

Molekülvariationen am Rutaceenalkaloid Dictamnin via Pd/Cu katalysierte Alkin-Kupplung [1]

Johannes Reisch* und Petra Nordhaus [2]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62,
D-4400 Münster, West Germany
Eingegangen am 25 Oktober 1990

Bei der phasentransfer-katalysierten Umsetzung von 3-Jod-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**1**) mit 1-Alkinen **2** entsteht das Kupplungsprodukt **3** und/oder das 2-substituierte Furo[2,3-*b*]chinolin (**4**).

J. Heterocyclic Chem., **28**, 167 (1991).

Die Variation von Naturstoffmolekülen gehört zu den bewährten Strategien, neue Wirkstoffe aufzufinden. In der vorliegenden Studie wird diesem Konzept am Modell des Rutaceen-Alkaloids Dictamnin (**4**, R = H) nachgegangen. Dictamnin und verwandte Furo[2,3-*b*]chinolin-Alkaloide zeigen eine Palette biologischer Eigenschaften [3-5], so daß sie und ihre synthetischen Abkömmlinge als potentielle Wirkstoffe im Bereich der Therapie oder dem der angewandten Entomologie in Frage kommen. Einer gründlicheren Testung der Furochinoline stand bisher ihre aufwendige Synthese entgegen. Kürzlich berichteten wir über eine neue Kurzwegsynthese, die auf einer Pd/Cu-katalysierten Alkinkupplung basiert [6]. Neben anderen Vorteilen verläuft die Synthese regiospezifisch und macht 2-substituierte Furo[2,3-*b*]chinoline (**4**) - die früher nur kompliziert darstellbar waren - auf elegante Weise zugänglich. Als Zwischen-(bzw. Neben-)produkte entstehen 3-Alkyl-2(1*H*)chinolinone (**3**) (Schema).

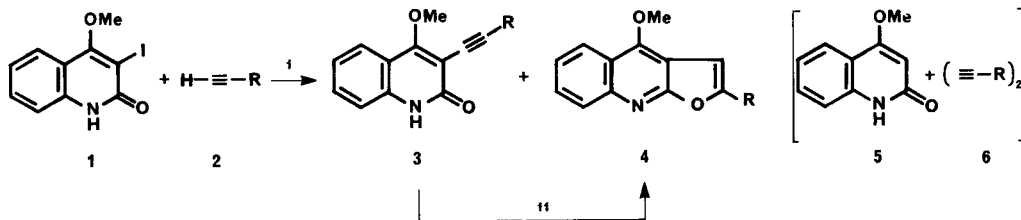
Sinn der hier vorzustellenden Versuchsreihe war es einmal, durch den Einsatz unterschiedlich substituierter Alkine (**2**) die Anwendungsbreite der Synthese zu erforschen und zum anderen, Produkte herzustellen, deren funktionelle Gruppen weitere Molekülveränderungen zulassen.



Wie dem Schema und dem experimentellen Teil zu entnehmen ist, liefern Alkinole und Alkinamine 3-Alkyl-2(1*H*)chinolinone (**3**) und/oder Dictamninderivate (**4**). Das Auftreten von **3** und **4** als alleinige Endprodukte oder ihrer Anteile an einem Produktgemisch ist von einer

Reihe von Faktoren abhängig, so z.B. der Menge an zugesetztem CuI (vergl. [6]), dem +M- bzw. -M-Effekt des Substituenten am 1-Alkinreaktionspartner (**2**), den Reaktionsbedingungen *etc.* Um eine gezielte Produktgewinnung an **3** bzw. **4** zu ermöglichen und die Ausbeuten zu optimieren, werden die Einflüsse der Faktoren auf die Ausbeuten derzeit eingehend studiert [7].

Stellvertretend für die Produkte **3** und **4** werden die NMR-Charakteristika des 3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pentynyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3a**) und 2-(Hydroxy-1-methylpropyl)dictamnin (**4a**) gegenübergestellt. Kennzeichnend für das 2(1*H*)Chinolinon **3a** ist das N-H-Signal bei 11.78 ppm, das als verbreitertes Singulett sichtbar ist. Die Resonanzen der vier aromatischen Protonen liegen zwischen 7.1 ppm und 7.8 ppm. Das Dictamninderivat (**4a**) zeigt neben den vier aromatischen Protonen zwischen 7.5 ppm und 8.3 ppm, die gegenüber **3a** zu tieferem Feld verschoben sind, ein Singulett für das 3-H bei 6.9 ppm. Im ¹³C-Spektrum von **3a** erscheint bei 166.0 ppm das zu tiefem Feld verschobene Signal für die Carbonylfunktion, das dem Spektrum von **4a** naturgemäß fehlt. Beim 3-Alkyl-2(1*H*)chinolinon **3a** tritt die Resonanz des C-2 bei 75.3 ppm auf, während das korrespondierende C-2 des Dictamninderivates **4a** bei 154.0 ppm erscheint.

Bei der Kupplung von **1** mit 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2e**) entstehen **3e** und **4e** im Verhältnis 2:1. Da keine sterische Hinderung vorliegt (Molekülmodell), wird wohl der nukleophile Angriff des C-2'-Atoms am Sauerstoffatom durch den +M-Effekt des Phenylrings erschwert. Beim



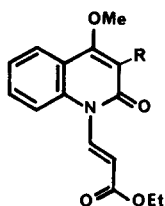
i: Et₃N, [Pd(PPh₃)₂]Cl₂, CuI, N₂, 50°C; ii: Et₃N, CuI, N₂, 50°C. **2**, **3**, **4** und **6** (R =): a: -COH(Me)(Et), b: , c: -COH(H)(Me), d: -CH₂OH, e: -COH(H)(Ph), f: -CNH₂(Me)₂, g: , h: -(CH₂)₂COOEt, j: -CH=CHOMe

1-Ethynyl-1-cyclohexanol liegen die Verhältnisse entsprechend, doch sind diese hier möglicherweise auf eine sterische Hinderung durch den Cyclohexanring zurückzuführen. Eine vielversprechende Substanz ist das 3-(3-Hydroxy-1-propinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3d**), über das sich durch Oxidation indirekt die $-C\equiv C-CHO$ bzw. $-C\equiv C-COOH$ -Gruppe in C-3-Position des 4-Methoxy-2(1*H*)chinolinon einführen ließe; beide Verbindungen (**3 R = CHO** bzw. **3 R = COOH**) waren bisher durch Heck-Reaktion nicht herzustellen (s. unten bzw. [6]).

Wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, hängt die Kupplungsfreudigkeit von der Substitution des C-Atoms ab, das funktionelle Gruppen trägt. So gilt: tert.C > prim. C > sek.C.

Dieses Ergebnis bestätigen auch die unter Heck-Bedingungen umgesetzten Alkinamine (s. Schema). In gleicher Weise wie bei den Alkinolen sind bei den Alkinaminen die Ergebnisse von der Substitution an dem der Acetylenbindung benachbarten C-Atom abhängig. So entsteht aus 3,3-Dimethylpropargylamin ausschließlich das Dictamninderivat **4f**, beim 1-Ethynyl-1-cyclohexylamin dagegen ist die offene Form **3g** stark bevorzugt (vgl. hierzu **1** und **2b** → **3b** und **4b**).

Polarisierte Acetylene reagieren unterschiedlich mit **1**. Propiolsäureester z.B. addiert unter den beschriebenen Bedingungen an die NH-Bindung und es entsteht **7a** [6]. Analog verhält sich 4-Methoxy-2(1*H*)chinolinon, das zu **7b** führt. Methoxybut-2-en-3-in (**2j**) reagiert unter den hier verwendeten Bedingungen zu einem komplexen Produktgemisch. Erst unter PTC-Bedingungen konnte das gewünschte 3-(3-Methoxybut-3-en-1-ynyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3j**) gewonnen werden, das aufgrund seiner Polyfunktionalität ein interessantes Edukt für zukünftige synthetische Studien darstellt.



7

a: R = I
b: R = H

EXPERIMENTELLER-TEIL

Die physikalischen Daten wurden folgenaltemaßen ermittelt: Schmelzpunkte: Kofler Mikro-Heiztisch (unkorrigiert); Spektren: UV (Methanol): Zeiss DMR 21; IR (KBr): Pye-Unicam SP 3-200; ¹H-NMR (Deuteriochloroform): Varian T60 (60 MHz) u. Gemini 200 (200 MHz); ¹³C-NMR (Deuteriochloroform): Bruker WM (300 MHz) u. Gemini 200 (200 MHz); MS: MAT 44S und

MAT 312, Direkteinlaß, Ionisierungsenergie 70 eV; DC: Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄; PSC: Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.25 bzw. 2 mm; SC: Kieselgel Merck, Korngröße 0.063 - 0.2 mm.

Darstellung der 3-(3-Hydroxy (bzw. 3-Amino)-alkinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinone und der 2-substituierten Dictamine. Zu 20-30 ml Triethylamin werden ca. 0.5 mmol 3-Iod-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**1**), ca. 0.01 mmol [Pd(PPh₃)₂]Cl₂/CuI und 1-2 mmol des Alkinols bzw. des Alkinamins gegeben und die Suspension mehrere Stunden unter N₂-Begasung unter Erhitzen gerührt. Der Ansatz wird dann mit ca. 50 ml Ethylacetat bzw. Dichlormethan verdünnt, vom Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Produktgemisch wird so getrennt, ggf. psc nachgereinigt. Die Produktausbeuten beziehen sich auf Reinsubstanzen. - Bei den meisten Ansätzen fanden sich im Produktgemisch unterschiedliche Anteile an 4-Methoxy-2(1*H*)chinolinon (**5**) und den Diacetylenen (**6**), die beide durch Nebenreaktionen entstehen.

a) Darstellung von 3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pentynyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3a**) und 2-(1-Hydroxy-1-methylpropyl)-dictamin (**4a**).

Aus 130 mg (0.43 mmol) **1**, 7.5 mg (0.008 mmol) [Pd(PPh₃)₂]Cl₂/CuI und 130 mg (1.33 mmol) **2a** entstehen nach 5.5 Stunden Erhitzen unter Rückfluß, Verdünnen mit Ethylacetat und SC (I: Chloroform, II: Chloroform/Ethylacetat (4:1)) 25 mg (18%) **4a** und durch Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (1:2) 7 mg (5%) **3a**.

3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pentynyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3a**).

Verbindung **3a** hat Schmp. 189-191° (Methanol); UV: λ max (log ε) = 303 (3.00), 291 (4.98) nm; IR: 3300, 2960, 2940, 2320, 1560 cm⁻¹; ¹H-NMR (Deuteriomethanol): δ (ppm) = 1.1 (t, 3H, CH₂-CH₃), 1.6 (s, 3H, CH₃), 1.8 (m, 2H, CH₂), 4.2 (s, 3H, OCH₃), 7.1-7.3 (m, 2H, 6-,7-H), 7.5 (ddd, J = 1.5 Hz, 2.6 Hz u. 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.8 (dd, J = 1.5 u. 8.2 Hz, 1H, 5-H), 11.8 (s, 1H, N-H); ¹³C-NMR (Deuteriomethanol): δ (ppm) = 9.0 (C-5'), 29.0 (C-1''), 36.3 (C-4'), 60.4 (OCH₃), 67.7 (C-3'), 75.3 (C-2'), 101.2 (C-1'), 104.4 (C-3), 115.4 (C-4a*), 115.9 (C-8*), 122.1 (C-5), 123.1 (C-6), 131.8 (C-7), 137.9 (C-8a), 162.4 (C-4), 166.0 (C-2); MS: m/z = 272 (12%, M⁺+1), 257 (8), 243 (100), 229 (14), 213 (10), 201 (60), 154 (12), 119 (20), 91 (10).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₇NO₃: C, 70.8; H, 6.32; N, 5.2. Gef.: C, 70.7; H, 6.20; N, 5.1.

2-(1-Hydroxy-1-methylpropyl)-dictamin (**4a**).

Verbindung **4a** hat Schmp. 238° (Ethanol); UV: λ max (log ε) = 330 (4.13), 294 (3.98) nm; IR: = 3250, 2980, 2940, 2880, 1620, 1590 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.9 (t, 3H, CH₂-CH₃) 1.7 (s, 3H, CH₃), 2.1 (q, 2H, CH₂), 2.4 (s, 1H, O-H), 4.4 (s, 3H, OCH₃), 6.9 (s, 1H, 3-H), 7.5 (ddd, J = 8.1 Hz, 6.7 Hz u. 0.5 Hz, 1H, 6*-H), 7.7 (ddd, J = 0.5 Hz, 6.7 Hz u. 8.3 Hz, 1H, 7*-H), 8.0 (dd, J = 0.5 Hz u. 8.7 Hz, 1H, 8-H), 8.3 (dd, J = 1.3 Hz u. 8.5 Hz, 1H, 5-H); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 8.3 (C-3'), 26.6 (C-1''), 34.2 (C-2'), 59.2 (OCH₃), 72.8 (C-1'), 99.4 (C-3), 104.4 (C-4a), 117.0 (C-3a), 122.7 (C-5), 124.1 (C-6), 128.1 (C-8), 129.7 (C-7), 145.7 (C-8a), 154 (C-2), 161.2 (C-4); MS: m/z = 272 (42%, M⁺+1), 271 (6, M⁺), 257 (8), 243 (100), 228 (10), 215 (8), 186 (4), 157 (4), 122 (10), 91 (8).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₇NO₃: C, 70.8; H, 6.32; N, 5.2. Gef.: C, 70.8; H, 6.22; N, 5.1.

b) Darstellung von 2-(1-Hydroxy-1-methyl-1-propyl)dictamin (**4a**) durch Cyclisierung von 3-(3-Hydroxy-3-methyl-1-pentynyl)-4-

methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3a**).

Verbindung **3a** (35 mg, 0.12 mmol) und 25 mg (0.12 mmol) CuI wurden in 10 ml Triethylamin 2 Stunden unter N₂-Begasung geführt, das Reaktionsgemisch mit 15 ml Ethylacetat verdünnt, filtriert und psc (Chloroform/Ethylacetat (4:1)) gereinigt. Ausbeute 28 mg (80%) **4a**.

Darstellung von 3-(3-Hydroxy-2-cyclohexyl-ethinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3b**) und 2-(1-Hydroxy-1-cyclohexyl)dictamnin (**4b**).

Aus 150 mg (0.5 mmol) **1**, 15 mg (0.02 mmol) [Pd(PPh₃)₂]Cl₂/CuI und 223 mg (1.8 mmol) **2b** entstehen nach 6 Stunden bei 50°, Verdünnen mit Dichlormethan und SC/PSC (I: Dichlormethan, II: Dichlormethan/Methanol (10:1)) 34 mg (23%) **3b** und 17 mg (11%) **4b**.

3-(3-Hydroxy-2-cyclohexyl-ethinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3b**).

Verbindung **3b** hat Schmp. 170° (Methanol); UV: λ max (log ε) = 306 (3.18), 289 (4.88) nm; IR: 3380, 2905, 2295, 1630, 1595, 740, 735 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.2-2.1 (m, 10H, cyclohexyl-H), 4.4 (s, 3H, OCH₃), 7.2-7.3 (m, 2H, 6-, 7-H), 7.9 (dd, J = 1.2 Hz u. 8.3 Hz, 1H, 5-H), 11.8 (s, 1H, N-H); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 23.2 (C-5', C-7'), 25.2 (C-6'), 39.5 (C-4', C-8'), 60.7 (OCH₃), 68.4 (C-3'), 76.0 (C-2'), 98.9 (C-1'), 104.3 (C-3), 115.6 (C-8), 116.9 (C-4a), 123.1 (C-6*), 123.8 (C-5*), 132.0 (C-7), 138.0 (C-8a), 166.3 (C-4), 168.3 (C-2); MS: m/z = 297 (46%, M⁺), 282 (18), 266 (16), 254 (66), 240 (16), 200 (100), 186 (14), 174 (38), 146 (12), 127 (4).

Anal. Ber. für C₁₈H₁₉NO₃: C, 72.7; H, 6.44; N, 4.7. Gef. C, 72.9; H, 6.43; N, 4.7.

2-(1-Hydroxy-1-cyclohexyl)dictamnin (**4b**).

Verbindung **4b** hat Schmp. 110° (n-Pentan/Aceton/Ethanol); IR: 3450, 2930, 2910, 2850, 1595, 1100, 750 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.1-2.1 (m, 10H, cyclohexyl-H), 4.4 (s, 3H, OCH₃), 6.9 (s, 1H, 3-H), 7.4 (m, 1H, 6*-H), 7.7 (m, 1H, 7*-H), 8.0 (dd, J = 1.6 Hz u. 8.4 Hz, 1H, 8-H), 8.3 (dd, J = 1.5 Hz u. 8.4 Hz, 1H, 5-H); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 21.7 (C-4'), 23.1 (C-5'), 25.2 (C-3'), 36.1 (C-2'*), 39.7 (C-6'*), 59.1 (OCH₃), 70.1 (C-1'), 98.7 (C-3), 105.0 (C-4a), 119.3 (C-3a), 122.6 (C-5*), 124.0 (C-6*), 127.9 (C-8), 129.7 (C-7), 145.6 (C-8a), 156.7 (C-4), 162.5 (C-2), 164.0 (C-9a); MS: m/z = 297 (84%, M⁺), 282 (4), 266 (48), 254 (100), 241 (20), 228 (60), 212 (8), 200 (40), 188. 146.

Anal. Ber. für C₁₈H₁₉NO₃: C, 72.7; H, 6.44; N, 4.7. Gef.: C, 72.9; H, 6.42; N, 4.7.

Darstellung von 3-(3-Hydroxy-1-butinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3c**) und 2-(1-Hydroxy-ethyl)dictamnin (**4c**).

Aus 140 mg (0.47 mmol) **1**, 12 mg (0.013 mmol) [Pd(PPh₃)₂]Cl₂/CuI, 66 mg (0.94 mmol) **2c** in 25 ml Pyridin entstehen nach 5.5 Stunden bei 80°, verdünnen mit Ethylacetat und SC (Chloroform) 39 mg (32%) **3c** und (Chloroform/Ethylacetat (4:1)) 58 mg (49%) **4c**.

3-(3-Hydroxy-1-butinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3c**).

Verbindung **3c** hat Schmp. 220-222° (Methanol); UV: λ max (log ε) = 306 (3.11), 291 (4.93) nm; IR: 3420, 3120, 3050, 1660, 1605, 770 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.5 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 4.1 (s, 3H, OCH₃), 4.6 (q, 1H, CH-CH₃), 7.3 (m, 1H, 8-H), 7.5-7.6 (m, 2H, 6-, 7-H), 7.8 (dd, J = 1.3 Hz u. 8.64 Hz, 1H, 5-H), 12.0 (br. s, 1H, N-H); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 24.0 (C-4'), 61.6

(OCH₃), 81.6 (C-3'), 86.5 (C-2'), 98.6 (C-1'), 102.4 (C-3), 116.9 (C-8), 117.1 (C-4a), 123.3 (C-5 u. C-6), 132.2 (C-7), 138.9 (C-8a), 163.3 (C-4), 168.8 (C-2); MS: m/z = 243 (100%, M⁺), 228 (88), 200 (98), 185 (36); Massenf. (M⁺, C₁₄H₁₃NO₃); Ber.: 243.2476. Gef.: 243.2474.

2-(1-Hydroxy-ethyl)dictamnin (**4c**).

Verbindung **4c** hat Schmp. 168-170° (Chloroform/n-Pentan); UV: λ max (log ε) = 304 (4.09), 293 sh (4.01) nm; IR: 3300, 3000, 2850, 1620, 1510, 1320, 1210, 1000, 780, 770 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-CH₃), 4.4 (s, 3H, OCH₃), 5.1 (q, 1H, CH-CH₃), 6.9 (s, 1H, 3-H), 7.4 (m, 1H, 7*-H), 7.6 (m, 1H, 6*-H), 8.0 (dd, J = 1.2 Hz u. 8.4 Hz, 1H, 8-H), 8.2 (dd, J = 1.2 Hz u. 9.9 Hz, 1H, 5-H); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 21.5 (C-2'), 59.2 (OCH₃), 64.4 (C-1'), 99.5 (C-3), 104.8 (C-4a), 119.3 (C-3a), 122.7 (C-5*), 124.1 (C-6*), 128.0 (C-8), 132.4 (C-7), 145.8 (C-8a), 156.9 (C-2), 159.6 (C-4), 164.2 (C-9a); MS: m/z = 243 (100%, M⁺), 228 (90), 212 (54), 185 (34), 172 (4), 149 (6), 128 (4), 102 (4), 55 (16); Massenf. (M⁺, C₁₄H₁₃NO₃); Ber.: 243.2476. Gef.: 243.2471.

Synthese von 3-(3-Hydroxy-1-propinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3d**).

Aus 200 mg (0.67 mmol) **1**, 15 mg (0.02 mmol) [Pd(PPh₃)₂]Cl₂/CuI, 75 mg (1.34 mmol) **2d** entstehen nach 6 Stunden Erhitzen unter Rückfluß, Verdünnen mit Ethylacetat und SC (I: Dichlormethan, II: Dichlormethan/Ethylacetat (3:1)) 16 mg (14%) **3d**. Schmp. 220-222° (EtOH); UV: λ max (log ε) = 305 (3.20), 293 (4.91) nm; IR: 3250, 2400, 1600, 1510, 1370, 1240, 1025, 730 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.80 (s, 2H, CH₂), 4.1 (s, 3H, OCH₃), 7.2-7.6 (m, 3H, 6-, 7-, 8-H), 7.8 (dd, 1H, 5-H), 11.9 (br. s, 1H, N-H); ¹³C-NMR: δ (ppm) = 29.7 (C-3'), 61.4 (OCH₃), 76.5 (C-2'), 86.4 (C-1'), 106.3 (C-3), 116.7 (C-8), 117.0 (C-4a), 123.2 (C-6*), 123.3 (C-5*), 132.0 (C-7), 138.8 (C-8a), 168.7 (C-4), 175.7 (C-2); MS: m/z = 230 (100%, M⁺ + 1), 212 (44), 199 (44), 186, 159, 130; Massenf. (M⁺, C₁₃H₁₁NO₂); Ber.: 230.0817. Gef.: 230.0813.

Darstellung von 3-(3-Hydroxy-3-phenyl-1-propinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3e**) und 2-(1-Hydroxy-1-phenyl-methyl)dictamnin (**4e**).

Aus 600 mg (2 mmol) **1**, 45 mg (0.06 mmol) [Pd(PPh₃)₂]Cl₂/CuI und 524 mg (3.72 mmol) **2e** entstehen nach 12 Stunden bei 80°, Verdünnen mit Ethylacetat und SC/PSC (Chloroform/Ethylacetat (4:1)) 113 mg (18%) **4e** und 370 mg (61%) (**3e**).

3-(3-Hydroxy-3-phenyl-1-propinyl)-4-methoxy-2(1*H*)chinolinon (**3e**).

Verbindung **3e** hat Schmp. 139-140°C (Methanol/Wasser); UV: λ max (log ε) = 302 (3.09), 288 (4.93) nm; IR: 3260, 1630, 1595, cm⁻¹; ¹H-NMR (Deuteriomethanol): δ (ppm) = 4.3 (s, 3H, OCH₃), 4.9 (br. s, 1H, OH, verschwindet im D₂O-Austausch), 5.7 (s, 1H, 3'-H), 7.1-7.7 (m, 8H, 6-, 7-, 8-, 5' bis 9'-H), 7.9 (dd, J = 8.7 Hz u. 1.2 Hz, 1H, 5-H), 11.8 (s, 1H, N-H); ¹³C-NMR (Deuteriomethanol): δ (ppm) = 61.7 (OCH₃), 65.7 (C-3'), 71.2 (C-2'), 78.6 (C-1'), 100.8 (C-3), 123.8 (C-5*), 124.0 (C-6*), 124.7/ 125.2/ 128.0/ 129.3/ 129.7/ 131.0/ 133.1 (C-7, 8, 5'-9'), 117.8 (C-3a), 138.8 (C-8a), 142.7 (C-2), 166.1 (C-4), 168.2 (C-9a); MS: m/z = 305 (82%, M⁺), 274 (88), 245 (10), 228 (20), 200 (100), 77 (98).

Anal. Ber. für C₁₉H₁₅NO₃: C, 74.7; H, 4.95; N, 4.6. Gef.: C, 74.6; H, 5.18; N, 4.2.

2-(1-Hydroxy-1-phenyl-methyl)dictamnin (**4e**).

Das Produkt **4e** ist in den für die UV- bzw. NMR-Spektroskopie üblichen Lösungsmitteln so schwer löslich, daß keine Meßwerte gewonnen werden konnten; IR: 3220, 3005, 1640, 1595, 1455, 1390, 1370, 1230, 1000, 770, 750 cm^{-1} ; MS: m/z = 305 (100%, M^+), 274 (88), 228 (22), 200 (96), 77 (28); Massenf. (M^+ , $C_{15}H_{15}NO_3$): Ber.: 305.1052. Gef.: 305.1058.

2-(1-Amino-1-methyl-ethyl)dictamnin (**4f**).

Aus 150 mg (0.5 mmol) **1**, 15 mg (0.016 mmol) $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2/CuI$ und 150 mg (1.8 mmol) **2f** entstehen nach 3 Stunden bei 80°, Filtrieren und SC (Chloroform/Methanol) 22 mg (27%) **4f**. **4f** ist zunächst farblos, wird jedoch rasch dunkel. Schmp. 211° (Ethanol); IR: 3390, 3100-3050, 2830, 1605, 740 cm^{-1} ; 1H -NMR, (Deuterioacetone): δ (ppm) = 1.9 (s, 6H, 2 x CH_3), 4.5 (s, 3H, OCH_3), 7.0 (s, 1H, 3-H), 7.4-7.7 (m, 2H, 6-, 7-H), 7.8 (m, 1H, 8-H), 8.2 (dd, J = 0.6 Hz u. 8.3 Hz, 1H, 5-H); ^{13}C -NMR (Deuterioacetone): δ (ppm) = 24.8 (2 x CH_3), 52.0 (C-1'), 58.6 (OCH_3), 100.8 (C-3), 103.5 (C-4a), 118.2 (C-3a), 121.7 (C-5), 123.2 (C-6), 126.9 (C-8), 128.9 (C-7), 144.9 (C-8a), 156.4 (C-2), 161.7 (C-4), 162.9 (C-9a); MS: m/z = 256 (18%, M^+), 241 (100), 226 (56), 128 (42); Massenf. (M^+ , $C_{15}H_{16}N_2O_2$): Ber.: 256.2761. Gef.: 256.2760.

3-(3-Amino-2-cyclohexyl-ethyl)4-methoxy-2(1H)chinolinon (**3g**).

Aus 130 mg (0.43 mmol) **1**, 15 mg (0.016 mmol) $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2/CuI$ und 192 mg (1.56 mmol) **2g** entstehen nach 2 Stunden bei 60°, Filtrieren und SC (I: Chloroform/Methanol (100:1), II: (Chloroform/Methanol (10:1))) 100 mg (78%) **3g**. Schmp. 149° (Methanol/Wasser); UV: λ max (log ϵ) = 306 (3.20), 289 (4.96) nm; IR: 3450, 2950, 2850, 1650, 1440, 750 cm^{-1} ; 1H -NMR (Deuteriomethanol) δ (ppm) = 1.2-2.1 (m, 10H, cyclohexyl-H), 4.2 (s, 3H, OCH_3), 7.2-7.3 (m, 2H, 6-, 7-H), 7.5 (m, 1H, 8-H), 7.9 (dd, J = 1.4 Hz u. 8.1 Hz, 1H, 5-H), 12.7 (s, 1H, N-H); ^{13}C -NMR (Deuteriomethanol): δ (ppm) = 24.5 (C-6'), 26.4 (C-5' und C-7'), 40.0 (C-8**), 40.7 (C-4**), 52.7 (C-3'), 61.9 (OCH_3), 78.1 (C-2'), 101.0 (C-1'), 103.7 (C-3), 116.9 (C-8), 118.0 (C-4a), 124.3 (C-5*), 124.8 (C-6*), 133.4 (C-7), 139.1 (C-8a), 166.3 (C-4), 168.3 (C-2); MS: m/z = 296 (30%, M^+), 281 (100), 265 (20), 253 (100), 238, 225, 198, 110, 55.

Anal. Ber. für $C_{18}H_{20}N_2O_2$: C, 73.0; H, 6.80; N, 9.5. Gef.: C, 72.9; H, 6.73; N, 9.3.

2-(1-Amino-cyclohexyl)dictamnin (**4g**) konnte bisher lediglich dc (Dichlormethan/Ethylacetat (4:1), R_f = 0.52) als charakteristisch fluoreszierender Fleck nachgewiesen werden.

3-(2-Dictamninyl)propansäureethylester (**4h**).

Aus 200 mg (0.66 mmol) **1**, 40 mg (0.053 mmol) $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2/CuI$ und 208 mg (1.65 mmol) **2h** entstehen nach 8 Stunden Rühren bei Raumtemperatur, Filtrieren und SC (I: Dichlormethan, II: Dichlormethan/Ethylacetat (10:1)) 65 mg (32%) **4h**. Schmp. 140° (Methanol); UV: λ max (log ϵ) = 320 (4.59), 309 (4.71), 243 (5.01) nm; 1H -NMR: δ (ppm) = 1.20 (t, 3H, CH_3), 2.5-2.8 (m, 4H, CH_2-CH_2), 4.2 (q, 2H, OCH_2), 4.4 (s, 3H, OCH_3), 6.8 (s, 1H, 1'-H), 7.4-7.7 (m, 2H, 6-, 7-H), 8.0 (dd, J = 0.5 Hz u. 1.2 Hz, 1H, 8-H), 8.2 (dd, J = 0.5 Hz u. 8.4 Hz, 1H, 5-H); ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 14.2 (CH_3), 24.2 ($O-CH_2$), 28.9 (C-3'), 38.1 (C-4'), 60.8 (OCH_3), 100.8 (C-1'), 122.6 (C-7*), 124.0 (C-6*), 128.2 (C-8), 128.8 (C-4a), 129.6 (C-5), 132.6 (C-8a), 145.6 (C-3), 156.1, 156.5 (C-2', C-4'), 173.2 (C-2), 207.2 (C-5'). - MS: m/z = 299 (80%, M^+), 226 (100), 212 (77), 197 (26), 182, 154, 113, 77 (22).

Anal. Ber. für $C_{17}H_{17}NO_4$: C, 68.2; H, 5.72; N, 4.7. Gef.: C, 68.4; H, 5.77; N, 4.9.

3-(3-Methoxy-but-3-en-1-ynyl)4-methoxy-2(1H)chinolinon (**3j**).

Verbindung **1** (250 mg, 0.625 mmol), 917.3 mg (7.21 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 237.6 mg (2.83 mmol) Natriumhydrogencarbonat, 40 mg (0.18 mmol) $Pd(OAc)_2$ sowie 128.3 mg (1.56 mmol) **2j** werden in Dimethylformamid aufgeschlämmt und unter N_2 -Begasung 24 Stunden bei 60° gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 40ml Ethylacetat verdünnt, filtriert und SC/PSC (I: Chloroform/Petrolether (1:4), II: Chloroform/Petrolether (4:1)) gereinigt. Es entstehen 20 mg (11%) **3j**. IR: 3320-3300, 2850, 2230, 1605 cm^{-1} ; 1H -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ (ppm) = 3.8 (s, 3H, OCH_3), 4.5 (s, 3H, arom. OCH_3), 4.8 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 3'-H), 6.4 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.2-7.5 (m, 3H, 6-, 7-, 8-H), 7.9 (dd, J = 0.9 u. 7.6 Hz, 1H, 5-H), 12.2 (s, 1H, N-H); ^{13}C -NMR (D_6 -Dimethylsulfoxid): δ (ppm) = 60.4 (OCH_3^*), 60.8 (arom. OCH_3^*), 76.6 (C-2'), 85.2 (C-3'), 85.8 (C-4'), 95.0 (C-1'), 100.8 (C-3), 115.5 (C-8), 117.0 (C-4a), 122.7 (C-6*), 123.4 (C-5*), 131.5 (C-7), 136.9 (C-8a), 157.1 (C-4), 163.9 (C-2); MS: m/z = 255 (98%, M^+) 240 (100), 226 (22), 212 (28), 197 (6), 184 (10), 85 (8), 57 (16); Massenf. (M^+ , $C_{15}H_{13}NO$): Ber.: 255.3179. Gef.: 255.3174.

Darstellung von (**E**)-(1,2-Dihydro-4-methoxy-2-oxo-1-chinolinyl)-acrylsäureethylester (**7b**).

4-Methoxy-2(1H)chinolinon (525 mg, 3 mmol) werden in 50 ml Triethylamin mit 25 mg (0.036 mmol) $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2/CuI$ für 6 Stunden bei 60° unter N_2 gerührt. Während dieser Zeit werden 882 mg (6 mmol) Propiolsäureethylester zugetropft. Nach Filtrieren, Einengen werden durch SC/PSC (I: Chloroform, II: Chloroform/Methanol (20:1)) 47 mg 3,3'-Oxydiacrylsäurediethylester und 75 mg (9%) **7b** gewonnen. Schmp. 96° (Methanol); UV: λ max (log ϵ) = 300 (4.26), 251 (4.51) 228 nm (4.22); IR: 3090, 3070, 2990, 2970, 1700, 1620, 1605, 1590, 1215, 760 cm^{-1} ; 1H -NMR: δ (ppm) = 1.3 (t, 3H, CH_3), 4.0 (s, 3H, OCH_3), 4.3 (q, 2H, CH_2), 5.8 (d, J = 12.5 Hz, 1H, 2'-H), 6.3 (s, 1H, 3-H), 7.4-7.9 (m, 3H, 6-, 7-, 8-H), 8.1 (dd, J = 1.1 Hz u. 8.3 Hz, 1H, 5-H), 9.0 (d, J = 12.5 Hz, 1H, 1'-H); ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 14.5 (CH_3), 56.2 (OCH_3), 60.4 (CH_2), 90.6 (C-3), 103.7 (C-2'), 120.5 (C-4a), 122.3 (C-8), 125.0 (C-5), 127.9 (C-6), 131.7 (C-7), 146.7 (C-8a), 153.9 (C-1'), 160.2 (C-2), 165.7 (C-4*), 167.7 (C-3*); MS: m/z = 273 (2%, M^+), 228 (10), 200 (100), 185 (12).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{15}NO_4$: C, 65.9; H, 5.53; N, 5.1. Gef.: C, 65.9; H, 5.45; N, 5.0.

3,3'-Oxydiacrylsäurediethylester.

Diese Verbindung hat Schmp. 85° (Methanol); UV: λ max (log ϵ) = 340 (3.84), 332 (2.77), 308 (2.90), 280 (4.01) nm; IR: 3100, 3000, 1725, 1610, 1340, 1120, 720 cm^{-1} ; 1H -NMR: δ (ppm) = 1.3 (t, 6H, 2 x CH_3), 4.2 (q, 4H, 2 x CH_2), 5.7 (d, J = 12.2 Hz, 2H, =CH-O-), 7.6 (d, J = 12.1 Hz, 2H, =CH-COO); ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 14.2 (2 x CH_3), 60.9 (2 x CH_2), 104.6 (2 x O-C=), 157.9 (2 x =CH-CO), 167.0 (2 x COO); MS: m/z = 214 (8%, M^+), 169 (38), 158 (2), 141 (18), 97 (20), 71 (6).

Anal. Ber. für $C_{10}H_{14}O_5$: C, 56.1; H, 6.59. Gef.: C, 56.2; H, 6.69.

LITERATUR AND FUßNOTEN

[1] Zugleich **141**. Mitteilung Naturstoffchemie u. 18. Mitteilung Acetylenchemie; 17. Mitteilung Acetylenchemie J. Reisch, C. O. Usifoh und J. O. Oluwadiya, *J. Heterocyclic Chem.*, im Druck; **140**. Mitteilung J. Reisch, H. M. T. B. Herath and N. S. Kumar, *Liebigs Ann. Chem.*, 1047

(1990).

[2] P. Nordhaus, Dipl. Chem.-Arbeit Münster.

[3] O. Nieschulz in *Scientia Pharmaceutica Proceedings of the Congress of Pharmaceutical Science*, 25th, 24.-27. August 1965 in Prag, O. Hanc, J. Hubic, Eds, Bd. 2, Butterworth, London, 1966, S. 559; *Chem. Abstr.*, **70**, 18805 (1969).

[4] C. A. Cordell in *Introduction to Alkaloids*, John Wiley and Sons, Toronto, 1981, S. 252.

[5] H. Tanaka, J. W. Ahn, M. Katayama, K. Wada, S. Marumo und Y. Osaka, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 2189 (1985) und dort zitierte Literatur.

[6] J. Reisch und A. Bathe, *Liebigs Ann. Chem.*, 69 (1988).

[7] P. Nordhaus, Dissertation in Vorbereitung.

English Summary.

The Pd/Cu-catalysed reaction of 3-iodo-4-methoxy-2(1*H*)-quinolinone (**1**) with 1-alkynes **2** yields the coupling product **3** and/or the 2-substituted furo[2,3-*b*]quinolines **4**.