

Polycyclische aromatische Alkaloide, 7. Mitt.¹⁾:

Studien zur Struktur von Dielsin

Franz Bracher

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität, Marbacher Weg, W-3550 Marburg/Lahn, FRG

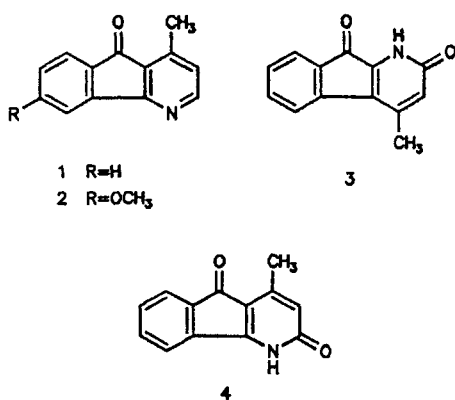
Eingegangen am 11. September 1991

Das Azafluorendion 4 wurde auf zwei unabhängigen Wegen hergestellt. Ein Vergleich der spektroskopischen Daten von 4 mit den für das Alkaloid Dielsin publizierten zeigt, daß Dielsin nicht, wie von Goulart et al.^{5,7)} postuliert, die Struktur 4 besitzt.

Polycyclic Aromatic Alkaloids, VII: Studies on the Structure of Dielsine

The azafluorenedione 4 was prepared on two different routes. Comparison of the spectroscopic data obtained for 4 with the values published for the alkaloid dielsine shows that dielsine does not have the structure 4, as postulated by Goulart et al.^{5,7)}

Azafluorenone sind eine neue Klasse von aromatischen Alkaloiden, welche überwiegend in *Annonaceen*-Drogen vorkommen. Onychin (1), der erste bekannte Vertreter dieses Typs, wurde 1976 aus *Onychopetalum amazonicum* isoliert²⁾ und besitzt eine ausgeprägte antimykotische Wirksamkeit³⁾. Daneben wurden in der Folgezeit mehr als zehn Azafluorenalkaloide mit Hydroxy- und/oder Methoxysubstituenten am Carbocyclus identifiziert⁴⁾. Als erstes Onychin-Derivat mit weiteren Substituenten am Pyridinring wurde 1986 Dielsin von Goulart und Mitarb. beschrieben^{5,6)}. Die Autoren postulierten für das aus der Rinde des brasilianischen Regenwaldbaums *Guatteria dielsiana* isolierte Alkaloid zunächst die 1-Azafluorenstruktur 3, revidierten jedoch später zusammen mit Cavé⁷⁾ die Strukturzuordnung und beschreiben Dielsin nun als ein 4-Azafluoren 4. Gestützt wird der neue Strukturvorschlag lediglich durch eine analoge, durch Totalsynthese belegte Strukturrevision bei 6-Methoxyonychin (2) und durch die beibehaltene Annahme, daß Dielsin ein Azafluorengerüst aufweist.



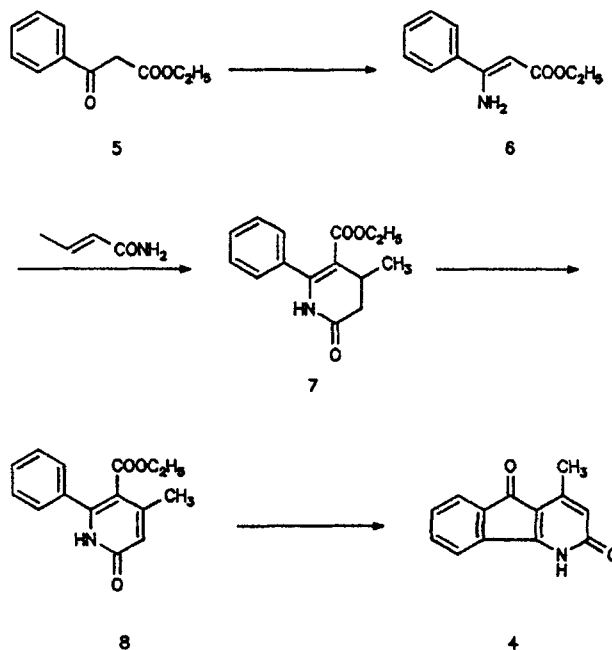
Schema 1

In Fortführung meiner Arbeiten zur Synthese von Azafluorenalkaloiden^{1,8)} sollte deshalb durch Totalsynthese der Verbindung 4 die Struktur von Dielsin zweifelsfrei bewiesen werden. Daher wurden zwei voneinander unabhängige Wege zur Herstellung von 4 entwickelt.

1. Syntheseweg

Ausgangsstoffe sollten, in Anlehnung an die Synthese⁸⁾ von Onychin (1), Benzoylessigester (5), ein Ammoniakäquivalent und ein Crotonsäurederivat (statt Crotonaldehyd

bei der Synthese von 1) sein. Erste Versuche, Crotonsäuremethylester oder Crotonsäureamid¹¹⁾ nach Michael an 5 zu addieren, verliefen erfolglos. Auch die Umsetzung des aus 5 und Ammoniumacetat leicht herstellbaren Enaminoesters 6⁹⁾ mit Crotonsäureestern führte zu keinem Ergebnis¹⁰⁾. Erfolgreich verlief hingegen die Reaktion von 6 mit Crotonsäureamid. Beim Zusammenschmelzen der Komponenten bei 120°C erhält man unter Abspaltung eines Äquivalents NH₃ in 36% Ausb. das Dihydropyridon 7. Bei niedrigeren Temp. ist die Umsetzung unvollständig, bei höheren Temp. sinkt die Ausb. wegen der beschleunigten Polymerisation des Crotonamids. Die Verwendung von Lösungsmitteln (Dioxan, Toluol, Xylol, Ethanol) verringert die Ausb.



Schema 2

Die Dehydrierung von 7 zum Phenylpyridon 8 gelingt nach den klassischen Methoden (Pd/C in Benzol oder Toluol; DDQ in Dioxan) nicht. Ausschlaggebend für den Erfolg

der Dehydrierung ist eine drastische Erhöhung der Reaktionstemp. In siedendem Cetan (Kp. 287°C) kann **7** sowohl mit Pd/C⁽¹²⁾ als auch mit elementarem Schwefel⁽¹³⁾ glatt zu **8** umgesetzt werden. Nachfolgende Cyclisierung von **8** mit Polyphosphorsäure führt zum Azafluorendion **4**.

2. Syntheseweg

Ein alternativer Weg zur Herstellung von **4** geht vom Alkaloid Onychin (**1**)⁽⁸⁾ aus. Formal muß hierbei nur aus dem Pyridinring ein Pyridon gemacht werden. Dieser Syntheseweg hat, da er ja als eindeutiger Strukturbeweis für Dielsin dienen soll, den Vorteil, daß durch die Verwendung eines bekannten, der Zielverbindung **4** schon sehr ähnlichen Ausgangsstoffs auch im Endprodukt die Positionen der Keto-Gruppe, der Methylgruppe und des N-Atoms am Tricyclus eindeutig bekannt sind. Der Pyridinring in **1** läßt sich in vier Schritten in ein Pyridon überführen:

Die Oxidation von **1** mit Wasserstoffperoxid in Eisessig ergibt in 70% Ausb. das Onychin-N-oxid **9**. Beim Erhitzen von **9** mit POCl₃ erhält man drei chlorierte Azafluorenone gleicher Molekülmasse, welche sich chromatographisch trennen und ¹H-NMR-spektroskopisch eindeutig identifizieren lassen.

Als Hauptprodukt der Umsetzung fällt in 37% Ausb. das gewünschte 3-Chloronychin (**10**) an. Dieses zeigt im ¹H-NMR-Spektrum zwei typische Dubletts mit ⁴J = 0.6 Hz bei 7.02 ppm für das am Pyridinring β-ständige Wasserstoffatom und bei 2.60 ppm für die Methylgruppe. Die für das ringständige H-Atom erwartete Aufspaltung zu einem Quartett konnte auch bei Verwendung von DMSO-d₆ als Lösungsmittel⁽¹⁴⁾ nicht beobachtet werden.

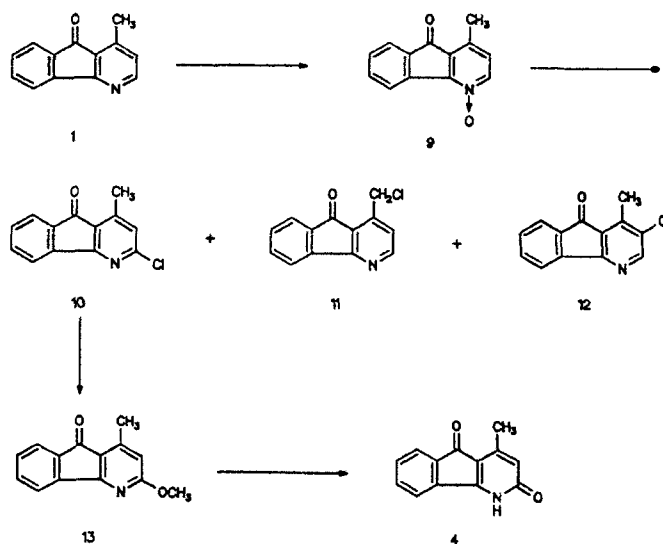
Daneben erhält man in 29% Ausb. das durch Seitenkettenchlorierung gebildete **11**, welches im ¹H-NMR-Spektrum zwei Dubletts mit Kopplungskonstanten von je 5.4 Hz bei 7.34 und 8.58 ppm für die beiden benachbarten Wasserstoffatome am Pyridinring sowie ein Singulett für die Chlormethylengruppe bei 5.03 ppm aufweist.

In Spuren entsteht außerdem das durch eine ungewöhnliche Chlorierung am β-C-Atom des Pyridinrings⁽¹⁵⁾ gebildete 2-Chloronychin (**12**). Dessen am Pyridinring α-ständiges H-Atom erscheint im NMR-Spektrum als Singulett bei 8.44 ppm.

10 läßt sich durch Erhitzen mit Natriummethanolat in Methanol in den Ether **13** überführen, während die isomere Verbindung **12** unter den gleichen Bedingungen nicht reagiert. Die aus **13** durch Etherspaltung mit HBr erhaltene Verbindung **4** stimmt in allen spektroskopischen Daten mit dem auf dem 1. Syntheseweg erhaltenen Produkt überein.

Diskussion der Ergebnisse

Das Azafluorendion **4** wurde auf zwei unterschiedlichen Wegen synthetisiert. Das Massenspektrum von **4** stimmt mit dem des von Goulart et al.⁽⁵⁾ isolierten Alkaloids Dielsin überein. Die UV- und IR-Spektren hingegen zeigen deutliche Unterschiede zu den Angaben in Lit.⁽⁵⁾. Besonders deutlich sind die Widersprüche beim ¹H-NMR-Spektrum:



Schema 3

Für Dielsin ist ein 100 MHz-Spektrum mit Aceton-d₆ als Lösungsmittel beschrieben. Die Löslichkeit der synthetischen Verbindung **4** in Aceton-d₆ ist jedoch so gering, daß selbst bei der Messung mit einem 400 MHz-Gerät kaum Resonanzen für die H-Atome zu erfassen sind. Die von Goulart et al.⁽⁵⁾ beschriebenen Signale (7.17 ppm, br. s, 1H; 7.7-7.9 ppm, m, 2H; 8.0-8.3 ppm, m, 2H; 2.42 ppm, s, CH₃) zeigt **4** aber *nicht*! Eine praktikable Messung ist nur mit DMSO-d₆ als Lösungsmittel möglich (Löslichkeit: ca. 1 mg pro ml). Das so gemessene Spektrum unterscheidet sich völlig von den für Dielsin beschriebenen Werten.

Auch das von Goulart et al.⁽⁵⁾ verwendete chromatographische Reinigungsverfahren für Dielsin (Kieselgel; Elution mit Benzol) steht im krassen Widerspruch zum chromatographischen Verhalten von **4** und zu dessen extrem schlechter Löslichkeit in Benzol. Außerdem liegt der Schmelzpunkt von **4** mit 325°C deutlich über dem Literaturwert von 254-256°C.

All diese Tatsachen legen den Schluß nahe, daß das von Goulart et al. isolierte Alkaloid Dielsin zwar die Summenformel C₁₃H₈NO₂ aufweist, aber nicht die Struktur **4** besitzt⁽¹⁶⁾.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn und dem Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Leitz Heitzischmikroskop HM-Lux.- NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): INM-FX 100 und GX 400 der Firma Jeol.- IR-Spektren: PE 398 (Perkin Elmer); s = stark, m = mittel, w = schwach.- Massenspektren: Vacuum Generators 7070 H.- UV-Spektren: Shimadzu UV-2101 PC.- Flash-Chromatographie: stationäre Phase Kieselgel 60 (Merck).

5-Ethoxycarbonyl-4-methyl-6-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridon (7)

1.0 g (5.23 mmol) Enaminoester **6** und 600 mg (7.06 mmol) Crotonsäureamid werden in einem 5 ml-Rundkolben unter N₂ und Rühren bei 120°C zusammengeschmolzen und 1 h bei dieser Temp. weitergerührt. Die ent-

standene weiße, breiige Masse extrahiert man dreimal mit je 50 ml Ether. Die gesammelten Etherphasen werden eingedampft, der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Ausb. 490 mg (36%) weißer Feststoff, Schmp. 139°C.- $C_{15}H_{17}NO_3$ (259.3) Ber. C 69.5 H 6.61 N 5.4 Gef. C 69.5 H 6.40 N 5.3.- IR (KBr): 1700 (s), 1670 (s), 1630 (m), 1460 (m), 1370 (s), 1300 (s), 1255 (s), 1200 (s), 770 (m), 710 (m) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.0-7.4 (br. s, N-H), 7.40-7.27 (m, 5H, Phenyl), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2 Ester), 3.12 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3 Ester).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 170.4 (C=O), 167.0 (C=O), 144.9 (C-1'), 135.9 (C-6), 129.3 (C-4'), 128.4 (C-3' und C-5'), 127.9 (C-2' und C-6'), 111.1 (C-5), 60.0 (CH_2 Ester), 37.6 (C-3), 28.5 (C-4), 18.7 (CH_3), 13.6 (CH_3 Ester).- MS: m/z (%) = 259 (M^+ , 98%), 244 (100), 230 (26), 214 (25), 186 (83).

5-Ethoxycarbonyl-4-methyl-6-phenyl-2(1H)-pyridon (8)

1. Methode: Dehydrierung mit Schwefel

250 mg (0.97 mmol) 7 und 80 mg (2.5 mmol) Schwefel werden in 4 ml Cetan suspendiert und unter Rühren 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wird nach dem Abkühlen auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und zum Abtrennen des Cetans erst mit Hexan eluiert. Dann wird mit Ethylacetat das Pyridon eluiert. Ausb. 120 mg (48%) weißer Feststoff.

2. Methode: Dehydrierung mit Pd/C

300 mg (1.16 mmol) 7 und 500 mg Pd/C (10% Pd) werden mit 10 ml Cetan unter Rühren 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt wird so wie oben beschrieben gereinigt: Ausb. 110 mg (37%) weißer Feststoff.- Schmp. 186-188°C (CH_2Cl_2 /Hexan).- $C_{15}H_{15}NO_3$ (257.3) Ber. C 70.0 H 5.88 N 5.4 Gef. C 70.2 H 5.86 N 5.4.- IR (KBr): 1725 (m), 1640 (s), 1590 (m), 1270 (s), 1215 (m), 1135 (m), 1090 (m), 700 (m), 660 (m), 640 (m) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 12.5 (br. s, N-H), 7.5-7.4 (m, 5H, Phenyl), 6.32 (br. d, J = 1.0 Hz, 1H, 3-H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2 Ester), 2.29 (d, J = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3 Ester).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 167.0 (C=O), 163.8 (C=O), 150.4 (C-4), 147.5 (C-1'), 133.6 (C-6), 129.8 (C-4'), 128.4 (C-3' und C-5'), 128.0 (C-2' und C-6'), 118.3 (C-3), 113.8 (C-5), 61.0 (CH_2 Ester), 20.5 (CH_3), 13.3 (CH_3 Ester).- MS: m/z (%) = 257 (M^+ , 100), 228 (32), 212 (88), 185 (18), 156 (9), 129 (11).

4-Aza-1-methyl-3-oxo-3,4-dihydrofluoren-4-on (4)

200 mg (0.78 mmol) 8 und 30 g Polyphosphorsäure werden unter N_2 1.5 h bei 150°C gerührt. Anschließend wird die Polyphosphorsäure unter Kühlen mit 250 ml Wasser hydrolysiert. Die braune Suspension extrahiert man dreimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 . Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen der org. Phase wird das gelbbraune Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 /MeOH 20:1) gereinigt. Ausb. 95 mg (58%) gelber Feststoff, Schmp. 325°C.- $C_{13}H_9NO_2$ (211.2) Ber. C 73.9 H 4.29 N 6.6 Gef. C 73.7 H 4.55 N 6.9.- IR (KBr): 1705 (s), 1675 (s), 1665 (s), 1610 (m), 1580 (m), 1565 (m), 1465 (m), 1375 (m), 1195 (m), 960 (m), 900 (m), 845 (m), 750 (m), 710 (m), 680 (m) cm^{-1} .- UV (EtOH): λ max (log ϵ) = 425 (3.05), 349 (3.96), 334 (3.88), 301 (4.23), 291 (4.13), 249 (4.19), 231 nm (4.38).- 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 13.1 (br. s, N-H), 7.86 (br. d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (dt, J = 7.3/1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.55-7.47 (m, 2H, Ar-H), 6.06 (br. s, 1H, 2-H), 2.36 (br. s, 3H, CH_3).- MS: m/z (%) = 211 (M^+ , 100%), 183 (57), 182 (39), 154 (16), 128 (4), 127 (11).

Onychin-N-oxid (9)

1.27 g (6.53 mmol) Onychin (1) werden in 120 ml Eisessig gelöst und mit 12 ml 30 proz. H_2O_2 3 h unter Rühren auf 80°C erhitzt. Dann gießt

man in 300 ml Wasser und neutralisiert mit konz. Ammoniaklösung. Anschließend wird zweimal mit je 100 ml $CHCl_3$ extrahiert, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus CH_2Cl_2 /Hexan um. Ausb. 970 mg (70%) orangefarbene Kristalle. Schmp. 190°C (Zers.).- $C_{13}H_9NO_2$ (211.2) Ber. C 73.9 H 4.29 N 6.6 Gef. C 73.5 H 4.32 N 6.6.- IR (KBr): 1705 (s), 1595 (s), 1430 (m), 1280 (s), 1200 (s), 885 (m), 820 (m), 775 (m), 750 (m) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.60 (br. d, J = 7.2 Hz, 1H, 5-H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 3-H), 7.71 (br. d, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.62 und 7.47 (2 m, je 1H, 6-H und 7-H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 2-H), 2.61 (s, 3H, CH_3).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 190.3 (C=O), 150.1 (C-4a), 143.9 (C-3), 137.2 und 137.1 (C-4b und C-8a), 135.4 (C-5 oder C-7), 133.3 (C-1), 131.3 (C-6), 128.6 (C-9a), 128.1 (C-2), 125.6 (C-5 oder C-7), 124.1 (C-8), 16.5 (CH_3).- MS: m/z (%) = 211 (M^+ , 100%), 195 (68), 182 (20), 166 (16), 154 (13), 140 (13), 139 (15), 128 (12).

Umsetzung von 9 mit $POCl_3$

400 mg (1.9 mmol) Onychin-N-oxid (9) und 8 ml $POCl_3$ werden 30 min bei 100°C gerührt. Dann wird mit Eiswasser hydrolysiert und durch portionsweise Zugabe von festem K_2CO_3 alkalisiert. Man extrahiert dreimal mit je 70 ml Ether und trocknet die org. Phase über $MgSO_4$. Der nach Abdampfen des Ethers verbliebene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat 2:1) aufgetrennt. Reihenfolge der Elution: 10, 11, 12.

3-Chloronychin (10)

Ausb. 162 mg (37%) gelbe Kristalle. Schmp. 167-172°C.- $C_{13}H_8ClNO$ (229.6) Ber. C 68.0 H 3.51 N 6.1 Gef. C 68.0 H 3.58 N 6.1.- IR (KBr): 1710 (s), 1590 (s), 1555 (s), 1390 (m), 1335 (m), 1300 (m), 1160 (m), 1090 (m), 1065 (m), 940 (s), 845 (m), 750 (s), 685 (m) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.82 und 7.67 (2 m, je 1H, 5-H und 8-H), 7.58 und 7.44 (2 m, je 1H, 6-H und 7-H), 7.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H, 2-H), 2.60 (d, J = 0.6 Hz, 3H, CH_3).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 191.9 (C=O), 166.3 (C-4a), 155.7 (C-3), 149.8 (C-1), 141.8 (C-4b), 135.1 (C-7), 131.4 (C-6), 130.9 (C-8a), 125.4 (C-5), 124.5 (C-9a), 123.8 (C-8), 121.3 (C-2), 17.3 (CH_3).- MS: m/z (%) = 231 (M^+ , 34%), 229 (M^+ , 100%), 194 (16), 166 (17), 139 (12).

2-Chloronychin (12)

Ausb. 20 mg (5%) gelbe Kristalle. Schmp. 122-123°C.- $C_{13}H_8ClNO$ (229.6) Ber. C 68.0 H 3.51 N 6.1 Gef. C 67.3 H 3.80 N 6.0.- IR (KBr): 1710 (s), 1605 (m), 1580 (m), 1555 (m), 1440 (s), 1375 (m), 1245 (s), 1170 (m), 1105 (m), 1025 (w), 975 (m), 750 (s), 680 (m), 620 (w) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.44 (s, 1H, 3-H), 7.77 und 7.67 (2 br. d, J = 6.8 Hz, je 1H, 5-H und 8-H), 7.57 und 7.41 (2 m, je 1H, 6-H und 7-H), 2.66 (s, 3H, CH_3).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 192.1 (C=O), 163.2 (C-4a), 151.7 (C-3), 145.6 (C-1), 142.2 (C-4b), 135.8 (C-7), 134.9 und 133.5 (C-2 und C-8a), 130.9 (C-6), 126.6 (C-9a), 124.0 und 120.9 (C-5 und C-8), 13.8 (CH_3).- MS: m/z (%) = 231 (M^+ , 33%), 229 (M^+ , 100%), 196 (7), 195 (6), 194 (10), 166 (24), 139 (16).

4-Aza-1-chlormethylfluoren-4-on (11)

Ausb. 128 mg (29%) gelbe Kristalle. Schmp. 120-124°C.- $C_{13}H_8ClNO$ (229.6) Ber. C 68.0 H 3.51 N 6.1 Gef. C 67.9 H 3.6 N 6.1.- IR (KBr): 1710 (s), 1590 (m), 1560 (s), 1420 (m), 1380 (m), 1290 (s), 1255 (m), 1170 (m), 930 (m), 750 (s), 740 (s) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 7.83 und 7.69 (2 m, je 1H, 5-H und 8-H), 7.59 und 7.43 (2 m, je 1H, 6-H und 7-H), 7.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (s, 2H, CH_2).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 192.2 (C=O), 165.1 (C-4a), 154.2 (C-3), 145.3 und 143.1 (C-1 und C-4b), 135.4 (C-7), 134.6

(C-8a), 131.2 (C-6), 124.4 (C-9a), 124.1 und 123.1 und 121.1 (C-2 und C-5 und C-8), 39.6 (CH₂).- MS: m/z (%) = 231 (M⁺, 21%), 229 (M⁺, 62%), 212 (22), 196 (16), 195 (100), 166 (29), 140 (24).

3-Methoxyonychin (13)

Eine Lösung von 165 mg (0.72 mmol) **10** und 400 mg (7.4 mmol) NaOEt in 8 ml absol. Methanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß 3 h unter Rückfluß erhitzt. Dann gibt man 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 50 ml Ether. Nach Trocknen (MgSO₄) und Abdampfen des Lösungsmittels wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Ausb. 107 mg (66%) leuchtend gelbe Nadeln, Schmp. 112–114°C (CH₂Cl₂/Hexan).- IR (KBr): 1705 (s), 1600 (m), 1565 (s), 1450 (m), 1365 (s), 1195 (s), 1145 (m), 1135 (m), 1035 (m), 950 (m), 895 (m), 845 (m), 750 (s), 705 (m) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.65 und 7.58 (2 m, je 1H, 5-H und 8-H), 7.47 und 7.34 (2 m, je 1H, 6-H und 7-H), 6.30 (s, 1H, 2-H), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 192.4 (C=O), 168.2 und 166.2 (C-3 und C-4a), 149.8 (C-1), 142.8 (C-4b), 135.7 (C-8a), 134.0 (C-7), 130.5 (C-6), 123.0 (C-5), 120.3 (C-8), 120.1 (C-9a), 110.7 (C-2), 54.1 (OCH₃), 17.6 (CH₃).- MS: m/z (%) = 225 (M⁺, 100%), 224 (90), 210 (7), 196 (42), 195 (31), 194 (9), 167 (12), 166 (10).

4-Aza-1-methyl-3-oxo-3,4-dihydrofluoren-4-on (4)

85 mg (0.38 mmol) 3-Methoxyonychin (**13**) werden mit 5 ml 47proz. HBr 2 h bei 100°C gerührt. Dann verdünnt man mit 100 ml Wasser, alkaliert mit festem K₂CO₃ und extrahiert dreimal mit je 100 ml CHCl₃. Weitere Aufarbeitung und Reinigung wie oben (1. Syntheseweg). Ausb. 48 mg (60%) gelber Feststoff.- Analytische und spektroskopische Daten wie oben beschrieben.

Literatur und Anmerkungen

6. Mitt.: F. Bracher, Synlett 1991, 95.
- M.E.L. De Almeida, R. Braz Fo, M.V. von Bulow, O.R. Gottlieb und J.G.S. Maia, Phytochemistry 15, 1186 (1976).
- C.D. Hufford, S. Liu und A.M. Clark, J. Nat. Prod. 50, 961 (1987).
- Y.C. Wu, Heterocycles 29, 463 (1989) u. dort zit. Lit.
- M.O.F. Goulart, A.E.G. Santana, A.B. de Oliveira, G.G. de Oliveira und J.G.S. Maia, Phytochemistry 25, 1691 (1986).
- Der Name "Dielsin" wurde später auch noch für ein anderes Alkaloid verwendet: C.D. Critchett, H.R.W. Dharmaratne, S. Sotheeswaran, A.M. Galal, P.L. Schiff und I.R.C. Bick, Aust. J. Chem. 42, 2043 (1989).
- D. Tadic, B.K. Cassels, A. Cavé, M.O.F. Goulart und A.B. de Oliveira, Phytochemistry 26, 1551 (1987).
- F. Bracher, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 293 (1989).
- T. Sano, Y. Horiguchi, J. Toda, K. Imafuku und Y. Tsuda, Chem. Pharm. Bull. 32, 497 (1984).
- Zur Michael-Addition von Crotonaldehyd bzw. Propiolsäureestern an **6** siehe: a) B.F. Bowden, K. Picker, E. Ritchie und W.C. Taylor, Aust. J. Chem. 28, 2681 (1975); b) N. Anghelide, C. Draghici und D. Raileanu, Tetrahedron 30, 623 (1974).
- P.A. Finan und G.A. Fothergill, J. Chem. Soc. 1962, 2824.
- A.D. Campbell und I.D.R. Stevens, J. Chem. Soc. 1956, 959.
- B. Singh, Synthesis 1985, 305.
- D. Tadic, B.K. Cassels, M. Leboeuf und A. Cavé, Phytochemistry 26, 537 (1987).
- a) E. Ochiai, Aromatic Amine Oxides, S. 259 ff., Elsevier, Amsterdam 1967; b) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 2 (Hrsg. A.R. Katritzky), S. 216 ff., Pergamon Press, Oxford 1984.
- Eine genauere Klärung dieser Widersprüche war nicht möglich, da von den Autoren⁵⁾ trotz mehrerer schriftlicher Anfragen keine Stellungnahme zu erhalten war. [Ph976]