

Synthese des Dictamnins*

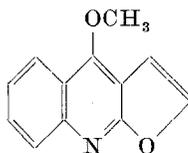
Von

H. Tuppy und F. Böhm

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingelangt am 17. September 1956)

Dictamin (I), der einfachste Vertreter der Furochinolin-Alkaloide, von denen bisher noch nicht ein einziges synthetisch gewonnen worden war, hat sich in vier Stufen aus Phenylimidotetron- α -carbonsäureäthylester (VIII) darstellen lassen. VIII gibt beim Erhitzen in Paraffinöl oder Diphenyläther unter Abspaltung von Äthanol und Schließung eines Pyridinringes das Furochinolinderivat IX, dessen Eigenschaften und Struktur eingehender besprochen werden. Bei seiner Methylierung mit Diazomethan entstehen eine O- und eine N-Methylverbindung (XIII und XIV). Durch Chlorierung von XIII mit Phosphoroxychlorid, dem etwas Wasser zugesetzt worden ist, und Hydrierung des entstandenen 3-Chlordictamins (XV) in Gegenwart von Palladium/Kalziumkarbonat erhält man Dictamin. Eine analoge Reaktionsfolge führt von XIV über Chlor-isodictamin (XVI) zu Isodictamin (XVII).



Dictamin (I)

Das Alkaloid Dictamin wurde 1923 von *Thoms*¹ aus der Wurzel des Weißen Diptams, *Dictamnus albus*, einer einheimischen Rutacee, isoliert. *Asahina*, *Ohta* und *Inubuse*² gewannen das gleiche Alkaloid einige Jahre später in größerer Menge aus einer japanischen Rutacee, *Skimmia repens*, und klärten seine Konstitution auf: Dictamin ist ein 4-Methoxy-furo[2,3-b]chinolin (I)³.

* Die hier veröffentlichten Ergebnisse wurden von uns in einem am 26. April 1956 beim Chemikertreffen in Salzburg gehaltenen Vortrag mitgeteilt. Vgl. *Angew. Chem.* **68**, 388 (1956).

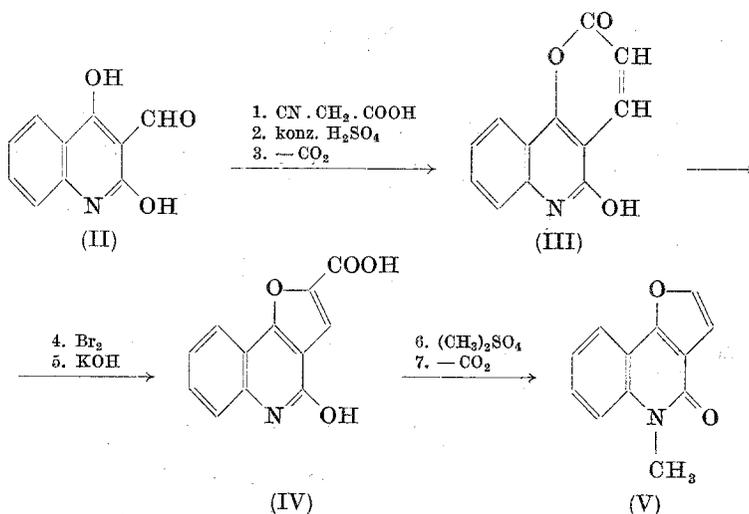
¹ *H. Thoms*, *Ber. dtsch. pharm. Ges.* **33**, 68 (1923); *Chem. Zbl.* **1923 III**, 1029.

² *Y. Asahina*, *T. Ohta* und *M. Inubuse*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **63**, 2045 (1930).

³ "The Ring Index", 1940, Nr. 1697 und 1699.

Dictamnin besitzt ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften. Seine Wirksamkeit betrifft vor allem die glatte Muskulatur: Es kontrahiert den Uterus, erhöht in geringer Konzentration den Tonus des Herzmuskels und wirkt in höherer Konzentration gefäßverengend. *Kowalenko*⁴, der sich 1946 mit der Pharmakologie des Dictamnins näher befaßte, kam zum Schluß, daß das Alkaloid einer klinischen Erprobung wert sei. Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß die Wurzel des Weißen Diptams in früherer Zeit officinell war und in der Volksmedizin eine Rolle spielte¹.

Trotz seiner einfachen Struktur hatte sich Dictamnin bisher nicht synthetisieren lassen. Wohl stellten schon im Jahre 1932 *Asahina* und *Inubuse*⁵ diesbezügliche Versuche an; diese führten jedoch nicht zum gewünschten Ziel. Die japanischen Autoren gingen von Norddictamnol (II) aus, welches sie aus 2,4-Dihydroxychinolin mit Hilfe einer *Reimer-Tiemann*schen Synthese dargestellt hatten. Als Endprodukt einer viel-



stufigen Synthese, für die sie die Formelreihe II bis V aufstellten, erhielten sie nicht Dictamnin, sondern eine Substanz mit höherem Schmelzpunkt, die sie Pseudodictamnin nannten und für ein Isomeres des Dictamnins mit angulärer Struktur (V) hielten.

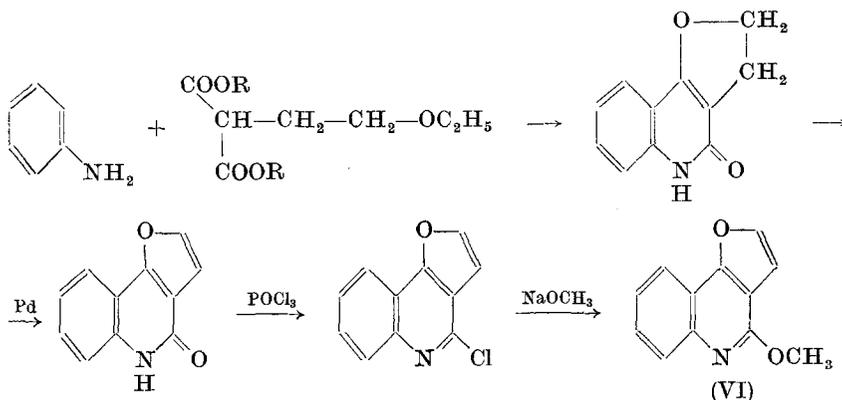
Im vergangenen Jahr berichteten *Grundon*, *McCorkindale* und *Rodger*⁶ über neue Versuche zur Darstellung von Furochinolinen. Anilin wurde mit Äthoxyäthyl-malonester kondensiert, die entstandene Dihydrofurochinolin-Verbindung dehydriert, mit Phosphoroxchlorid und schließ-

⁴ V. N. *Kowalenko*, *Farmatsiya* 9, Nr. 5, 20 (1946); *Chem. Abstr.* 41, 6989 (1947).

⁵ Y. *Asahina* und M. *Inubuse*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 65, 61 (1932).

⁶ M. F. *Grundon*, N. J. *McCorkindale* und M. N. *Rodger*, *J. Chem. Soc. London* 1955, 4284.

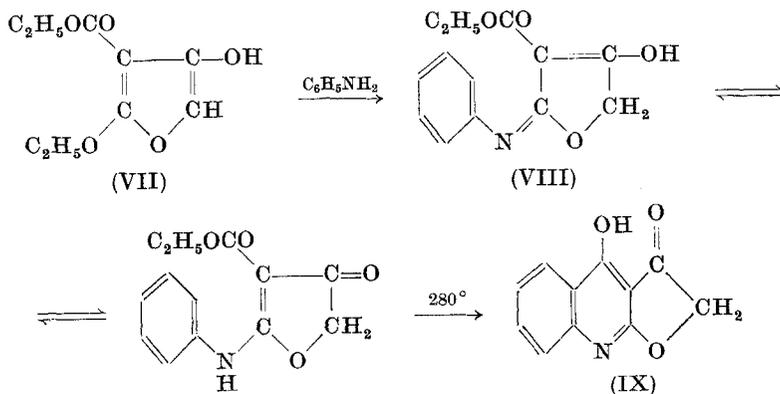
lich mit Natriummethylat umgesetzt. Diese Synthese lieferte als Endprodukt gleichfalls nicht Dictamin, sondern ein ihm isomeres Produkt mit der Struktur des angulären 4-Methoxy-furo[3,2-c]chinolins (VI)³.



In der vorliegenden Mitteilung soll nun über einen einfachen Weg zur Darstellung von Derivaten des linearen Furo[2,3-b]chinolins berichtet werden; dieser schließt die Möglichkeit der Entstehung von Verbindungen mit dem Skelett des angulären Furo[3,2-c]chinolins, an der die bisherigen Versuche zur Darstellung des Dictamins gescheitert waren, prinzipiell aus und hat erstmals die Synthese dieses Alkaloids erzielen lassen.

Ausgangsmaterial ist der Phenylimido-tetron- α -carbonsäure-äthylester (VIII), eine bereits 1912 von *Benary*⁷ hergestellte Substanz.

Natriummalonester wird in ätherischer Suspension mit Chloracetylchlorid umgesetzt, wobei sich Isotetron-carbonsäurediäthylester (VII) bildet; es erweist sich als vorteilhaft, diese wasserempfindliche Verbindung, ab-



⁷ *E. Benary*, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 3682 (1912).

weichend von *Benarys* Vorschrift, nicht aus der Reaktionsmischung zu isolieren, sondern in dieser durch Zusatz von Anilin und Erwärmen unmittelbar in VIII überzuführen.

Phenylimido-tetron- α -carbonsäureester (VIII) löst sich leicht in verdünnten Alkalien. Seine sauren Eigenschaften sowie die schon von *Benary*⁷ festgestellte Unmöglichkeit, mit Phenylhydrazin eine Ketogruppe nachzuweisen, machen es wahrscheinlich, daß die Verbindung im wesentlichen als ein saures Enol vorliegt. Es ist uns allerdings möglich gewesen, durch längere Einwirkung von Hydroxylamin eine kleine Menge eines Oxims herzustellen.

Im Phenylimidotetron- α -carbonsäureester kommen Furanring, Benzolring, Stickstoffatom und das Carboxyl-Kohlenstoffatom der Carbäthoxygruppe in einer Anordnung vor, die für den Aufbau des linearen Furochinolin-Skeletts schlechthin prädestiniert zu sein scheint. Wirklich gelingt der Ringschluß, der zu 4-Hydroxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (IX) führt, schon durch thermische Zersetzung. Die besten Bedingungen für die unter Abspaltung von Äthanol verlaufende Reaktion sind kurzzeitiges Erwärmen des Tetronsäure-Derivats in Paraffinöl auf 280° oder längeres Erhitzen in siedendem Diphenyläther.

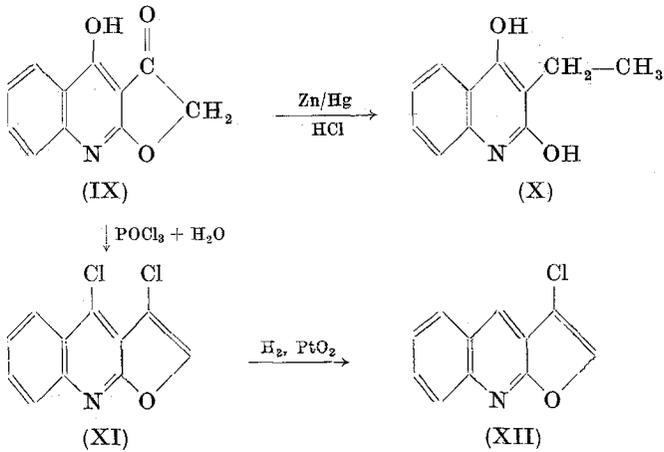
Versuche, den Ringschluß bei niedrigerer Temperatur in Gegenwart saurer Katalysatoren und wasserabspaltender Mittel durchzuführen, schlugen fehl; weder VIII noch die daraus durch alkalische Verseifung dargestellte Phenylimido-tetron- α -carbonsäure ließen bei der Behandlung mit wasserfreier Flußsäure oder mit heißer Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure das Furochinolinderivat IX entstehen.

Durch *Clemmensen*-Reduktion der Verbindung IX wird bewiesen, daß bei der thermischen Zersetzung des Phenylimido-tetron- α -carbonsäureesters wirklich ein Chinolinring geschlossen und dem Furanring angegliedert worden ist; denn es bildet sich unter Spaltung des Furanringes 2,4-Dihydroxy-3-äthylchinolin (X).

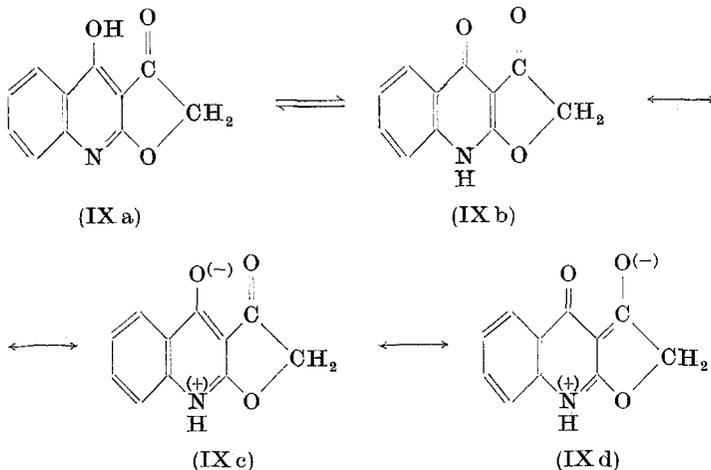
IX läßt sich, wenn auch nicht leicht, oximieren; dadurch ist die Anwesenheit einer Ketogruppe verbürgt. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin oder mit einer Mischung von Acetanhydrid und Acetylchlorid wird IX in ein Diacetylderivat übergeführt. Beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid entsteht aus IX in sehr geringer Menge 3,4-Dichlor-furo[2,3-b]chinolin (XI); dieses Dichlorprodukt läßt sich in ausgezeichnetem Ausbeute gewinnen, wenn man zum Oxychlorid eine kleine Menge Wasser (1 Teil H₂O auf 33 Volumteile POCl₃) zusetzt. Verwendet man statt des Phosphoroxychlorids eine Mischung von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, bildet sich ein Trichlor-furochinolin; die Stellung der Chloratome in dieser Verbindung ist nicht bestimmt worden.

Aus 3,4-Dichlor-furo[2,3-b]chinolin (XI) läßt sich durch Hydrierung mit PtO₂ als Katalysator ein Monochlor-furochinolin gewinnen; diesem muß die Formel XII zukommen, da es mit dem aus Norddictamnin durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid dargestellten 4-Chlor-furo[2,3-b]chinolin⁸ nicht identisch ist. — Während die Chloratome in 3,4-Dichlor- und in 4-Chlor-furochinolin unter der Einwirkung von Natriummethylat leicht durch Methoxyl ersetzt werden, ist 3-Chlor-furochinolin (XII) gegenüber Methylat äußerst resistent; wir können dafür keine Erklärung angeben.

⁸ *H. Tuppy und F. Böhm, Mh. Chem. 87, 735 (1956).*

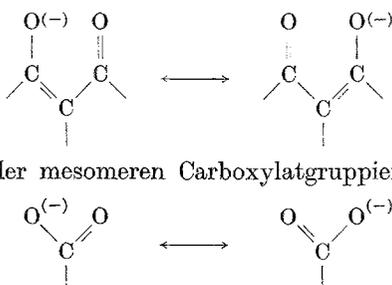


Die Verbindung IX zeigt Eigenschaften, die dafür sprechen, daß sie — was bei ihrer Formulierung als 4-Hydroxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin nicht zum Ausdruck kommt — eine polare Struktur besitzt. Sie läßt sich nur aus polaren Lösungsmitteln, wie Wasser, Eisessig oder Dimethylformamid, umkristallisieren, während sie in unpolaren Solvenzien praktisch unlöslich ist. Sie schmilzt erst oberhalb 300° u. Zers. Dazu gesellt sich ein auffallend saurer Charakter; bereits mit Natriumhydrogenkarbonat tritt Bildung eines Natriumsalzes ein. Eine so ausgeprägte Acidität ist bei phenolischen Hydroxylgruppen nicht die Regel. Es ist anzunehmen, daß die Acidität von IX nicht eindeutig einem sauerstoffgebundenen Wasserstoffatom zugeschrieben werden kann; denn Methylierung mit Diazomethan liefert ein Gemisch, in dem sich neben



dem erwarteten O-Methylderivat XIII sehr beträchtliche Mengen der am Stickstoff methylierten Verbindung XIV befinden. XIV entsteht sogar ausschließlich bei Umsetzung von IX mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung oder bei Einwirkung von Jodmethyl auf sein Silbersalz.

Eine befriedigende Erklärung sowohl für den polaren Charakter als auch für die sauren Eigenschaften und die Bereitschaft zur Methylierung am Stickstoffatom ist die, daß IX zu einem hohen Prozentsatz weder mit der Struktur IXa noch mit der ihr tautomeren Struktur IXb vorliegt, sondern als Zwitterion IXc; auch die alternative Formulierung IXd ist in Betracht zu ziehen. Man kann die in IXc und IXd vorkommende mesomere Gruppierung



als ein Vinyloges der mesomeren Carboxylatgruppierung

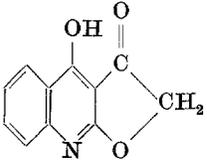
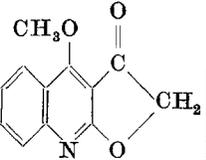
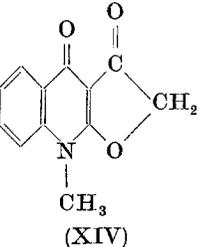
auffassen; hier wie dort hätten wir es mit einer Resonanzstabilisierung der polaren, ionisierten Form zu tun, verbunden mit erhöhter Acidität. Es wird sodann auch eine Analogie zwischen der polaren Formulierung der Verbindung IX (IXc und IXd) und der Zwitterionenstruktur etwa der α -Aminosäuren erkennbar; so wie Aminosäuren durch Diazomethan zum Teil am Stickstoff methyliert werden, wobei Betaine entstehen⁹, erfährt auch das hier besprochene Furochinolinderivat infolge seiner Zwitterionenstruktur in bedeutendem Maße N-Methylierung.

Herr Dr. J. Derkosch war so freundlich, Infrarotspektren der Verbindungen IX, XIII und XIV (im festen Zustand) aufzunehmen (Tabelle 1) und uns folgenden Kommentar zur Verfügung zu stellen:

„Die Verbindung IX läßt im Infrarotspektrum keine normale OH- oder NH-Valenzschwingung erkennen. Die Ketogruppe des Furanringes ist nicht enolisiert, da die starke Absorption bei 1480 cm^{-1} einer $\delta\text{-CH}_2$ -Schwingung zuzuordnen ist. Für das Intaktsein der Ketogruppe des Furanringes spricht ferner die starke CO-Frequenz bei 1702 cm^{-1} , die recht nahe der analogen CO-Absorption in den Verbindungen XIII und XIV liegt; wenn Brückenbindung zur OH-Gruppe vorläge, müßte die Lage der CO-Frequenz gegenüber XIII und XIV stärker verschoben sein. Die starke Bande bei 1649 cm^{-1} in IX kann entweder von einer CO-Gruppe im Chinolinringssystem (tautomere Form IXb, analog XIV, wobei jedoch die NH-Frequenz außerordentlich schwach sein müßte), die auch intermolekular eine Brücken-

⁹ R. Kuhn und W. Brydówna, Ber. dtsh. chem. Ges. **70**, 1333 (1937). — R. Kuhn und H. W. Ruelius, Chem. Ber. **83**, 420 (1950).

Tabelle I. Infrarotspektren

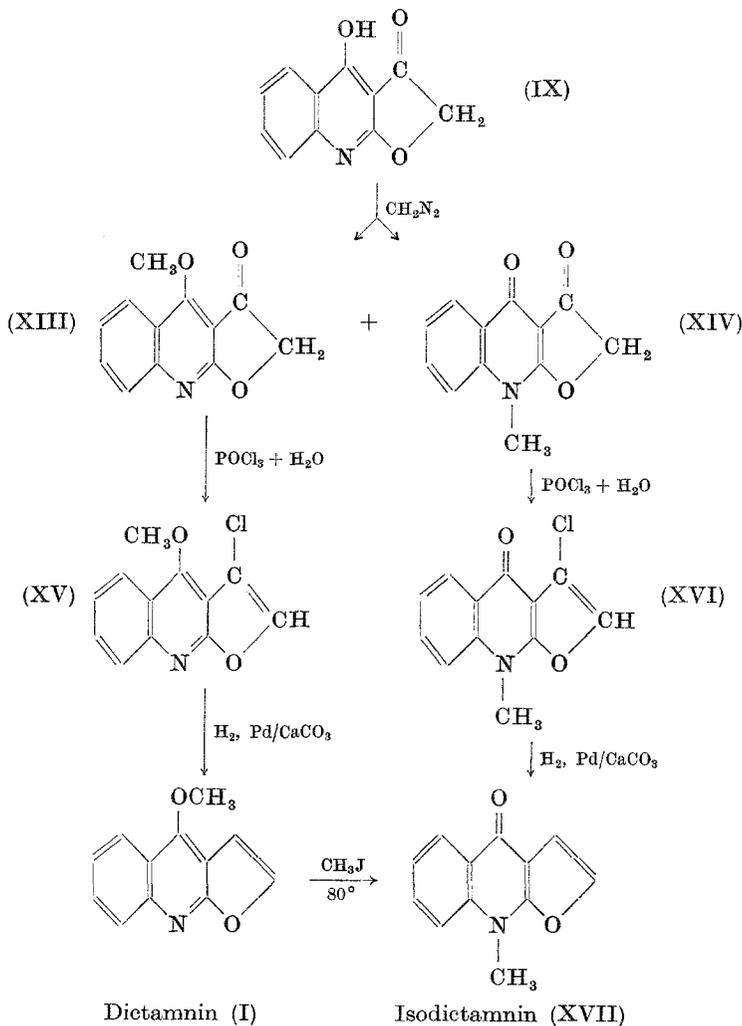
	 (IX)			 (XIII)			 (XIV)		
ν C—H arom.	cm ⁻¹			cm ⁻¹			cm ⁻¹		
	3031	w		3125	w		3022	w	
ν C—H aliph. {	2980	w		2949	w		2982	w	
	2917	m		2919	m		2917	w	
? {	2845	w							
	2798	w							
	2760	w							
	2658	w							
C=O {	1702	vs		1715	s		1706	vs	
	1649	s					1636	s	
C=C und C=N des Ringes {	1622	m		1604	vs		1606	s	
	1577	s		1561	s		1594	w	
	1535	s		1507	s		1546	s	
δ CH ₂	1480	s		1457	s		1521	s	
	1423	m		1411	w		1459	s	
	1353	w							

bindung zu NH besitzen kann, oder von einer Gruppierung $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \text{---} \text{O} \diagdown \\ (-) \end{array} \rightarrow \text{H} \text{---} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ (+) \end{array}$ herrühren. Polare Strukturen können sehr wohl am Aufbau des Moleküls (besonders im untersuchten festen Zustand) beteiligt sein, wofür auch die außerordentliche Intensität der Absorptionen sprechen würde. — Eine Zuordnung der Bandengruppe um 2700 cm⁻¹ in Verbindung IX muß offengelassen werden. Möglicherweise rührt sie von den aktiven H-Atomen der polaren Strukturen her.“

Aus dem durch Reaktion von IX mit Diazomethan erhaltenen Gemisch der Methylierungsprodukte XIII und XIV läßt sich das für die Synthese des Dictamnins erforderliche 4-Methoxy-3-keto-2,3-dihydrofuro[2,3-b]chinolin (XIII) durch Sublimation abtrennen.

Mit Hilfe von Phosphoroxchlorid, dem etwas Wasser zugesetzt worden ist, wird XIII in 3-Chlor-4-methoxy-furo[2,3-b]chinolin (XV) umgewandelt; mit reinem, wasserfreiem Phosphoroxchlorid läßt sich diese Reaktion nicht erreichen.

Versuche, das Chlormethoxyfurochinolin XV auf anderem Wege, durch Umsetzung des 3,4-Dichlor-furochinolins (XI) mit Natriummethylat, darzustellen, sind bisher nicht erfolgreich gewesen; da die beiden Chloratome der Verbindung XI eine annähernd gleich große Reaktionsfähigkeit besitzen, entsteht bei der Umsetzung eine Mischung mehrerer sehr ähnlicher Produkte, aus der XV nicht rein isoliert werden konnte.



In XV läßt sich das Chloratom durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Kalziumkarbonat als Katalysator glatt durch Wasserstoff ersetzen. Die so erhaltene Substanz ist Dictamin; sie ist identisch mit dem aus Weißem Diptam isolierten Alkaloid, wie durch Analyse, Misch-

schmelzpunkt, Vergleich der Ultravioletspektren und des papierchromatographischen Verhaltens nachgewiesen worden ist.

Isodictamin (XVII), ein Isomeres des Alkaloids, welches aus ihm durch Erhitzen mit Methyljodid leicht erhältlich ist², kann auf analoge Weise, durch katalytische Reduktion von 9-Methyl-3-chlor-4-keto-4,9-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (XVI), das seinerseits beim Erhitzen von XIV mit Phosphoroxychlorid und etwas Wasser entsteht, synthetisch gewonnen werden.

Experimenteller Teil

Phenylimido-tetron- α -carbonsäure-äthylester (VIII)

16 g ($1/10$ Mol) frisch destillierter und getrockneter Malonsäurediäthylester werden in 120 ml absol. Äther gelöst und mit 2,3 g in feine Scheiben geschnittenen Natriums ($1/10$ Mol) versetzt. Die Mischung, welche sich unter H_2 -Entwicklung erwärmt, bleibt 3 bis 4 Tage bei Zimmertemp. stehen; es ist notwendig, den aus dem Äther in gallertiger Form herauswachsenden Natriummalonester von Zeit zu Zeit unter die Flüssigkeitsoberfläche zu pressen und noch nicht verbrauchtes Natriummetall zu zerdrücken. Wenn kein unumgesetztes Metall mehr vorhanden ist, läßt man zur äther. Suspension des Natriummalonesters 5,64 g (4,0 ml) Chloracetylchlorid ($1/30$ Mol) unter Umschwenken und Kühlung mit Eiswasser rasch zutropfen. Die Reaktionsmasse färbt sich allmählich gelb und verwandelt sich in einen dünnflüssigen Brei. Nach $1/2$ stünd. Stehen bei Zimmertemp. wird zur Vollendung der Umsetzung 15 Min. lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nun fügt man 6 ml frisch destilliertes Anilin hinzu und setzt das Erhitzen 2 Stdn. lang fort. Sodann läßt man erkalten, gibt Wasser zu und schüttelt im Scheidetrichter vorsichtig um. Die wäbr. Schicht, in der sich die Salze gelöst haben, wird verworfen. Aus der Ätherlösung, welche man vorteilhaft etwas einengt und im Kühlschrank aufbewahrt, scheidet sich der Phenylimido-tetron- α -carbonsäure-äthylester in gelben Kristallen in ziemlich reiner Form ab. Eine weitere Menge kann aus der äther. Mutterlauge durch 3- bis 4maliges Ausschütteln mit 1 n NaOH und Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit in weniger reiner Form gewonnen werden; dieses Produkt ist nach teilweiser Reinigung durch Auskochen mit wenig Äther für die weiteren Umsetzungen ebenfalls geeignet. Die Ausbeute beträgt insgesamt zwischen 2,3 und 5,7 g (durchschnittlich 30% d. Th.). Schmp. 116 bis 117°.

Oxim. 820 mg VIII wurden in 10 ml Äthanol gelöst, mit einer konz. wäbr. Lösung von 360 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 480 mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt, 3 Stdn. lang unter Rückfluß erhitzt und dann über Nacht in der Kälte stehen gelassen. Ein weißes ungelöstes Produkt, bestehend aus Natriumchlorid und dem in kaltem Alkohol mäßig löslichen Oxim wurde abgesaugt. Das Kochsalz ließ sich mit Wasser entfernen und das Oxim durch zweimaliges Umlösen aus verd. Alkohol reinigen; es kristallisiert in Nadeln, ist im Gegensatz zu VIII in kalter verd. Natronlauge unlöslich und schmilzt unscharf und u. Zers. bei ungefähr 200°.

$C_{13}H_{14}O_4N_2$. Ber. N 10,68. Gef. N 10,72, 10,83.

Verseifung des Esters VIII zur Phenylimido-tetron- α -carbonsäure. Beim Erwärmen von 1,0 g VIII mit 30 ml 3%iger alkohol. Kalilauge schied sich

sein in Alkohol unlösliches Kaliumsalz aus. Die Kristallmasse wurde durch Zusatz von Wasser in Lösung gebracht und die Verseifung durch 3stünd. Erhitzen unter Rückfluß bewerkstelligt. Aus der durch Vakuumdestillation stark eingeeengten Lösung kristallisierte beim Erkalten das Kaliumsalz der Phenylimidotetron- α -carbonsäure in weißen Nadeln aus. Das Salz wurde abgesaugt und in möglichst wenig kaltem Wasser gelöst. Bei Zusatz von verd. HCl fiel die freie Carbonsäure aus: weiße Nadeln, Schmp. 159 bis 163°; Ausbeute 713 mg (80% d. Th.). Nach 2maligem Umlösen aus Äthanol und Trocknen bei 60° im Hochvak. betrug der Schmp. 166 bis 167,5°.

$C_{11}H_9O_4N$. Ber. C 60,27, H 4,14. Gef. C 60,73, H 4,32.

4-Hydroxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (IX)

10 g VIII werden in 100 g Diphenyläther in einem mit Steigrohr versehenen Rundkolben mit Hilfe eines auf 270° gehaltenen Metallbades 40 Min. lang erhitzt. Die Ringschlußreaktion erfolgt unter lebhafter Gasentwicklung; vom Ende des Steigrohres entweicht Äthylalkoholdampf und an der Wand des Kolbens scheidet sich eine dunkelbraune feste Masse ab. Nach dem Erkalten wird der Diphenyläther mit 250 ml Diäthyläther verdünnt, das im Äthergemisch suspendierte und an der Kolbenwand haftende feste Produkt abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die Ausbeute an sehr unreinem Rohprodukt beträgt etwa 7,5 g.

Führt man die thermische Zersetzung von VIII in Paraffinöl statt in Diphenyläther aus, so ist es günstig, in kleinen Portionen zu arbeiten. In jeweils 25 ml Paraffinöl, welches auf 260 bis 280° erhitzt worden ist, wird 1 g VIII eingetragen. Dann steigert man die Temp. möglichst rasch auf 290 bis 300° und hält sie 3 bis 4 Min. auf dieser Höhe. Nach dem Erkalten wird mit 25 ml Äther versetzt, die ungelöste braune Substanz abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die Ausbeute an Rohprodukt ist etwa die gleiche wie bei Verwendung von Diphenyläther.

Die Aufarbeitung des Rohproduktes kann auf zweierlei Art geschehen. Entweder man extrahiert es 24 Stdn. lang im Soxhlet-Apparat mit Äther, um nicht umgesetztes VIII herauszulösen, und zieht dann die ätherunlösliche Hauptmenge mit siedend heißem Wasser aus, in dem IX einigermaßen, seine Verunreinigungen jedoch kaum löslich sind. Aus der heißen wäBr. Lösung kristallisiert IX in verhältnismäßig reiner Form, in kleinen Blättchen aus.

Die andere Methode zur Reinigung des Rohproduktes bedient sich eines in kalter Natronlauge schwerlöslichen Natriumsalzes. Man kocht die bei der thermischen Zersetzung von 10 g VIII erhaltene dunkelbraune Masse 4mal mit je 25 ml 1 n NaOH aus; dabei bleibt ein fast schwarzes, klebriges Produkt ungelöst. Aus den vereinigten, durch eine Glassinternutsche heiß filtrierten alkalischen Auszügen scheidet sich, nachdem man ihnen 160 ml Äthanol zugesetzt hat, beim Erkalten und längeren Stehen im Kühlschrank das Natriumsalz von IX in bräunlichgelben Nadeln ab. Diese werden abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Löst man sie in siedendem Wasser und säuert mit verd. HCl an, so erhält man IX in Form eines schwach bräunlich gefärbten, feinkristallinen Pulvers. Die Ausbeute beträgt durchschnittlich 50%; die höchste erreichte belief sich auf 71%.

4-Hydroxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin ist unlöslich in unpolaren Lösungsmitteln, es läßt sich hingegen aus größeren Mengen Äthanol, Eisessig oder Wasser, allerdings unter großen Verlusten, umkristallisieren;

aus heißem Alkohol erhält man es in Würfeln, aus Eisessig und Wasser in Blättchen. Ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für IX ist heißes Dimethylformamid, aus dem es sich beim Erkalten langsam in brockigen Kristallen ausscheidet.

IX löst sich leicht in verdünnten Laugen, in Soda- und sogar in stärkerer Hydrogenkarbonatlösung und wird daraus durch Säuren wieder ausgefällt. Die Lösungen in Wasser und in Alkalien zeigen eine schwache violette Fluoreszenz.

Die Verbindung schmilzt erst bei ungefähr 320° u. Zers. Sie läßt sich im Hochvak. bei 250 bis 280° zum Teil unzersetzt sublimieren.

$C_{11}H_7O_3N$. Ber. C 65,67, H 3,51, N 6,96.

Gef. C 65,71, H 3,69, N 6,87, 6,95.

Oxim. Eine Suspension von 500 mg feingepulvertem IX in 25 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 300 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 700 mg krist. Natriumacetat in 7,5 ml Wasser versetzt und die Mischung 7 Stdn. lang unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser und längerem Stehen in der Kälte wurde das auskristallisierte Produkt abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Zur Reinigung wurde das Oxim (400 mg) in 40 ml kalter 0,1 n NaOH aufgenommen, die Lösung mit 50 ml Äthanol versetzt und mit 0,1 n HCl auf pH 6 gebracht. Die in feinkristalliner Form ausgeschiedene Substanz (340 mg) war in Wasser und in den üblichen organischen Solvenzien sehr schwer löslich und ließ sich auf 330° erhitzen, ohne zu schmelzen.

$C_{11}H_8O_3N_2$. Ber. N 12,95. Gef. N 12,85.

Diacetat. A. 0,20 g IX wurden mit 25 ml Acetanhydrid und 1 ml absol. Pyridin unter Rückfluß 1 Std. lang in einem auf 170 bis 180° gebrachten Metallbad erhitzt. Nach Entfernen überschüssigen Anhydrids und Pyridins im Vak. wurde der Rückstand 2mal mit Äthanol aufgeköcht und dieses wieder abdestilliert. Das zurückbleibende Diacetat wurde in 20 ml heißem Äthanol gelöst, die Lösung filtriert und etwas eingeeengt. Bei der rasch einsetzenden Kristallisation schied sich 212 mg (75% d. Th.) bräunlich gefärbte Nadeln ab. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das nunmehr reinweiße Diacetat bei $159,5$ bis $160,5^\circ$.

B. 0,10 g IX wurden mit 4,0 ml Acetanhydrid und 1,0 ml Acetylchlorid 8 Stdn. lang auf 100 bis 110° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Es wurden 93 mg (66% d. Th.) Diacetylderivat vom Schmp. 159° erhalten. Durch wiederholtes Umlösen aus verdünntem Alkohol stieg der Schmp. auf 161 bis 162° .

$C_{15}H_{11}O_5N$. Ber. C 63,16, H 3,89, N 4,91.

Gef. C 63,12, H 3,95, N 5,08.

Reduktion nach Clemmensen. 0,75 g IX wurden mit 4 ml 12%iger HCl und 2,0 g amalgamiertem Zinkstaub unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach je 1 Std. erfolgte ein Zusatz von 0,7 ml konz. HCl. Nach 5stünd. Erhitzen wurden überschüssiger Zinkstaub und festes Reaktionsprodukt gemeinsam abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann mit heißer 5%iger NaOH digeriert. Beim Ansäuern fiel aus der alkalischen Lösung ein Niederschlag aus, aus dem sich bei über 180° in einem Vak. von 0,05 mm Hg 172 mg 2,4-Dihydroxy-3-äthyl-chinolin (X) in körnigen Kristallen sublimieren ließen. Die Verbindung war nach Umlösen aus reinem und aus verd. Äthanol analysenrein.

$C_{11}H_{11}O_2N$. Ber. C 69,82, H 5,86. Gef. C 69,61, H 5,85.

2,4-Dihydroxy-3-äthyl-chinolin, welches aus Äthylmalonsäure-diäthylester durch 4stünd. Erhitzen auf 350° nach den Angaben von *Baumgarten* und *Kärgel*¹⁰ dargestellt worden war, erwies sich als identisch mit der durch Reduktion aus IX erhaltenen Substanz.

Chlorderivate des Furo[2,3-b]chinolins

3,4-Dichlor-furo[2,3-b]chinolin (XI). 1,0 g IX werden mit einer Mischung von 30 ml POCl₃ und 1 ml Wasser 2¹/₂ Stdn. lang in einem Metallbad von 130 bis 140° unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Oxychlorid wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser zersetzt. Das ausfallende braune Reaktionsprodukt wird abgesaugt, getrocknet und bei 140 bis 170°/0,8 mm Hg sublimiert: 0,803 g (68% d. Th.). Durch wiederholtes Umlösen aus Äthanol erhält man XI in weißen Nadeln vom Schmp. 178 bis 179°.

C₁₁H₉ONCl₂. Ber. Cl 29,78. Gef. Cl 29,73, 29,60.

Trichlor-furo[2,3-b]chinolin. 1,0 g IX werden mit 9 g PCl₅ und 8 cem POCl₃ 9 Stdn. lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit kaltem Wasser zersetzt und das sich abscheidende chlorierte Produkt (1,48 g) bei 2 mm Hg im Kugelrohr destilliert. Bei einer Luftbadtemp. von zirka 130° destillieren 1,32 g eines zu weißen Kristallen erstarrenden Öls über. Das Trichlor-furochinolin bildet, aus Alkohol mehrmals umkristallisiert, lange weiße Nadeln, die bei 151 bis 152° schmelzen.

C₁₁H₄ONCl₃. Ber. Cl 39,0. Gef. Cl 38,1, 38,3.

Die Verbindung bleibt bei mehrstündigem Erhitzen mit konz. HCl im Druckrohr oder mit konz. Schwefelsäure auf dem siedenden Wasserbad unverändert.

3-Chlor-furo[2,3-b]chinolin (XII). 120 mg XI wurden in 18 ml Eisessig mit 12 mg PtO₂-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff wurde der Eisessig im Vak. entfernt, der Rückstand bei 150 bis 170°/2 mm Hg sublimiert und das Sublimat 2mal aus Äthanol umkristallisiert: Weiße Nadeln; Schmp. 223 bis 225°.

C₁₁H₆ONCl. Ber. Cl 17,41. Gef. Cl 17,14, 17,27.

XII konnte 7 Stdn. lang unter Rückfluß mit einer 10%igen methylalkohol. Natriummethylatlösung erhitzt werden, ohne daß ein Austausch des Chloratoms gegen Methoxyl stattfand.

Methylierung von

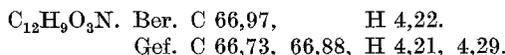
4-Hydroxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (IX)

Methylierung mit Dimethylsulfat. 530 mg IX wurden in 25 ml 2 n KOH gelöst und mit 7,0 g Dimethylsulfat, dessen Zugabe in 2 Portionen erfolgte, insgesamt ¹/₂ Std. lang geschüttelt. Dabei schied sich das N-Methylderivat XIV (527 mg), leicht rötlich gefärbt, ab. Zur Reinigung wurde 1mal aus heißem Wasser unter Zuhilfenahme von Tierkohle, 2mal aus Eisessig und schließlich nochmals aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 310 bis 313° (Zers.).

C₁₂H₉O₃N. Ber. C 66,97, H 4,22. Gef. C 67,02, H 4,27.

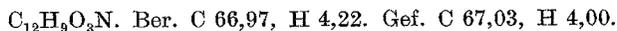
¹⁰ P. *Baumgarten* und W. *Kärgel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 832 (1927).

Umsetzung des Silbersalzes von IX mit Jodmethyl. Aus 1,0 g IX wurde durch Aufnehmen in heißer Natronlauge und Zusatz von Äthanol das Natriumsalz in kristallisiertem Zustand dargestellt, dieses (1,25 g) in 15 ml kaltem Wasser gelöst und mit 1,7 g Silbernitrat in 5 ml Wasser versetzt. Der ausfallende Niederschlag des Silbersalzes wurde getrocknet (1,33 g), fein zerrieben, mit 3 ml Äther und 1,5 ml Methyljodid befeuchtet und 48 Stdn. bei Zimmertemp. im Dunklen stehen gelassen. Um eventuell gebildetes O-Methylderivat XIII zu erfassen, wurde das Reaktionsprodukt nach Abdampfen überschüssigen Methyljodids einige Stdn. lang mit Äther extrahiert; es konnte XIII jedoch nicht einmal in Spuren isoliert werden. Hingegen ließen sich durch Auskochen der ätherunlöslichen Masse mit Eisessig und Einengen des Extrakts 589 mg (55% d. Th.) N-Methylverbindung XIV in Form hellgelber Nadeln gewinnen, die nach Umkristallisieren aus Eisessig analysenrein waren.

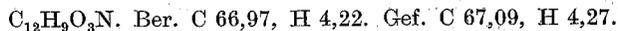


XIV spaltet mit siedender Jodwasserstoffsäure kein Methyljodid ab.

Methylierung mit Diazomethan. Eine Suspension von 1 g feingepulvertem IX in 200 ml absol. Methanol wurde mit einer aus 10 g Nitrosomethylharnstoff hergestellten äther. Diazomethanlösung in 6 Portionen bei 0° versetzt. Wenn die Mischung nach der letzten Zugabe noch 1/2 Std. bei 0° gestanden und gegebenenfalls eine kleine Menge (zwischen 0 und 100 mg) noch ungelösten Produkts abgesaugt worden war, wurde das klare Filtrat im Wasserstrahlvak. bei nicht mehr als 30° völlig zur Trockene eingedampft und die zurückbleibende, rot bis blauviolett gefärbte Masse in 10 bis 12 ml heißem Äthanol gelöst. Beim Erkalten fielen dunkelrote Nadeln aus. Wenn man Überhitzung vermeidet (Badtemp. von 120 bis 140°) und kleine Portionen einsetzt, läßt sich aus dem rohen Methylierungsprodukt im Vak. der Quecksilberpumpe die O-Methylverbindung XIII als weißes Kristallpulver mit dem Schmp. 152 bis 159° heraussublimieren (Ausbeute zwischen 215 und 402 mg, das heißt 20 bis 38% d. Th.). XIII ist in Alkohol sehr leicht, in Äther gut, in Wasser und auch in Lauge dagegen nicht löslich. Es spaltet beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure die Methylgruppe langsam ab. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Äthanol läßt sich der Schmp. auf 159 bis 161° steigern, wird jedoch nicht völlig scharf, da sich XIII bei höherer Temp. unter Wanderung der Methylgruppe vom Sauerstoff an den Stickstoff in das Isomere XIV umlagert.



Bei der Sublimation des rohen Methylierungsproduktes bleibt ein rotbraunes Kristallpulver zurück; wenn man dieses aus wenig Eisessig und sodann aus viel heißem Wasser unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert, gewinnt man XIV in reinem Zustand, lange weiße Spieße oder glaswollartige Fasern bildend.



Umsetzung von XIII und XIV mit Phosphoroxychlorid

3-Chlor-4-methoxy-furo[2,3-b]chinolin (XV). Durch eine aus 24 ml POCl_3 und 0,8 ml Wasser unter Kühlung bereitete Mischung wurde 1 Std.

lang, ebenfalls unter Kühlung, trockene Luft durchgesaugt, um überschüssigen Chlorwasserstoff zu entfernen. Sodann wurden 350 mg XIII eingetragen und die Lösung $2\frac{1}{2}$ Stdn. lang im Metallbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren vom überschüssigen POCl_3 bei 40° im Vak. wurden zum öligen Rückstand unter Kühlung 40 ml Wasser zugefügt. Zugabe von Soda bis zur schwach alkalischen Reaktion begünstigt das Ausfallen des Chlormethoxyfurochinolins. Nach mehrstündigem Stehen wurden die hellgelben Flocken abgesaugt, getrocknet (345 mg) und bei 110 bis $120^\circ/0,04$ mm Hg sublimiert. Nach Umkristallisieren des weißen Sublimats (235 mg; 62% d. Th.) aus Äthanol war der Schmp. 117° .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. Cl 15,18. Gef. Cl 15,19, 15,23.

Die Darstellung von XV gelingt mit reinem POCl_3 ohne Zusatz von Wasser nicht.

9-Methyl-3-chlor-4-keto-4,9-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (XVI). 450 mg XIV wurden mit 30 ml „wasserhaltigem“ POCl_3 -Chlorid (siehe oben) 2 Stdn. unter Rückfluß auf 120 bis 130° erhitzt. Unverbrauchtes POCl_3 wurde im Vak. bei niedriger Temp. abgedampft, der Rückstand mit Wasser zersetzt und die wäbr. Lösung mit Soda neutralisiert. Das auskristallisierende Produkt (410 mg) wurde durch Sublimation (120 bis $150^\circ/0,05$ mm Hg) gereinigt: 321 mg (66% d. Th.), Schmp. 185 bis 190° . Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol schmolz XVI bei 189 bis 190° .

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$. Ber. Cl 15,18. Gef. Cl 14,96.

Dictamnin und Isodictamnin

Reduktion von XV zu Dictamnin (I). Für die Hydrierung von 210 mg XV, gelöst in 150 ml reinem Äthanol, kamen 100 mg Pd- CaCO_3 -Katalysator zur Anwendung. Innerhalb von etwa 3 Stdn. waren bei 17° 103% der theoret. Menge Wasserstoff verbraucht. Nach Eindampfen der alkohol. Lösung im Vak. bei 40° blieb ein weißer, kristallisierter Rückstand, welcher bei der Sublimation ($110^\circ/0,03$ mm Hg) 146 mg (81,3% d. Th.) rohen Dictamnins in Form eines weißen, lockeren Kristallpulvers vom Schmp. 121 bis 131° lieferte. Bei 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol bzw. Äthanol/Wasser stieg der Schmp. auf 134 bis 135° . Mit natürlichem, aus Dictamnus albus isoliertem Dictamnin vermischt, trat keine Schmp.-Erniedrigung auf.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 72,35, H 4,55, N 7,03. Gef. C 72,63, H 4,69, N 7,28.

Auch durch Vergleich der UV-Spektren und des papierchromatographischen Verhaltens wurde die Identität des synthetischen Produkts mit natürlichem Dictamnin sichergestellt.

Reduktion von XVI zu Isodictamnin (XVII). 10 mg XVI wurden in 7,5 ml reinem Alkohol mit 10 mg eines 10%igen Pd- CaCO_3 -Katalysators hydriert, bis die theoret. Wasserstoffmenge (nach 33 Min.) aufgenommen war. Die alkohol. Lösung wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand mit kaltem Wasser digeriert, um Kalziumchlorid zu entfernen, und dann aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Durch 2malige Sublimation (150 bis $160^\circ/0,005$ mm) und Umlösen aus Wasser wurde das Isodictamnin rein erhalten: Schmp. 185 bis 187° ; keine Depression des Schmp. mit dem aus Dictamnin nach Asahina u. a.² dargestellten Isodictamnin.

Wir sind Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* für seine wohlwollende Förderung und Herrn Doz. Dr. *K. Eiter* für Rat und Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Die Analysen wurden zum größten Teil von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.