

Umwandlung des Dictamnins in Isomere mit angulärer Struktur

Von

H. Tuppy und F. Böhm

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingelangt am 17. September 1956)

Dictamin (I), eine Verbindung mit linear gebautem Furo-[2,3-b]chinolin-Skelett, wird durch energische Behandlung mit Bromwasserstoff-Eisessig in ein Derivat (V) des angulären Furo-[3,2-c]chinolins umgelagert. Von diesem ausgehend, lassen sich andere Verbindungen mit angulärer Struktur, darunter zwei Isomere des Dictamnins (VII und VIII), gewinnen.

Als *Asahina* und *Inubuse*¹ vor 25 Jahren Dictamin (I) zu synthetisieren versuchten, erhielten sie statt des Alkaloids eine Substanz, welche sie für ein Isomeres mit angulärer Struktur (VIII) hielten und Pseudodictamin nannten. Eine Verbindung mit der von den japanischen Autoren postulierten Struktur VIII, jedoch anderen Eigenschaften, beschrieben vor kurzem *Grundon*, *McCorkindale* und *Rodger*²; diese kondensierten Anilin mit Äthoxyäthylmalonester, dehydrierten das entstandene 4-Keto-2,3,4,5-tetrahydro-furo[3,2-c]chinolin mit Palladium zur Substanz V und methylierten letztere unter Verwendung von Dimethylsulfat zur N-Methylverbindung VIII. Die entsprechende O-Methylverbindung VII wurde von *Grundon* und Mitarbeitern aus V über das Chlor-furochinolin VI dargestellt.

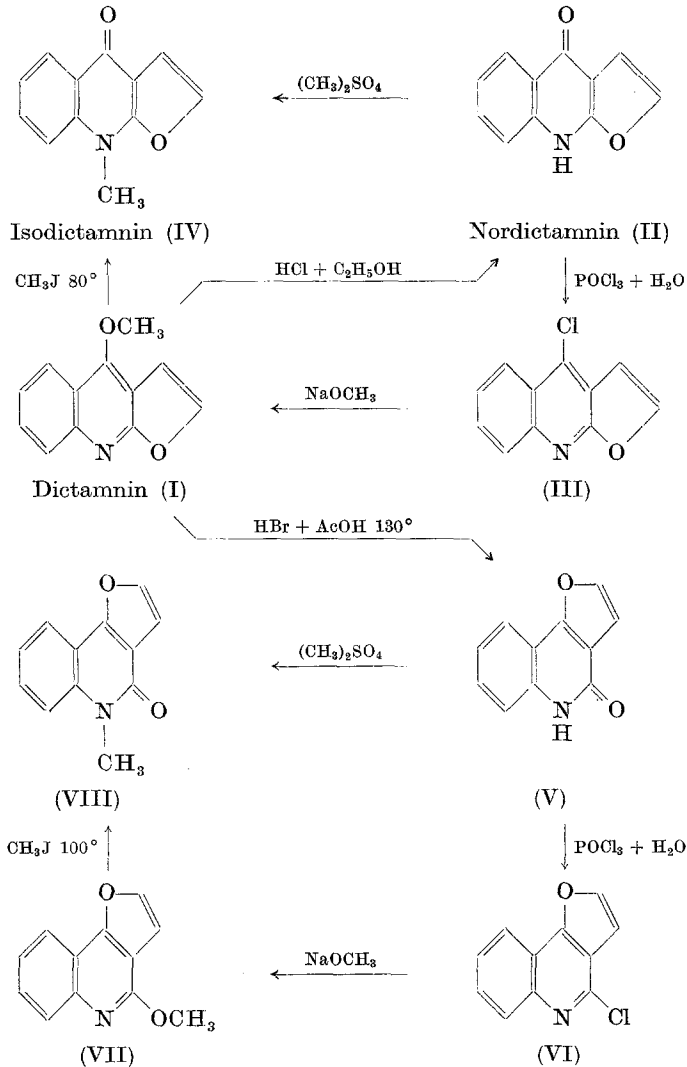
Wir machten nun die überraschende Beobachtung, daß es möglich ist, die dem Dictamin isomeren Verbindungen VII und VIII und andere Derivate des angulär gebauten Furo[3,2-c]chinolins auf einfachem Wege aus Dictamin selbst zu gewinnen.

¹ *Y. Asahina* und *M. Inubuse*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 61 (1932).

² *M. F. Grundon*, *N. J. McCorkindale* und *M. N. Rodger*, J. Chem. Soc. London **1955**, 4284.

Wenn man Dictamin entmethylt, so entsteht, wie schon *Asahina* und andere³ festgestellt haben, Nordictamin (II); man führt diese Reaktion vorteilhaft unter möglichst milden Bedingungen aus, etwa durch Kochen des Alkaloids in einer Mischung von Äthanol und Salzsäure, analog der Abspaltung einer Methylgruppe von Acronycidin

Formelübersicht



³ Y. Asahina, T. Ohta und M. Inubuse, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2045 (1930).

durch *Lahey, Lamberton und Price*⁴. Norddictamin läßt sich durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid, dem etwas Wasser zugesetzt worden ist⁵, in 4-Chlor-furo[2,3-b]chinolin (III) und dieses mit Natriummethylat wieder in Dictamin (I) überführen.

Wählt man hingegen für die Entmethylierung des Alkaloids sehr energische Bedingungen — mehrstündiges Erhitzen mit Bromwasserstoff

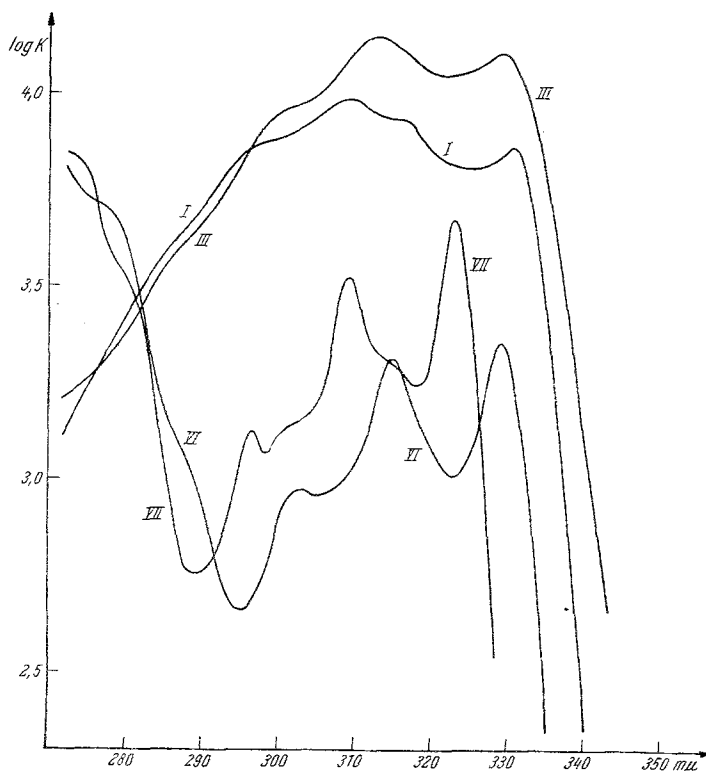


Abb. 1. UV-Spektren einiger Furochinolin-Derivate in Dioxanlösung. (I) Dictamin; (III) 4-Chlor-furo[2,3-b]chinolin; (VI) 4-Chlor-furo[3,2-c]chinolin; (VII) 4-Methoxy-furo[3,2-c]chinolin

in Eisessig auf 130° —, so tritt gleichzeitig und weitgehend eine Umlagerung in das angularäre Isomere des Norddictamins mit der Struktur V ein. V läßt sich mit Phosphoroxychlorid zu VI, dieses mit Methylat zu VII umsetzen. Die angularär gebauten Verbindungen VI und VII besitzen Ultraviolettpektren, die sich von denen des 4-Chlor-furo[2,3-b]chinolins (III) und des Dictamins (I), mit denen sie isomer sind, in charak-

⁴ *F. N. Lahey, J. A. Lamberton und J. R. Price, Austral. J. Sci. Res. 3 A, 155 (1950).*

⁵ *H. Tuppy und F. Böhm, Mh. Chem. 87, 720 (1956).*

teristischer Weise unterscheiden (Abb. 1). VII kann durch Erhitzen mit Methyljodid im Einschlußrohr zu VIII isomerisiert werden, auf die gleiche Weise, nur schwerer, als Dictamin (I) in Isodictamin (IV) umgewandelt wird³. Die von uns aus Dictamin dargestellten angulär gebauten Verbindungen VI, VII und VIII sind mit den von den britischen Autoren² vollsynthetisch erhaltenen Substanzen identisch. Wir können bestätigen, daß VIII nicht die Eigenschaften besitzt, die *Asahina* und *Inubuse*¹ für ihr Pseudodictamin angegeben haben; diesem muß eine andere Struktur zukommen.

Eine ähnliche Umlagerung einer Verbindung mit dem Skelett eines linearen Furo[2,3-*b*]chinolins in eine solche mit angulärer Struktur, wie wir sie in dieser Mitteilung beschreiben, haben vor einigen Jahren auch *Lahey* und andere⁴ beobachtet, allerdings bei einer ganz verschiedenen Reaktion: Das Alkaloid Acronycidin (4,5,7,8-Tetramethoxy-furo[2,3-*b*]chinolin) gibt bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat und Lauge neben viel Isoacronycidin (5,7,8-Trimethoxy-isodictamin) auch eine geringe Menge eines angulären Produkts, eines Trimethoxy-Derivates der Verbindung VIII.

Experimenteller Teil

Das zu den folgenden Versuchen verwendete Dictamin stammte aus der Alkaloidsammlung von Professor *E. Späth* †; es war aus Wurzeln des Weißen Diptams, die seine Mitarbeiter in der Umgebung Wiens gesammelt hatten, isoliert worden.

Nordictamin (II). 200 mg Dictamin wurden mit einer Mischung von 2,5 ml Äthanol und 0,6 ml konz. Salzsäure 6 Stdn. lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung von Alkohol und Säure durch Abdestillieren im Vak. wurde das feste Produkt in heißem Wasser aufgenommen. Bei Zusatz von Natriumacetat zur klaren Lösung und Abkühlen fiel unreines Nordictamin (110 mg) aus. Bei der nun folgenden Sublimation im Kugelrohr ging die Hauptmenge, nachdem ein Vorlauf abgetrennt worden war, bei 220 bis 240° und 0,01 bis 0,02 mm Hg über und bildete grobkörnige weiße Kristalle vom Schmp. 250 bis 252° (Zers.). Nordictamin soll bei 249° schmelzen².

*4-Chlor-furo[2,3-*b*]chinolin (III)*. 3 ml POCl₃ wurden mit 0,1 ml Wasser versetzt und einige Stunden lang stehen gelassen. In 1 ml dieser Mischung wurden 25 mg Nordictamin gelöst und 2¹/₂ Stdn. unter Rückfluß in einem auf 130 bis 140° gebrachten Metallbad erhitzt; schon nach kurzem Erwärmen trat Trübung der Lösung ein und eine weiße Masse setzte sich an der Kolbenwand ab. Nach Abdampfen überschüssigen Oxychlorids im Vak. wurde der ölige Rückstand mit Wasser zersetzt. Das ausfallende weiße Produkt, welches nach Trocknen 22 mg wog, wurde bei 120 bis 130°/0,02 mm Hg sublimiert. Das so gereinigte Chlor-furochinolin (21 mg) schmolz scharf bei 117 bis 118°.

C₁₁H₆ONCl. Ber. Cl 17,41. Gef. Cl 17,48.

Umwandlung des 4-Chlor-furochinolins (III) in Dictamin (I). 15 mg Chlor-furochinolin wurden mit 0,5 ml einer 7%igen methanol. Natrium-

methylatlösung 30 Min. lang unter Rückfluß erhitzt, wobei sich Natriumchlorid abschied. Überschüssiges Lösungsmittel wurde im Vak. entfernt, der Rückstand mit einigen Milliliter Wasser versetzt, das ausfallende Produkt abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sublimation bei 120 bis 130°/0,03 mm Hg ergab 7,5 mg Dictamin vom Schmp. 132 bis 134°. Mischschmp. mit natürlichem Dictamin: 132 bis 133°.

4-Keto-4,5-dihydro-furo[3,2-c]chinolin (V). 500 mg Dictamin wurden mit einer Mischung von 2,5 ml Bromwasserstoff in Eisessig (Kahlbaum) und 3 ml Eisessig 5 Stdn. lang im zugeschmolzenen Rohr auf zirka 130° erhitzt. Die nunmehr braungefärbte Flüssigkeit wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und durch Filtrieren von alkali-unlöslichen Anteilen befreit. Aus dem Filtrat fielen beim Ansäuern 270 mg eines noch sehr unreinen Produktes aus. Dieses löste sich zum größten Teil in heißem Alkohol; ein dunkelgefärbter Rückstand wurde abfiltriert. Aus dem mit Wasser verdünnten und erkalteten Alkohol. Filtrat setzte sich reineres V langsam ab. Es wurde abgesaugt und im Vak. der Quecksilberpumpe bei 130 bis 200° sublimiert. Die Ausbeute an sublimierter Verbindung, die immer noch nicht vollständig rein war, sondern, wie papierchromatographisch nachgewiesen wurde, eine geringe Menge Nordictamnins enthielt, betrug 151 mg.

4-Chlor-furo[3,2-c]chinolin (VI). 100 mg V wurden mit einer Mischung von 3 ml POCl₃ und 0,1 ml Wasser 3 Stdn. lang in einem Metallbad von 130 bis 140° unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges POCl₃ wurde im Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 40 ml Wasser zersetzt. Das ausgeschiedene weiße Produkt wog 104 mg (94% d. Th.) und schmolz bei 104 bis 114°. Durch Umkristallisieren aus verd. Äthanol und Sublimation bei 100 bis 120°/0,2 mm stieg der Schmp. des 4-Chlor-furo[3,2-c]chinolins auf 118 bis 119°.

C₁₁H₆ONCl. Ber. Cl 17,41. Gef. Cl 17,38.

4-Methoxy-furo[3,2-c]chinolin (VII). 52 mg VI wurden mit einer 7%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol 1/2 Std. lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Die alkohol. Lösung, aus der Natriumchlorid auskristallisiert war, wurde mit Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene Öl erstarrte nach längerem Stehen im Eisschrank. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen schmolzen die schwach gelblich gefärbten Kristalle (49 mg) bei 51 bis 54°. Die durch Umkristallisieren aus verd. Äthanol gereinigte Verbindung zeigte einen Schmp. von 53 bis 54°.

C₁₂H₉O₂N. Ber. C 72,35, H 4,55. Gef. C 71,91, H 4,63.

Isomerisierung von 4-Methoxy-furo[3,2-c]chinolin (VII) zu 4-Keto-5-methyl-4,5-dihydro-furo[3,2-c]chinolin (VIII). Unter den für die Umwandlung von Dictamin in Isodictamin bewährten Bedingungen³ (4stünd. Erhitzen mit Jodmethyl im Einschlußrohr auf 80°) blieb VII weitgehend unverändert. Nach 36stünd. Erhitzen mit Jodmethyl auf 100° jedoch war die Hauptmenge der eingesetzten Substanz in VIII umgelagert. Durch Destillation im Sublimationsrohr bei 0,5 mm Hg und durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt, schmolz VIII bei 132 bis 134°.

C₁₂H₉O₂N. Ber. C 72,35, H 4,55. Gef. C 72,87, H 4,57.

VIII läßt sich auch unmittelbar durch Methylierung von V gewinnen. 34 mg V wurden in einer Mischung von 2 ml 25%iger methanol. Kalilauge und 1,5 ml Wasser gelöst und unter Schütteln tropfenweise mit 0,4 ml Di-

methylsulfat versetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. und Aufnehmen des Rückstandes in 5 ml Wasser wurde mit 15 ml Chloroform ausgeschüttelt und die nach Entfernung des Chloroforms zurückbleibende Substanz im Kugelrohr sublimiert. Das kristallisierte Produkt, welches bei 120 bis 130°/0,03 mm Hg. überging, wurde durch wiederholtes Sublimieren und Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt und schmolz dann bei 133 bis 135°.

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