

Nr.	Substanz	Summenformel	Mol.-Masse	Ber.: Gef.:		
				C	H	N
5.5	8e	$C_{27}H_{31}N_7O_4$	517,6	62,66	6,04	18,94
				62,03	6,24	18,29
5.6	10a	$C_{16}H_{21}N_6O_2$	329,4	58,34	6,42	25,51
				57,89	6,14	25,10
5.7	10b	$C_{16}H_{20}ClN_6O_2$	363,8	52,82	5,54	23,10
				52,62	5,38	23,10

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, D-33 Braunschweig, Beethovenstraße 55

[Ph 395]

H. Möhrle und Ch.-M. Seidel

Chinolone als Ausgangsprodukte für pentacyclische Heterocyclen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 27. Dezember 1973)

Bei der Planung einer Synthese von 8,14-Dioxo-6,7-dihydro-8H,14H-5,13-diabenz[e]aceanthrylen (1) aus dem linearen Furo[2,3-b]-chinolon 2 wurde beim Nacharbeiten der Darstellung von 2 nach *Kametani* festgestellt, daß das Reaktionsprodukt tatsächlich die Struktur 12 eines angulären Chinolons hatte. Der Umsatz des Methylhomologen von 2 ergab unter den *Kametani*-Bedingungen lediglich eine Umlagerung zum angulären Chinolon-Derivat 13.

Die Synthese von 10,16-Dioxo-10H,16H-5,15-diaza-dibenz[a,e]aceanthrylen (16) wird beschrieben.

Quinolinones as Starting Products for Pentacyclic Heterocycles

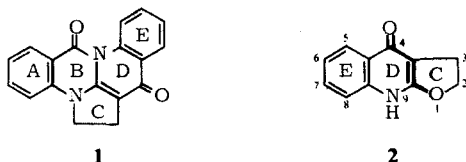
In course of the projected synthesis of 8,14-dioxo-6,7-dihydro-8H, 14H-5, 13-diazabenz[e]-aceanthrylene (1) from the linear furo[2,3-b]-quinolinone 2 the preparation of 2 according to *Kametani* was shown to give really an angular quinolinone 12. The reaction of the methyl homologue of 2 under "*Kametani* conditions" only yields a rearrangement to the angular quinolinone 13.

The synthesis of 10,16-dioxo-10H,16H-5,15-diaza-dibenz[a,e]aceanthrylene (16) is described.

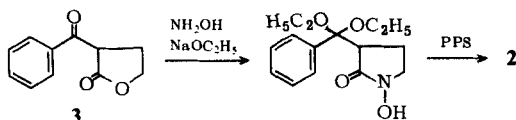
Das Aceanthrylen-Derivat 1 wurde von uns auf verschiedenen Wegen dargestellt und eingehend untersucht¹⁾. Einen ergänzenden Beweis für seine Struktur sollte eine weitere unabhängige Synthese durch Aminolyse des vinylogenen Esters 2 mit

1 H. Möhrle und Ch.-M. Seidel, Chem. Ber. 106, 1595 (1973).

Anthranilsäuremethylester und gekoppeltem Ringschluß unter Eliminierung von Methanol erbringen.



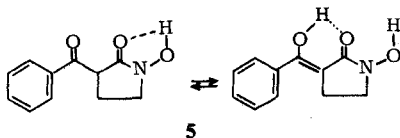
Die Darstellung des Ausgangsprodukts 2, eines linearen Furo[2,3-b]-chinolons, wurde von *Kametani* und *Nemoto* beschrieben²⁾.



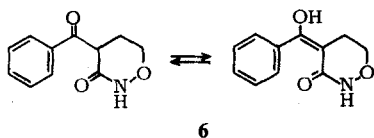
Danach soll durch Umsatz von α -Benzoylbutyrolacton (3) mit überschüssigem Hydroxylammoniumchlorid und Natriumäthylat in Äthanol zum 3-(α -Diäthoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-hydroxy-2-ketopyrrol (4) und anschließende Cyclisierung in Polyphosphorsäure 2 entstehen.

Nach Angabe der japanischen Autoren wurde dabei 4 nach Abdestillieren des Äthanol*s* i. Vak., Zusatz von Wasser und anschließender Extraktion der verbleibenden wässrigen Phase mit Chloroform als gelbes Öl gewonnen. Wir isolierten nach dieser Vorschrift nur eine äußerst geringe Menge eines braunen Öls, das durch die Analyse als ein komplexes Gemisch zahlreicher Substanzen erkannt wurde.

Da 4 eindeutig als cyclische Hydroxamsäure aufgefaßt werden muß, erschien uns eine Isolierung nur aus saurem Milieu praktikabel. So extrahierten wir bei pH 1 eine gut kristallisierende Substanz, der nach der Elementaranalyse und dem IR-, NMR- und Massenspektrum die Struktur 5 zukommt.

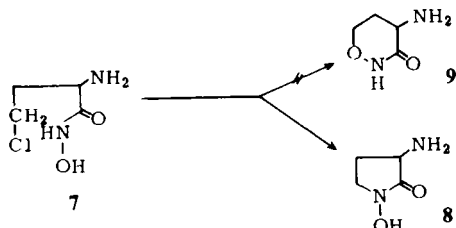


Eine Alternativstruktur 6 erschien unwahrscheinlich.

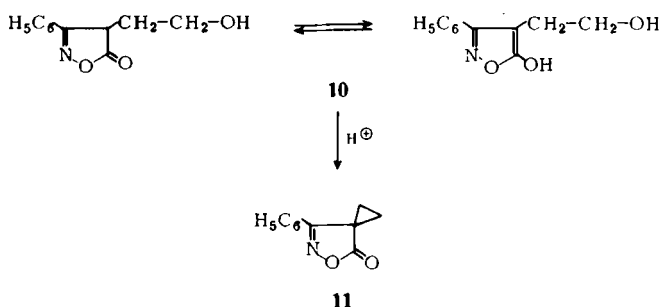


2 T. Kametani und H. Nemoto, Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 19, 1325 (1971).

Smrt und Mitarb.³⁾ hatten nämlich in einer der Darstellung von **5** analogen, basenkatalysierten Reaktion bei der Umsetzung von γ -Chlor-2-aminobutyrylhydroxamsäure (**7**) ausschließlich das Pyrrolidon-Derivat **8** und nicht das isomere Oxazinon(3) **9** erhalten. Weiterhin würde **6** auch kaum eine Umlagerung zu einem Furochinolon erklären.



Nach den Untersuchungen von Wamhoff und Korte⁴⁾ über die basenkatalysierte Öffnung von α -Acyllactonen und anschließende Abfangreaktion mit Hydroxylamin wäre auch noch die Isoxazolon-Struktur **10** zu diskutieren⁵⁾:



10 müßte sich dann jedoch in konzentrierten Säuren zum Spiroisoxazolon **11** cyclisieren lassen und dürfte kein Furochinolon ergeben.

Die Umlagerung von **5** in Polyphosphorsäure und die Aufarbeitung des Ansatzes nach der japanischen Vorschrift lieferte jedoch ein isomeres Produkt, dem nach den IR- und NMR-Spektren die Struktur **12** zukommt⁶⁾. Von den japanischen Autoren

3a J. B. Bapat, D. St. C. Black und R. F. C. Brown, Cyclic Hydroxamic Acids in Advances in Heterocyclic Chemistry 10, 207 (1969).

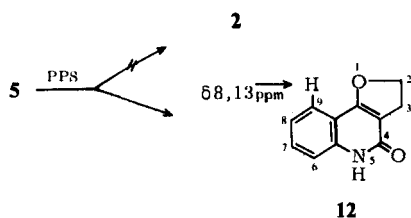
b J. Smrt, J. Beranek und M. Horak, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 1672 (1959).

4 H. Wamhoff und F. Korte, Chem. Ber. 99, 2962 (1966).

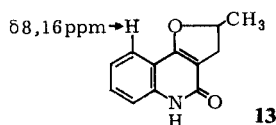
5 Beim Umsatz von **3** mit äquimolaren Mengen Natrium und Hydroxylammoniumchlorid in absol. Äthanol isolierten die Autoren lediglich nicht näher beschriebene „Zersetzungs- und Umlagerungsprodukte des α -Acyllactons“. Dieser Befund kann von uns bestätigt werden.

6 Wir danken Herrn Prof. Dr. T. Kametani für die freundliche Überlassung einer Fotokopie des Original-IR-Spektrums von **2**. Das Spektrum entspricht vollständig dem von **12**.

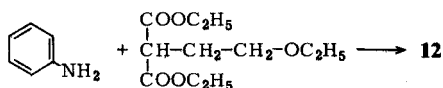
war die Konstitution **12** aufgrund von Schmelzpunkts-Vergleichen ausgeschlossen worden.



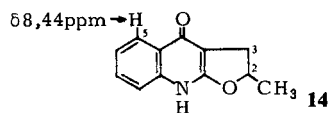
Die starke Absorption im Infrarot bei 1655 und 1630 cm^{-1} spricht nach den Befunden von *Grundon*⁷⁾ und *Kappe*⁸⁾ eindeutig für eine 2-Chinolon-Struktur. Bei einem 4-Chinolon vom Typ **2** wären lediglich intensive Banden bei 1630 und 1570 cm^{-1} zu erwarten⁸⁾. Das IR-Spektrum von **12** ist im Bereich von $1300\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ sogar nahezu deckungsgleich mit dem von **13**, das wir nach *Kappe* und Mitarb.⁸⁾ zum Vergleich synthetisierten.



Zudem erwies sich **12** durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren als identisch mit dem Produkt, das wir nach *Grundon*⁷⁾ durch Kondensation von Anilin und Äthoxy-äthylmalonsäurediäthylester erhielten.



Im NMR-Spektrum wäre bei Vorliegen der Struktur **2** für das aromatische Proton am C-5 ein Resonanzsignal bei $\delta \approx 8,4\text{ ppm}$ zu erwarten, wie sich aus dem Vergleichsspektrum von **14** entnehmen läßt⁸⁾.



7 M.F. Grundon, N.J. Mc Corkindale und M.N. Rodger, J. chem. Soc. (London) 1955, 4284.

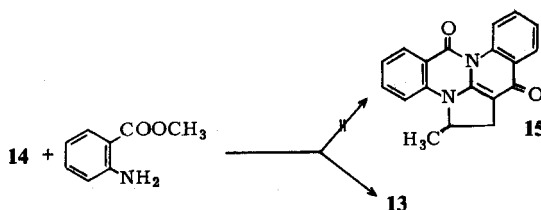
8 Th. Kappe, P.F. Fritz und E. Ziegler, Chem. Ber. 106, 1927 (1973).

Das NMR-Spektrum von **12** zeigt für das entsprechende aromatische Proton C-9 jedoch ein Signal bei $\delta = 8,13$ ppm (zum Vergleich **13**: C-9 $\delta = 8,16$ ppm).

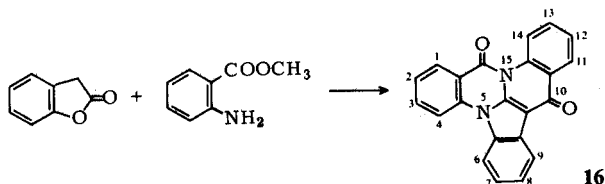
In diesem Zusammenhang interessierte auch die Umlagerung linearer Furo[2,3-b]-chinolone in die thermodynamisch stabileren angulären Furo[3,2-c]chinolone durch Erhitzen in konzentrierten Säuren, die von Grundon⁹⁾ am Beispiel des Rutaceen-alkaloids Dictamnin mit Polyphosphorsäure und von Kappe und Mitarb.⁸⁾ bei **14** festgestellt worden war.

Die Umlagerung **14** $\rightarrow$ **13**, von Kappe mit Bromwasserstoff in Eiessig und mit Schwefelsäure durchgeführt, konnten wir auch unter den Bedingungen der „Kametani-Reaktion“ beobachten.

Der Umsatz von **14** mit Anthranilsäuremethylester bei 270° lieferte dementsprechend nicht das der Verbindung **1** methylhomologe pentacyclische Chinazolinon **15**, vielmehr erfolgte ebenfalls Umlagerung zu **13**.



Abschließend können wir in diesem Zusammenhang über die gelungene Synthese von **16** aus Cumaranon und Anthranilsäuremethylester berichten.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

9 J.F. Collins, G.A. Gray, M.F. Grundon, D.M. Harrison und C.G. Spyropoulos, J.C.S. Perkin I 1973, 94.

Beschreibung der Versuche

Schmp. wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und nicht korrigiert. DC: Kieselgel-Alufolien 60 F 254 Merck; Fließmittel: I) Aceton/Essigester/Isopropanol 30 : 30 : 30; II) Benzol/Essigester/Isopropanol 45 : 45 : 10

3-Benzoyl-1-hydroxy-pyrrolidon-(2) (5)

Nach²⁾ (doppelter Ansatz) wurde eine Lösung von 3 g Hydroxylammoniumchlorid in 50 ml 99proz. Äthanol mit einer Natriumäthylatlösung, bereitet aus 1,4 g Natrium und 40 ml Äthanol, versetzt und filtriert. Nach Zusatz von 1,8 g α -Benzoylbutyrolacton (3) wurde 12 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Aufarbeitung der Chloroformphase lieferte etwa 200 mg eines dunkelbraunen Öls, das sich im DC (Benzol : Essigester 50 : 50) als ein komplexes Gemisch von ca. 4 Hauptkomponenten erwies. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die Aufarbeitung des Chloroform-extraktes ergab ein gelbes Öl, das nach Zusatz von wenig Äther spontan durchkristallisierte. Umkristallisation aus Äthylacetat/Petroläther lieferte farblose bis schwach rosafarbene Kristalle.

Ausbeute: 1,2 g (62 % d. Th.); Schmp. 103–105°. DC: Rf 0,52 (Fließmittel I) einheitlich. $C_{11}H_{11}NO_3$ (205,2); Ber.: C 64,38, H 5,40, N 6,83; Gef.: C 64,54, H 5,60, N 6,84; Mol.-Masse: 205 (ms). IR (KBr): 1665 (breit) mit Schulter bei 1690 cm^{-1} (ν C=O); 3300 cm^{-1} (ν OH); (weitere Banden bei 1605, 1585, 1565). NMR (Pyridin- d_5): 2,9 (t, 2); 4,16 (t, 2); 7,28–7,66 (m, 3); 7,75–8,13 (m, 2); 10,0 (breites s, 2) mit D_2O austauschbar. (CD_3CN): 2,18 (m mit grober Triplett-Struktur + 2,53 (t), zus. Intensität 2. 3,33–3,76 (m mit grober Pentuplett-Struktur, 2); die Signalintensität der bei höherem Feld erscheinenden „Multipléthälften“ sinkt bei D_2O -Zusatz beträchtlich. 4,2 (q mit grober Triplett-Struktur) + 4,86 (sehr breites und flaches s); zus. Intensität 2. 7,6 (m, 5).

(CF_3COOD); δ 2,96 (dt, 2); 4,1 (t) + 4,6 (t); zus. Intensität 2. 7,66 (breites s, 5).

Umlagerung von 5 in Polyphosphorsäure zu 12

3 g 5 wurden in 90 g Polyphosphorsäure 2 Std. auf 170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz auf Eis gegossen und durch eine Glasfritte filtriert. Der Rückstand wurde getrocknet und 5–6 mal mit heißem Chloroform extrahiert. Das Filtrat wurde ebenfalls mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Auszüge i. Vak. zur Trockne eingedampft. 1,1 g dc einheitliche gelbbraune Kristalle (40 % d. Th.). Umkristallisation aus Äthanol ergab schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 278–280° (Zers.). DC: Rf = 0,67 (Fließmittel I) einheitlich. Mol.-Masse: 187 (ms). IR (KBr): 1655 cm^{-1} (ν C=O); 1630 cm^{-1} (ν C=C), $\sim$ 3400 cm^{-1} (ν N–H). IR deckungsgleich mit dem von authent. 12, das nach Grundon et al.⁷⁾ synthetisiert wurde. NMR (CF_3COOD): δ 3,53 (t, 2); 5,23 (t, 2); 7,5–8,0 (m, 3); 8,13 (m mit grober Dublett-Struktur, 1).

Umlagerung von 14 in 13 in Polyphosphorsäure

100 mg 14 wurden in 5 g Polyphosphorsäure 2 Std. auf 170° erhitzt. Der Ansatz wurde anschließend auf Eis gegossen, mit 200 mg Natriumhydrogencarbonat versetzt, filtriert und mit Chloroform extrahiert. Der Filtrückstand wurde ebenfalls mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden i. Vak. eingedampft und ergaben 60 mg Rückstand, der mit harzigen Zersetzungsprodukten verunreinigt war. Im DC ist 13 eindeutig als Haupt-

produkt nachweisbar (kein 14 mehr). Auch das IR-Spektrum des Rohproduktes ist mit dem von authent. 13 identisch.

DC 13: Rf = 0,53; (Fließmittel II). Die verbleibende wässrige Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das nicht umgelagerte 14 (15 mg) durch DC und IR identifiziert. 14: Rf = 0,31 (Fließmittel II).

Umlagerung von 14 → 13 in Anthranilsäuremethylester

100 mg 14 wurden in 5 ml Anthranilsäuremethylester 2 Std. im Druckrohr auf 260–270° erhitzt. Der Ester wurde anschließend im Kugelrohr im Ölpumpenvak. abdestilliert. Im Rückstand läßt sich durch DC nur 13 (kein 14) als Hauptprodukt nachweisen.

10,16-Dioxo-10H,16H-5,15-diaza-dibenz[a,e]aceanthrylen (16)

Eine Mischung aus 5,4 g (0,04 Mol) Cumaranon und 15 g Anthranilsäuremethylester (Überschuß) wurde 3 Std. im Druckrohr auf 270° erhitzt. Anschließend wurde mit Äther/Petroläther (1+1) versetzt und auf Eis gestellt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 248–250°. Ausbeute: 420 mg (3 % d. Th.). DC: Rf = 0,85 (Fließmittel II) einheitlich; C₂₂H₁₂N₂O₂ (336,3) Ber.: C 78,56, H 3,60, N 8,33; Gef.: C 78,72, H 3,31, N 8,19, Mol-Masse: 336 (ms). IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (ν C=O); NMR (CF₃COOD): δ 7,66–8,33 (m, 8); 8,33–8,83 (m, 3); 9,5 (m, 1).

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise Str. 2–4

[Ph 397]

G. Rücker und J. Tautges ^{†)}

Die Struktur der Jatamansi-Säure ⁺⁺⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
(Eingegangen am 28. Dezember 1973).

Die schon vor längerer Zeit aus *Nardostachys jatamansi* D.C. (Valerianaceae) isolierte Jatamansi-Säure besitzt nicht die Struktur 1, sondern die Struktur 2 eines Sesquiterpens vom Typ der Guaiane. Dies ergab sich aus spektroskopischen Untersuchungen und einem chemischen Abbau zum Grundkohlenwasserstoff Guaian.

The Structure of Jatamansic acid

The Jatamansic acid, isolated from *Nardostachys jatamansi* D. C. (Valerianaceae), has been proved to possess structure 2 related to the sesquiterpenes of the guaian type, and not structure 1. This structural elucidation has been vindicated by spectroscopic investigation and chemical degradation to guaian.

^{†)} Dissertation, Universität Münster, in Vorbereitung.

⁺⁺⁾ Vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Bonn, 19.–23.9.1973.