

Naturstoffchemie, 165. Mitteilung [1]**Die Synthese des 4-Acetoxy-(E)-3-(3-methyl-1,3-butadien-1-yl)-2(1H)-chinolinon, eine potentielle Vorstufe zu dimeren Chinolonalkaloiden [2]**

Chemistry of Natural Products, Part 165 [1]

The Synthesis of 4-Acetoxy-(E)-3-(3-methyl-1,3-butadien-1-yl)-2(1H)-quinolinone, a Potential Precursor of Dimeric Quinolone Alkaloids [2]

Johannes Reisch* und Andreas Bathe
Institut für Pharmazeutische Chemie,
Westfälische Wilhelms-Universität Münster,
Hitdorffstraße 58–62, D-48149 MünsterZ. Naturforsch. **48b**, 1302–1304 (1993);
eingegangen am 3. Mai 19933-Iod-N-methyl-2(1H)-quinolinone,
4-Acetoxy-3-iod-N-methyl-2(1H)-quinolinone,
Heck Reaction, 4-Acetoxy-(E)-3-(3-hydroxy-3-
methyl-buten-1-yl)-2(1H)-quinolinone,
Dimeric Quinolone AlkaloidsA synthesis of 4-acetoxy-(E)-3-(3-methyl-1,3-
butadien-1-yl)-2(1H)-quinolinone by dehydration
of 4-acetoxy-(E)-3-(2-hydroxy-3-methyl-
buten-1-yl)-2(1H)-quinolinone is described.**Einleitung**

Das erste dimere Chinolonalkaloid fanden wir in *Ptelea trifoliata* (Rutaceae) [3]. In der Zwischenzeit hat sich die Alkaloidgruppe ständig vergrößert (vgl. [4]). Da sich die Dimeren als optisch inaktiv erwiesen, sollten sie in der Zelle auf einem nicht-enzymatischen Weg gebildet werden. U. a. wurde ein Biosyntheseweg postuliert, der über eine spontane Diels-Alder-Reaktion verläuft [5, 6].

Eine Schlüsselposition bei der (Bio-)Synthese dieses Alkaloidtyps nehmen vermutlich 4-Hydroxy- bzw. (4-Methoxy)-chinolin-2-one ein, die am C-3 einen 3-Methylbuta-1,3-dien-1-yl-Rest tragen (vgl. [5, 7]).

Die Synthese der 4-OH-Dien-Vorstufen erfordert für die 4-OH-Funktion eine Schutzgruppe, die schonend nach der Dimerisierung entferntbar ist, ferner soll sie eine glatte Heck-Vinylierung ermög-

lichen. Die Acetyl-Gruppe vereinigt diese Anforderungen insbesondere, da bekanntlich die Reaktion mit O-Acetoxyhaloaromaten meist besser erfolgt als mit den entsprechenden Methoxy-Derivaten [8].

4-Acetoxy-3-iod-2(1H)-chinolinon (**2a**) ließ sich in guter Ausbeute aus 4-Hydroxy-3-iod-2(1H)-chinolinon (**1**) herstellen. Es ist ähnlich dem 4-Methoxy-Derivat (**2b**) [9]. Wegen der schlechten Löslichkeit von **2a** in Triethylamin wurde bei der Heck-Vinylierung DMF als Solvens gewählt. Die Reinausbeute an 4-Acetoxy-(E)-3-(3-hydroxy-3-methyl-1-buten-1-yl)-2(1H)-chinolinon (**3**) betrug ca. 20%. Gewisse Trennprobleme bereitete das mit anfallende 4-Acetoxy-2(1H)-chinolinon-2-on, da es in der Polarität **3** ähnelt. Die ¹H-Resonanzen von H-1' und H-2' lagen bei 7,30 und 6,58 ppm. Um die Iod-Abspaltung zurückzudrängen, wurde die Temperatur auf 70 °C verringert, die Katalysatormenge erhöht und 30 h umgesetzt. Im DC war etwas über dem nicht fluoreszierenden **2a** eine neue fluoreszierende Zone zu beobachten. Durch SC konnte dieses Produkt in 4,5-proz. Ausbeute neben **3** isoliert werden. Das Methyl-Singulett bei 2 ppm im ¹H-NMR-Spektrum zeigte die Bindung an einen sp²-Kohlenstoff. Den beiden Dubletts bei 6,55 und 7,70 ppm zufolge ist das gewünschte 4-Acetoxy-(E)-3-(3-methyl-1,3-butadien-1-yl)-2(1H)-chinolinon (**4**) in einer Eintopfreaktion zugänglich.

Das Dien **4** konnte aus dem in Chloroform gelösten Allylkohol **3** auch bei Zugabe von POCl₃/Triethylamin gewonnen werden. Es ist in Lösung relativ instabil, eine Probe in CDCl₃ weist nach einigen Tagen aliphatische Signale auf, die auf eine Diels-Alder-Reaktion hindeuten. Im DC sind mehrere Zonen über und unter **4** zu sehen, deren Strukturen noch ermittelt werden müssen (vgl. [2]).

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Reichert, Wien). – UV-VIS: Perkin-Elmer Typ 555. – IR (KBr): PYE-Unicam Sp 3-200 und Perkin-Elmer Mod. 457. – ¹H-NMR: Varian T 60. – ¹³C-NMR: Bruker Modell 11 B-NC 12. – MS: MAT-EDV 44 S. MS-Hochauflösung: Varian MAT 312. – DC: DC-Fertigplatten, Kieselgel 60, F₂₅₄ (0,25 mm) E. Merck (Darmstadt). – PSC: Fertigplatten (Kieselgel 60, F₂₅₄, 2 mm, 20 × 20) E. Merck (Darmstadt). – SC: Kieselgel 60 (0,063–0,200 mm) E. Merck (Darmstadt).

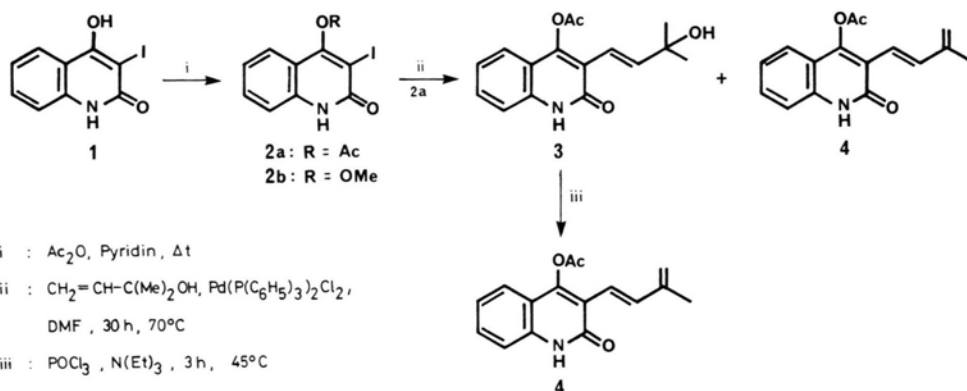
4-Acetoxy-3-iod-2(1H)-chinolinon (2a)

8 g (28 mmol) 4-Hydroxy-3-iod-2(1H)-chinolinon (**1**) werden in 130 ml Essigsäureanhydrid

* Sonderdruckerfordernungen an Prof. Dr. Dr. med. J. Reisch.

Verlag der Zeitschrift für Naturforschung,
D-72072 Tübingen
0932–0776/93/0900–1302/\$ 01.00/0





(+1 ml Pyridin) für 30 min auf 90 °C erhitzt und nach weiteren 10 min eisgekühlt. Der anfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, kaltem Ethanol und Ether gewaschen. Nach dem Trocknen (80 °C/20 Torr) fallen 6,2 g (67%) **2a** an. Schmp. 214–216 °C (Zers. (Ethanol)). – DC: $R_f = 0,59$ (FM CH₂Cl₂/EE (1:1)). – IR: [cm⁻¹] = 3400 (NH), 2940/2810 (CH), 1760 (C=O (Ac)), 1650 (C=O), 1360, 1190, 1080 (C–I), 1010. – ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,55 (s, 3 H, Me), 7,20–7,75 (m, 4 H, 5-, 6-, 7-, 8-H), 12,3 (s, br., NH). – ¹³C-NMR (D₆-DMSO + 20% CDCl₃): δ = 19,8 (Me–C=O), 90,1 (C-3), 114,0 (C-4a), 114,6 (C-8), 120,9/121,1 (C-5, C-6), 130,3 (C-7), 137,2 (C-8a), 157,9 (C-4), 159,1 (C-2), 165,1 (Me–C=O). – MS: m/z (%) = 329 (M⁺, 22), 287 (M⁺–C₂H₂O, 95), 160 (287-I, 17), 132 (160-CO, 37), 120 (C₇H₆NO, 100).

C₁₁H₈NO₃I (329,09)

Ber. C 40,16 H 2,45 N 4,26%,
 Gef. C 40,49 H 2,64 N 4,28%.

4-Acetoxy-(E)-3-(3-hydroxy-3-methyl-1-buten-1-yl)-2(1H)-chinolinon (**3**)

A) Vinylierung (6 h/85 °C): 2,0 g (6,1 mmol) **2a** werden in 20 ml DMF (N₂-Atmosphäre) mit 0,7 ml (1,1 eq.) 1,1-Dimethylallylalkohol und 80 mg Pd(P(C₆H₅)₃)₂Cl₂ im Ölbad unter Rühren 6 h auf 85 °C erwärmt. Das DC (CH₂Cl₂/EE (1:1)) zeigt nach 2 h deutlich eine Umsetzung an, die Isolierung durch SC liefert – als **3** gerechnet – 69% Ausb. Nach dem ¹H-NMR handelt es sich um ein Gemisch, welches neben **3** 4-Acetoxy-2(1H)-chinolinon enthält. Die Auftrennung gelingt durch PSC (CH₂Cl₂/EE (6:1)); es verbleiben 335 mg (19%) **3**.

B) Vinylierung (3 h/95 °C): Ein Ansatz analog A) bei 3 h/95 °C führt – laut ¹H-NMR-Spektrum – zu reichlich 4-Acetoxy-2(1H)-chinolinon.

C) Vinylierung (30 h/70 °C): Zur Ausbeuteverbesserung wird 1,0 g (3,05 mmol) **2a** in 10 ml DMF mit 0,5 ml (1,6 eq.) 1,1-Dimethylallylalkohol und 50 mg Katalysator bei 70 °C 6 h umgesetzt, danach erneut 50 mg Katalysator zugefügt und für weitere 24 h gerührt. Zur Produktisolierung wird das LM abrotiert, dann zweimal mit je 20 ml Toluol abrotiert und das Rohprodukt durch PSC (CH₂Cl₂/EE (1:1)) aufgetrennt. Es fallen 245 mg (28%) **3** sowie 37 mg (4,5%) des Diens **4** an.

4-Acetoxy-(E)-3-(3-hydroxy-3-methyl-1-buten-1-yl)-chinolinon (**3**)

Schmp. 233–236 °C (EtOH). – DC: $R_f = 0,13$ (CH₂Cl₂/EE (1:1)), 0,41 (EE). – UV: (nm (lg ε)) = 223 (4,60), 287 (4,30), 301 (sh, 4,29), 337 (4,04). – IR: [cm⁻¹] = 3400 (NH/OH), 3010/2950 (C–H), 1750 (Ac), 1640 (C=O), 1445, 1170, 1050, 900. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,42 (s, 6 H, 2 Me), 2,40 (s, 3 H, OAc), 2,80 (s, br., 1 H, OH), 6,58 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz, 2'-H), 7,00–7,65 (m, 4 H, 5-, 6-, 7-, 8-H), 7,30 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz, 1'-H), 11,5 (s, br., 1 H, NH). – ¹³C-NMR (D₆-DMSO): δ = 20,4 (Me–C=O), 29,9 (2 Me), 69,6 (C-3'), 114,7 (C-1'), 115,0 (C-8), 115,3 (C-3), 118,9 (C-4a), 122,1/122,5 (C-5, C-6), 130,6 (C-7), 136,9 (C-8a), 146,2 (C-2'), 151,4 (C-4), 161,6 (C-2), 167,8 (Me–C=O). – MS: m/z (%) = 287 (M⁺, 4), 270 (M⁺–OH, 2), 244 (M⁺–NH=C=O, 3), 228 (M⁺–C₃H₇O, 49), 212 (228–C₂H₂, 32), 202 (244–C₂H₂O, 41), 186 (228–C₂H₂O, 100), 174 (202–CO, 20).

C₁₆H₁₇NO₄ (287,32)

Ber. C 66,89 H 5,96 N 4,87%,
 Gef. C 66,48 H 5,71 N 4,75%.

4-Acetoxy-(E)-3-(3-methyl-1,3-butadien-1-yl)-
2(1H)-chinolinon (**4**)

Schmp. ab 165 °C (n. SC). – DC: $R_f = 0,67$ (CH₂Cl/EE (1:1)). – IR: [cm⁻¹] = 3250 (NH), 2880 (C–H), 1750 (Ac), 1660 (C=O), 1440, 1360, 1190, 1070. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,00 (s, 3 H, Me), 2,55 (s, 3 H, OAc), 5,25 (s, br., 2 H, =CH₂), 6,55 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz, 2'-H), 7,1–7,65 (m, 4 H, 5-, 6-, 7-, 8-H), 7,70 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz, 1'-H), 11,6 (s, br., NH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 18,0 (Me), 20,6 (Ac), 115,8 (C-8), 116,3 (C-3), 118,1 (C-2'), 119,4 (C-4a), 122,4/122,9 (C-5, C-6), 130,8 (C-7), 136,7 (C-8a), 138,9 (C-1'), 142,7 (C-3'), 163,6 (C-2), 167,3 (Ac), C-4 n. s. – MS: m/z (%) = 269 (M⁺, 16), 227 (48), 212 (100), 198 (28), 127 (18).

MS-Hochauflösung: für M⁺ = C₁₆H₁₅NO₃

Ber. 269,1052,

Gef. 269,1057.

4-Acetoxy-(E)-3-(3-methyl-1,3-butadien-1-yl)-
2(1H)-chinolinon (**4**) durch Wasserabspaltung
aus 4-Acetoxy-(E)-3-(3-hydroxy-3-methyl-1-buten-
1-yl)-chinolinon (**3**)

950 mg (33 mmol) **3** werden in 200 ml Triethylamin und 2 ml POCl₃ 3 h bei 45 °C gerührt, auf zerstoßenes Eis gegeben, mit Na₂CO₃ auf pH 7 abgepuffert, der Chloroform-Extrakt getrocknet, eingedampft und wie zuvor chromatographiert. Ausb.: 550 mg (62%) **4**.

- [1] 164. Mitteilung: J. Reisch, N. Brescacin, A. A. Gurni, *Fitoterapia*, zur Publ. eingesandt.
- [2] A. Bathe, Teil der Dissertation, Münster (1988).
- [3] J. Reisch, I. Mester, J. Körösi, K. Szendrei, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3681.
- [4] I. Mester, in P. G. Waterman, M. F. Grundon (eds): *Chemistry and Chemical Taxonomy of the Rutales: Structural Diversity and Distribution of Alkaloids in the Rutales*, Academic Press, London (1983).
- [5] J. Reisch, A. Bathe, B. H. W. Rosenthal, R. A. Salehi-Artimani, *J. Heterocycl. Chem.* **24**, 869 (1987).
- [6] M. F. Grundon, in A. Brossi (ed.): *Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* **32**, 341, Academic Press, London (1988).
- [7] J. Reisch, M. Iding, *Pharmazie*, im Druck.
- [8] C. B. Ziegler, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **43**, 294 (1978).
- [9] J. Reisch, A. Bathe, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 69.