

Synthese des γ -Fagarins

Von

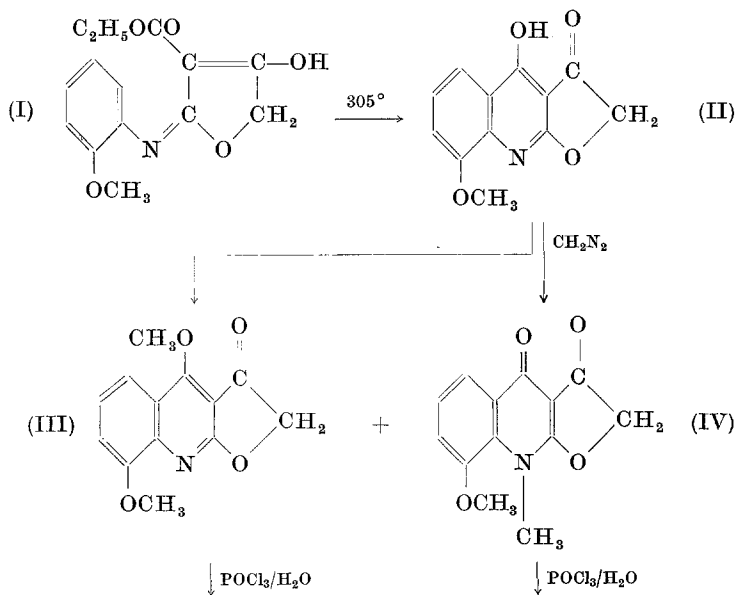
H. Tuppy und F. Böhm

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

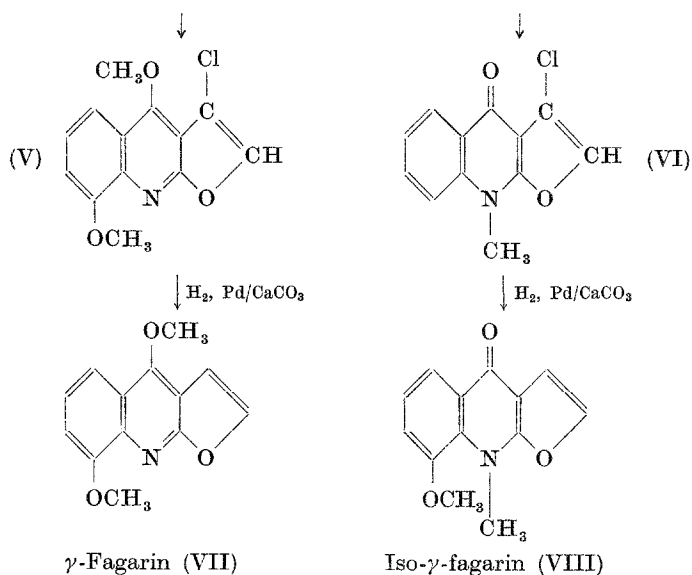
(Eingelangt am 22. Oktober 1956)

Es wird die analog der des Dictamnins durchgeführte Synthese des γ -Fagarins beschrieben.

Dictamnin, 4-Methoxy-furo[2,3-b]chinolin, dessen Synthese wir in einer vorhergehenden Arbeit beschrieben haben¹, ist der einfachste Vertreter der in Rutaceen vorkommenden Furochinolinalkaloide, deren wir heute mehr als ein Dutzend kennen. Es schien uns nun von Interesse zu erproben, ob auf dem gleichen Weg, der zur Synthese des Dictamnins geführt hat, die Darstellung auch anderer Furochinolinabkömmlinge



¹ H. Tuppy und F. Böhm, Mh. Chem. 87, 720 (1956).



möglich ist. Daß dem so ist, wird in dieser Mitteilung am Beispiel des Alkaloids γ -Fagarin (VII) gezeigt, welches im Jahre 1925 von *Stuckert*^{2, 3} in *Fagara coco* entdeckt und dessen Konstitution von *Deulojeu* und seinen Mitarbeitern^{3, 4} aufgeklärt worden ist.

Eine Synthese des γ -Fagarins und des Dictamnins ist auf einem anderen Wege soeben auch von *Grundon* und *McCorkindale*⁵ durchgeführt worden.

Experimenteller Teil

o-Methoxyphenylimido-tetron- α -carbonsäureäthylester (I). 7,0 g Natriummetall wurden in heißem Xylol mit Hilfe eines Vibro-Mischers fein gepulvert. Das Xylol wurde vom Metall durch Dekantieren und durch Waschen mit absol. Äther entfernt. Zu einer Suspension des Natriumpulvers in 400 ml absol. Äther wurden unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit 48 g frisch destillierter und über CaCl₂ getrockneter Malonsäurediäthylester rasch zutropfen gelassen. Nach 12stünd. Rühren bei Zimmertemp. war die Bildung des Natriummalonesters beendet. — Nun erfolgte zur eisgekühlten und gerührten ätherischen Suspension der Zusatz von 13,0 ml Chloracetylchlorid in mäßig rascher Tropfenfolge. Das Gemisch wurde sodann 1/2 Std. bei Zimmertemp. stehen gelassen, hierauf unter Rückfluß auf dem Wasserbad 20 Min. und nach Zusatz von 21 ml *o*-Anisidin noch 2 Stdn. lang zum Sieden erhitzt. —

² *G. V. Stuckert*, Invest. Lab. Quim. Biol., Univ. Cordoba 1, 69 (1933); Chem. Abstr. 29, 2298 (1935).

³ *V. Deulojeu*, *R. Labriola* und *J. De Langhe*, J. Amer. Chem. Soc. 64, 2326 (1942).

⁴ *B. Berinzaghi*, *A. Muruzabal*, *R. Labriola* und *V. Deulojeu*, J. Org. Chem. 10, 181 (1945).

⁵ *M. F. Grundon* und *N. J. McCorkindale*, Chem. and Ind. 1956, 1091.

Nach Erkalten wurden aus dem Reaktionsgemisch die anorganischen Salze durch Ausschütteln mit 200 ml Wasser entfernt. Aus der eingeengten Ätherlösung kristallisierten in der Kälte 6,6 g I aus; weitere 5,0 g ließen sich aus der äther. Mutterlauge durch 4maliges Ausschütteln mit je 20 ml 0,5 n NaOH und Ansäuern der vereinigten alkalischen Extrakte mit HCl gewinnen (Ausbeute insgesamt 28% d. Th.). Nach 2maligem Umkristallisieren aus reinem und 1maligem aus verdünntem Alkohol schmolz das nunmehr farblose I bei 178°.

$C_{14}H_{15}O_5N$. Ber. C 60,64, H 5,45, N 5,05. Gef. C 60,71, H 5,47, N 5,22.

8-Methoxy-4-hydroxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (II). Es erwies sich als günstig, die thermische Zersetzung von I zu II in kleinen Portionen durchzuführen. In 25 ml auf 270° erhitztes Paraffinöl wurde 1 g feingepulvertes I rasch eingetragen; dann wurde die Temperatur so schnell wie möglich auf 305° gebracht und 60 bis 75 Sek. auf dieser Höhe gehalten. Die aus der erkalteten und mit 25 ml Äther verdünnten Lösung ausgeschiedenen Flocken von II wurden abgesaugt und zur Entfernung von Paraffinöl gründlich mit Äther gewaschen. Das rohe II enthielt noch eine geringe Menge unumgesetzten Ausgangsmaterials, welches sich durch mehrstündiges Extrahieren mit Äther im Soxhlet-Apparat abtrennen ließ. Das ätherunlösliche Rohprodukt wurde nun, wiederum in einem Extraktor, mit heißem Wasser ausgezogen; aus den wäbr. Lösungen kristallisierte II in ziemlich reiner Form in langen, goldgelben Spießen aus (Ausbeute 57% d. Th.; Schmp. 300 bis 314° u. Zers.). II ist in Pyridin und Dimethylformamid sehr leicht, in warmem Eisessig, Alkohol und in großen Mengen heißen Wassers gut löslich. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser und Trocknen der weißen glaswollartigen Kristallmasse bei 150° schmolz II bei 312 bis 318° unter Dunkelfärbung und Zersetzung.

$C_{12}H_9O_4N$. Ber. C 62,33, H 3,92, N 6,06. Gef. C 62,14, H 4,40, N 6,27.

4,8-Dimethoxy-3-keto-2,3-dihydro-furo[2,3-b]chinolin (III) und 8-Methoxy-9-methyl-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydro-furo[2,3-b]chinolin (IV). In eine auf 0° abgekühlte Lösung von 1,32 g II in 800 cem Methanol wurde im Verlaufe von 1 Std. eine aus 20 g Nitrosomethylharnstoff hergestellte äther. Diazomethanolösung (200 ml) einfließen gelassen. Nach 2stünd. Einwirkung des Methylierungsmittels wurde das Lösungsmittel im Vak. bei 30 bis 35° abdestilliert. Aus dem Rückstand ließ sich III durch mehrstündiges Verrühren mit 200 ml und anschließend mit 75 ml Benzol herauslaugen. Die vereinigten gelben Benzollösungen hinterließen nach Entfernung des Lösungsmittels einen rotbraunen, festen Rückstand (646 mg), durch dessen Umkristallisieren aus wenig Äthanol 221 mg III (16% d. Th.) in hellroten Nadeln vom Schmp. 207 bis 220° erhalten wurden. Nach Umlösen aus wenig Benzol und aus Essigester war III analysenrein; die nunmehr hellgelben Nadeln schmolzen bei 224 bis 226°.

$C_{13}H_{11}O_4N$. Ber. C 63,60, H 4,52. Gef. C 63,73, H 4,44.

Der in Benzol nicht gelöste Teil des Methylierungsproduktes wurde 2mal unter Verwendung von Tierkohle aus heißem Wasser und schließlich aus Essigester umkristallisiert, wodurch die N-Methylverbindung IV in einer Ausbeute von 28% d. Th. in nadelförmigen, u. Zers. unscharf bei zirka 270° schmelzenden Kristallen gewonnen wurde.

$C_{13}H_{11}O_4N$. Ber. C 63,60, H 4,52. Gef. C 63,63, H 4,41.

3-Chlor- γ -fagarin (V) und 3-Chlor-iso- γ -fagarin (VI). III wurde mit der 100- bis 120fachen Menge einer Mischung von 30 Vol.-Teilen POCl_3 und 1 Teil Wasser 4 Stdn. lang unter Rückfluß auf 110° (Badtemp.) erhitzt. Überschüssiges Chlorierungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der zähflüssige Rückstand auf Eis gegossen. Nach Zusatz von Natriumkarbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion wurde das grau-gefärbte Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen, getrocknet und bei 140 bis 145° (Badtemp.)/ $0,001$ mm Hg sublimiert. Das in einer Ausbeute von 41% d. Th. als weißes Sublimat erhaltene V war nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther und aus sehr wenig Alkohol analysenrein. Es schmolz bei 120 bis 121° oder (in einer anderen Modifikation) bei 137 bis 138° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NCl}$. Ber. Cl 13,45. Gef. Cl 13,88.

Auf analoge Weise ließ sich durch Chlorierung von IV das 3-Chlor-iso- γ -fagarin (VI) darstellen. Die Ausbeute betrug in diesem Falle nach dem Sublimieren (160 bis $170^\circ/0,001$ mm Hg) 61% d. Th., der Schmp. nach Umlösen des Sublimats aus Äthanol 223 bis 224° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NCl}$. Ber. Cl 13,45. Gef. Cl 13,22.

γ -Fagarin (VII)

61 mg 3-Chlor- γ -fagarin (V), gelöst in 70 ml reinem Äthanol, wurden mit Hilfe eines Pd/CaCO_3 -Katalysators (70 mg, 10%ig) mit Wasserstoff reduziert. Nach Verlauf von 1 Std. hatte die Wasserstoffaufnahme annähernd den theoretischen Wert erreicht und war fast zum Stillstand gekommen. Der nach Abdestillieren des Äthanol zurückbleibende ölige Rückstand wurde zur Entfernung von Kalziumchlorid mit 7 ml Wasser digeriert, wobei er erstarrte. Durch Destillation im Kugelrohr bei 140 bis $170^\circ/0,001$ mm Hg wurde das Hydrierungsprodukt in Form eines farblosen, rasch kristallin erstarrenden Öls (45 mg) erhalten; wiederholtes Umlösen aus Äthanol, Benzol/Petroläther und verd. Alkohol gab γ -Fagarin mit einem Schmp. von 138 bis 140° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 68,12, H 4,80, N 6,11. Gef. C 68,15, H 4,62, N 6,30.

Das synthetische Produkt erniedrigte nicht den Schmp. des natürlichen γ -Fagarins; auch ein Vergleich der UV-Spektren zeigte, daß die synthetisch erhaltene Verbindung mit dem natürlichen Alkaloid identisch ist.

Iso- γ -fagarin (VIII)

78 mg 3-Chlor-iso- γ -fagarin nahmen bei der katalytischen Reduktion mit Pd/CaCO_3 (90 mg, 10%ig) als Katalysator in Äthanolösung (90 ml) im Verlaufe von $1\frac{1}{2}$ Stdn. 90% der theoretischen Wasserstoffmenge auf. Das nach Abdestillieren des Alkohols zurückbleibende rohe Iso- γ -fagarin wurde durch Behandlung mit wenig Wasser von Kalziumchlorid befreit und durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther, aus reinem und verdünntem Methanol sowie durch Sublimation im Kugelrohr bei 170 bis $180^\circ/0,005$ mm Hg gereinigt. Schmp. 177 bis 179° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 68,12, H 4,80, N 6,11. Gef. C 67,94, H 4,97, N 5,97.

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

Herrn Prof. V. Deulofeu, Buenos Aires, danken wir für die Überlassung einer Probe natürlichen γ -Fagarins.