

mit dem Rf-Wert von 0,44 (Fließmittel: Benzol 8 + Aceton 2, Sprühmittel: Schwefelsäure 9 + 40proz. Formalin 1), der mit dem durch enzymatische Kondensation gewonnenen Diacetyl-octamethyl-(+)-Catechin-(+)-Catechin-6',8-Dimer (VIII) identisch war. Ausbeute: 4 mg.

$C_{42}H_{46}O_{14}$

Ber.: C 65,1 H 5,97 Mol.-Gew. 774,8
Gef.: C 64,25 H 5,89 Mol.-Gew. 774 (ms)

Die restlichen Fraktionen wurden in gleicher Weise behandelt.

Massenspektrometer Type MS 9, Elektronenenergie 70 e.v., Temperatur 250°.

Anschrift: Dr. Byung-Zun Ahn, D 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 195].

J. Schnekenburger

Benzo[1,2-b]indolizine als Folgeprodukte bei der Umlagerung von 2-substituierten Pyridin-N-oxiden *

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 20. Juni 1972)

2-[Bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin-N-oxid 2 wird in Acetanhydrid unter milden Bedingungen in 2-[Acetoxy-bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin 5 umgelagert, während unter energischen Bedingungen 3-Acetoxy-10-(4-acetoxyphenyl)-benzo[1,2-b]indolizin 6 entsteht. Bei letzterer Reaktion ist 5 Zwischenstufe, aus der sich protonenkatalysiert 6 bildet. 6 wird aus 2 in Abwesenheit acylierender Reagenzien nicht erhalten.

Benzo[1,2-b]indolizines as Secondary Products in the Rearrangement of 2-Substituted Pyridine-N-Oxides

Under mild conditions, 2-[bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridine-N-oxide 2 in acetic anhydride yields 2-[acetoxy-bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridine 5. Under vigorous conditions, 3-acetoxy-10-(4-acetoxyphenyl)-benzo[1,2-b]indolizine 6 is formed instead, the intermediate 5 being condensed in a proton catalyzed reaction. 6 is formed from 2 only in the presence of acylating agents.

Im Rahmen von Arbeiten über synthetische Laxantien stellten wir vor einiger Zeit u. a. das N-Oxid 2 von 1 dar¹⁾. Ersteres erhält man entweder durch Oxidation von 1 oder durch Umsetzung von 3²⁾ mit Phenol und anschließende Acetylierung. Aus 2 sollten mit Acetanhydrid in der Wärme entsprechend bekannten Beispielen 4 und

* Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz zum 65. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

1 DBP Anm. Sch 37 338 IVd/12 p.

2 J. Schnekenburger, Arch. Pharmaz. 302, 494 (1969).

5 dargestellt werden können. Während 4, wenn überhaupt, nur in ganz geringer Menge entsteht, erhält man 5 bei geeigneter Wahl der Bedingungen in sehr hoher Ausbeute. Die Struktur ist aufgrund von Elementaranalyse, NMR-Spektrum und Carbo-kation-Bildung aus dem Hydrolyseprodukt mit konz. Salzsäure (starke Rotfärbung) gesichert. Unter relativ energischen Bedingungen ist neben 5 oder auch als Hauptprodukt das Benzo[1,2-b]indolizin 6 zu isolieren, eine gelbgefärbte Verbindung vom Schmp. 169 – 170°. Sie löst sich in 6*n* Perchlorsäure, schwer in konz. Salzsäure; aus der Lösung fällt beim sofortigen Verdünnen mit Wasser wieder 6 aus (UV-Spektrum Abb. 1).

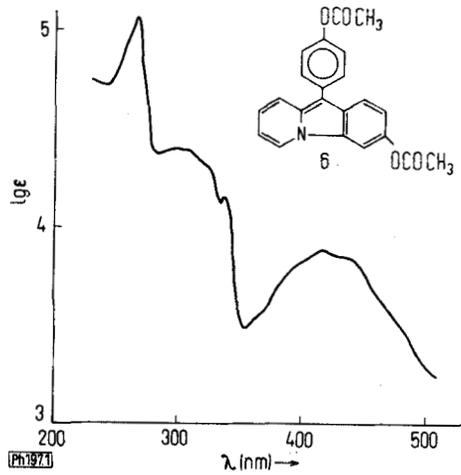


Abb. 1.

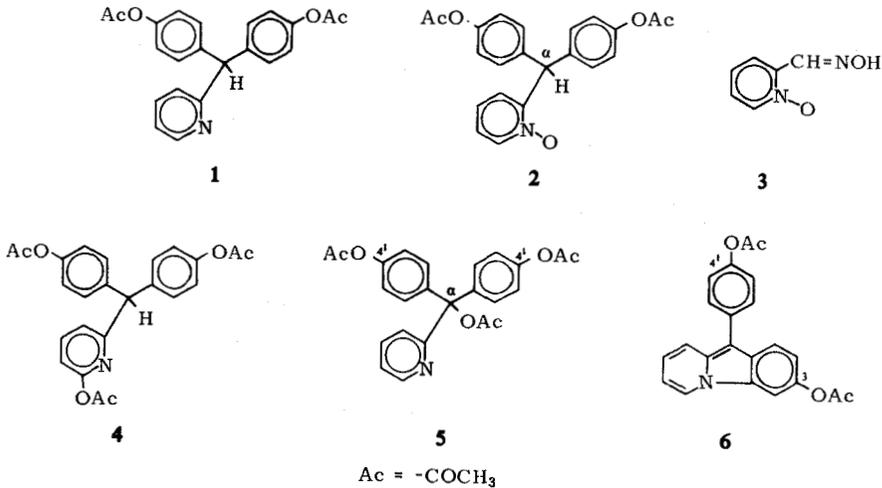


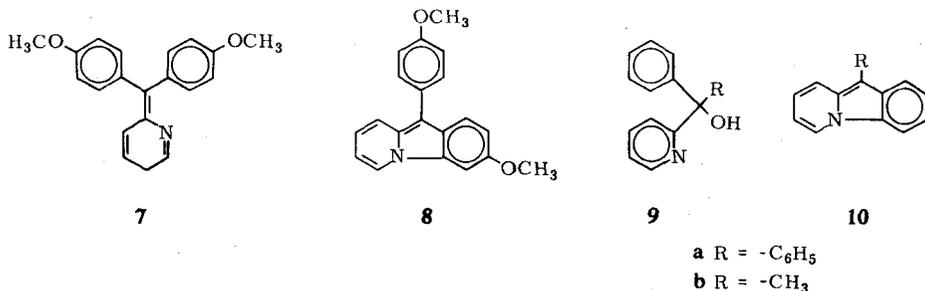
Tabelle: NMR-Signale von 2, 5 und 6

Solv.	H α	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-2;6'	H-3;5'	CH ₃ ¹⁾	CH ₃ ²⁾
2	DMSO-d ₆	6,20	-	-	7,28	7,37	7,00	8,26	-	-	7,12	7,12	7,12	2,27 (6) ¹⁾
5	DMSO-d ₆	-	-	-	7,65- 7,75	7,28	7,65- 7,75	8,55	-	-	7,43	7,08	2,22 (3) ²⁾	2,27 (6) ¹⁾
6	DMSO-d ₆	-	7,90d J ₁₂ =9,0	7,17m J ₁₂ =9,0	-	8,13d J ₂₄ =2,2	-	8,82m J ₆₇ =6,5	6,65m J ₆₇ =6,5	7,07m J ₇₈ =6,5	7,69	7,28	2,34 (3) ¹⁾	2,37 (3) ³⁾
6	CDCl ₃	-	7,88d J ₂₄ =2,2	7,21m J ₂₄ =2,2	-	7,62	-	8,22 J ₆₈ =1,5 J ₆₉ =1,5	6,43 J ₇₈ =6,5 J ₇₉ =1,5	6,84 J ₈₉ =8,0 J ₆₈ =1,5	7,58	7,58	2,32 (3) ¹⁾	2,34 (3) ³⁾

1) 4'-OCOCH₃2) α -OCOCH₃3) 3-OCOCH₃

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Tab. 1) sind die Signale aller Protonen mit Ausnahme von H-9 gut zuzuordnen; die Resonanzstelle dieses Signals ergibt sich bei Vergleich der in DMSO-d_6 und CDCl_3 gemessenen Spektren.

Benzo[1,2-b]indolizine wurden in der Literatur schon verschiedentlich beschrieben. So erhielten *Robinson* und *Saxton*^{4,5}) 9,10-Dimethyl- bzw. 6,9,10-Trimethyl-benzo[1,2-b]indolizin aus 3-Methylindol und Lävulindehyd-acetal bzw. Hexandion-2,5. *Rubinstein* und *Christiansen*⁶) isolierten als Umsetzungsprodukt von 2-[Hydroxy-bis(4-methoxyphenyl)-methyl]-pyridin mit Ameisensäure oder mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff eine Verbindung, deren Struktur sie als 7 ansahen. *Wasserman* und *Waterfield*⁷) zeigten hingegen, daß unter ähnlichen Bedingungen (u. a. auch mit Polyphosphorsäure oder 4-Toluolsulfonylchlorid/Pyridin) aus 9a bzw. 9b 10a bzw. 10b entstehen und deshalb auch die als 7 bezeichnete Verbindung Struktur 8 besitzen muß (die im übrigen auch besser den Ergebnissen der Elementaranalyse entspricht als das um 2 H-Atome reichere 7).



Bei mehreren Versuchen zur Darstellung größerer Mengen von 6 erwiesen sich die anfänglich erzielten Ausbeuten als nicht reproduzierbar; das Reaktionsprodukt enthielt mehr oder weniger große Anteile an 5. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus ergaben daraufhin folgendes:

Wird 2 in Acetanhydrid 20 Min. auf 100° erhitzt, so erhält man praktisch quantitativ 5; bei etwa 3-stdg. Erhitzen am Rückfluß in guter Ausbeute 6. 5 ist jedoch einziges Reaktionsprodukt, wenn 2 mit Acetanhydrid/Natriumacetat umgesetzt wird. Als erstes faßbares Umsetzungsprodukt von 2 ist deshalb 5 anzusehen, das über 11 nach einem "concerted" Mechanismus gebildet wird³). Seine Cyclisierung zu 6 (über 12) verläuft offensichtlich protonenkatalysiert; während sich nämlich 5 auch bei längerem Erhitzen in Acetanhydrid nicht verändert, entsteht bei Gegenwart einer schwachen Protonensäure, z. B. 13, innerhalb 1 Std. bei Rückflußtemperatur neben geringen Anteilen an Zersetzungsprodukten nahezu quantitativ 6. Dieser Reaktionsschritt ist nicht an die Gegenwart von Acetanhydrid gebunden; auch bei 30 Min. Erhitzen von 5 und 13 in trockenem 1,1,2,2-Tetrachloräthan (TCE) auf 140° erhält man 6. Im wesentlichen dasselbe Ergebnis bringt 1-stdg. Erhitzen von 2

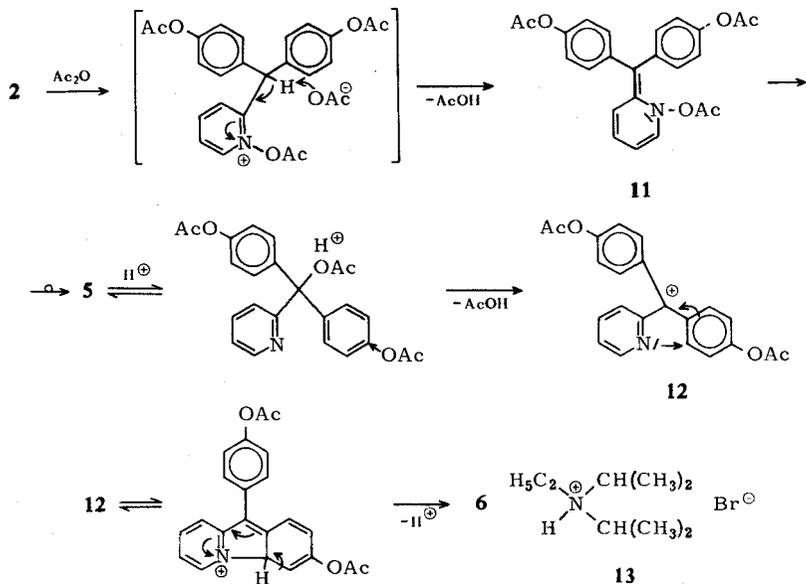
4 R. Robinson u. J. E. Saxton, J. chem. Soc. (London) 1950, 3136.

5 R. Robinson u. J. E. Saxton, J. chem. Soc. (London) 1952, 976.

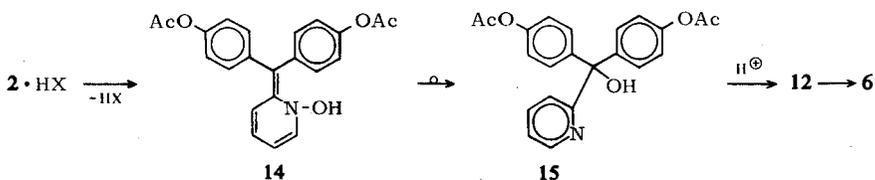
6 K. Rubinstein u. J. Christiansen, Acta chem. scand. 12, 1274 (1958).

7 H. H. Wasserman u. W. R. Waterfield, Chem. and Ind. 1961, 1220.

und 13 in Acetanhydrid am Rückfluß. Unter den ursprünglichen Reaktionsbedingungen ist die parallel zu 5 (und 6) gebildete Essigsäure Protonendonator. Bei Gegenwart starker Säuren ist 6 instabil, deshalb blieben Versuche, die Verbindung aus 2 oder 5 mit 4-Toluolsulfonsäure zu erhalten, im wesentlichen erfolglos.

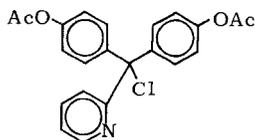


Prinzipiell könnte 6 aus 2 entsprechend dem folgenden Schema entstehen, d. h. durch Umlagerung des N-Oxids zu 15, das einer protonenkatalysierten Cyclisierung zugänglich sein müßte⁷⁾:



Der erste Schritt erfordert jedoch bei der geringen Basizität der N-Oxidgruppe eine starke Säure, deren konjugierte Base folglich zu schwach sein wird, um den α -Kohlenstoff deprotonieren und damit die Allylumlagerung zu 15 ermöglichen zu können. Bei Versuchen mit 4-Toluolsulfonsäure in Chloroform (100°), Essigsäure (100°) bzw. TCE (140°) oder mit Ameisensäure – wegen der größeren Basizität des Anions – blieb denn auch das Ausgangsmaterial, abgesehen von einer partiellen Hydrolyse, unverändert. Mit Perchlorsäure/Essigsäure erhielt man neben viel Zersetzungsprodukten 10 – 12 % d. Th. (dc) 6, doch ist in diesem Fall eine Acylierung des N-Oxid-sauerstoffs nicht auszuschließen.

In der Literatur ist mehrfach eine Umsetzung von 2- oder 4-alkylsubstituierten Pyridin-N-oxiden mit 4-Toluolsulfonylchlorid zu α -Chloralkyl-pyridinen beschrieben^{8,9}). Als erste Stufe gilt auch hierbei ein N-Acyloxy-pyridiniumion¹⁰), aus dem in der Folge 6 oder 16 hervorgehen könnte:



16

Unsere Versuche zeigten, daß 2 sich erst bei Temperaturen über 100° (z. B. in TCE bei 130°) mit 4-Toluolsulfonylchlorid umsetzt. Neben viel Zersetzungsprodukten konnten geringe Mengen 6 dc nachgewiesen werden. 16 ist unter diesen Bedingungen vermutlich noch weniger beständig als 6.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: FP1 (Fa. Mettler), UV-Spektren: RPQ 20 A bzw. PMQ II (Fa. Zeiss, Oberkochen), NMR-Spektren: VARIAN-A 60-A; Elementaranalysen: Fa. R. Glier, 8721 Röhlein.

Die Reaktionsansätze wurden jeweils nach Abtrennung von Solvens und Hilfsreaktanden dc analysiert [Alufolien Kieselgel F₂₅₄ (Merck, Darmstadt), Fließmittel Chloroform, Raumtemp., Kammersättigung, Detektion mit UV-Licht]. Zur Abtrennung dunkel gefärbter Zersetzungsprodukte, speziell bei der Reinigung von 6, chromatographierte man an Kieselgelsäulen (Kieselgel H nach Stahl, Fa. Merck, Darmstadt, 25 x 600 mm, Fließmittel Chloroform).

2-[Acetoxy-bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin 5

37,7 g (0,1 Mol) 2-[Bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin-N-oxid werden in 300 ml Acetanhydrid unter gelegentlichem Umschütteln 1 Std. auf 100° erhitzt. Die entstandene Lösung gießt man nach dem Erkalten auf 2 kg Eis, trennt nach beendeter Hydrolyse des überschüss. Acetanhydrids die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht mit Eiswasser und kristallisiert nach dem Trocknen an der Luft aus Acetonitril um: 39 g (93 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 192 – 193°.

C₂₄H₂₁NO₆ (419,4)

Ber.: C 68,70

H 5,05

N 3,34

Gef.: C 68,96

H 5,13

N 3,48

3-Acetoxy-10-(4-acetoxyphenyl)-benzo[1,2-b]indolizin 6

a) 37,7 g (0,1 Mol) 2-[Bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin-N-oxid und 4,2 g (0,2 Mol) Äthyl-diisopropyl-ammoniumbromid werden in 300 ml Acetanhydrid 1 Std. am Rückfluß zu kräftigem Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch gießt man auf 2 kg Eis, trennt nach beendeter Hydrolyse des überschüss. Acetanhydrids die ausgefallenen (gelbgefärbten) Kristalle ab, wäscht

8 E. Matsumara, Nippon Kagaku Zasshi 74, 363 (1953).

9 E. Matsumara, T. Hiroka u. K. Imagawa, Nippon Kagaku Zasshi 82, 104 (1961).

10 T. Yoshikawa, Yakugaku Zasshi 81, 1601 (1961).

mit Eiswasser und kristallisiert mehrfach aus Aceton um: 25 g gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 169 – 170°. Durch SC des Rückstandes der vereinigten Mutterlaugen an Kieselgel (s. o.) erhält man weitere 4 g reines 6. Gesamtausbeute 81 % d. Th.

b) 21 g (0,05 Mol) 2-[Acetoxy-bis(4-acetoxyphenyl)-methyl]-pyridin und 2,1 g (0,01 Mol) Äthyl-diisopropyl-ammoniumbromid werden in 150 ml Acetanhydrid 1 Std. am Rückfluß zu kräftigem Sieden erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute 70 % d. Th. an 6.

$C_{22}H_{17}NO_4$ (359,3)

Ber.: C 73,50 H 4,77 N 3,90

Gef.: C 73,25 H 4,73 N 3,98

Anschrift: Prof. Dr. J. Schnekenburger, 23 Kiel, Gutenbergstr. 76

[Ph 197]

E. Graf*) und K.-C. Liu

Versuche zur Synthese der Agaricinsäure¹⁾

3. Mitt.: Über die Anlagerung von Jodessigsäureäthylester an α -Oxalylstearinsäure-diäthylester²⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(eingegangen am 27. Juni 1972)

Unter Katalyse mit dem Zink-Kupfer-Paar läßt sich Jodessigsäureäthylester an die Carbonylgruppe von α -Oxalylstearinsäurediäthylester anlagern. Dadurch wurde racemische Agaricinsäure mit 2,6 % Ausb. synthetisiert und als Diäthylester bzw. Diäthylester-mono-kaliumsalz isoliert und identifiziert.

Studies on the Synthesis of Agaricic Acid

Under the catalysis of zinc copper couple, ethyl iodoacetate has been added to the carbonyl group of diethyl α -oxalosterate. The agaricic acid thus synthesized with 2,6 % yield was isolated as diethylester or diethylester-monopotassium salt in racemic form and identified.

Unsere Versuche zur Synthese von Agaricinsäure durch Reformatsky-Reaktion hatten gezeigt²⁾, daß ein solches Ausgangsmaterial gewählt werden muß, bei dem sich die Cetylkette und die Carbonylgruppe im selben Molekül befinden. Statt von Bromstearinsäureäthylester bzw. Oxalessigester gingen wir deshalb nun von Jodessigsäureäthylester und α -Oxalylstearinsäurediäthylester aus. Für diese Wahl sprachen folgende Gesichtspunkte: Da primäre Halogenester weniger aktiv sind

*) Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz zum 65. Geburtstag gewidmet.

1 Teilergebnis der Dissertation K.-C. Liu, Tübingen 1967.

2 2. Mitt. E. Graf und K.-C. Liu, Arch. Pharmaz. 300, 348 (1967).