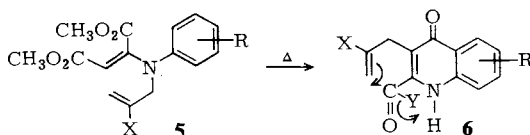


die jeweils nur in kleinen Mengen zur Verfügung standen, und denen aufgrund spektroskopischer Daten die Phenol- bzw. Diphenolstrukturen **2**, **3** und **4** zugewiesen wurden.

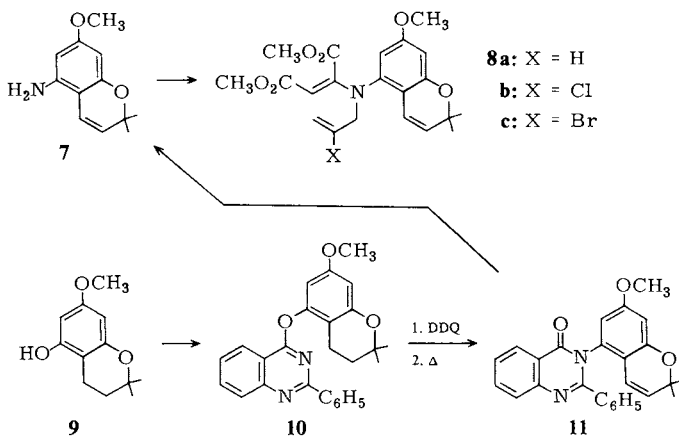
Das Ziel war also, einen synthetischen Zugang zu eröffnen, der regioselektiv direkt zum Acronycin führt und gleichzeitig auch die Metaboliten zugänglich macht. Daher gedachten wir, einen Weg zu verwenden, bei dem der aromatische Ring A am Schluß der Synthese durch Cyclisierung erzeugt wird, die dann so zu planen war, daß Substituenten an den gewünschten Positionen etabliert werden.

Nachdem frühere Studien⁸⁾ uns mit der von einer Cyclisierung begleiteten Cope-Umlagerung von Anilinderivaten des Typs **5** zu Chinolonen des Typs **6** vertraut gemacht hatten, hielten wir es für aussichtsreich, die Cyclisierung und Aromatisierung unter Bildung des Ringes A an diesem Verbindungstyp zu bearbeiten.

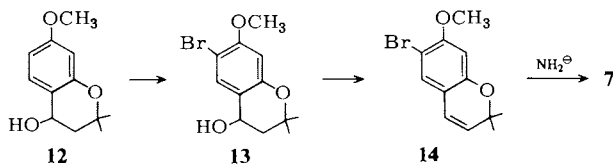


Man erkennt leicht, daß dann bei geeigneter Wahl von X und Y durchaus Substituenten an den markierten Zentren verbleiben können. Für die Durchführung dieser Reaktionssequenz galt es also, die Chromenderivate **8** zu synthetisieren.

Schema 1



Schema 2



⁸⁾ E. Winterfeldt, R. Gericke und S. Blechert, Chem. Ber. **106**, 355 (1973).

Da diese Verbindungen gemeinhin leicht durch Alkylierung (Allylhalogenid!) der entsprechenden Acetylendicarbonester-Addukte der jeweiligen Anilinvorstufe gewonnen werden können, mußte zunächst eine zuverlässige und auch mit größeren Substanzmengen durchführbare Synthese des Aminochromens **7** gefunden werden. Dieses Ziel ließ sich auf zwei Wegen erreichen.

Einmal gelingt es, das bekannte und leicht darstellbare Phenol **9** durch basenkatalysierte Umsetzung mit dem von *Scherrer* eingeführten⁹⁾ 4-Chlor-2-phenylchinazolin (Kurzbezeichnung AM-ex-OL) in den Ether **10** zu überführen, der dann mit DDQ in Dioxan in hoher Ausbeute zum entsprechenden Chromen dehydriert wird.

Erhitzen des dehydrierten Ethers in Paraffinöl erzeugt in guter Ausbeute das Umlagerungsprodukt **11**, das dann bei der alkalischen Hydrolyse in 85proz. Ausbeute das Anilinderivat **7** liefert.

Wenn auch die Ausbeuten dieser Sequenz durchweg gut sind, so ist doch diese Methode wegen der hohen Temperatur und großen Volumina nicht besonders gut zur „Produktion“ von Ausgangsmaterial geeignet.

Der zweite Weg, der an das Verfahren von *Beck*⁶⁾ und Mitarbb. angelehnt ist und nach der im Schema 2 angegebenen Folge das gleiche Amin **7** liefert, erfüllt die für die Ausgangsmaterial-Beschaffung notwendigen Voraussetzungen sehr viel besser, und zwar wird hier das bekannte Carbinol **12** nach Bromierung zu **13** und Wasserabspaltung zu **14** über eine Arin-Zwischenstufe in das Anilinderivat **7** übergeführt.

An diese wichtige Zwischenstufe können nunmehr die noch fehlenden Zentren auf einfache Weise angeheftet werden (s. Schema 3), und zwar durch Addition von Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu **15** und anschließende Alkylierung mit einem Allylhalogenid zu den Verbindungen **8a–c**. Bei dieser Alkylierung von **15** wird leider neben dem gewünschten *N*-Alkylierungsprodukt vom Typ **8** auch das jeweilige doppelte *C*-Alkylierungsprodukt **16** isoliert, das sich jedoch erfreulicherweise leicht und in hoher Ausbeute zum Aminochromen **7** zurückhydrolysieren läßt. Diese zweifache *C*-Alkylierung muß ein rascher Prozeß sein, denn es gelang nur bei großen Ansätzen, kleinste Mengen ($\approx 0.5\%$) eines einfach *C*-alkylierten Produktes zu fassen.

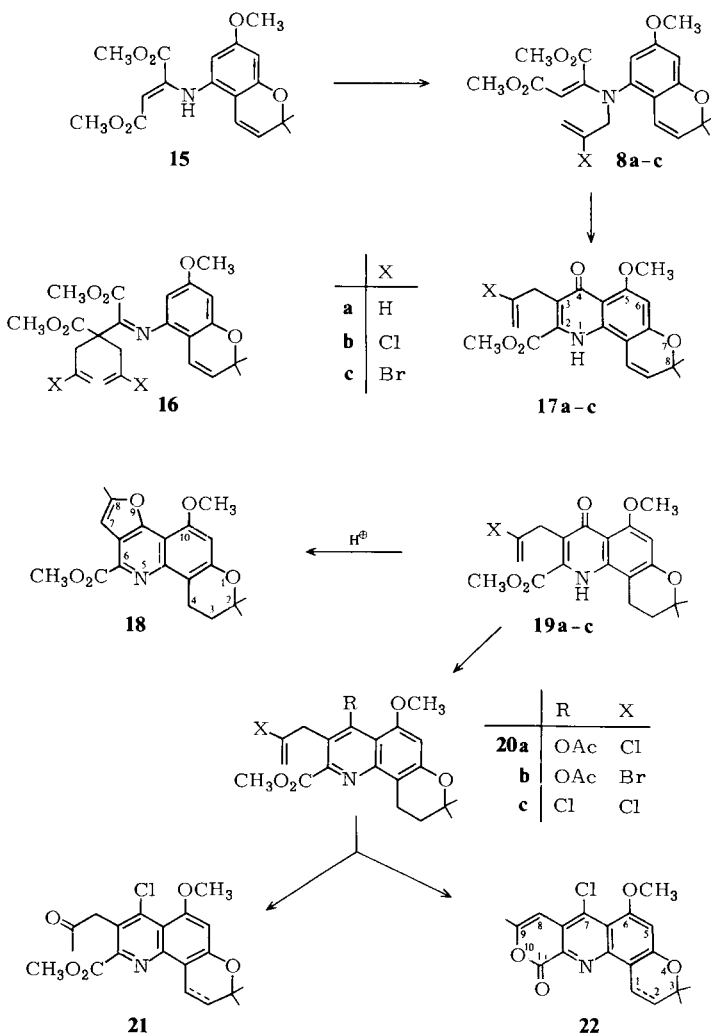
Erhitzen der Enamine **8a–c** führt zu den Chinolonen **17a–c**¹⁰⁾, und über genau die gleiche Sequenz können unter Verwendung des bekannten⁶⁾ entsprechenden Aminochromans die Dihydroverbindungen **19a–c** bereitet werden.

Diese Dihydroderivate sind nun gut geeignete stabile Substanzen, um die Cyclisierungsreaktion zum Aufbau des Ringes A zu studieren. Dabei machte sich auch hier, wie früher bereits beobachtet, die hohe Nucleophilie des Chinolonsauerstoffs bemerkbar. Ein Versuch, die Vinylhalogenide **19b** und **c** durch Hydrolyse in die Methylketone zu überführen, endet glatt und irreversibel in der Sackgasse des Furochinolins **18**. Umwandlung in die Acetate **20a** und **b** bzw. das Chlorchinolin **20c** schafft Abhilfe, und das Dichlorid **20c** läßt sich in der Tat zum Ketoester **21** bzw. dem Enollacton **22** hydrolysieren. Diese beiden Zwischenstufen sowie den auf dem gleichen Weg darstellbaren Chromen-Analoga (s. gestrichelte Doppelbindung) ist eine wichtige Rolle beim Aufbau des Diphenol-Metaboliten **4** zuzugedacht. Über die damit verbundenen Experimente wird gesondert berichtet werden.

⁹⁾ R. A. Scherrer und H. R. Beatty, J. Org. Chem. **37**, 1681 (1972).

¹⁰⁾ In einigen Fällen liegen Chinolon-Hydroxychinolin-Gleichgewichte vor. Im experimentellen Teil sind dann jeweils die Anteile angegeben.

Schema 3

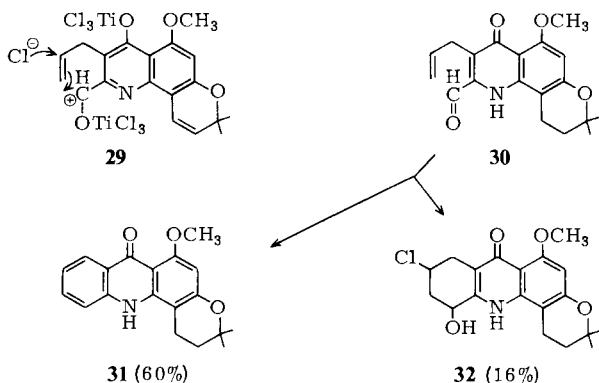
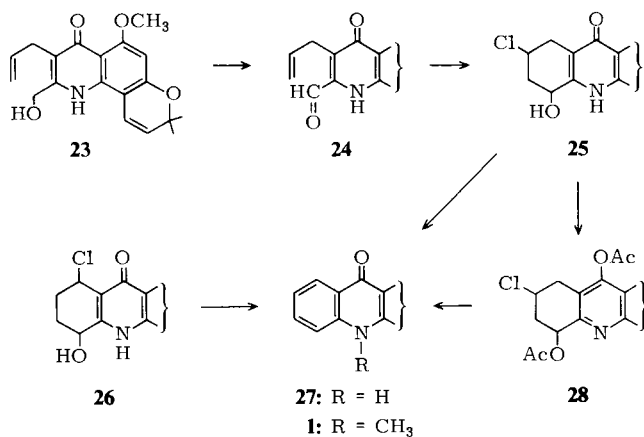


Für die Synthese des Acronycins selbst und der Monophenol-Metaboliten schien es einfacher, die leidige Vinylhalogenid-Hydrolyse völlig zu vermeiden und eben diese funktionelle Gruppe zur Cyclisierung zu nutzen. Um das Syntheseprinzip an einem einfachen Molekül zu erproben, wurde zunächst das einfache Chinolon **17a** in Acronycin übergeführt (s. Schema 4).

Die Alanatreduktion des Esters **17a** liefert das Carbinol **23**, das bei der Mangandioxid-Oxidation in hoher Ausbeute in den Aldehyd **24** übergeht. Die Titanatetrachlorid-Cyclisierung erzeugt interessanterweise als Hauptprodukt das unter diesen Bedingungen isolierbare Halogencarbinol **25**, das von einer geringen Menge des Noracronycins (**27**) und

ebenfalls sehr wenig einer Halogenverbindung begleitet ist, für die aufgrund spektroskopischer Daten die Struktur **26** als wahrscheinlich angesehen wird. Zur Charakterisierung wurden die einzelnen Verbindungen getrennt und das Hauptprodukt **25** zur Registrierung der Spektren zusätzlich in das Diacetat **28** übergeführt. Behandlung mit Kalium-*tert*-butylat wandelt **28** dann in Noracronycin (**27**) um.

Schema 4



Nachdem diese Zwischenprodukte bekannt und charakterisiert sind, kann nunmehr in starker Vereinfachung des Verfahrens ohne Trennung der drei Verbindungen sofort acetyliert und aromatisiert werden, so daß man von **24** direkt zu **27** gelangt. Die bekannte und glatt durchführbare Methylierung dieser Substanz liefert sodann Acronycin (**1**)¹¹⁾. Dieses Resultat zeigt, daß die Cyclisierung der Olefin-Aldehyde gut zum Aufbau des aromatischen Ringes taugt. Die Möglichkeiten, das isolierbare Zwischenprodukt **25** in die ver-

¹¹⁾ Zum Vergleich diente eine Probe des Naturstoffes, die uns freundlicherweise von Prof. M. Koch von der Université René Descartes, Paris, zur Verfügung gestellt wurde, wofür wir uns hier herzlich bedanken möchten.

schiedenen in 9- und 11-Stellung substituierten Metaboliten zu überführen, sind vielfältig und offensichtlich.

Verstanden wird die Bildung der Chlorverbindung **25** über einen Angriff des Chlorid-Anions am im Cyclisierungsschritt gebildeten Kation **29**. **26** sollte diese Bildung einer Stabilisierung dieses Kations durch Eliminierung und Re-Addition von HCl oder durch Wanderung des Kations via Hydridumlagerung verdanken.

Während in der Chromenreihe das Halogencarbinol **25** bei der Cyclisierung das Hauptprodukt ist, ergaben vorausgegangene Modellstudien mit dem Chroman-Analogen **30**, daß unter vergleichbaren Bedingungen – jedoch bei 40 h Reaktionszeit – das aromatisierte Dihydronoracronycin **31** deutlich überwiegt (60%!). Das Chlorcarbinol **32** fiel nur als unbedeutendes (16%) und zudem stets durch **31** verunreinigtes Nebenprodukt an. Versucht man, durch Verlängerung der Reaktionszeit das gleiche Resultat in der Chromenreihe zu erzielen – nämlich unter Bildung von Noracronycin – so wird erhebliche Verharzung beobachtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für entscheidende finanzielle Förderung sehr dankbar. Der BASF Aktiengesellschaft, den Farbwerken Hoechst AG sowie den Farbenwerken Bayer AG danken wir für reichliche Chemikalienspenden und Versorgung mit Lösungsmitteln. Unser Dank gilt auch den Herren Dr. H. M. Schiebel und Dr. L. Grotjahn von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig-Stöckheim, für die Messung und Auswertung hochaufgelöster Massenspektren.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: in Chloroform bzw. als KBr-Preßling, Perkin-Elmer 457. – UV-Spektren: in Methanol, Beckman DB-GT. – Kernresonanz-Spektren: Bruker HX 90, Tetramethylsilan als Locksubstanz. – Massenspektren: CH-5-Gerät der Firma Varian MAT bei 70 eV und den angegebenen Temperaturen. Chromatographische Trennungen: Kieselgel Korngröße 0.3–0.5 mm. – Dünnschichtchromatographische Analyse: DC-Dünnschichtkarten der Firma Riedel de Haen, Laufmittel Ether bzw. Methylenchlorid/5% Methanol. – Die Destillationen wurden im Kugelrohr unter vermindertem Druck ausgeführt, die angegebenen Siedepunkte sind Luftbad-Temperaturen. – Schmelzpunkte: Bestimmungsapparat der Firma E. Bühler, nicht korrigiert. – Die Analysen verdanken wir Frau E. Jirotkova im mikroanalyt. Labor des Organisch-Chemischen Instituts der Technischen Universität Hannover.

7-Methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-amin (**7**): 50 g 7-Methoxy-2,2-dimethylchromanon⁶⁾ in 200 ml wasserfreiem Ether wurden zu einer Suspension von 12 g Lithiumalanat in 500 ml wasserfreiem Ether getropft. Nach Erhitzen unter Rückfluß (3 h) zersetzte man mit Essigester, und unter starkem Rühren wurde langsam so viel Wasser zugesetzt, daß ein zäher Brei abgeschieden wurde. Man dekantierte sodann die Etherphase, rührte den Brei noch zweimal mit Ether nach, vereinigte alle Etherphasen und verdampfte das Solvens i. Vak. Den Rückstand nahm man in 300 ml Tetrachlormethan auf und fügte bei -20°C 37 g Brom hinzu. Nach 30 min bei Raumtemp. schüttelte man zweimal mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und verdampfte sodann das Solvens i. Vak. Zur Wasserabspaltung wurde der Rückstand in 150 ml Toluol aufgenommen und zu einer Lösung von 22 ml Phosphoroxidtrichlorid und 120 ml Pyridin in 200 ml Toluol getropft. Man kochte dann 1 h unter Rückfluß, goß auf Eis, extrahierte mit Ether und wusch diese Etherphase mit verd. Salzsäure und gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Ethers i. Vak. erhielt man ein einheitliches Reaktionsprodukt (DC-Analyse), das durch die beiden Chromenprotonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\tau = 3.84$ [1] d und

4.71 [1] d, $J = 10$ Hz) als ungesättigtes Produkt charakterisiert und dann ohne weitere Reinigung nach Beck⁶⁾ in Aminochromen übergeführt wurde. Man erhielt so 23.5 g (40%) des krist. Hydrochlorids 7 · HCl, das nach Freisetzen der öligen Base durch die folgenden Daten charakterisiert wurde:

UV (Methanol): λ_{\max} 220, 240, 288 nm ($\epsilon = 19\,500, 11\,400, 2\,950$). – IR (CCl₄): NH 3480, 3380, C=C 1610, Aromat 1580 cm⁻¹. – NMR (CCl₄): olef. H $\tau = 3.84$ [1] d und 4.71 [1] d ($J = 10$ Hz), arom. H 4.27 [1] d und 4.40 [1] d ($J = 2$ Hz), OCH₃ 6.35 [3] s, NH₂ 6.50 [2] s breit, CH₃ 86.4 [6] s. – MS (230°C): M⁺ 205 ME (30%), 190 (100), 153 (25), 57 (45). Für die Elementaranalyse wurde das Amin in das krist. *N*-Acetat übergeführt.

C₁₄H₁₇NO₃ (247.3) Ber. C 68.01 H 6.88 N 5.67 Gef. C 67.79 H 7.00 N 5.31

Das gleiche Amin ließ sich in kleinen Ansätzen sehr vorteilhaft nach Scherrer⁹⁾ gewinnen: 0.80 g des Phenols 9, 1.0 g 4-Chlor-2-phenylchinazolin und 1.1 g staubfeines, trockenes Kaliumcarbonat erhitzte man in 40 ml wasserfreiem Aceton unter N₂ 17 h zum Sieden (Rückfluß). Man filtrierte dann, verdünnte mit Wasser und extrahierte mehrfach mit Ether. Nach Trocknen mit Natriumsulfat, Abdampfen i. Vak. und Kristallisation aus Benzol/Hexan erhielt man 1.35 g (85%) 4-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-5-chromanoyloxy)-2-phenylchinazolin (10) vom Schmp. 88–89°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 256, 284 nm ($\epsilon = 34\,000, 18\,000$). – IR (KBr): Aromat und C=N 1620 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): Phenyl/Chinazolin-H $\tau = 1.55$ –1.74 [3] m und 1.89–2.69 [6] m, arom. Chroman-H 3.54 [1] und 3.60 [1] AB-Quartett ($J = 2$ Hz), OCH₃ 6.26 [3] s, CH₂ 7.51 [2] t ($J = 7$ Hz) und 8.34 [2] t ($J = 7$ Hz), CH₃ 8.71 [6] s. – MS (130°C): M⁺ 412 ME (100%), 357 (36), 221 (7), 205 (31), 78 (50).

C₂₆H₂₄N₂O₃ (412.5) Ber. C 75.71 H 5.87 N 6.79 Gef. C 75.97 H 5.92 N 6.46

2.0 g 10 löste man in 50 ml Dioxan, gab 1.2 g Dichlordicyanbenzochinon (DDQ) hinzu und erhitzte sodann 4 h unter Rückfluß. Nach Filtrieren über Kieselgel mit Ether/Petrolether (1:10) erhielt man 1.7 g farblose Kristalle (85%) vom Schmp. 171°C. Zur Umlagerung erhitzte man 1.20 g dieses Chromenethers in 100 ml Paraffinöl 20 h unter Stickstoff auf 310°C. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit Petrolether und filtrierte an Kieselgel. Nach Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man 0.89 g (74%) eines gelben Schaums, der zur Verseifung in einer Lösung von 4 g KOH in 30 ml Glycol 5½ h auf 150°C erhitzt wurde. Durch Verdünnen mit Wasser, Extrahieren mit Ether und Abdampfen des Solvens i. Vak. erhielt man das Aminochroman 7 in einer reproduzierbaren Ausb. von 85%. Nach Spektren und DC identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-ylamino)fumarsäure-dimethylester (15): 24 g 7 · HCl in 100 ml Methanol versetzte man mit 26 g Hünig-Base und 15 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester, ließ 1 h bei Raumtemp. stehen, verdampfte dann das Solvens i. Vak., filtrierte an Kieselgel und erhielt 28 g (80%) 15 als gelbes Öl. Diese Addition kann auch durch Stehenlassen von 1.4 g des Amins 7 mit 1.2 ml Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 4 ml wasserfreiem Acetonitril bei 50°C unter Stickstoff (2 d) durchgeführt werden und liefert dann nach Filtrieren an Kieselgel 1.3 g (54%) des öligen Enamins 15.

UV (Methanol): λ_{\max} 227, 286, 318 nm ($\epsilon = 15\,500, 14\,000, 12\,900$). – IR (CHCl₃): Ester 1742, vinyloges Urethan 1671, Aromat 1612 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): CH₃ $\tau = 8.62$ [6] s, OCH₃ 6.35 [3] s, 6.32 [3] s, 6.29 [3] s, olef. H 4.63 [1] s, 4.51 [1] d und 3.52 [1] d ($J = 10$ Hz), arom. H 4.07 [1] d und 3.81 [1] d ($J = 2.5$ Hz). – MS (70°C): M⁺ 347 ME (48%), 332 (78), 300 (57), 272 (50), 205 (41), 190 (89), 57 (100).

C₁₈H₂₁NO₆ (347.2) Ber. C 62.27 H 6.10 N 4.04 Gef. C 61.98 H 6.20 N 3.85

Allgemeine Vorschrift zur *N*-Alkylierung des Enamins 15: 3.5 g des Enamins löst man in 30 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether, gibt unter Stickstoff 1.5 g Kalium-*tert*-butylat hinzu und versetzt dann bei 0°C mit 0.015 mol des jeweiligen Allylhalogenids. Man rührt 5 h bei 0°C

und gießt dann in Wasser, das mit Ether extrahiert wird. Die Etherlösung wird mit gesätt. Ammoniumchloridlösung und mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann i. Vak. eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel Ether/Petrolether (3:7) wird das Mono- vom Dialkylierungsprodukt abgetrennt. Da es sich um ölige Substanzen handelt, werden im folgenden die spektroskopischen Daten dieser Verbindungen zusammengestellt. Die analytischen Daten (Elementaranalyse) wurden von den durch thermische Umlagerung darstellbaren und in der Halogenserie sehr gut kristallisierenden Chinolonen ermittelt.

[Allyl(7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)amino]maleinsäure-dimethylester (**8a**, X = H): UV (Methanol): λ_{\max} 283 nm ($\epsilon = 23000$). – IR (CHCl₃): CO 1740, vinyloges Urethan 1690, Doppelbindung 1615, Aromat 1585 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H $\tau = 3.65$ [1] dd ($J = 2.5$ und 0.8 Hz), 3.77 [1] d ($J = 2.5$ Hz), olef. H 3.74 [1] dd ($J = 10$ und 0.8 Hz), 4.48 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.20 [1] m, 4.80 [1] m, 4.95 [1] m, 5.37 [1] s, Allyl-H 6.01 [2] m, OCH₃ 6.23 [3] s, 6.27 [3] s, 6.41 [3] s, CH₃ 8.61 [6] s. – MS (250°C): M[⊕] 387 ME (41%), 373 (38), 372 (100), 346 (16), 340 (15), 328 (45), 312 (55), 272 (44), 254 (15), 214 (16), 213 (18), 212 (21).

C₂₁H₂₅NO₆ Molmasse Ber. 387.1682 Gef. 387.1677 (MS)

[(2-Chlorallyl)(7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)amino]maleinsäure-dimethylester (**8b**, X = Cl): UV (Methanol): λ_{\max} 282 nm ($\epsilon = 22500$). – IR (CCl₄): C=O 1745, 1705, C=C 1610, Aromat 1590, 1565 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H $\tau = 3.61$ [1] d ($J = 2$ Hz), 4.61 [1] d ($J = 2$ Hz), olef. H 3.70 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.41 [1] d ($J = 10$ Hz), CH₂ 4.60 [2] s, 5.80 [1] s, 5.2 [2] m, OCH₃ 6.24 [3] s, 6.28 [3] s, 6.32 [3] s, CH₃ 8.60 [6] s. – MS (260°C): M[⊕] 421 ME (40%), 406 (100), 385 (95), 370 (90).

C₂₁H₂₄ClNO₆ Molmasse Ber. 421.1292 Gef. 421.1287 (MS)

[(2-Bromallyl)(7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)amino]maleinsäure-dimethylester (**8c**, X = Br): UV (Methanol): λ_{\max} 225, 230, 275, 320 nm ($\epsilon = 18100, 10600, 23200, 9800$). – IR (CHCl₃): C=O 1700, C=C 1610, vinyloges Urethan 1695, Aromat 1590 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H $\tau = 3.65$ [2] s, olef. H 3.73 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.43 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.34 [1] m, 4.13 [1] m, 5.22 [1] s, Allyl-H 5.78 [2] m, OCH₃ 6.25 [3] s, 6.27 [3] s, 6.40 [3] s, CH₃ 8.62 [6] s. – MS (250°C): M[⊕] 465 ME (28%), 461 (71), 436 (9), 386 (100), 353 (18), 326 (27), 272 (50).

C₂₁H₂₄BrNO₆ Molmasse Ber. 465.0787 Gef. 465.0788 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur thermischen Chinolonbildung: 500 mg des jeweiligen Allyl-Enamins **8**, gelöst in 100 ml wasserfreiem Ether, erhitzte man 12 h im Autoklaven auf 190°C. Anschließend verdampfte man das Solvens i. Vak. und erhielt die Chinolone **17** in Ausbeuten zwischen 55 und 65%.

3-Allyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8-dihydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**17a**, X = H): UV (Methanol) λ_{\max} 255, 282, 320, 361 nm ($\epsilon = 24000, 14000$, Schulter, 3500). – IR (CHCl₃): NH 3380, C=O 1730, Chinolon 1640, 1620, C=C 1605 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H $\tau = 3.60$ [1] s, olef. H 2.76 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.45 [1] d ($J = 10$ Hz), 3.89–4.32 [1] m, 4.83–5.10 [2] m, OCH₃ 6.03 [3] s, 6.04 [3] s, Allyl-CH₂ 6.30–6.45 [2] m, CH₃ 8.56 [6] s. – MS (150°C): M[⊕] 355 ME (26%), 341 (21), 340 (100), 296 (16), 280 (25), 205 (29).

C₂₀H₂₁NO₅ Molmasse Ber. 355.1420 Gef. 355.1411 (MS)

3-(2-Chlorallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8-dihydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**17b**, X = Cl): Schmp. 153°C. – UV (Methanol): λ_{\max} 256, 283, 370 nm ($\epsilon = 34500, 15500, 5500$). – IR (KBr): NH 3420, C=O 1725, Chinolon 1635, C=C 1600 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H $\tau = 3.51$ [1] s, olef. H 2.63 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.42 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.83 [1] m,

5.05 [1] m, OCH₃ 5.93 [3] s, 6.03 [3] s, Allyl-H 5.95 [2] s, CH₃ 8.52 [6] s. – MS (100°C): M[⊕] 389 ME (15%), 374 (100), 339 (80).

C₂₀H₂₀ClNO₅ (389.8) Ber. C 61.63 H 5.17 N 3.59 Gef. C 61.52 H 5.25 N 3.55

3-(2-Bromallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8,9,10-tetrahydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**17c**, X = Br): Schmp. 156°C. – UV (Methanol): λ_{max} 258, 280, 350 nm (ε = 27000, 13000, 4300). – IR (KBr): C=O 1730, Chinolon 1630, C=C 1590 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.61 [1] s, olef. H 4.4 [1] d (J = 10 Hz), 2.77 [1] d (J = 10 Hz), 4.58 [2] m, Allyl-H 5.84 [2] t, OCH₃ 5.92 [3] s, 6.01 [3] s, CH₃ 8.49 [6] s. – MS (320°C): M[⊕] 434 ME (40%), 419 (100), 354 (36), 339 (25), 266 (13).

C₂₀H₂₀BrNO₅ (434.1) Ber. C 55.25 H 4.63 N 3.22 Gef. C 55.02 H 4.93 N 2.90

Auf die gleiche Weise und über die gleichen Zwischenstufen wurden die Chroman-chinolone **19** aus dem bekannten⁶⁾ Aminomethoxychroman gewonnen.

3-Allyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8,9,10-tetrahydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**19a**, X = H): Schmp. 126–127°C. – UV (Methanol): λ_{max} 225, 252, 334 nm (ε = 24400, 22400, 5000). – IR (KBr): NH 3310, C=O 1730, Chinolon 1620, 1590 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.86 [1] s, olef. H 3.85–4.25 [1] m, 4.82–5.14 [2] m, OCH₃ 6.00 [3] s, 6.04 [3] s, Allyl-H 6.32 [2] d, CH₂ 7.08 [2] breit, 8.09 [2] t (J = 6.5 Hz), CH₃ 8.61 [6] s. – MS (230°C): M[⊕] 357 ME (100%), 342 (91), 313 (24), 309 (31), 298 (24), 297 (95).

C₂₀H₂₃NO₅ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.91 Gef. C 66.85 H 6.45 N 3.64

3-(2-Chlorallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8,9,10-tetrahydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**19b**, X = Cl): Schmp. 155°C. – UV (Methanol): λ_{max} 226, 254, 280, 335 nm (ε = 28000, 24200, 14400, 5900). – IR (KBr): C=O 1720, Chinolon 1610, 1585 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): Von dem vorliegenden Chinolon-Chinolin-Gleichgewicht werden nur die Protonen angegeben, die in beiden Formen in gleicher Feldstärke in Resonanz treten. Olef. H τ = 4.8–5.1 [2] m, OCH₃ 6.00 [3] s, 6.15 [3] s, CH₃ 8.65 [6] s. – MS (300°C): M[⊕] 391 ME (100%), 376 (80), 356 (30), 332 (24).

C₂₀H₂₂ClNO₅ (391.9) Ber. C 61.30 H 5.66 N 3.57 Gef. C 61.41 H 5.61 N 3.54

3-(2-Bromallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8,9,10-tetrahydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**19c**, X = Br): Schmp. 156°C. – UV (Methanol): λ_{max} 226, 255, 280, 330 nm (ε = 17318, 18040, 10770, 4700). – IR (KBr): C=O 1730, Chinolon 1615, 1590 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.66 [1] s, olef. H 4.60 [2] m, Allyl-H 5.88 [2] m, OCH₃ 6.07 [3] s, 6.04 [3] s, CH₂ 8.14 [2] t (J = 7 Hz), 7.07 [2] m, CH₃ 8.65 [6] s. – MS (320°C): M[⊕] 436 ME (30%), 422 (23), 356 (100), 299 (26), 266 (17).

Da keine befriedigenden analytischen Daten von dieser Substanz erhalten werden konnten, wurde zur Charakterisierung durch Stehenlassen mit Pyridin und Acetanhydrid in quantitativer Ausb. das Acetat 4-Acetoxy-3-(2-bromallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-9,10-dihydro-8H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**20b**) bereitet. Schmp. 131°C. – UV (Methanol): λ_{max} 262, 300, 360 (ε = 30200, 2600, 1700). – IR (CHCl₃): C=O 1730, 1770, Aromat 1600 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H τ = 2.50 [1] s, olef. H 4.53 [2] m, Allyl-H 4.67 [2] m, OCH₃ 6.03 [3] s, 6.15 [3] s, CH₂ 8.12 [2] t (J = 7 Hz), 6.85 [2] t (J = 7 Hz), COCH₃ 7.85 [3] s, CH₃ 8.62 [6] s.

C₂₂H₂₄BrNO₆ (478.1) Ber. C 55.23 H 5.10 N 2.90 Gef. C 54.98 H 5.16 N 2.61

Auf die gleiche Weise wurde auch das folgende Acetat gewonnen.

4-Acetoxy-3-(2-chlorallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-9,10-dihydro-8H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäure-methylester (**20a**): Schmp. 132°C. – UV (Methanol): λ_{max} 260 nm (ε = 57300). – IR (KBr): C=O 1725, 1770, Aromat 1610, 1590 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.52 [1] s,

olef. H 4.82 [1] m, 5.12 [1] m, Allyl-H 6.00 [2] s, OCH₃ 6.05 [3] s, 6.17 [3] s, CH₂ 6.87 [2] t (*J* = 6.5 Hz), 8.14 [2] t (*J* = 6.5 Hz), COCH₃ 7.66 [3] s, CH₃ 8.64 [6] s. — MS (190°C): M[⊕] 433 ME (100%), 390 (60), 375 (85), 355 (70).

C₂₂H₂₄ClNO₆ Molmasse Ber. 433.1292 Gef. 433.1290 (MS)

10-Methoxy-2,2,8-trimethyl-3,4-dihydro-2H-furo[3,2-c]pyrano[2',3'-h]chinolin-6-carbonsäuremethylester (**18**): 390 mg **19a** ließ man in 2 ml konz. Schwefelsäure 10 min bei Raumtemp. stehen, goß dann auf Eis, neutralisierte mit Sodalösung und extrahierte mehrfach mit Ether. Nach Filtrieren an Kieselgel Ausb. 340 mg (96%), Schmp. 186°C.

UV (Methanol): λ_{max} 230, 260, 272, 398 nm (ε = 24 800, 31 300, 28 000, 3 180). — IR (KBr): C=O 1710, Aromat 1600 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): arom. H τ = 2.95 [1] q (*J* = 1 Hz), 3.40 [1] s, OCH₃ 5.96 [3] s, 5.99 [3] s, CH₂ 6.73 [2] t (*J* = 7 Hz), 8.09 [2] t (*J* = 7 Hz), CH₃ 7.42 [3] d (*J* = 1 Hz), 8.61 [6] s. — MS (200°C): M[⊕] 355 ME (100%), 340 (30), 312 (75), 300 (80).

C₂₀H₂₁NO₅ (355.4) Ber. C 67.59 H 5.96 N 3.95 Gef. C 67.70 H 5.94 N 3.95

4-Chlor-3-(2-chlorallyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-9,10-dihydro-8H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäuremethylester (**20c**): 5 g **19b** löste man in 60 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether und gab unter Eiskühlung 25 ml *N,N*-Dimethylacetamid und 15 ml frisch destilliertes Phosphoroxychlorid hinzu. Anschließend wurde unter Stickstoff 24 h bei Raumtemp. gerührt, dann auf Eis gegossen und die wäbr. Phase nach Neutralisieren mit Sodalösung mehrfach mit Ether extrahiert. Das Solvens wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand an wenig Kieselgel filtriert. Das Chlorchinolin kristallisierte dann aus Aceton, Ausb. 5 g (95%), Schmp. 127°C.

UV (Methanol): λ_{max} 220, 260 nm (ε = 27 000, 45 000). — IR (KBr): C=O 1720, Aromat 1600 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.44 [1] s, olef. H 4.78 [1] m, 5.15 [1] m, CH₂ 5.84 [2] m, 6.90 [2] t (*J* = 6.5 Hz), 8.14 [2] t (*J* = 6.5 Hz), OCH₃ 6.04 [3] s, 6.13 [3] s, CH₃ 8.64 [6] s. — MS (190°C): M[⊕] 410 ME (2%), 409 (100), 366 (60), 354 (75), 350 (70), 343 (80).

C₂₀H₂₁Cl₂NO₄ (410.3) Ber. C 58.55 H 5.16 N 3.41 Gef. C 58.33 H 4.97 N 3.44

3-Acetyl-4-chlor-5-methoxy-8,8-dimethyl-9,10-dihydro-8H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbonsäuremethylester (**21**): 400 mg **20c** wurden bei 0°C in 10 ml konz. Schwefelsäure aufgelöst. Nach 5 min goß man auf Eis, neutralisierte dann mit gesätt. Sodalösung, extrahierte mit Methylenchlorid, verdampfte das Solvens i. Vak. und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel. Aus den polaren Fraktionen gewann man 172 mg (45%) **21** vom Schmp. 153°C.

UV (Methanol): λ_{max} 223, 267 nm (ε = 52 500, 80 600). — IR (KBr): C=O 1710, Aromat 1600, 1580 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.43 [1] s, CH₂ 5.67 [2] s, 6.86 [2] t (*J* = 6.5 Hz), 8.10 [2] t (*J* = 6.5 Hz), OCH₃ 6.03 [3] s, 6.10 [3] s, CH₃ 7.72 [3] s, 8.60 [6] s. — MS (270°C): M[⊕] 391 ME (100%), 348 (90), 316 (20), 278 (30).

C₂₀H₂₂ClNO₅ (391.9) Ber. C 61.15 H 5.66 N 3.57 Gef. C 61.34 H 5.67 N 3.59

Aus den unpolaren Fraktionen erhielt man insgesamt 160 mg (46%) des Enolactons (**22**), das jedoch durch kurze Behandlung mit Natriummethylat in Methanol in **21** übergeführt werden konnte, so daß prinzipiell das gesamte Chlorolefin in hoher Ausbeute in das Keton **21** umgewandelt werden konnte.

7-Chlor-6-methoxy-3,3,9-trimethyl-2,3-dihydrodipyrano[3,4-b:2',3'-h]chinolin-11(1H)-on (**22**): Schmp. 249°C. — UV (Methanol): λ_{max} 245, 287, 340, 435 nm (ε = 23 600, 38 000, 6 150, 3 080). — IR (KBr): C=O 1750, C=C 1660, Aromat 1600 cm⁻¹. — NMR (CDCl₃): arom. H τ = 3.39 [1] s, olef. H 3.20 [1] q (*J* = 1 Hz), OCH₃ 6.05 [3] s, CH₂ 6.72 [2] t (*J* = 6.5 Hz), 8.06 [2] t (*J* = 6.5 Hz), CH₃ 7.64 [3] d (*J* = 1 Hz), 8.58 [6] s. — MS (180°C): M[⊕] 359 ME (100%), 344 (50), 330 (30), 316 (90), 304 (90).

C₁₉H₁₈ClNO₄ Molmasse Ber. 359.0925 Gef. 359.0930 (MS)

3-Allyl-2-hydroxymethyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-1,8-dihydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-4-on (**23**): 1.7 g **17a** löste man in 100 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether, versetzte bei 60°C portionsweise mit 500 mg Lithiumalanat, erwärmte noch 30 min auf 60°C, ließ abkühlen und gab dann zunächst zum Zersetzen Essigester, dann Methanol und schließlich gesätt. Ammoniumchloridlösung hinzu. Nach Schütteln mit Methylenchlorid wurde zentrifugiert, die Methylenchloridphase abgetrennt und die Wasserphase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen schüttelte man mit gesätt. Natriumchloridlösung, trocknete mit Natriumsulfat und verdampfte dann das Solvens i. Vak. Der Rückstand gab aus Essigester 940 mg (60%) farblose Kristalle vom Schmp. 196°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 245, 270, 276, 307, 341 nm ($\epsilon = 35\,600, 19\,700, 19\,200, 4\,400, 7\,300$). – IR (KBr): NH, OH 3370, 3215, Chinolon 1625, Aromat 1580, 1560 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): arom. H $\tau = 3.57$ [1] s, olef. H 2.72 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.43 [1] d ($J = 10$ Hz), 3.86–4.34 [1] m, 4.96 [1] m, 5.11 [1] m, CH_2 5.25 [2] s, 6.66 [2] d ($J = 6$ Hz), OCH_3 5.97 [3] s, CH_3 8.51 [6] s. – MS (180°C): M^{\oplus} 327 ME (50%), 313 (36), 312 (100), 282 (11).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.4) Ber. C 69.72 H 6.47 N 4.27 Gef. C 69.22 H 6.48 N 4.03

3-Allyl-2-hydroxymethyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-1,8,9,10-tetrahydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-4-on (9,10-Dihydro-**23**) gewann man auf die gleiche Weise aus dem Chinolon **19a**, Schmp. 209 bis 212°C. – UV (Methanol): λ_{\max} 246, 261, 267, 320 nm ($\epsilon = 34\,000, 29\,000, 28\,000, 9\,000$). – IR (KBr): OH, NH 3370, 3230, Chinolon 1630, Aromat 1560 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): arom. H $\tau = 3.69$ [1] s, olef. H 4.00–4.55 [1] m, 5.15 [2] m, CH_2 5.33 [2] s, 7.09 [2] breit, 8.12 [2] t ($J = 6.5$ Hz), 6.80 [2] m, OCH_3 6.05 [3] s, CH_3 8.65 [6] s. – MS (220°C): M^{\oplus} 329 ME (75%), 315 (23), 314 (100), 274 (29), 273 (25).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25 Gef. C 68.72 H 7.19 N 4.16

3-Allyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8-dihydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbaldehyd (**24**): 1.5 g **23** wurden in 150 ml wasserfreiem Aceton nach Zusatz von 7.5 g Mangandioxid 15 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Die gesamte Mischung wurde dann an Kieselgel mit Ether filtriert. Man erhielt nach Abdampfen des Solvens i. Vak. 1.2 g (80%) gelbe Kristalle vom Schmp. 141°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 243, 263, 271, 299, 335, 338 nm ($\epsilon = 35\,000, 20\,000, 21\,000, 4\,500, 7\,500, 7\,100$). – IR (KBr): NH 3350, C=O 1710, Chinolon 1640, Aromat 1600 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): Von dem vorliegenden Chinolon-Hydroxychinolin-Gleichgewicht (2.5:7.5) werden nur die Signale der Chinolin-Komponente angegeben. CHO $\tau = -0.18$ [1] s, arom. H 3.45 [1] s, olef. H 2.56 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.37 [1] d ($J = 10$ Hz), 3.80–4.20 [1] m, 4.81–5.14 [2] m, OCH_3 5.93 [3] s, CH_2 6.08 [2] dt ($J = 6$ und 1.5 Hz), CH_3 8.51 [6] s. – MS (250°C): M^{\oplus} 325 ME (93%), 311 (52), 310 (100), 296 (18), 266 (81), 242 (16).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (325.4) Ber. C 70.14 H 5.89 N 4.30 Gef. C 69.81 H 5.90 N 4.13

Auf die gleiche Weise gewann man die entsprechende Dihydroverbindung **30**.

3-Allyl-5-methoxy-8,8-dimethyl-4-oxo-1,8,9,10-tetrahydro-4H-pyrano[2,3-h]chinolin-2-carbaldehyd (**30**): Ausb. 96%, Schmp. 137°C. – UV (Methanol): λ_{\max} 245, 262, 272, 324 nm ($\epsilon = 32\,000, 21\,000, 32\,000, 8\,000$). – IR (KBr): NH 3340, CH=O 2820, 1710, Chinolon 1620, 1610 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): Von dem vorliegenden Chinolon-Hydroxychinolin-Gleichgewicht (2:1) werden nur die Signale der Chinolon-Komponente angegeben. CHO $\tau = -0.24$ [1] s, NH 1.60 [1] s breit, arom. H 3.80 [1] s, olef. H 3.70–4.22 [1] m, 4.81–5.14 [2] m, OCH_3 6.09 [3] s, Allyl- CH_2 6.24 [2] dt ($J = 5.5$ und 1 Hz), CH_2 7.32 [2] t ($J = 6.5$ Hz), 8.04 [2] t ($J = 6.5$ Hz), CH_3 8.61 [6] s. – MS (250°C): M^{\oplus} 327 ME (100%), 312 (65), 299 (34), 298 (76), 284 (38), 272 (32), 242 (45).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327.4) Ber. C 69.71 H 6.46 N 4.28 Gef. C 69.57 H 6.47 N 4.11

9-Chlor-11-hydroxy-8,9,10,11-tetrahydronoracronycin (**25**): 300 mg **24** in 75 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden mit 1.8 ml Titanatetrachlorid versetzt. Nach 15 min goß man auf Eis,

neutralisierte mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Durch Zentrifugieren trennte man die Methylenchloridphase ab. Alle Methylenchloridphasen wurden vereinigt, getrocknet und das Solvens i. Vak. verdampft. Durch Filtrieren an Kieselgel erhielt man das Gemisch der Stereoisomeren (210 mg, 63% Ausb.). Zur Charakterisierung wurde eines der Stereoisomeren (Hauptprodukt) durch präp. SC abgetrennt und aus Aceton kristallisiert, Schmp. 232–235°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 249, 272, 281, 346 nm ($\epsilon = 27000, 19000, 19000, 4500$). – IR (KBr): NH, OH 3290, Chinolon 1630, Aromat 1600 cm^{-1} . – NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): arom. H $\tau = 3.13$ [1] s, olef. H 3.10 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.07 [1] d ($J = 10$ Hz), 11-H 4.63 [1] t ($J = 6$ Hz), 9-H 5.20–5.55 [1] m, OCH_3 5.72 [3] s, CH_2 6.65 [2] m, 7.07–7.45 [2] m, CH_3 8.38 [6] s. – MS (250°C): M^{\oplus} 361 ME (22%), 348 (35), 346 (100), 326 (5), 310 (30).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (361.8) Ber. C 63.07 H 5.57 N 3.87 Gef. C 62.57 H 5.64 N 3.42

11-Acetoxy-9-chlor-8,9,10,11-tetrahydronoracronycin-acetat (**28**): 46 mg **25** rührte man in einer Mischung von 4 ml Acetanhydrid und 0.25 ml Pyridin 7 h bei 50°C. Dann wurde i. Vak. eingedampft und aus Aceton kristallisiert. Ausb. 44 mg (78%), Schmp. 185°C.

UV (Methanol): λ_{\max} 264, 285, 309, 375 qualitativ. – IR (KBr): C=O 1780, 1750, C=C, Aromat 1635, 1595, 1570 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): arom. H $\tau = 3.53$ [1] s, olef. H 2.79 [1] d ($J = 10$ Hz), 4.49 [1] d ($J = 10$ Hz), 11-H 3.58 [1] t ($J = 5$ Hz), 9-H 5.25–5.85 [1] m, OCH_3 6.11 [3] s, CH_2 6.35–7.48 [4] m, CH_3 7.61 [3] s, 7.75 [3] s, 8.50 [6] s. – MS (250°C): M^{\oplus} 445 ME (29%), 432 (39), 431 (26), 430 (100), 390 (24), 389 (16), 388 (70), 360 (8), 308 (9), 292 (31).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6$ (445.9) Ber. C 61.95 H 5.43 Cl 7.95 N 3.14
Gef. C 61.77 H 5.42 Cl 8.05 N 2.84

Noracronycin (**27**)

Methode A: 61 mg des reinen Diacetats **28** versetzte man in 4 ml Ethylenglycol-dimethylether mit 100 mg Kalium-*tert*-butylat, rührte 1 h bei Raumtemp., goß dann auf gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung und extrahierte mit Methylenchlorid. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Solvens i. Vak. verdampft, und man erhielt 32 mg (76%) hellgelbe Kristalle, die in allen Daten mit denen des beschriebenen ¹²⁾ Noracronycins übereinstimmten und über das bekannte ⁴⁾ Methylierungsverfahren Acronycin lieferten, das im IR-, UV-, NMR- und Massenspektrum mit einer natürlichen Probe übereinstimmte.

Methode B: Das rohe Cyclisierungsprodukt der Titantetrachlorid-Reaktion wurde wie bei **28** angegeben acetyliert und wie oben beschrieben aromatisiert. Man gewann auf diese Weise das Noracronycin direkt aus dem Aldehyd **24** in einer Ausb. von 26% über alle drei Stufen.

Dihydronoracronycin (**31**): Der Chromanaldehyd **30** wurde wie bei **25** angegeben cyclisiert und nach der Aufarbeitung (s. o.) das Dihydronoracronycin durch präp. SC abgetrennt, Ausb. 60%, Schmp. 212–214°C (Lit. ⁶⁾ 212–214°C). Die spektroskopischen Daten stimmten überein mit den von Beck ⁶⁾ mitgeteilten.

¹²⁾ T. R. Govindachari, B. R. Pai und P. S. Subramaniam, *Tetrahedron* **22**, 3245 (1966).