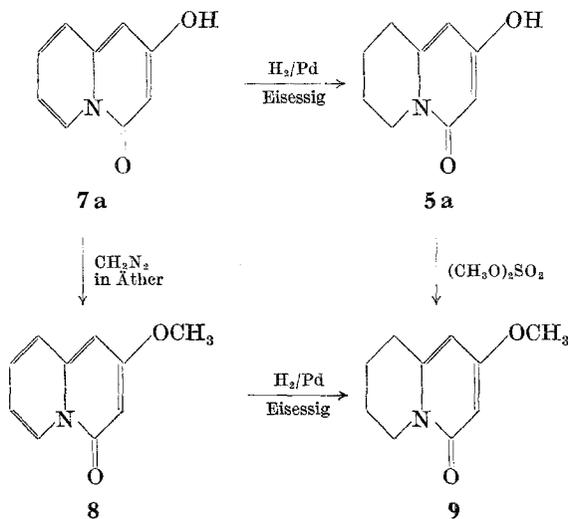
Tabelle 3. 6,7,8,9-Tetrahydro-2-hydroxychinolizinone-(4) **5 a—h**

Nr.	Subst. in 1-Stellung (R ₁)	Subst. in 3-Stellung (R ₂)	Schmp., °C Umkrst. aus (Kristallform) ^a	Summenformel*
5 a	H	H	223—225 Äthanol (Pl)	C ₉ H ₁₁ NO ₂
5 b	CO ₂ CH ₃	H	208—209 Äthanol (Pl)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄
5 c	CO ₂ CH ₃	CH ₃	149—150 Methanol (N)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄
5 d	CO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	122—123 Äthanol (St)	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄
5 e	CO ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	139—141 Methanol (P)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄
5 f	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	162—164 Äthanol (P)	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄
5 g	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	223—225 2-Propanol (P)	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂
5 h	C ₆ H ₅	CH ₂ · C ₆ H ₅	217—220 n-Butanol (P)	C ₂₂ H ₂₁ NO ₂

* Die Analysen (CH, N) jeder Verbindung gaben Werte, welche mit den ber. innerhalb enger Fehlergrenzen übereinstimmten.

^a Pl = Platten, N = Nadeln, St = Stäbchen, P = Prismen; alle Verbindungen sind farblos.

haben dagegen ein breites Maximum bei 1590 cm⁻¹. Wegen der starken OH-Assoziation und wegen des Mangels an Vergleichsspektren läßt die Lage der Carbonylbande keine Entscheidung zugunsten einer Chinolizinon-(4)- oder Chinolizinon-(2)-Struktur zu.



Eine eindeutige Zuordnung ist aber durch Vergleich der UV-Spektren (Abb. 1) der Verbindungen **7 a**, **8**, **5 a** und **9** möglich. Bei der Methylierung von **7 a** mit CH_2N_2 wird auch bei sehr langsamer CH_2N_2 -Zugabe¹⁰ nur ein Methyläther (**8**) erhalten. Dieser ist identisch mit einem Produkt, das durch Alkylierung von **7 a** mit Dimethylsulfat in alkal. Medium gebildet wird. Die Hydroxyverbindung **7 a** und der Methyläther **8** haben eine sehr ähnliche UV-Absorption (**7 a**: λ_{max} 350 nm, $\log \epsilon$ 3,89; **8**: λ_{max} 353 nm, $\log \epsilon$ 3,94).

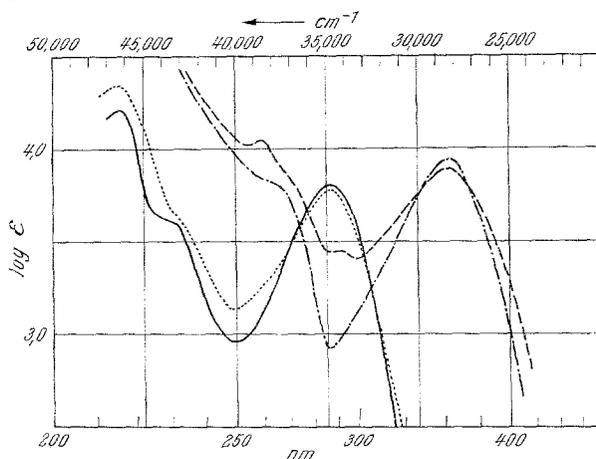


Abb. 1. Die UV-Absorptionsspektren von **7 a**, **8**, **5 a** und **9** in Äthanol

- 2-Hydroxychinolizinon-(4) **7 a**
- - - 2-Methoxychinolizinon-(4) **8**
- · · 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(4) **5 a**
- · - 2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(4) **9**

Nach Fortfall der OH-Assoziation liegt die IR-Carbonylbande für **8** nunmehr bei 1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ unverändert bei 1640 cm^{-1}). Diese Werte sind in guter Übereinstimmung mit den Angaben von Sato¹¹, der für 1-(2-Pyridyl)-chinolizinone-(4) Banden bei 1677 bzw. 1692 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) und 1637 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$) findet, und von Winterfeldt¹², der für das 1,2-Dimethoxycarbonyl-chinolizinon-(4) Absorptionen bei 1690 und 1640 cm^{-1} angibt. Durch katalytische Hydrierung an Pd in Eisessig wird aus dem 2-Methoxy-chinolizinon-(4) **8** das Tetrahydroderivat **9** gebildet, welches auch durch Methylierung von **5 a** mit Dimethylsulfat zugänglich ist. Das UV-Spektrum von **9** (λ_{max} 287 nm, $\log \epsilon$ 3,80, in Äthanol) ist dem von **5 a** und dem des 4-Methoxy-N-methylpyridons-(2) (280 nm, $\log \epsilon$ 3,60, in 50proz. Äthanol)¹³ sehr ähnlich, aber verschieden vom Spektrum des 2-Methoxy-N-methylpyridons-(4) (251 nm, $\log \epsilon$ 4,05)¹³. Auch die Carbonylabsorption von **9** im infraroten Bereich bei 1645 cm^{-1} spricht für das Vorliegen eines N-substituierten α -Pyridons¹⁴.

¹⁰ R. Gompper, Reaktionen von Diazomethan mit heterocyclischen Verbindungen in A. R. Katritzky: Adv. i. Heterocyclic Chem., Vol. 2, 245, New York und London 1963.

¹¹ Y. Sato, Pharmaz. Bull. [Tokyo] 5, 412 (1957).

¹² E. Winterfeldt, Chem. Ber. 98, 3537 (1965).

¹³ H. J. DenHertog und D. J. Buurman, Rec. trav. chim. Pays-Bas 75, 257 (1956).

¹⁴ A. R. Katritzky und R. A. Jones, J. Chem. Soc. 1960, 2947.

Damit ist bewiesen, daß die eingangs geschilderte Reaktion zwischen 2-methylensubstit. Pyridinen und Malonsäurederivaten zu 2-Hydroxychinolizinonen-(4) führt und einer tautomeren 4-Hydroxychinolizinon-(2)-Form keine Bedeutung zukommt. Für den Mechanismus dieser Reaktion könnte ein ähnlicher Ablauf angenommen werden, wie ihn *E. Ziegler* und *Kleineberg*³ für die Umsetzung von α -Methylen-azomethinen mit Malonylchloriden vorschlagen, d. h. eine primäre Acylierung am Stickstoff und anschließende Cyclisierung über ein Ketencarbonsäurederivat. Für diesen Verlauf der Reaktion würde auch die Beobachtung sprechen, daß im α - bzw. γ -Picolin durch eine Überführung in ein N-Acylsalz eine starke Aktivierung der Methylgruppen bewirkt wird¹⁵. Eigene Untersuchungen¹⁶ lassen aber vermuten, daß (zumindest bei den zusätzlich aktivierten Pyridyllessigsäurederivaten) als Primärschritt eine C-Acylierung in Betracht zu ziehen ist. Ob die anschließende Cyclisierung über Ketenderivate erfolgt, muß noch geklärt werden.

Alle dargestellten 2-Hydroxychinolizinone-(4) sind gelbe Verbindungen, die im UV-Licht eine intensiv blaue Fluoreszenz zeigen. Sie stimmen darin mit dem Verhalten des Chinolizinons-(4) selbst überein, welches 1936 erstmals von *Späth* und *Galinovsky*¹⁷ durch Dehydrierung des Norhupinons hergestellt worden ist. Später hat *Boekelheide*¹⁸, der auch den aromatischen Charakter dieser Verbindungsklasse aufgezeigt hat, die Angaben über die Eigenschaften dieses Körpers bestätigt. Seit 1951 hat sich die Chemie der aromatischen Chinolizine und Chinolizinone stürmisch entwickelt¹⁹, doch ist von den Hydroxychinolizinonen bisher nur ein 6-Hydroxychinolizinon-(4)²⁰ beschrieben worden. Der in dieser Arbeit aufgezeigte Weg zur Gewinnung von 2-Hydroxychinolizinonen-(4) bietet in seiner Variationsfähigkeit mannigfache Möglichkeiten zur Synthese verschiedenster Chinolizinderivate, worüber noch zu berichten sein wird.

Die vorliegende Arbeit wurde von der *J. R. Geigy AG.*, Basel, unterstützt, wofür ich danke. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. *E. Ziegler* für seine stetige Anteilnahme an dieser Arbeit und ihre weitreichende Förderung sowie für die Möglichkeit zur Veröffentlichung in dieser Reihe. Für die Aufnahme und Diskussion von IR-Spektren bin ich Herrn Dr. *H. Sterk* zu Dank verpflichtet.

¹⁵ *A. N. Kosst* und *A. K. Scheinkmann*, J. obschtsch. Chim. **33** (95), 2077 (1963), **34** (96), 4046 (1964); Chem. Zbl. **1966**, 11067.

¹⁶ *Th. Kappe*, unveröffentlicht.

¹⁷ *E. Späth* und *F. Galinovsky*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 761 (1936).

¹⁸ *V. Boekelheide* und *J. P. Lodge*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3681 (1951).

¹⁹ *B. S. Thyagarajan*, „Aromatic Quinolizines“ in *A. R. Katritzky*, Adv. Heterocyclic Chem., Vol. **5**, 291, New York und London 1965.

²⁰ *R. Adams* und *W. Reijtschneider*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2537 (1959).

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines Verfahren zur Darstellung von substit. Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylestern (2 a)*

Ein inniges Gemisch von 0,5 Mol Malonsäure, 0,8 Mol Trichlorphenol und 1,05 Mol POCl₃ wird bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung (4—6 Stdn.) unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Zur Zersetzung des überschüssigen POCl₃ gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis, wäscht mit viel Eiswasser

Tabelle 4. Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester

Malonsäure	Schmp., °C,* Umkrst. aus	Ausb. ^a % d. Th.	Summenformel	Cl	
				Ber.	Gef.
unsubst.	152—153 ^b Toluol	80 (64)	C ₁₅ H ₆ Cl ₆ O ₄	—	—
Methyl-	84—85 Äthanol	76 (61)	C ₁₆ H ₈ Cl ₆ O ₄	44,60	44,62
Äthyl-	101—102 Äthanol	75 (60)	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₆ O ₄	43,32	42,89
i-Propyl-	95—96 Äthanol	84 (67)	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₆ O ₄	42,13	42,25
Phenyl-	97—98 n-Butanol	82 (66)	C ₂₁ H ₁₀ Cl ₆ O ₄	39,47	39,14
Benzyl-	106—107 i-Propanol	70 (56)	C ₂₂ H ₁₂ Cl ₆ O ₄	38,47	38,38

* Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Zusammensetzung der Reaktionsansätze und die Reinheit der isolierten Verbindungen kann mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck) überprüft werden. Laufmittel: Benzol—Aceton = 10:1 oder CHCl₃—Aceton = 7:3. Die Chinolinone geben sich durch ihre intensive Fluoreszenz zu erkennen, die Tetrahydroderivate durch Fluoreszenzlöschung.

^a Ausb. bezogen auf Trichlorphenol (in Klammern bezogen auf Malonsäure).

^b Lit. Schmp. 149—150°⁶.

aus, nimmt das Rohprodukt in etwa 800 ml Benzol auf und wäscht im Scheidetrichter mit eiskalter NaHCO₃-Lösung neutral. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wird die benzol. Phase am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mit Methanol oder Petroläther (*PÄ*) angerieben. Die auf diese Weise gereinigten Ester können direkt verwendet, oder aber aus den in Tab. 4 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden. Der unsubstituierte Ester⁶ wird ohne Aufnehmen in Benzol direkt mit NaHCO₃-Lösung gewaschen.

2. *Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Hydroxychinolinon-(4) (3 a—j) mit Hilfe von Malonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester; Methode A*

0,01 Mol 2-Pyridyllessigsäure-methylester (**1a**) und 0,01 Mol Malonester werden 15—20 Min. im Ölbad auf 165° erhitzt. Zur Entfernung des Trichlorphenols digeriert man mit *PÄ* und kristallisiert aus Benzol oder -homologen

unter Zusatz von Aktivkohle um. Die weitere Reinigung erfolgt dann mit den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln. Die Umsetzungen mit 2-Pyridylacetonitril (**1b**) werden unter sonst gleichen Bedingungen, jedoch in 10 ml Brombenzol, durchgeführt. Die Reaktion der 2-Alkylpyridine **1c** und **1d** erfordert für 30 Min. eine Temp. von 250°. Die Isolierung der Reaktionsprodukte **3h—j** geschieht analog, doch empfiehlt es sich, eine Wasserdampfdestillation vorzuschalten. Alle Reaktionen werden zweckmäßig unter N₂ oder CO₂ durchgeführt.

Die in Tab. 1 aufgeführten *Acetylderivate* werden durch 1stdg. Erhitzen in überschüss. Essigsäureanhydrid in Gegenwart von etwas Na-Acetat gewonnen.

3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Hydroxychinolizinonen-(4) mit Malonsäurechloriden; Methode B

Zur Lösung von 0,01 Mol 2-Pyridylessigester **1a** in 25—50 ml Xylol fügt man 0,01 Mol des Malonylchlorides. Der entstandene Niederschlag geht beim Erwärmen unter Dunkelfärbung und HCl-Entwicklung in Lösung. Es wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, die Xylollösung noch heiß von harzigen Nebenprodukten abdekantiert, die Rückstände nochmals mit 25 ml siedendem Xylol extrahiert, die vereinigten Lösungen mit Aktivkohle geklärt und am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Die Reinigung erfolgt wie voranstehend beschrieben, oder bei geringen Ausbeuten (z. B. **3h**) mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie.

4. Darstellung von in 3-Stellung unsubstituierten 2-Hydroxychinolizinonen-(4) mit Kohlensuboxid; Methode C

Zur auf — 20° gekühlten Lösung von etwa 2 g C₃O₂ in 20 ml Tetrahydrofuran fügt man 0,01 Mol 2-Pyridylessigsäurederivat **1a** bzw. **1b** und läßt die Temp. langsam auf + 20° ansteigen. Die Reaktionsdauer beträgt für den Ester **1a** 4—6 Stdn., für das Nitril **1b** etwa 24 Stdn. Zur vollständigen Abscheidung der Reaktionsprodukte wird nach dieser Zeit mit 50 ml Äther verdünnt und abgesaugt.

5. In 1-Stellung unsubstituierte 2-Hydroxychinolizinone (7) aus **1a** durch Malonesterkondensation

0,01 Mol 2-Pyridylessigsäure-methylester (**1a**) und 0,01 Mol Phenylmalonsäure-bis-2,4,6-trichlorphenylester werden 45 Min. unter CO₂ auf 205—210° erhitzt. Eine lebhafte Gasentwicklung läßt nach etwa 40 Min. nach. Die Reaktionsmischung verdünnt man mit 50 ml Äthanol, worauf sich im Verlauf mehrerer Stunden 80 mg (4% d. Th.) des Bis-chinolizinono-4-pyrone **4** abcheiden. Die äthanol. Lösung wird mit Wasser verdünnt, zur Entfernung des Trichlorphenols einer Wasserdampfdestillation unterworfen, der Rückstand nach dem Trocknen mit Methanol angerieben und zur Reinigung aus wenig Nitrobenzol umkristallisiert. Ausb. 1,4 g **7e**.

Analog erhält man **7b** aus **1a** und dem Methylmalonester (s. Tab. 2).

6. 7,9-Diphenyl-6H,10H,16H-pyrano[3,2-a : 5,6-a']dichinolizin-6,10,16-trion (**4**)

Das Nebenprodukt aus der voranstehend beschriebenen Reaktion kristallisiert aus DMF in gelben Stäbchen, die bis 370° nicht schmelzen.

Ein identisches Produkt wird in 35% d. Th. durch Erhitzen von 0,24 g (0,001 Mol) **7e** und 0,30 g (0,001 Mol) **3e** in 1 g Diphenyläther während 30 Min. auf 250° erhalten.

$C_{31}H_{18}N_2O_4$. Ber. C 77,17, H 3,76, N 5,81.
Gef. C 77,28, H 3,67, N 5,98.

IR-Spektrum (in KBr): 1665/cm (C=O Amid + Pyron); 1625, 1565/cm (C=C); 1602, 1588/cm (Aromat); 1315, 1225/cm (—O—).

Massenspektrum (s. Abb. 2): Aufgenommen mit einem CEC 202 der General Electric. Elektronenenergie 70 eV, Ionenstrahl $0,5 \times 10^{-10}$ A, Proben temperatur 245°.

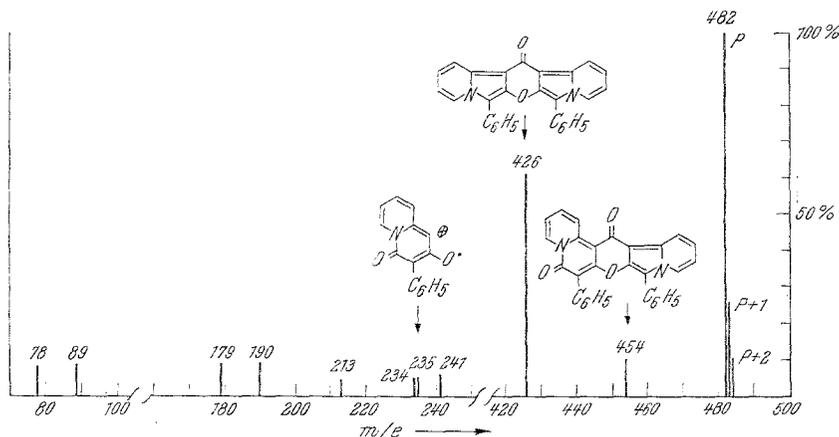


Abb. 2. Massenspektrum des 7,9-Diphenyl-6H,10H,16H-pyrano[3,2-a:5,6-a']dichinolizin-6,10,16-trions (4)

7. 1-Carboxy-2-hydroxy-chinolizinon-(4) (6)

11 g (0,06 Mol) 1-Methoxycarbonyl-2-hydroxychinolizinon-(4) (**3a**) werden in einer Lösung von 48 g (1,2 Mol) NaOH in 480 ml H₂O 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Durch Ansäuern mit HCl unter Eiskühlung erhält man 11,2 g (90% d. Th.) **6**. Eine Reinigung durch Umfällen aus NaHCO₃-Lösung liefert farblose Nadeln, die oberhalb 150° CO₂ abspalten.

$C_{10}H_7NO_4$. Ber. C 58,54, H 3,44, N 6,82.
Gef. C 58,60, H 3,69, N 6,89.

8. Allgemeines Verfahren zur Darstellung der in 1-Stellung unsubstit. 2-Hydroxy-chinolizinone-(4) **7a—e** aus den Estern **3a—e**.

Die Verseifung der Ester **3a—e** wird, wie voranstehend beschrieben, durchgeführt. Die getrockneten Rohcarbonsäuren (10 g) trägt man portionsweise in Nitrobenzol (20—25 ml) von etwa 180° ein, wobei unter Aufbrausen Decarboxylierung eintritt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit der doppelten Menge Benzol und saugt ab. Die Reinigung erfolgt aus den in Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln.

9. *Hydrierung der 2-Hydroxychinolizinone-(4) zu den 6,7,8,9-Tetrahydroderivaten 5a—h*

Beispiel: 11 g (0,05 Mol) **3a** in 500 ml Eisessig werden in Gegenwart von 10% Pd/Aktivkohle-Katalysator bei 40° bis zur Aufnahme von 0,1 Mol H₂ (etwa 8 Stdn.) geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit wenig Methanol angerieben. Ausb. 10,65 g (95% d. Th.) **5b**.

Auf analoge Weise gewinnt man die in Tab. 3 aufgeführten Tetrahydrochinolizone; das Lösungsmittelvolumen kann fallweise verringert werden. Die Ausbeuten sind praktisch quantitativ.

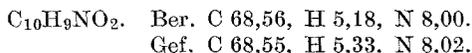
10. *2-Methoxy-chinolizinon-(4) (8)*

a) *Aus 7a mit Dimethylsulfat in alkal. Lösung*

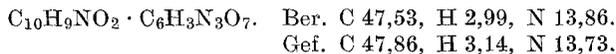
Zur intensiv gerührten Lösung von 0,8 g 2-Hydroxychinolizinon-(4) (**7a**) und 1,1 g Na₂CO₃ in 25 ml H₂O fügt man 0,5 ml Dimethylsulfat. Nach je 30 Min. werden noch 2mal je 0,5 ml Dimethylsulfat zugesetzt, wobei durch gleichzeitige Zugabe von konz. Na₂CO₃-Lösung die Reaktionsmischung alkalisch gehalten wird. Nach einer weiteren Stunde extrahiert man **8** mit Benzol und kristallisiert den nach Eindampfen verbleibenden Rückstand aus Cyclohexan um. Ausb. 0,4 g **8**, schwach gelbe Nadeln, Schmp. 113—114°.

b) *Aus 7a mit Diazomethan*

Die Mischung von 0,8 g **7a** und 75 ml Äther wird magnetisch gerührt und tropfenweise im Verlauf von 24 Stdn. mit einer verd. äther. CH₂N₂-Lösung versetzt. Man dekantiert von einem gelben zähen Öl, engt im Vak. zur Trockne ein und kristallisiert aus Cyclohexan um; Schmp. 113—114°. Weder in der Lösung noch im Rückstand läßt sich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie ein isomerer Äther nachweisen.



Pikrat des 2-Methoxy-chinolizins-(4): Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 160—162° (Zers.).



11. *2-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(4) (9)*

a) *Aus 2-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydrochinolizinon-(4) (5a) durch Alkylierung mit Dimethylsulfat*

Analog 10a.: Ausb. 70% d. Th. Aus Cyclohexan farblose Stäbchen, Schmp. 107—108°.

b) *Aus 2-Methoxy-chinolizinon-(4) (8) durch katalyt. Hydrierung*

Analog 9.: Aus Cyclohexan farblose Prismen, Schmp. 106—108°. Ausb. praktisch quantitativ.

