

Kurze Mitteilung

Naturstoffchemie, 168. Mitt. [1]: Eintopfsynthese von 3-[2-(5,7,9-Trimethoxy-2,2-dimethyl-2H-pyrano[2,3-b]chinolin-4-yl)-3-hydroxy-3-methyl]-butyl-4,6,8-trimethoxy-1H-chinolin-2-on

Johannes Reisch* und Petra Nordhaus [2]

Institut für Pharmazeutische Chemie, Westfälische Wilhelms-Universität, D-48149 Münster,
Bundesrepublik Deutschland

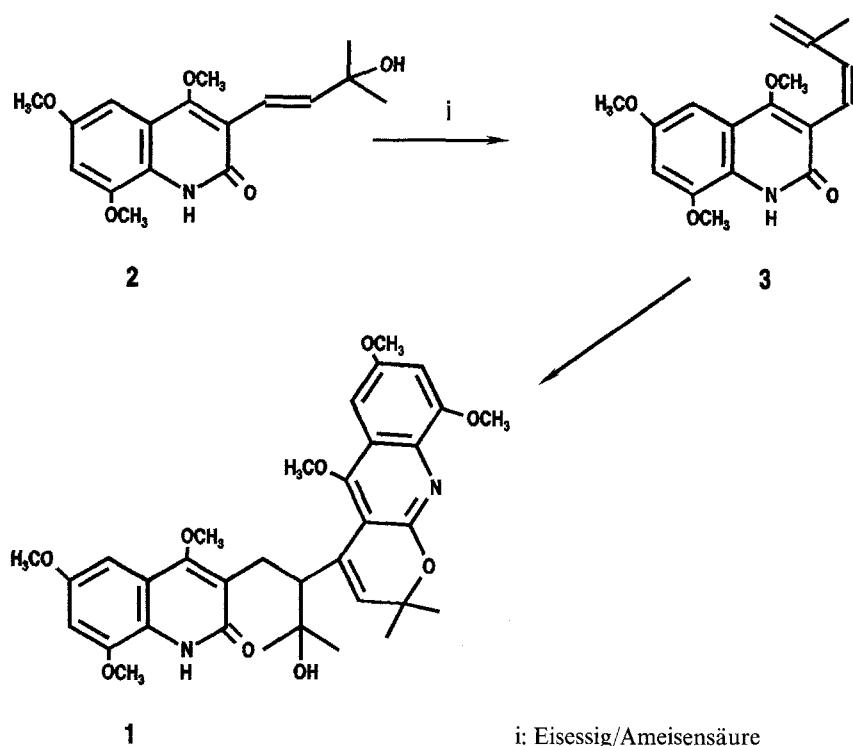
Natural Product Chemistry, Part 168 [1]: One-Pot Synthesis of 3-[2-(5,7,9-Trimethoxy-2,2-dimethyl-2H-pyrano[2,3-b]quinolin-4-yl)-3-hydroxy-3-methyl]butyl-4,6,8-trimethoxy-1H-quinolin-2-one (Short Commun.)

Summary. 3-[2-(5,7,9-Trimethoxy-2,2-dimethyl-2H-pyrano[2,3-b]quinolin-4-yl)-3-hydroxy-3-methyl]-butyl-4,6,8-trimethoxy-1H-quinolin-2-one (**1**), a dimeric quinoline derivative was obtained by subjecting 4,6,8-trimethoxy-(*E*)-3-(3-methylbut-1-en-3-oyl)-2(1*H*)-quinolinone (**2**) to acid conditions via the unstable diene 4,6,8-trimethoxy-(*E*)-3-(3-methylbut-1,3-dienyl)-2(1*H*)-quinolinone (**3**).

Keywords. Acid catalyzed reaction; Dimeric quinoline derivative.

Das erste dimere Chinolinalkaloid, Pteleidimerin, wurde 1978 aus *Ptelea trifoliata* isoliert [3, 4]. Seitdem wurden 18 weitere Dimere aus Rutaceen gewonnen. Für diesen Dimerentyp lässt sich der von Grundon [5] postulierte Biosyntheseweg durch eine Diels-Alder-Reaktion zweier Dienmoleküle und anschließender Cyclisierung zum Dimeren oder durch eine protonenkatalysierte Umsetzung des entsprechenden Olefins formulieren. Verbindungen mit 1,3-Dienylseitenkette, die wie **3** durch Dehydratisierung von **2** entstehen, sollten in inerten Lösungsmitteln spontan abreagieren [6]. Dementsprechend wurde **3** in Toluol umgesetzt, wobei jedoch im DC die Entstehung zahlreicher Produkte beobachtet wurde. Eine gezielte Synthese von **1** wurde schließlich durch Umsetzung von **2** mit Spuren eines Eisessig/Ameisensäuregemisches erreicht. Die Entstehung von **1** lässt sich jedoch nicht durch den von Grundon postulierten Syntheseweg erklären, obwohl im DC der Reaktionsmischung intermediär die Entstehung des Dienderivates nachgewiesen wurde.

Die Strukturen von **1** und **3** wurden anhand der spektroskopischen Daten ermittelt. Gemäß der Struktur von **1** weist das IR-Spektrum eine breite OH-Bande



Schema 1

bei $\nu = 3410 \text{ cm}^{-1}$ sowie eine intensitätsstarke Carbonylbande bei $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint ein breites Singulett bei $\delta = 9.08 \text{ ppm}$ für ein NH-Signal. Für vier aromatische Protonen liegen die Resonanzsignale der Dubletts zwischen $\delta = 6.60 \text{ ppm}$ und 6.83 ppm . Die Signale für sechs OCH_3 -Gruppen liegen als Singulets zwischen $\delta = 3.87 \text{ ppm}$ und 4.04 ppm und indizieren die nicht anguläre Verknüpfung der Chinolingrundkörper. Neben einem Chinolinonanteil, dessen Vorliegen durch Daten des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums ($\delta = 162.53 \text{ ppm}$ und $\delta = 162.63 \text{ ppm}$ für C-2 und C-4) unterstützt wird, besitzt **1** ein linear anelliertes Chinolingerüst. Das Methinproton von **1** gibt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Multiplett bei $\delta = 3.18 \text{ ppm}$ zu erkennen. Die Protonen der Methylengruppe treten bei $\delta = 2.90 \text{ ppm}$ als Multiplett auf. Das Signal des Protons der Pyranodoppelbindung liegt als breites Singulett bei $\delta = 5.84 \text{ ppm}$. Durch Fernkopplung zeigt es eine Feinaufspaltung. Für die Brückenkohlenstoffe liegen die Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 34.35 \text{ ppm}$ (C-1'), 43.80 ppm (C-2') und 70.62 ppm (C-3'). Im $^1\text{H-NMR}$ von **3** sind die vinylischen Protonen gegenüber dem Edukt zu tieferem Feld verschoben ($\delta = 6.70 \text{ ppm}$ für das H-2' und 7.72 ppm für das H-1'). Neben dem für das NH auftretenden Signal bei $\delta = 8.95 \text{ ppm}$ erscheint ein verbreitertes Signal für zwei Protonen bei $\delta = 5.23 \text{ ppm}$, das in Lage und Form der Resonanz einer endständigen Doppelbindung entspricht. Das Signal für die Methylgruppe bei $\delta = 2.10 \text{ ppm}$ ist gegenüber **2** zu höherem Feld verschoben und belegt die Bindung an einen sp^2 gebundenen Kohlenstoff. Durch 4J -Kopplung mit einem der exo-ständigen Methylenprotonen wird die Aufspaltung als Dublett ($^4J = 0.6 \text{ Hz}$) hervorgerufen. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -

Spektrum rufen die Resonanzen der 3-Methylbuta-1,3-dien-Seitenkette Signale bei $\delta = 116.88$ ppm (C-1'), 118.32 ppm (C-3'), 136.91 ppm (C-4') und 142.30 ppm (C-2') hervor.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer der Fa. Shimadzu Typ IR-470 als KBr-Preßlinge vermessen. Elektronenspektren wurden mit dem UV-VIS-Gerät 160A der Fa. Shimadzu in Methanol aufgenommen. ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden am Gemini 200 (200 MHz bzw. 50 MHz) der Fa. Varian erstellt. Die Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, in deuteriertem Chloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Massenspektren wurden mit dem Spektrometer MAT 44S (70 eV) der Fa. Varian erstellt. Für hochauflösende Massenspektren diente das Spektrometer MAT 312 der Fa. Finnigan. Für die präparative Schichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten der Fa. Merck, Darmstadt, mit einer 0.25 mm Kieselgelschicht (Kieselgel 60 F₂₅₄, 20 × 20 cm) verwendet.

4,6,8-Trimethoxy-(E)-3-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-chinolin-2(1H)-on (3)

50 mg **2** (0.157 mmol) wurden in 5 ml Chloroform gelöst und mit 10 mg saurem Ionenaustauscher versetzt. Nach 1 h Rühren wurde die filtrierte Reaktionsmischung über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach PSC (Diethylether) konnte **3** als ölige Substanz gewonnen werden, die sich jedoch rasch zersetzte (28 mg, 59%), IR: $\nu = 3440$ (NH), 3005, 2950 (CH), 1685 (C=O), 1605, 1230, 1050 cm^{-1} ; UV: λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 224.6 (4.450), 237.8 (4.328), 264.0 (4.011), 310.2 (4.154), 359.4 (4.070) nm; ^1H -NMR: $\delta = 2.10$ (d, $^4J = 0.6$ Hz, 3H, CH₃), 3.88 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.21 (s, 3H, 4-OCH₃), 5.15 (s, 1H, 4'-H_A), 5.23 (dd, $^4J = 0.6$ Hz, $J_{AB} = 1.7$ Hz, 4'-H_B), 6.61 (d, $J_m = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2'-H), 6.78 (d, $J_m = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.72 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 1'-H), 8.95 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR: $\delta = 29.90$ (CH₃), 56.37 (6-OCH₃), 56.73 (8-OCH₃), 60.23 (4-OCH₃), 95.71 (C-7), 102.09 (C-5), 116.88 (C-1'), 118.19 (C-8a), 118.32 (C-3'), 119.23 (C-3), 122.41 (C-4a), 136.91 (C-4'), 142.30 (C-2'), 143.85 (C-8), 155.37 (C-6), 161.91 (C-2), 163.73 (C-4); MS: m/z (%) = 302 (17) [$M^+ + 1$], 301 (23) [M^+], 286 (51) [$M^+ - \text{CH}_3$], 260 (100) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_5$], 206 (36), 187 (32), 154 (21), 111 (15), 85 (9), 77 (4); hochaufl. MS für C₁₇H₁₉NO₄ (301.3): ber. 301.3241; gef. 301.3235.

*3-[2-(5,7,9-Trimethoxy-2,2-dimethyl-2H-pyrano[2,3-*b*]chinolin-4-yl)-3-hydroxy-3-methyl]butyl-4,6,8-trimethoxy-1*H*-chinolin-2-on (1)*

Zu 10 mg **2** (0.031 mmol) in Chloroform wurden 4 μl eines Gemisches aus Eisessig/Ameisensäure gegeben und bei einer Temperatur von 10 °C gerührt. Nachdem im DC die intermediär entstandene Zone des Dienderivates **3** verschwunden war, wurde die Lösung eingeengt und durch PSC (Diethylether) **1** gewonnen (0.8 mg, 4%), Schmp.: 267–270 °C. IR: $\nu = 3410$ (OH), 2930 (CH), 1650 (C=O), 1582 (C=C), 1503, 1460, 1380, 1205, 1160, 835 cm^{-1} ; UV: λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 216.0 (4.580), 253.4 (4.517), 284.4 (4.480), 352.0 (4.183) nm; ^1H -NMR: $\delta = 1.32$ (s, 6H, 2 \times 4'-CH₂), 1.80 (s, 6H, 2 \times 2" CH₂), 2.90 (m, 2H, 1-H₂), 3.18 (m, 1H, 2'-H), 3.87 (s, 3H, 9"-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 8-OCH₃), 3.95 (s, 3H, 7"-OCH₃), 3.99 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.00 (s, 3H, 8-OCH₃), 5.85 (s, 1H, 3"-H), 6.62 (d, $J_m = 2.5$ Hz, 2H, 7-H, 8"-H), 6.73 (d, $J_m = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.83 (d, $J_m = 2.5$ Hz, 1H, 6"-H), 9.08 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR: $\delta = 29.49$ (2 \times C-3'-CH₃), 32.58 (2 \times C-2"-CH₃), 34.35 (C-1'), 43.80 (C-2'), 55.49 (9"-OCH₃), 55.73 (8-OCH₃), 55.78 (7"-OCH₃), 56.16 (6-OCH₃), 60.75 (4-OCH₃), 61.87 (5"-OCH₃), 70.62 (C-3'), 79.96 (C-2") 95.50 (C-7, C-8"), 101.11 (C-5), 101.20 (C-6"), 115.12 (C-5'a), 117.39 (C-3), 121.91 (C-4a), 122.96 (C-8a), 125.11 (C-3"), 126.38 (C-4'a), 128.93 (C-4"), 135.16 (C-9'a), 146.83 (C-8), 155.45 (C-9"), 156.25

(C-6), 157.66 (C-7''), 158.01 (C-5''), 160.95 (C-4), 162.63 (C-2); MS: m/z (%) = 620 (4) [M^+], 602 (24) [$M^+ - H_2O$], 587 (22) [602-CH₃], 560 (9), 354 (100), 248 (14), 234 (12), 169 (38), 142 (42); hochaufl. MS für C₃₄H₄₀N₂O₉ (620.2): ber. 620.2688; gef. 620.2683.

Literatur

- [1] 167. Mitt.: Reisch J., Nordhaus P., Pflug T., Pape H., Sanio C. (to be published) Eur. J. Med. Chem.
- [2] Nordhaus P. (1993) Teil der Dissertation. Universität, Münster
- [3] Mester I., Reisch J., Szendrei K. (1979) Liebigs Ann. Chem.: 1785
- [4] Reisch J., Mester I., Körösi J., Szendrei K. (1978) Tetrahedron Lett.: 3681
- [5] Grundon M. F., Rutherford M. J. (1985) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 197
- [6] Schroeder D. R., Stermitz F. R. (1985) Tetrahedron **41**: 4309

Eingegangen 24. Mai 1993. Angenommen 10. Juni 1993