

**Acetylenchemie 7. Mitt. [1]:
Mechanistische Studien zur Synthese von Pyrano-
[3,2—c]chinolin-Alkaloiden aus 4-Hydroxychinolin-2-onen
und 3-Chlor-3-methylbut-1-in**

**Johannes Reisch*, Reza A. Salehi-Artimani [2],
Andreas Bathe und Michael Müller [3]**

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Münster,
D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 18. August 1987. Angenommen 30. September 1987)

*Acetylenic Chemistry, Part 7.: Mechanistic Studies on the Synthesis of
Pyrano[3,2—c]quinoline-alkaloids from 4-Hydroxyquinoline-2-ones and 3-Chlor-
3-methylbut-1-yne*

The pyrano-cyclisation of 4-hydroxy-(1-methyl)-1*H*-quinoline-2-one with 3-chlor-3-methylbut-1-yne, supposed to proceed via an ether or vinyl intermediate, is studied by alkylating different 4-hydroxyquinolines. The nine derivatives characterized favour the ether-pathway ("Späth type" chromene synthesis).

(*Keywords:* Pyrano[3,2—c]quinoline-alkaloids; 4-Hydroxyquinoline-2-ones; Alkylation; Phase-transfer-catalysis; Sigmatropic rearrangement; "Späth type" chromene synthesis)

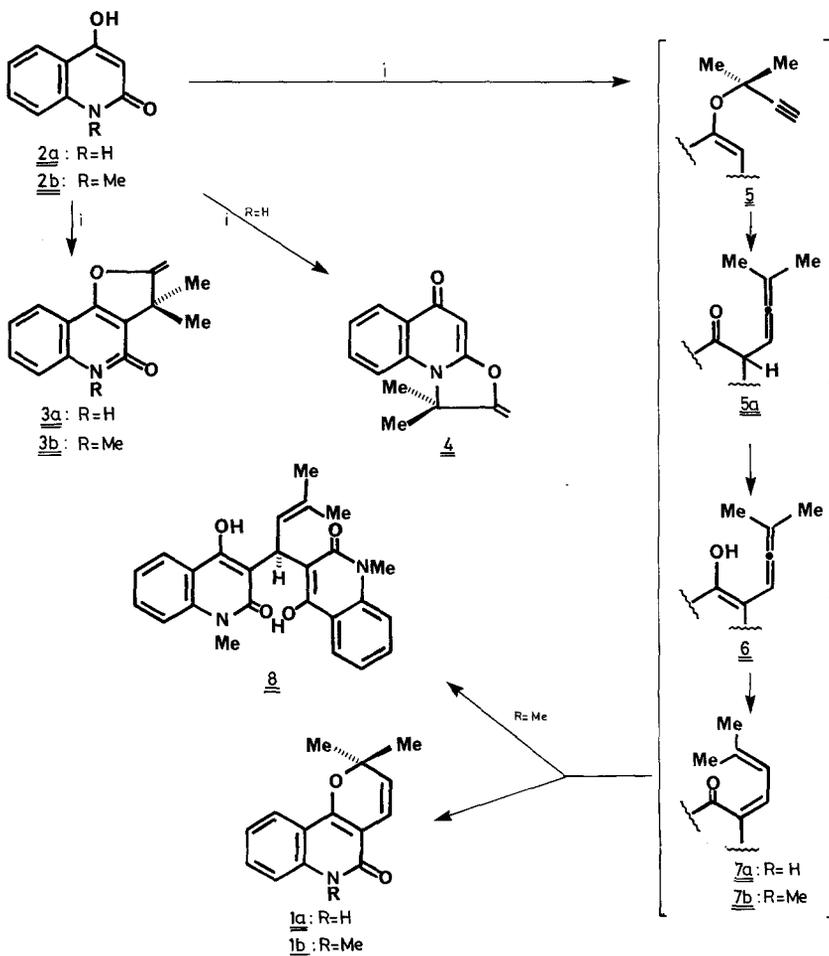
Einleitung

Pyrano[3,2—c]chinolin-Alkaloide wie Flindersin (**1a**) oder Methylflindersin (**1b**) sind ergiebig aus den 4-Hydroxy-1*H*-chinolin-2-onen **2a** bzw. **2b** und 3-Chlor-3-methylbut-1-in unter PTC-Bedingungen zu gewinnen [4, 5]. Daneben entstehen die Furo[3,2—c]chinolin-2-on-Isomere (**3a**, **3b**) und — im Falle von **1a** — das Oxazolo[3,2—*a*]chinolin-4-on (**4**). Diese Produkte resultieren aus den C-3 bzw. N-Propinyl-Intermediaten durch Exocyclisierung der Propinyl-Einheit mit der benachbarten Hydroxyfunktion [4—6].

Im Gegensatz zu **3** und **4** ist die zu den Pyranochinolin-Alkaloiden (**1**) führenden Reaktionskette noch nicht lückenlos belegbar. Der Pyranringschluß kann formal gemäß der Späth'schen Chromen-Synthese über den Propinyletherweg [**5** → **6** → **7** → **1** (Schema 1)] erfolgen [vgl. 4] oder aber über eine 3-Vinylierung [vgl. 7]. Die Zwischenstufen **6** und **7** gelten als

gesichert, da bei der Synthese von **1b** das — aus **7b** und **2b** gebildete — dimere *Michael*-Addukt **8** anfällt. Einen Hinweis auf die Veretherbarkeitsstudie in [6], bei der drei 4-Propinyloxychinolin-2-one entstanden.

Schema 1



i: R = H, Me, ClCMe₂C≡CH, TBACl, Tol., 1N NaOH

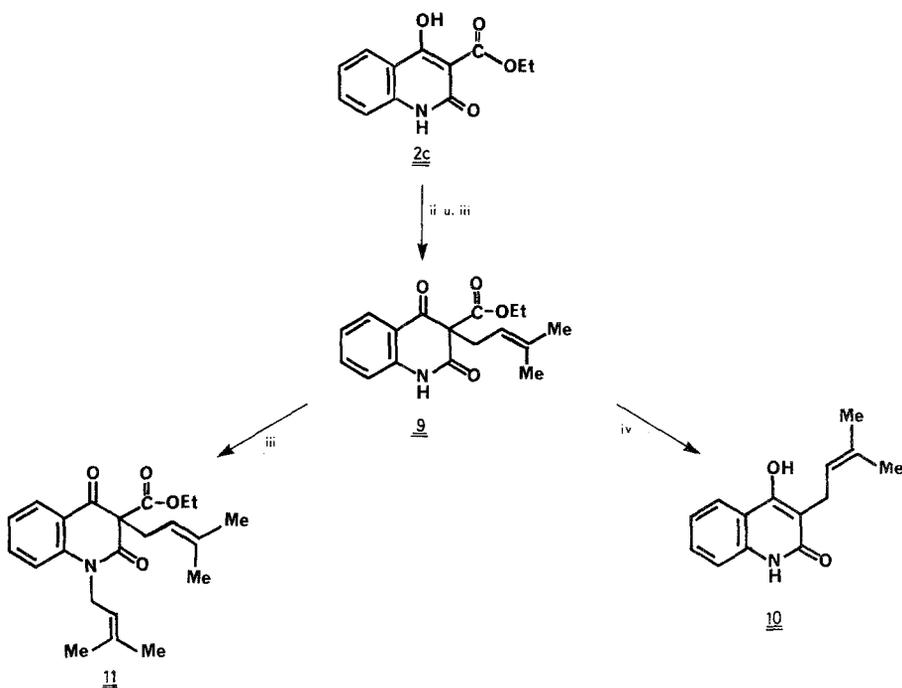
Ergebnisse und Diskussion

Durch Umsetzung von 4-Hydroxychinolin-Analoga und Produktidentifizierung konnten weitere, bislang nicht faßbare Zwischenstufen

charakterisiert werden. 3-Carboethoxy-4-hydroxychinolin-2-on (**2c**), 4-Hydroxychinolin-2-on (**2a**) und 4-Hydroxychinolin (**17**) dienten nachfolgend als Reaktionspartner.

Aus **2c** bildet sich mit 3,3-Dimethylallylchlorid unter den Bedingungen der *Claisen*'schen Carbonat-Methode in 15%iger Ausbeute 3-Carboethoxy-3-(3',3'-dimethylallyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (**9**), das sich durch Erhitzen mit K_2CO_3 in wäßrigem Ethanol zu **10** decarboxylieren läßt (Schema 2).

Schema 2



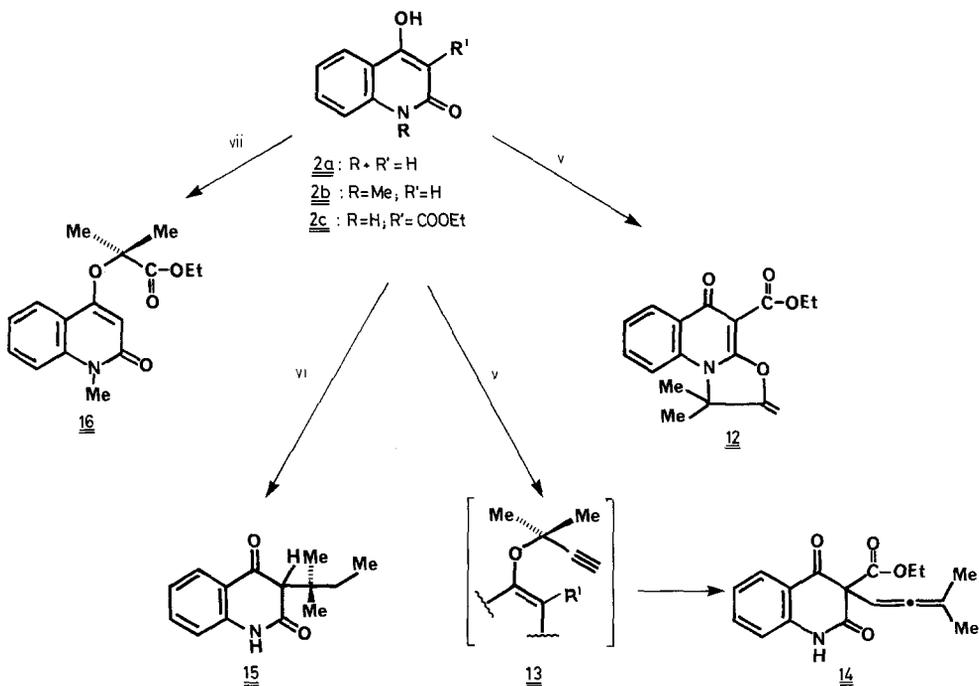
ii: $ClCH_2CH=CM_e_2$, Aceton, K_2CO_3 ; iii: $ClCH_2CH=CM_e_2$, DMF, K_2CO_3 ;
 iv: EtOH, H_2O , K_2CO_3

Da in *DMF* C-Alkylierungen von Enolaten besonders leicht ablaufen [8], wurde die Reaktion wiederholt. In der Tat stieg die Ausbeute von **9** auf 54% d. Th. an; als Nebenprodukte trat **11** auf. Die Umsetzung von **2c** mit 3-Chlor-3-methylbut-1-in unter den gleichen Bedingungen erbrachte mit spärlichen Erträgen **12** und **14**. Das **4** analoge Oxazolo-Derivat **12** zeigt einmal mehr die unter PTC-Bedingungen vorhandene Bereitschaft der 2-Carbonylgruppe, als Lactim-Tautomer in die Reaktion einzugreifen.

Aufschlußreich für die Interpretation der zu **1** führenden Reaktionskette ist die Isolierung des umlagerungsstabilen Allens **14**, welches die Existenz des (bisher nur postulierten) Intermediärs **6** beweist. **14** zeigt die allenische Protonenresonanz bei 5.65 ppm.

Das Allen **14** kann entweder durch sigmatrope Umlagerung aus dem Ether **13** entstehen oder auf dem unmittelbaren Wege einer S_N2 -Reaktion an C-3. Auffälligerweise war der Ether **13** selbst nicht isolierbar. Dies könnte an dem verwendeten Verfahren liegen [9], an der Sperrigkeit der geminalen Dimethylgruppen, die eine Etherbildung wegen der Carboxy-Nachbargruppe nicht zulassen oder letztlich, weil die Reaktion prinzipiell über eine allylische S_N2 -Reaktion bzw. eine Vinylierung mit HCl-Abspaltung verläuft [vgl. 7] (Schema 3).

Schema 3



v: R = H, R' = CO₂Et, ClCMe₂C≡CH, DMF, K₂CO₃; vi: R = R' = H, BrCMe₂CH₂CH₃, Tol., NaOH, KI; vii: R = CH₃, R' = H, BrCMe₂CO₂C₂H₅, DMF, K₂CO₃, KI

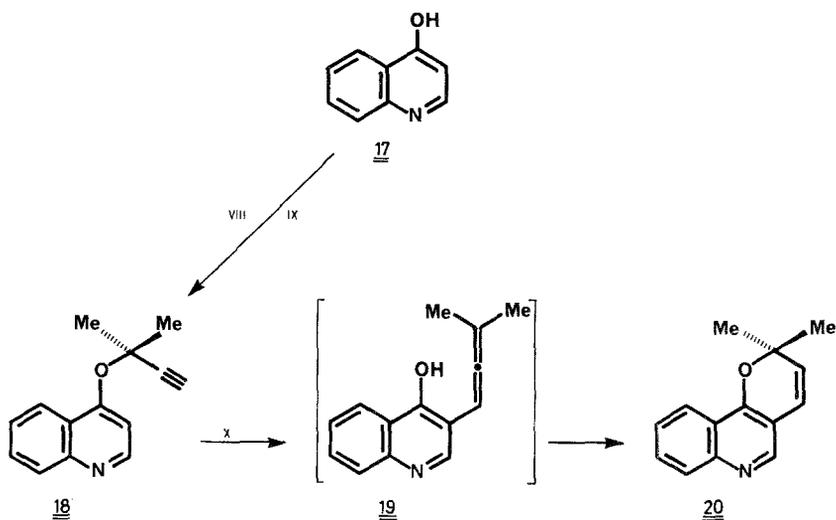
Um dies weiter abzuklären, wurde **2a** mit 2-Brom-2-methylbutan zur Reaktion gebracht, wobei dessen, gegenüber dem 3-Chlor-3-methylbut-1-in, geringere Reaktionsbereitschaft in Kauf genommen wurde. Die

Umsetzung erbrachte geringe Mengen an **15**. Der Grund für die mäßige Umsetzung dürfte die reduzierte Elektrophilie des Reagenz sein.

Um die Veretherungstendenz genauer zu studieren, wurde α -Bromoisobuttersäureethylester mit **2b** umgesetzt, zum einen, weil es einen dem 3-Chlor-3-methylbut-1-in nahezu vergleichbaren Elektronenzug besitzt, zum anderen, weil der erhoffte Ether umlagerungsstabil ist. Die Reaktion ergab mit 18%iger Ausbeute eine Verbindung, welcher nach den Spektral-daten die Struktur **16** zugeordnet werden konnte, womit eigentlich nur bewiesen war, daß eine Etherbildung trotz der voluminösen Dimethylgruppe stattfinden kann.

Als bisher letzter Versuch in dieser Reihe wurde 4-Hydroxychinolin **17** unter PTC-Bedingungen mit 3-Chlor-3-methylbut-1-in umgesetzt. **17** sollte aufgrund der gegenüber **2a, b** fehlenden C-2 Carbonylgruppe bei der sigmatropen Umlagerung träger reagieren und somit Gelegenheit bieten, das fehlende Glied der Reaktionskette **5** \rightarrow **6** zu belegen. Tatsächlich lieferte der Ansatz drei Produkte, von denen eines der Ether **18** war, das zweite das Pyranochinolin **20** darstellt. Als Nebenprodukt trat das C-verknüpfte Allen **19** auf, erkenntlich im $^1\text{H-NMR}$ an der allenischen Resonanz (6.4 ppm). **18** ließ sich in bekannter Weise durch Erhitzen in N,N-Diethylanilin in das dem Flindersin verwandte **20** überführen (Schema 4).

Schema 4



viii: $\text{ClCMe}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, TBABr, Tol., 25% wäßr. KOH; ix: $\text{ClCMe}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Aceton, K_2CO_3 , KI; x: N,N-Diethylanilin, 150 °C, 4 h

Die vorliegenden Befunde erlauben es, den Mechanismus der Synthese von Pyrano[3,2-*c*]chinolin-Alkaloiden aus 4-Hydroxy-1*H*-chinolin-2-onen und 3-Chlor-3-methylbut-1-in als eine weitere Anwendung der „Späth’schen Chromen-Synthese“ zu formulieren [10–12].

Dank

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorr.): *Kofler*-Heiztischmikroskop; IR (KBr): Perkin-Elmer Modell 457; UV (*MeOH*): Perkin-Elmer Modell 555; ¹H-NMR (CDCl₃) und (*DMSO-*d**₆): Varian 60; ¹³C-NMR (CDCl₃): Bruker WH 90; MS (70 eV): Varian MAT EDV 44S in Verbindung mit Varian MAT 188; DC: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); PSC: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck); SC: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0.063–0.2 mm; Fließmittel (FM): A. Toluol/Ethylacetat/Ameisensäure (5:4:1); B. Toluol/Ethylacetat (8:2); C. Toluol/Ethylacetat (3:2); D. Toluol/Ethylacetat (1:1); E. Toluol/Ethylacetat (4:1), mit NH₃-Dampf gesättigte Kammer; F. Chloroform/Aceton (9:1).

3-Carboethoxy-4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-on (**2c**)

10 g (0.066 mol) Anthranilsäuremethylester wurden zusammen mit 10.6 g (0.066 mol) Malonsäurediethylester in einer Lösung von 1.55 g (0.067 mol) Natrium in 40 ml abs. Ethanol 19 h bei 145 °C autoklaviert. Das feste Produkt wurde abfiltriert, in wenig heißem Wasser gelöst und **2c** durch Ansäuern mit 2*N* HCl ausgefällt. Ausb. 14.7 g (96%). DC: (FM:A) *R_f* = 0.50, (FM:C) *R_f* = 0.07, Schmp. 304 °C (*EtOH*); Lit. [13] 203–204 °C (im evak. Röhrchen). IR: 1680 (Ester CO), 1650 (C-2 CO), 1500 (Aromat), 1430 (CH₃), 1250 (OH), 770 cm⁻¹ (*o*-disubst. Aromat). UV: λ_{max} nm (log ε) = 295.5 (4.21), 284.5 (4.23), 231.2 (4.73), 217.6 sh (4.62).

¹H-NMR: δ (ppm) = 1.35 (t, 3 H, *J* = 7 Hz, CH₃), 4.30 (q, 2 H, *J* = 7 Hz, CH₂), 7.11–7.97 (m, 4 H, Aromaten-H), 11.5 (s, 1 H, NH), 13.4 (s, 1 H, OH). ¹³C-NMR: δ (ppm) = 18.7 (CH₃), 61.8 (OCH₂), 103.2 (C-3), 116.6 (C-8), 122.7 (C-6), 122.8 (C-4a), 126.4 (C-5), 132.6 (C-7), 139.7 (C-8a), 165.6 (C-2), 171.1 (C-4), 176.0 (C-1'). MS: *m/e* (%) = 233 (*M*⁺, 16), 187 (*M*⁺-C₂H₆O, 60), 161 (*M*⁺ + H-CO₂Et, 28), 119 (C₈H₇O, 100), 92 (32), 77 (30).

Umsetzung von 3-Carboethoxy-4-hydroxy-1*H*-chinolin-2-on (**2c**) mit 3,3-Dimethylallylbromid

Methode A) 23.3 g (0.1 mol) **1c** in 300 ml Aceton wurden zusammen mit einem 5fachen molaren Überschuß an K₂CO₃ und 22.5 (0.15 mol) 3,3-Dimethylallylchlorid 48 h lang am Rückfluß gekocht. Durch SC des Ansatzes ließen sich 4.5 g (15%) **9** gewinnen.

Methode B) 23.3 g (0.1 mol) **2c** in 140 ml *DMF* wurden mit 15.2 g (0.15 mol) K₂CO₃, 18.0 g (0.125 mol) 3,3-Dimethylallylchlorid 4 h auf 70 °C gehalten und danach das Lösungsmittel im Vak. entfernt. SC lieferte 16.3 g (54%) **9** und 2.24 g (6%) **11**.

*3-Carbethoxy-3-(3',3'-dimethylallyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (9)*DC: (FM:A) $R_f = 0.64$, (FM:C) $R_f = 0.55$, (FM:E) $R_f = 0.06$. Hellgelbes Öl.IR: 1750 (Ester CO), 1650 (C-2' CO), 1620 (C-4 CO), 1390 cm^{-1} (gem.

Dimethylgr.).

UV: λ_{max} nm (log ϵ) = 327 sh (3.96), 301.1 (4.11). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.16 (t, 3 H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3), 1.42 (s, 3 H, CH_3), 1.57 (s, 3 H, CH_3), 3.13 (d, 2 H, $J = 8$ Hz, CH_2), 4.20 (q, 2 H, $J = 6$ Hz, OCH_2), 4.93 (t, 1 H, $J = 8$ Hz, CH), 6.92—7.73 (m, 3 H, Aromaten-H), 7.88 (dd, 1 H, $J = 7$ und 2 Hz, 5-H), 10.48 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 13.4 (C-3''), 17.8 (C-4'), 25.2 (C-5'), 35.2 (C-1'), 62.0 (C-2''), 67.5 (C-3), 115.4 (C-2'), 116.5 (C-8), 118.7 (C-4a), 123.5 (C-6), 127.1 (C-5), 136.4 (C-7), 138.1 (C-3'), 140.1 (C-8a), 166.2 (C-2), 170.3 (C-1''), 191.7 (C-4).MS: m/e (%) = 301 (M^+ , 2), 228 ($M^+ - \text{CO}_2\text{Et}$, 100), 187 (228- C_3H_5 , 60), 146 (187- C_3H_5 , 26), 119 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}$, 61), 92 (62), 69 (72).*3-Carbethoxy-1,3-bis(3',3'-dimethylallyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (12)*DC: (FM:A) $R_f = 0.61$, (FM:C) $R_f = 0.53$, (FM:E) $R_f = 0.49$.

Schmp.: 71—72 °C (PE).

IR: 3440 (NH), 1760 (Ester CO), 1680 (C-2 CO), 1640 (C-4 CO), 1380 cm^{-1} (gem. Dimethylgr.).UV: λ_{max} nm (log ϵ) 347 (3.47), 266 (3.74), 256.2 sh (3.81), 236.6 (4.52), 204.0 (4.33). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.18 (t, 3 H, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.44 (s, 3 H, CH_3), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 3.06 (d, 2 H, $J = 8$ Hz, CH_2), 4.41 (q, 2 H, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.55 (d, 2 H, $J = 6$ Hz, NCH_2), 4.78 (t, 1 H, $J = 6$ Hz, CH), 4.95 (t, 1 H, $J = 8$ Hz, CH), 7.05—7.70 (m, 3 H, Aromaten-H), 7.99 (dd, 1 H, $J = 8$ und 2 Hz, 5-H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 13.8 (C-3''), 17.8 (C-4''), 18.2 (C-4'''), 25.7 (C-5'', C-5'''), 36.3 (C-1''), 40.9 (C-1'''), 62.1 (C-2), 68.1 (C-3), 115.6 (C-8), 116.0 (C-2''), 118.7 (C-2'''), 120.8 (C-4a), 123.1 (C-6), 127.9 (C-5), 136.5 (C-3'''), 136.6 (C-7), 137.2 (C-3'')*, 143.1 (C-8a), 166.8 (C-2), 168.1 (C-1'), 192.0 (C-4).MS: m/e (%) = 369 (M^+ , 4), 301 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_8$, 10), 228 (301- CO_2Et , 34), 187 (228- C_3H_5 , 28), 146 (187- C_3H_5 , 12), 119 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}$, 11), 69 (40). Hochauflös. MS für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: ber. 369.1940; gef. 369.1940.*Decarbethoxylierung von 3-Carbethoxy-3-(3',3'-dimethylallyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (9)*5.0 g (16.7 mmol) wurden zusammen mit 4.7 g (33.6 mmol) K_2CO_3 in 15 ml Ethanol (30%) 2 h lang am Rückfluß gekocht, der Ansatz vorsichtig neutralisiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. SC lieferte 1.2 g (31.6%) **10**, das mit dem nach [14] hergestellten Präparat identisch war.*Umsetzung von 3-Carbethoxy-4-hydroxy-1H-chinolin-2-on (2c) mit 3-Chlor-3-methylbut-1-in*2.28 g (10 mmol) **2c** wurden in 40 ml trockenem DMF mit 2 g (15 mmol) K_2CO_3 und 1.5 g (13 mmol) 3-Chlor-3-methylbut-1-in 145 h bei 70 °C gerührt, der eingedampfte Rückstand (6.2 g) an 120 g Kieselgel (FM:F) aufgetrennt. Nacheinander verlassen 100 mg **12** (3.3%) und 100 mg **14** (3.3%) die Säule.

* Signaluordnung nicht eindeutig.

3-Carboethoxy-3-(3'-methylbuta-1',2'-diethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (14)

DC: (FM:F) $R_f = 0.42$. Schmp. 60 °C (CHCl₃), amorphe Masse.

IR: 3 070, 2 980, 2 930 (CH, NH), 1 755 (Ester CO), 1 705 (C-2 CO), 1 670 (C-4 CO).

UV: λ_{\max} nm (log ϵ) = 342.9 (1.65), 297.2 (1.42), 260.6 (1.95), 232.7 (2.69), 204.9 (2.25).

¹H-NMR: δ (ppm) = 1.35 (t, 3 H, $J = 8$ Hz, CH₃), 1.45 (m, 6 H, 2 gem. CH₃), 4.35 (q, 2 H, $J = 8$ Hz, CH₂—CH₃), 5.65 (quint, 1 H, $J = 3$ Hz, C=CH—), 7.0—7.8 (m, 3 H, Aromaten-H), 7.95 (dd, 1 H, $J = 8$ und 2 Hz, 5-H).

¹³C-NMR: δ (ppm): 13.6 (C-3''), 19.2, 19.3 (C-4', C-5'), 62.4 (C-2''), 67.8 (C-1'), 69.1 (C-3), 102.0 (C-3'), 116.3 (C-8), 123.6 (C-6), 127.8 (C-5), 136.2 (C-7), 166.4 (C-2), 169.5 (C-1''), 189.6 (C-4), 202.1 (C-2').

MS: m/e (%): 300 ($M^+ + 1$, 2), 270 ($M^+ - C_2H_5$, 3), 261 ($M^+ - C_2H_4$, 20), 260 ($M^+ - C_2H_5$, 30), 254 ($M^+ - C_2H_5O^+$, 6), 226 (254-CO, 100); Hochauflös. (MS): ber. 229.1157; gef. 229.1155.

C₁₇H₁₇NO₄ · ½ H₂O (308.23). Ber. C 66.20 H 5.88 N 4.54.

Gef. C 65.91 H 5.60 N 4.51.

1,1-Dimethyl-2-methylen-4-carboethoxy-oxazolo[3,2-a]chinolin-5-on (12)

DC: (FM:F) $R_f = 0.35$. Schmp. 135—137 °C (CHCl₃), gelbe Kristalle.

IR: 1 720 (Ester CO), 1 615 (C-4 CO), 1 600 (S, C=C Aromat), 1 560 (isolierte C=C), 1 380 cm⁻¹ (gem. Dimethylgr.).

UV: λ_{\max} nm (log ϵ) = 327.8 (1.39), 316.2 (1.93), 285.6 (1.89), 260.9 (2.06), 246.0 (2.34), 223 (2.19), 205.6 (2.12).

¹H-NMR: δ (ppm) = 1.4 (t, $J = 8$ Hz, 3 H, —CH₂—CH₃), 1.75 (s, 6 H, 2 gem. Me), 4.42 (q, $J = 8$ Hz, 2 H, —CH₂—CH₃), 4.9 [d, $J = 4$ Hz, 1 H, Vinyl. CH₂ (trans)], 5.58 [d, $J = 4$ Hz, 1 H, Vinyl. CH₂ (cis)], 7.2—8.1 (m, 3 H, H-5-7), 8.47 (d, $J = 7$ Hz, H-6).

¹³C-NMR: δ (ppm) = 14.3 (CH₃), 27.3 (2 gem. CH₃), 60.8 (C-2'), 78.3 (C-1), 88.4 (C-4), 91.4 (Vinyl CH₂), 113.26 (C-9), 123.1 (C-7), 126.2 (C-6), 132.2 (C-8), 133.3 (C-6a), 140.7 (C-9a), 162.6 (C-2), 174.8 (C-5), 123.2 (C-1').

MS: m/e (%) = 300 ($M^+ + 1$, 50), 299 (M^+ , 32), 254 ($M^+ - C_2H_5O^+$, 60), 227 (254-CO, 100); Hochauflös. (MS): ber. 299.1157; gef. 299.1155.

C₁₇H₁₇NO₄ · ¼ H₂O. Ber. C 67.43 H 5.62 N 4.62.

Gef. C 67.30 H 5.68 N 4.52.

Umsetzung von 4-Hydroxy-1H-chinolin-2-on mit 2-Brom-2-methylbutan

3.2 g (20 mmol) **2a** wurden in 100 ml Toluol mit 0.55 g (2 mmol) TBACl, 40 ml 1N NaOH, 10 mg KI und 7.5 g (50 mmol) 2-Brom-2-methylbutan in 10 ml Toluol 120 h gekocht. Die abgetrennte, wassergewaschene und eingedampfte organische Phase (130 mg) lieferte nach SC (FM:F) 40 mg (0.87%) **16**.

3-(2'-Methylbutan-2'-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion (15)

Schmp. 64—67 °C (CHCl₃).

IR: 3 220 (NH), 1 680 (C-2 CO), 1 660 (C-4 CO), 1 380 cm⁻¹ (gem. Dimethylgr.).

UV: λ_{\max} nm (log ϵ) = 262.7 (1.78), 237.0 (2.13).

¹H-NMR: δ (ppm) = 0.9—1.05 (m, 9 H, 3 × CH₃), 1.42 (q, 2 H, $J = 7$ und

2 Hz, 3'-H), 3.39 (s, 1 H, 3-H), 6.95—7.75 (m, 3 H, 6-, 7-, 8-H), 7.85 (d, 1 H, $J = 8$ Hz, 5-H), 9.7 (br. s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 8.5 (C-4'), 25.0 und 25.2 (2 gem. CH_3), 33.5 (C-3'), 41.0 (C-2'), 64.7 (C-3), 115.7 (C-8), 117.9 (C-5a), 123.1 (C-6), 126.2 (C-5), 135.3 (C-7), 141.1 (C-8a), 171.4 (C-2), 194.9 (C-4). (Aufspalt. C-1' wg. chiralem C-3).

MS: m/e (%): 231 (M^+ , 5), 216 ($M^+ - \text{CH}_3$, 2), 202 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5^+$, 8), 176 ($202 - \text{C}_2\text{H}_2^+$, 10), 161 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11} + \text{H}$, 100), 160 ($M^+ - \text{C}_3\text{H}_{11}$, 95). Hoचाуflös. (MS): ber. 231.1259; gef. 231.1259.

Umsetzung von 4-Hydroxy-(1-methyl)-1H-chinolin-2-on (2b) mit α -Bromisobuttersäureethylester

1.75 g (10 mmol) **2b**, 2.64 g (13.5 mmol) α -Bromisobuttersäureethylester wurden zusammen mit 2 g (15 mmol) K_2CO_3 und 10 mg KI in 40 ml abs. DMF bei 70 °C in einem Jodzahlkolben, mit CaCl_2 -Rohr versehen, 187 h gerührt. Der Ansatz wurde abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der dunkelgrüne ölige Rückstand (1.82 g) — mittels SC und PSC (FM:F) von der Ausgangssubstanz getrennt — ergab 530 mg (18%) **16**.

2-Methyl-2-(1'-methyl-2'-oxo-1',2'-dihydro-4'-chinolyloxy)-propionsäure-ethylester (16)

Schmp.: 115 °C (CHCl_3).

IR: 3 000—2 800 (C—N, C—H), 1 760 (Ester CO), 1 680 (C-2 CO), 1 660 (C-4 CO), 1 390 (gem. Dimethylgr.) 1 240 (C—O—C).

UV: λ_{max} nm (log ϵ) = 333.0 (1.46), 319.2 (1.58), 278.4 (1.61), 268.0 (1.64), 239.1 (2.09), 227.1 (2.54).

$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.2—1.6 (t, 3 H, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$), 1.8 (s, 6 H, 2 gem. CH_3), 3.6 (s, 3 H, N— CH_3), 4.35 (q, 2 H, $J = 8$ Hz, —O— $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$), 5.8 (s, 1 H, 3-H), 7.0—7.8 (m, 3 H, Aromaten-H), 8.1 (dd, 1 H, $J = 8$ und 2 Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 13.7 (CH_3), 24.8 (2 gem. CH_3), 28.7 (N— CH_3), 61.6 (CH_2), 79.8 (C-1'), 100.1 (C-3), 113.7 (C-8), 116.8 (C-5a), 121.3 (C-6), 123.5 (C-5), 130.9 (C-7), 139.7 (C-8a), 158.2 (C-4), 162.8 (C-2), 171.9 (C-2').

MS: m/e (%) = 300 ($M^+ + 1$, 4), 299 (M^+ , 12), 255 ($M^+ + 1 - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$, 14), 254 (255-H, 20), 227 (254-CO, 100), 212 (227- CH_3 , 16).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (289.3319). Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84.

Gef. C 66.55 H 6.80 N 4.83.

Umsetzung von 4-Hydroxychinolin (17) mit 3-Chlor-3-methylbut-1-in

Methode A: 1.51 g (10.4 mmol) **17**, 1.95 (19 mmol) 3-Chlor-3-methylbut-1-in wurden zusammen mit 0.83 g (5 mmol) Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) in einem Gemisch aus 40 ml 12.5%iger KOH und 100 ml Toluol 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wäfr. Phase dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase eingedampft und der Rückstand sc (FM:B). Ausb. 980 mg (45%) **18** und 880 mg (40%) **20**. **18** setzte sich bei Rückfluß in N,N-Diethylanilin (3 d) nach DC und $^1\text{H-NMR}$ mit ca. 80 %iger Ausb. zu **20** um.

Methode B: 1.51 g (10.4 mmol) **17** wurden mit 2.00 g (15 mmol) K_2CO_3 und 10 mg KI in 70 ml abs. Aceton unter Rückfluß erhitzt (7 d), laut DC entstand nur **18**. (Ausb.: 55% nach Filtr. und SC, FM:B.)

4-(1',1'-Dimethylprop-2'-inyloxy)-chinolin (18)

Gelbes Öl; DC: (FM:B) $R_f = 0.3$.

IR: 3300 (C≡C—H), 3000—2900 (N—C, C—H), 1610 (N=C), 1580 (aromat. C=C), 1075 und 1020 (C—O), 760 cm⁻¹ (o-disubst. Aromat).

UV: λ_{\max} nm (log ϵ) = 329.9 (1.84), 316.0 (1.83), 287.0 (1.82), 264.2 (1.92), 222.2 (2.47).

¹H-NMR: δ (ppm) = 2.0 (s, 6 H, 2 gem. CH₃), 2.8 (s, 1 H, C≡CH), 7.3—8.2 (m, 6 H, Aromaten-H).

¹³C-NMR: δ (ppm) = 28.9 (2 gem. CH₃), 72.5 (C-1'), 75.5 (C-3'), 83.9 (C-2'), 105.2 (C-3), 122.0 (C-6), 122.6 (C-5a), 125.3 (C-5), 128.7 (C-7), 122.2 (C-8), 142.4 (C-8a), 150.4 (C-2), 158.2 (C-4).

MS: m/e (%) = 212 ($M^+ + 1$, 4), 211 ($M^+ - 15$, 8), 146 (196-C₄H₄, 100). 0.2 g (0.95 mmol) des Öls wurde in 5 ml EtOH gelöst und mit 10 ml einer gesättigten ethanolschen Pikrinsäurelösung versetzt. Nach kurzem Erhitzen fiel das Pikrat aus, welches nach mehrfachem Waschen mit EtOH in feinen gelben Nadeln vom Schmp. 153 °C vorlag. Ausb. 380 mg (91%).

C₁₄H₁₃NO · C₆H₃N₃O₇ (440.375). Ber. C 54.49 H 3.63 N 12.71.

Gef. C 54.67 H 3.78 N 12.97.

2,2-Dimethylpyrano[3,2-c]chinolin (20)

DC: (FM:B) $R_f = 0.26$; gelbes Öl.

IR: 2950 (N—C, C—H), 1640 (s, N=C), 1560 (s, C=C Aromat), 1500 (s, C=C isoliert) 1380 cm⁻¹ (gem. Dimethylgr.).

UV: λ_{\max} nm (log ϵ) = 320.9 (1.76), 281.0 (1.53), 263.0 (2.52), 254.3 (2.49), 220.9 (2.50).

¹H-NMR: δ (ppm) = 1.7 (s, 6 H, 2 gem. CH₃), 5.5—5.7 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, H-3), 6.4—6.6 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, H-4), 7.2—8.6 (m, 5 H, Aromaten-H).

¹³C-NMR: δ (ppm) (CDCl₃) = 28.6 (2 gem. CH₃), 79.0 (C-2), 111.2 (C-4a), 119.1 (C-3), 121.7 (C-5), 122.1 (C-8a), 125.6 (C-8), 128.3 (C-2), 129.2 (C-6)*, 129.6 (C-7)*, 148.3 (C-4), 148.8 (C-5a), 155.2 (C-9).

MS: m/e (%) = 212 ($M^+ + 1$, 28), 197 ($M^+ + 1 - 15$, 30), 196 ($M^+ - 15$, 100), 145 (196-C₄H₄⁺, 76).

0.2 g (0.95 mmol) des Öls wurde zuvor in das Pikrat verwandelt und aus EtOH umkristallisiert. 400 mg (95%) gelbe Nadeln vom Schmp. 185 °C (Subl.).

C₁₄H₁₃NO · C₆H₃N₃O₇ (440.375). Ber. C 54.49 H 3.63 N 12.71.

Gef. C 54.65 H 3.83 N 12.89.

Literatur

- [1] 6. Mitt.: [7] zugleich Naturstoffchemie 113. Mitt.; 112. Mitt.: Reisch J, Podpetchnig E (1987) Pharmazie 42: 745
- [2] Teil der geplanten Dissertation Salehi-Artimani RA (1988) Münster
- [3] Teil der Dissertation Müller M (1981) Münster
- [4] Reisch J, Bathe A, Salehi-Artimani RA (1986) Arch Pharm (Weinheim) 319: 720 und dort zit. Literatur
- [5] Reisch J, Bathe A, Rosenthal BHW, Salehi-Artimani RA (1987) J Heterocycl Chem 24: 869

* Signalzuordnung nicht eindeutig.

- [6] *Reisch J, Bathe A* (1987) Arch Pharm (Weinheim) 320: 737
- [7] *Reisch J, Bathe A* (1987) J Heterocycl Chem 24: 1409
- [8] *Zimmermann HE, Mais A* (1959) J Am Chem Soc 81: 3644
- [9] Dissertation *Scheer M* (1986) Münster
- [10] *Späth E, Hittel R* (1939) Chem Ber 72: 963 und 2093
- [11] *Hansen HJ, Hesse M, Philipsborn W v* (1978) Helv Chim Acta 61: 1
- [12] *Reisch J, Dharmaratne HRW* (1985) Z Naturforsch 40b: 636
- [13] *Koller G* (1927) Ber Dtsch Chem Ges 60: 1108
- [14] *Reisch J, Müller M, Mester I* (1981) Z Naturforsch 36b: 1176