

Synthese von γ -Diketonen mit heterocyclischen Substituenten
und deren Umsetzung zu *N*-Methylpyrrolen und Chinolizidin
bzw. Indolizidin Systemen

Hermann Stetter und Joachim Krasselt

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, Professor-Pirlet-Strasse 1,
D-5100 Aachen, West Germany
Eingangen am 15 Dezember 1976

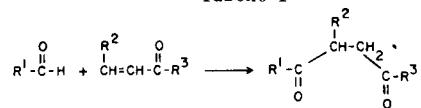
Aliphatische, aromatische und heterocyclische Aldehyde können unter Cyanid- bzw. Thiazoliumsalz-Katalyse erfolgreich an α,β -ungesättigte Ketone addiert werden. Die erhaltenen γ -Diketone lassen sich leicht zu Pyrrol-, Chinolizidin- bzw. Indolizidin-Systemen umsetzen.

J. Heterocyclic Chem., 14, 573 (1977).

In den bisherigen Mitteilungen wurde gezeigt, dass die Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen nach zwei Katalysemethoden durchführbar ist. Einmal addieren sich aromatische und heterocyclische Aldehyde unter dem katalytischen Einfluss von Cyanid-(2) Ionen an α,β -ungesättigte Ketone, Nitrile und Carbonsäureester. Zum anderen addieren sowohl aromatische und heterocyclische als auch aliphatische Aldehyde unter dem katalytischen Einfluss von Thiazolium-Salzen (3) an α,β -ungesättigte Ketone, Nitrile und Carbonsäureester.

In der vorliegenden Arbeit wurden erfolgreich γ -Diketone mit heterocyclischen Substituenten durch Anwendung beider Katalysemethoden hergestellt. Als Vertreter der aliphatischen Aldehyde wurden Acetaldehyd, Propanal und Butanal ausgewählt. Sie ließen sich mit ausgezeichneten Ausbeuten nach den allgemeinen Bedingungen der Thiazoliumsalz-Katalyse umsetzen (Tabelle 1).

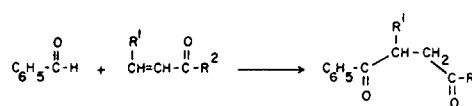
Tabelle 1



Nr. d. Verb.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [% d. Th.]
1	CH ₃	2-Pyridyl	C ₆ H ₅	69,6
2	C ₂ H ₅	2-Pyridyl	C ₆ H ₅	65,2
3	CH ₃	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	69,2
4	C ₂ H ₅	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	75,0
5	n-C ₃ H ₇	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	94,7
6	n-C ₃ H ₇	2-Furyl	C ₆ H ₅	92,0
7	n-C ₃ H ₇	3-Pyridyl	3-Pyridyl	84,4
8	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	2-Furyl	80,5
9	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	3-Pyridyl	89,0
10	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	4-Pyridyl	55,4
11	n-C ₃ H ₇	2-Furyl	2-Furyl	84,0
12	n-C ₃ H ₇	C H	2-Thienyl	77,0
13	n-C ₃ H ₇	2-Furyl	3-Pyridyl	88,2

Benzaldehyd konnte nach beiden Katalysemethoden erfolgreich an α,β -ungesättigte Ketone addiert werden (Tabelle 2).

Tabelle 2



Nr. d. Verb.	R ¹	R ²	Kataly- sator	Ausbeute [% d. Th.]
14	C ₆ H ₅	2-Furyl	2 CN	71,1 77,5
15	2-Furyl	C ₆ H ₅	3 CN	85,5 73,0
16	2-Furyl	2-Furyl	3 CN	82,0 75,2
17	2-Furyl	3-Pyridyl	3 CN	65,0 53,1
18	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	2 CN	72,1 87,1
19	C ₆ H ₅	3-Pyridyl	3 CN	79,5 65,3
20	3-Pyridyl	3-Pyridyl	3 CN	47,2 48,0
21	2-Chinolyl	C ₆ H ₅	CN	48,0
22	C ₆ H ₅	2-Thienyl	CN	75,0
23	2-Pyridyl	C ₆ H ₅	2	86,2

Abkürzungen: 2 = 3-Äthyl-5-(2-hydroxyäthyl)-4-methyl-thiazoliumbromid; 3 = 3,4-Dimethyl-5-(2-hydroxyäthyl)-thiazoliumjodid; CN = Natriumcyanid.

Bei Pyridin-3-aldehyd und Furfural bewährten sich ebenfalls beide Katalysemethoden (Tabelle 3). Pyridin-3-aldehyd erzielt cyanidkatalysiert im Durchschnitt bessere Ergebnisse, während Furfural wegen der Reinheit der Produkte vorteilhafter mit Thiazoliumsalzen umgesetzt wird.

Pyridin-2-aldehyd lieferte unter Cyanid-Katalyse ausser bei der Umsetzung mit Benzalacetophenon nur unbefriedigende Ergebnisse. Statt der erwünschten Produkte wurde hauptsächlich 2-Pyridoin gebildet, das sich in der Endiol-Form stabilisiert und dem Reaktionsgeschehen irreversibel entzogen wird. Erst durch Verwendung

Tabelle 3

Nr. d. Verb.	R ¹	R ²	R ³	Katalysator	Ausbeute [% d. Th.]
24	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	2-Furyl	CN 3	80,2 70,3
25	3-Pyridyl	2-Furyl	C ₆ H ₅	CN 3	66,9 65,0
26	3-Pyridyl	2-Furyl	2-Furyl	CN 3	88,0 67,4
27	3-Pyridyl	2-Furyl	3-Pyridyl	CN 3	55,7 66,1
28	3-Pyridyl	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	CN 2	83,2 80,1
29	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	3-Pyridyl	CN 2	72,0 76,0
30	3-Pyridyl	3-Pyridyl	3-Pyridyl	CN 2	74,4 66,1
31	3-Pyridyl	2-Chinolyl	C ₆ H ₅	CN	63,0
32	2-Furyl	2-Furyl	C ₆ H ₅	CN 2	61,2 63,5
33	2-Furyl	2-Furyl	2-Furyl	CN	45,1

Abkürzungen: siehe Tabelle 2.

von Thiazoliumsalzen gelang es, α,β -ungesättigte Ketone erfolgreich an diesen Heterocyclus zu addieren. Besonders vorteilhaft war der Einsatz von Dioxan als Lösungsmittel (Tabelle 4).

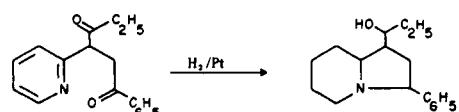
Tabelle 4

Nr. d. Verb.	R ¹	R ²	Ausbeute [% d. Th.]
34	H	CH ₃	75,0
35	H	C ₂ H ₅	65,0
36	H	C ₆ H ₅	76,0
37	C ₆ H ₅	CH ₃	45,0

Die dargestellten γ -Diketone dienten als Ausgangsmaterial für weitere interessante heterocyclische Verbindungen. So wurden daraus nach der Methode von Paal und Knorr (4) leicht die entsprechenden Pyrrol-Systeme hergestellt, die im Hinblick auf ihre pharmakologische Wirksamkeit untersuchenswert erscheinen. In dieser Arbeit wurden die γ -Diketone durch Reaktion mit 35%iger Methylamin-Lösung bei 70-80° in Äthanol zu *N*-Methylpyrrolen umgesetzt (Tabelle 5).

Weiterhin wurde ausgehend von (2-Pyridyl)- γ -diketonen (s. Tab. 4) ein prinzipieller Weg zu Chinolizidin-Derivaten aufgezeigt. Die cyclisierende Hydrierung mit Platindioxid in Eisessig liefert in guten Ausbeuten die entsprechenden Produkte (Tabelle 6).

In die Indolizidin-Reihe führt analog die selektive Hydrierung des leicht zugänglichen 1-Phenyl-3-(2-pyridyl)-hexan-1,4-dions (2), das in 87,4% iger Ausbeute das 1-(1'-Hydroxy-*n*-propyl)-3-phenyl-indolizidin (59) ergibt.

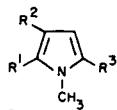


Auf eine Trennung und Zuordnung der entstehenden Isomeren wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

EXPERIMENTELLER TEIL

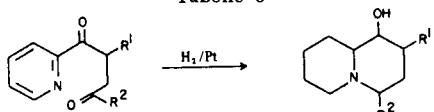
Äthanol wurde nach der Phthalestermethode getrocknet, Dimethylformamid im Wasserstrahlvakuum destilliert und dann mit Molsieb 4 Å getrocknet, Triäthylamin über Kaliumhydroxid getrocknet, kohlendioxidfrei gemacht und destilliert. Alle Aldehyde wurden destilliert eingesetzt. ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 (60 MHz), TMS als innerer Standard. IR-Spektren: Leitz Modell III G. Massenspektren: Varian MAT CH 7. Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Tabelle 5



Nr. d. Verb.	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [% d. Th.]
38	Athyl	2-Pyridyl	C ₆ H ₅	62,8
39	Methyl	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	75,2
40	Athyl	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	87,1
41	n-Propyl	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	82,5
42	n-Propyl	2-Furyl	C ₆ H ₅	71,6
43	n-Propyl	Phenyl	2-Furyl	73,5
44	n-Propyl	Phenyl	3-Pyridyl	85,2
45	C ₆ H ₅	2-Furyl	C ₆ H ₅	73,1
46	C ₆ H ₅	2-Furyl	3-Pyridyl	84,7
47	C ₆ H ₅	3-Pyridyl	C ₆ H ₅	79,6
48	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3-Pyridyl	82,0
49	C ₆ H ₅	2-Chinolyl	C ₆ H ₅	57,2
50	3-Pyridyl	2-Furyl	C ₆ H ₅	76,7
51	3-Pyridyl	2-Furyl	2-Furyl	68,8
52	3-Pyridyl	2-Furyl	3-Pyridyl	83,7
53	3-Pyridyl	3-Pyridyl	3-Pyridyl	55,1
54	2-Pyridyl	H	CH ₃	67,3
55	2-Pyridyl	H	C ₆ H ₅	82,7

Tabelle 6



Nr. d. Verb.	R ¹	R ²	Ausbeute [% d. Th.]
56	H	CH ₃	75,0
57	H	C ₆ H ₅	75,2 (5)
58	C ₆ H ₅	CH ₃	76,6

Allgemeine Vorschrift 1.

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Gaszuleitungsrohr, Tropftrichter und Rückflusskühler mit Trockenrohr werden 0,01-0,02 Mol Natriumcyanid in 50-70 ml absolutem DMF vorgelegt. Unter Rühren werden im leichten Stickstoffstrom bei einer Temperatur von 20-35° 0,1-0,13 Mol frisch destillierter Aldehyd-gelöst in 50-70 ml absolutem DMF - in 15-30 Minuten zugetropft. Nach halbstündigem Rühren werden zu dieser Lösung 0,1 Mol α,β -ungesättigtes Keton-gelöst in der angegebenen Menge abs. DMF-getropft und etwa 3 Stunden nachgerührt. Das DMF wird abdestilliert und der Rückstand nach einer der folgenden Methoden aufgearbeitet.

Allgemeine Vorschrift 2.

In einen 250 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Gaszuleitungsrohr und Rückflusskühler mit Kaliumhydroxid-Trockenrohr werden nacheinander 0,1-0,13 Mol frisch destillierter Aldehyd, 0,1 Mol α,β -ungesättigtes Keton, 0,01-0,02 Mol Thiazoliumsalz-Katalysator und 0,04-0,06 Mol trockenes Triäthylamin gegeben. Es wird ohne Lösungsmittel bzw. in der angegebenen Menge abs. Athanol oder DMF gearbeitet. Die Reaktion wird bei einer Innentemperatur von 70-80° im schwachen Stickstoffstrom 10-15 Stunden durchgeführt. Zur Aufarbeitung wird abgekühlt, das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand nach einer der folgenden Methoden aufgearbeitet.

Allgemeine Vorschrift 3.

In einer 500 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Gaszuleitungsrohr, Tropftrichter und Rückflusskühler mit Kaliumhydroxid-Trockenrohr werden im leichten Stickstoffstrom nacheinander 0,1 Mol α,β -ungesättigtes Keton, 0,01-0,02 Mol Thiazoliumsalz-Katalysator und 0,04-0,08 Mol trockenes Triäthylamin in der angegebenen Menge abs. Lösungsmittel vorgelegt und auf eine Innentemperatur von 70-80° erhitzt. Dazu wird unter Röhren in 2-3 Stunden 0,1-0,13 Mol frisch destillierter Aldehyd-gelöst in 50-100 ml trockenem Lösungsmittel-getropft und 10-12 Stunden nachgeruhrt. Nach dem Abkühlen werden die leichtflüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Aufgearbeitet wird nach einer der folgenden Methoden.

Aufarbeitung 1.

Der Rückstand wird mit 200-300 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wird destilliert oder umkristallisiert.

Aufarbeitung 2.

Der Rückstand wird mit 200-300 ml Wasser und 30 ml verdünnter Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der entstandene Rückstand wird destilliert oder umkristallisiert.

Aufarbeitung 3.

Der Rückstand wird mit 200-300 ml Wasser versetzt und mit verdünntem Natriumhydroxid alkalisiert. Diese Lösung wird 24-36 Stunden mit Chloroform perforiert. Die Chloroform-Phase wird abgetrennt, mit wenig Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand destilliert oder umkristallisiert.

Tabelle 7

Darstellung der 1,4-Diketone

Nr. d. Verb.	Name	Ausbeute [% d. Th.]	Katalysator/Mol	Lösungsmittel/ml	Allg. Vorschr.	Aufarbeitung	Sdp. [°C/Torr] bzw. Schmp. [°C]	Summenformel Molmasse	Analysen C	Analysen H	N
5	1-Phenyl-2-(2-pyridyl)-pentan-1,4-dion (a)	(69,6)	1 0,01	Dioxan 60	1	3	174-176/0,3 76-77	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ 235,39	Ber. 75,87 Gef. 75,74	5,97 5,92	5,33 5,31
2	1-Phenyl-3-(2-pyridyl)-hexan-1,4-dion (a)	(65,2)	1 0,01	Äthanol 150	1	3	70-71	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ 267,31	Ber. 76,38 Gef. 76,04	6,41 6,35	5,24 5,35
3	1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-pentan-1,4-dion (a)	(69,2)	1 0,01	DMF 60	1	3	105-106	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ 235,29	Ber. 75,87 Gef. 75,67	5,97 5,92	5,33 5,61
4	1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-hexan-1,4-dion (a)	(75,0)	1 0,01	Äthanol 120	1	3	95	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ 267,31	Ber. 76,38 Gef. 76,47	6,41 6,51	5,24 5,23
5	1-Phenyl-3-(3-pyridyl)-heptan-1,4-dion	(94,7)	1 0,01	Äthanol 50	1	3	175-181/0,25 40-41	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ 281,29	Ber. 76,84 Gef. 76,87	6,81 6,70	4,98 5,04
6	3-(2-Furyl)-2-phenyl-heptan-1,4-dion	(92,0)	3 0,02	ohne	1	1	147-155/0,25 41-42	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ 270,31	Ber. 75,53 Gef. 75,59	6,71 6,87	- -
7	1,3-Di-(3-pyridyl)-heptan-1,4-dion	(84,4)	1 0,01	Äthanol 50	1	3	200-210/0,7	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ 282,31	Ber. 73,32 Gef. 73,64	6,43 6,33	9,92 9,85
8	1-(2-Furyl)-phenyl-heptan-1,4-dion	(80,5)	3 0,02	DMF 100	1	1	160-165/0,5	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ 270,31	Ber. 75,53 Gef. 75,59	6,71 6,87	- -
9	3-Phenyl-1,4-(3-pyridyl)-heptan-1,4-dion	(89,0)	3 0,01	Äthanol 50	1	3	180-185/0,8 53-54	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ 281,34	Ber. 76,84 Gef. 76,93	6,81 6,97	4,98 4,61
10	3-Phenyl-1,4-(4-pyridyl)-heptan-1,4-dion (a)	(55,4)	1 0,01	Dioxan 70	1	3	71-72	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ 267,31	Ber. 76,38 Gef. 75,99	6,41 6,48	5,24 5,03
11	1,3-Di-(2-Furyl)-heptan-1,4-dion	(84,0)	3 0,02	ohne	1	1	157-165/0,6	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ 260,28	Ber. 69,21 Gef. 68,97	6,20 6,16	- -
12	3-Phenyl-1-(2-thienyl)-heptan-1,4-dion	(77,0)	3 0,02	Äthanol 50	1	1	190/0,9	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ S 286,31	Ber. 71,31 Gef. 71,10	6,34 6,30	- -
13	3-(2-Furyl)-1-(3-pyridyl)-heptan-1,4-dion	(88,2)	3 0,02	Äthanol 50	1	3	185-190/1,0	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ 271,32	Ber. 70,83 Gef. 71,01	6,32 6,41	- -
14	4-(2-Furyl)-1,2-diphenylbutan-1,4-dion	(71,1)	2 0,02	Äthanol 100	2	2	106	C ₂₀ H ₁₆ O ₃ 304,34	Ber. 79,00 Gef. 78,75	5,26 5,37	- -
15	2-(2-Furyl)-1,4-diphenylbutan-1,4-dion	(85,5)	3 0,02	ohne	3	2	90-91	C ₂₀ H ₁₆ O ₃ 304,34	Ber. 79,00 Gef. 78,81	5,26 5,23	- -
		(73,0)	0,02	DMF 130	1	1					

Nr. d. Verh.	Name	Ausbeute [% d. Th.]	Katalysa- tor/Mol	Lösungs- mittel/ml	Allg. Vorschr.	Aufarbeitung	Sdp. [°C/Torr] hzw. Schmp. [°C]	Summenformel Molmasse	Analyse			
								C	H	N		
16	2,4-Di(2-duryl)-1-phenyl-butan-1,4-dion	(82,0)	3 0,02	Äthanol 50	2	2	79-80	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ 294,29	Ber. Gef.	73,46 73,48	4,80 5,00	-
17	2-(2-Furyl)-1-phenyl-4-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(75,2)	CN 0,01	DMF 100	1	1		C ₁₉ H ₁₅ NO ₃ 305,23	Ber. Gef.	74,56 74,56	4,89 4,71	-
18	1,4-Diphenyl-2-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(53,1)	CN 0,02	DMF 100	2 60	3	97	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂ 315,35	Ber. Gef.	74,74 74,56	4,95 4,89	4,59 4,71
19	1,2-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(79,5)	2 0,01	Äthanol 50	2	3	121-123	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂ 315,35	Ber. Gef.	79,98 80,33	5,43 5,40	4,44 4,52
20	1-Phenyl-2,4-di-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(65,3)	CN 0,01	DMF 130	2 60	3	200-210/1,0	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ 316,34	Ber. Gef.	79,98 80,40	5,43 5,82	4,44 4,54
21	2-(2-Chinolyl)-1,4-diphenyl-butanol-1,4-dion	(48,0)	CN 0,02	DMF 200	2 150	2	115-117	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ 316,34	Ber. Gef.	75,93 75,89	5,10 5,03	8,86 8,80
22	1,2-Diphenyl-4-(2-thienyl)-butan-1,4-dion	(75,0)	CN 0,02	DMF 150	1	1	130	C ₂₀ H ₁₆ O ₂ S 320,39	Ber. Gef.	74,97 74,82	5,03 5,03	-
23	1,4-Diphenyl-2-(2-pyridyl)-butan-1,4-dion	(86,2)	2 0,01	Äthanol 80	2 80	3	91,93	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂ 315,35	Ber. Gef.	80,07 79,78	5,41 5,54	4,42 4,61
24	4-(2-Furyl)-2-phenyl-1-(3-pyridyl)butan-1,4-dion	(70,3)	3 0,02	Äthanol 80	2 80	3	117-119	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃ 305,32	Ber. Gef.	74,74 74,28	4,95 5,21	4,59 4,68
25	2-(2-Furyl)-4-phenyl-1-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(65,0)	3 0,01	Äthanol 40	2	3	83-84	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃ 305,32	Ber. Gef.	74,74 75,06	4,95 5,20	4,59 4,79
		(66,9)	CN 0,02	DMF 100	1	3						

Nr. d. Verb.	Name	Ausbeute [% d. Th.]	Katalysa- tor/Mol	Lösungs- mittel/ml	Allg. Vorschr.	Aufarbeitung	Sdp. [°C/Torr] bzw. Schmp. [°C]	Summenformel Molmasse	C H	Analyse N		
26	2,4-Di(2-furyl)-1-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(67,4)	3 0,01	Äthanol 80	2	3	107-109	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄ 295,28	Ber. Gef.	69,14 69,20	4,44 4,63	4,74 4,89
27	2-(2-Furyl)-1,4-di-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(66,1)	3 0,01	Äthanol 150	2	3	95-96	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ 306,31	Ber. Gef.	70,58 70,66	4,61	9,15 9,03
28	4-Phenyl-1,2-di-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(80,1)	2 0,01	Äthanol 125	2	3	146-147	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ 316,34	Ber. Gef.	75,93 75,77	5,10 5,22	8,86 8,35
29	2-Phenyl-1,4-di-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(76,0)	2 0,02	Äthanol 130	2	3	123-125	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂ 316,34	Ber. Gef.	75,93 75,41	5,10 4,94	8,86 8,69
30	1,2-Tri-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(72,0)	2 0,02	Äthanol 100	2	3	151-152	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ 317,32	Ber. Gef.	71,91 72,07	4,76 4,70	13,24 13,11
31	2-(2-Chinolyl)-4-phenyl-1-(3-pyridyl)-butan-1,4-dion	(66,2)	2 0,01	Äthanol 100	2	3	142	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ 366,40	Ber. Gef.	78,67 78,55	4,95 5,24	7,65 7,31
32	1,2-D(2-furyl)-4-phenyl-but an-1,4-dion	(63,5)	2 0,02	Äthanol 100	2	1	84-85	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ 294,29	Ber. Gef.	73,50 73,21	4,76 4,62	-
33	1,2,4-Tri-(2-furyl)-butan-1,4-dion	(45,1)	CN 0,02	DMF 160	1	1	74	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ 284,31	Ber. Gef.	67,61 67,87	4,23 3,96	-
34	1-(2-Pyridyl)-pentan-1,4-dion	(75,0)	2 0,01	Dioxan 50	3	4	110/0,3 45-46	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ 177,19	Ber. Gef.	67,78 67,82	6,26 6,40	7,91 8,10
35	1-(2-Pyridyl)-hexan-1,4-dion	(65,0)	2 0,01	Dioxan 50	3	4	117-120/0,2 ca. 25	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ 191,22	Ber. Gef.	69,09 68,96	6,85 6,88	7,33 7,39

Nr. d. Verb.	Name	Ausbeute [% d. Th.]	Katalysa- tor/Mol	Losungs- mittel/ml	Allg. Vorschr.	Aufarbeitung	Sdp. [°C/Torr] bzw. Schmp. [°C]	Summenformel Molmasse	Analyse C Ber. 75,30 Gef. 75,61	H Ber. 5,48 Gef. 5,48	N Ber. 5,85 Gef. 5,99
36	1-Phenyl-4-(2-pyridyl)- butan-1,4-dion	(76,1)	2 0,01	Dioxan 50	3	4	72	$C_{15}H_{13}NO_2$ 239,26			
37	2-Phenyl-1-(2-pyridyl)-pentan- 1,4-dion	(45,0)	2 0,01	Dioxan 50	3	4	185-190/1,5 72-74	$C_{16}H_{15}NO_2$ 253,29	Ber. 75,87 Gef. 75,20	5,97 5,67	5,53 5,40

Bemerkungen:

Die IR-Spektren liefern für die Carbonylbanden der Diketone Werte im Bereich von $1645-1724 \text{ cm}^{-1}$. Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten für das charakteristische ABX-System ergeben folgende Wertbereiche:
 $\delta_A = 2,92-3,50$; $\delta_B = 3,82-4,40$; $\delta_X = 4,27-4,67$ für Verb. 1-13; 5,08-8,65 für Verb. 14-33,37. Für die Kopplungskonstanten ergab sich: $J_{AB} = 17-18 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 3-5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 8-10 \text{ Hz}$.
 Katalysator 1:3-Benzyl-5-(2-hydroxyäthyl)-4-methyl-thiazolium-chlorid, Katalysator 2:3-Athyl-5-(2-hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid; CN = Natriumcyanid; DMF = Dimethylformamid. (a) Ausführung der Reaktion in einem rührbaren Glasautoklaven mit 2-fachem Überschuss Aldehyd unter sonst gleichen Bedingungen.

Aufarbeitung 4.

Der Rückstand wird mit 200-300 ml Wasser versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und durch fraktionierte Kristallisierung aus Äthanol in 2-Pyridin und gewünschtes Produkt getrennt. Letzteres wird mit verdünntem Natriumhydroxid leicht alkalisiert. Die folgende Prozedur ist wie bei Aufarbeitung 3.

Allgemeine Vorschrift (4): Darstellung von 1-Methyl-pyrrolen.

1,4-Diketon (5-10 g) wird mit 20-40 ml 35% iger Methylaminlösung versetzt und auf eine Innentemperatur von 80° erhitzt. Zu dieser Mischung wird soviel Äthanol gegeben, dass eine homogene Lösung entsteht. Nach 3-stündigem Erhitzen wird abgekühlt. Einige Produkte kristallisieren dabei schon aus und können abfiltriert und umkristallisiert werden. Andernfalls werden die leichtflüchtigen Anteile im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand wird umkristallisiert bzw. im Öl-pumpenvakuum destilliert.

Die nachfolgenden Tabellen geben die gefundenen Ergebnisse wieder.

1-Hydroxy-4-methyl-chinolizidin (56).

Verbindung 34 (17,7 g, 0,1 mol) wird mit Aktivkohle und Raney-Nickel behandelt und bei Raumtemperatur mit 0,3 g Platinoxid in 200 ml Essigsäure hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und die Essigsäure abdestilliert. Der Rückstand wird mit 250 ml Wasser versetzt, mit verdünntem Natriumhydroxid auf pH = 8 eingestellt und 72 Stunden mit Äther peroriert. Die Ätherphase wird mit wenig Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und davon abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird im Wasserstrahlvakuum destilliert, wobei ein klares Öl übergeht, das zum grössten Teil kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Äther und Aceton wurden Produkte mit Schmelzpunkten zwischen 65° und 118° erhalten. Auf eine Zuordnung dieser Isomeren wurde verzichtet. Sdp. 120-125° C/10 Torr, Ausb. 12,7 g (75,0%); IR (Chloroform): 3390 (OH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): $\delta = 1,05$ (d, CH_3), 2,63 (s, OH) ppm. MS (70 eV): m/e = 169 (M^+), 154 (M-CH_3), 136 (M-CH_3 , H_2O).

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}(169,26)$: Ber. C, 70,96; H, 11,32; N, 8,28. Gef. C, 70,90; H, 11,51; N, 8,58.

1-Hydroxy-4-phenyl-chinolizidin (57).

Verbindung 36 (12,0 g, 0,05 mol) wird mit Aktivkohle und Raney-Nickel behandelt und bei Raumtemperatur mit 0,3 Platinoxid in 200 ml Essigsäure hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (ca. 5,6 l H_2) wird vom Katalysator abfiltriert und die Essigsäure abdestilliert. Bei der anschliessenden Öl-pumpenvakuumdestillation werden klare gelbgrüne Öle fraktioniert, die beim Anreiben mit Äther kristallisieren. Es werden Produkte mit Schmelzpunkten von 77-105° festgestellt. Auf eine Trennung und Zuordnung dieser Isomeren wurde verzichtet. Sdp. 122-165° C/0,3 Torr; Ausb. 8,7 g (72,2%); IR (Kaliumbromid): 3390 (OH) cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$ (Tetrachlorkohlenstoff): $\delta = 2,47$ (m, OH), 7,00 (s, 5 arom. H) ppm.

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}(231,33)$: Ber. C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05. Gef. C, 78,15; H, 9,29; N, 6,10.

1-Hydroxy-4-methyl-2-phenyl-chinolizidin (58).

Verbindung 37 (12,6 g, 0,05 mol) wird mit Aktivkohle und Raney-Nickel behandelt und bei Raumtemperatur mit 0,3 g Platinoxid in 200 ml Essigsäure hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (ca. 5,6 l) wird vom Katalysator abfiltriert. Nach Abdestillieren der Essigsäure wird im Öl-

Tabelle 8

Analytische Daten der 1-Methyl-pyrrole

Nr. d. Verb.	Name	Ausbeute [% d. Th.]	Schmp. [°C] Sdp. [°C/Torr]	Summenformel Molmasse	C H	Analysen H N
38	2-Athyl-1-methyl-5-phenyl-3-(2-pyridyl)-pyrrol	62,8	110	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ 262,42	Ber. 82,40 Gef. 82,63	6,92 6,84
39	1,2-Dimethyl-5-phenyl-3-(3-pyridyl)-pyrrol	75,2	84	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ 248,29	Ber. 82,22 Gef. 82,41	6,50 6,39
40	2-Athyl-1-methyl-5-phenyl-3-(3-pyridyl)-pyrrol	87,1	94	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ 262,42	Ber. 82,40 Gef. 82,31	6,92 7,19
41	1-Methyl-5-phenyl-2-n-propyl-3-(3-pyridyl)-pyrrol	82,5	90	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ 276,37	Ber. 82,57 Gef. 82,39	7,29 7,41
42	3-(2-Furyl)-1-methyl-5-phenyl-2-n-propyl-pyrrol	71,6	62-63	C ₁₈ H ₁₉ NO 265,34	Ber. 81,47 Gef. 81,46	7,22 7,22
43	5-(2-Furyl)-1-methyl-3-phenyl-2-n-propyl-pyrrol	73,5	53-54	C ₁₈ H ₁₉ NO 265,34	Ber. 81,47 Gef. 81,40	7,22 6,96
44	1-Methyl-3-phenyl-2-n-propyl-5-(3-pyridyl)-pyrrol	85,2	91-93	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ 276,37	Ber. 82,57 Gef. 82,50	7,29 7,12
45	3-(2-Furyl)-1-methyl-2,5-diphenyl-pyrrol	73,1	120-121	C ₂₁ H ₁₇ NO 299,35	Ber. 84,25 Gef. 83,96	5,72 5,77
46	3-(2-Furyl)-1-methyl-2-phenyl-5-(3-pyridyl)-pyrrol	84,7	99	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O 300,34	Ber. 79,98 Gef. 79,84	5,37 5,42
47	1-Methyl-2,5-diphenyl-3-(3-pyridyl)-pyrrol	79,6	140-142	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ 310,38	Ber. 85,13 Gef. 84,99	5,85 6,00
48	1-Methyl-2,3-diphenyl-5-(3-pyridyl)-pyrrol	82,0	156	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ 310,38	Ber. 85,13 Gef. 85,25	5,85 6,00
49	3-(2-Chinolyl)-1-methyl-2,5-diphenyl-pyrrol	57,2	153-155	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ 360,41	Ber. 86,63 Gef. 86,77	5,59 5,42
50	3-(2-Furyl)-1-methyl-5-phenyl-2-(3-pyridyl)-pyrrol	76,7	103-104	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O 300,31	Ber. 74,74 Gef. 75,06	5,85 4,95
51	3,5-Di-(2-furyl)-1-methyl-2-(3-pyridyl)-pyrrol	68,8	64-65	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ 228,29	Ber. 75,73 Gef. 75,31	5,20 4,97
52	3-(2-Furyl)-1-methyl-2,5-di-(3-pyridyl)-pyrrol	83,7	110	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O 329,35	Ber. 74,99 Gef. 74,84	4,20 4,35
53	1-Methyl-2,3,5-tri-(3-pyridyl)-pyrrol	55,1	121-123	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ 312,36	Ber. 76,90 Gef. 77,03	5,16 5,14
54	1,2-Dimethyl-5-(2-pyridyl)-pyrrol	67,3	125-130/1,6	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ 172,22	Ber. 76,71 Gef. 76,45	7,02 7,23
55	1-Methyl-2-phenyl-5-(2-pyridyl)-pyrrol	82,7	74	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ 234,29	Ber. 82,02 Gef. 82,50	6,02 6,04

Charakteristische Werte der ¹H-NMR-Spektren: N-CH₃, δ = 3,35-3,83; 4-H-Pyrrol, δ = 5,88-6,88.

pumpenvakuum (0,2 Torr) destilliert. Es können Fraktionen von 140-150° in Form gelbgrüner zäher Öle gesammelt werden, die beim Anreiben mit Äther fest werden. Es werden Produkte mit Schmelzpunkten zwischen 85° und 108° festgestellt. Auf eine Trennung und Zuordnung dieser Isomeren wurde verzichtet. Sdp. 140-150°C/0,2 Torr; Ausb. 9,7 g (76,6%); IR (Kaliumbromid): 3401 (OH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (Tetrachlorkohlenstoff): $\delta = 1,05$ (d, CH_3), 2,13 (s, OH), 7,02 (s, 5 arom. H) ppm. Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$ (245,35): Ber. C, 78,32; H, 9,45; N, 5,71. Gef. C, 78,13; H, 9,50; N, 5,66.

3-(1'-Hydroxy-n-propyl)-1-phenyl-indolizidin (59).

Verbindung 2 (7,3 g, 0,027 mol) wird mit Aktivkohle und Raney-Nickel behandelt und bei Raumtemperatur mit 0,2 g Platinoxid in 200 ml Essigsäure hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (ca. 3,1 l) wird vom Katalysator abfiltriert. Nach Abdestillieren der Essigsäure wird im Vakuum abfiltriert. Es werden klare gelbe Öle erhalten. Auf eine fraktioniert. Es werden klare gelbe Öle erhalten. Auf eine Trennung der Isomeren wurde verzichtet; Sdp. 133-170°C/0,15 Torr; Ausb. 5,8 g (81,9%); IR (kap.): 3390 (OH) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): $\delta = 3,63$ (s, OH), 7,10 (s, 5 arom. H) ppm; MS (70 eV): m/e 259 (M^+), 200 ($\text{M-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHOH}$), 182 ($\text{M-C}_6\text{H}_5$). Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ (259,38): Ber. C, 78,71; H, 9,72; N, 5,40. Gef. C, 78,83; H, 9,90; N, 5,39.

REFERENCES

- (1) XIV. Mitteilung: H. Stetter, P.-H. Schmitz und M. Schreckenberg, *Chem. Ber.*, im Druck.
- (2) H. Stetter und M. Schreckenberg, *Angew. Chem.*, 85, 89 (1973); *Tetrahedron Letters*, 1461 (1973); *Chem. Ber.*, 107, 2453 (1974).
- (3) H. Stetter und H. Kuhlmann, *Tetrahedron Letters*, 4505 (1974); *Synthesis*, 379 (1975); *Chem. Ber.*, 109, 2890 (1976).
- (4) C. Paal, *ibid.*, 18, 367, 2254 (1885); L. Knorr, *ibid.*, 18, 299, 1568 (1885); A. Gossauer, "Die Chemie der Pyrrole".
- (5) H. S. Aaron und C. P. Ferguson, *J. Org. Chem.*, 40, 3214 (1975).

English Summary.

Aliphatic, aromatic and heterocyclic aldehydes add under the catalytic influence of cyanide ions or thiazolium salts to α,β -unsaturated ketones. The γ -diketones thus obtained lead to the formation of pyrrole quinolizidine and indolizidine derivatives.