

## Synthese von 4-Methylfuro[2,3-*b*]chinolin und Analogen

Furochinoline, 5. Mitt.\*

Von

**P. Shanmugam, P. Lakshminarayana und R. Palaniappan**

Aus dem Department of Organic Chemistry, University of Madras,  
A. C. College Buildings, Madras, Indien

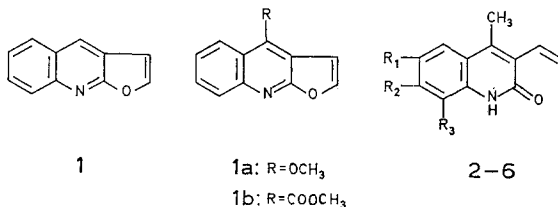
(Eingegangen am 3. August 1972)

*Synthesis of 4-Methylfuro[2.3-*b*]quinoline and its Analogues.  
Furoquinolines, Part V.*

The syntheses of 4-methyl furo[2,3-*b*]quinoline and its analogues starting from the appropriate 3-vinyl-2-quinolone are described.

Synthesen von 4-Methylfuro[2,3-*b*]chinolin und seinen Analogen, ausgehend von den entsprechenden 3-Vinyl-2-quinolonen, werden beschrieben.

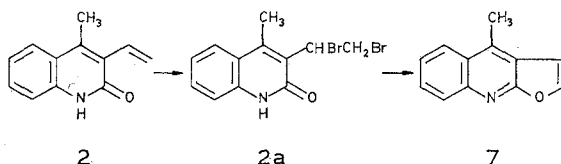
Von den verschiedenen theoretisch möglichen Stamm-Furochinolinen ist besonders eines, nämlich Furo[2,3-*b*]chinolin (**1**), von beträchtlichem Interesse, da sich eine große Anzahl von Rutaceen-Alkaloiden davon ableiten läßt. Es schien daher reizvoll, eine einfache Synthese von **1** und seinen Derivaten, ausgehend von 3-Vinyl-2-quinolonen, zu versuchen.



In einer vorhergehenden Mitteilung<sup>2</sup> haben wir die Synthese von 4-Methylfuro[2,3-*b*]chinolin (**7**) durch Brom-Addition an die Vinyl-doppelbindung von **2** und darauffolgende Behandlung von **2 a** mit Triäthylamin in siedendem Chloroform kurz beschrieben. Der chemische

\* Folgende Arbeiten zählen als 1. bis 4. Mitt. dieser Veröffentlichungsreihe: Proc. Indian Acad. Sci. **52**, 75 (1960); **54**, 161 (1961); **55**, 227 (1962); Z. Naturforsch. **27 b**, 474 (1972).

Beweis für die dem Produkt zugeschriebene Struktur **7** folgt aus seinen für Furochinoline charakteristischen Reaktionen<sup>1</sup>. Wie für ein Furochinolin zu erwarten, ließ sich eine oxidative Ringspaltung mit Permanganat (in Aceton) zum 4-Methyl-3-carboxy-2-chinolon<sup>3</sup> leicht durch-



führen. Hydrierende Spaltung mit 10% Pd auf Kohle als Katalysator ergab 3-Äthyl-4-methyl-2-chinolon<sup>4</sup>.

Dieser völlig neue Syntheseweg wurde außerdem angewendet zur Synthese<sup>5</sup> von 4-Carbomethoxyfuro[2,3-*b*]chinolin (**1 b**), aus welchem

Tabelle 1. Vinylchinolone

Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Schmp., °C	Ausb., %	Summen- formel	C	H	N
							ber. gef.	ber. gef.	ber. gef.
2	H	H	H	204—205 (EtOH)	73	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO	77,81 77,63	5,99 5,95	7,56 7,48
3	H	OCH <sub>3</sub>	H	223—224 (CHCl <sub>3</sub> )	93	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	72,54 72,32	6,09 5,78	6,51 6,32
4	H	H	OCH <sub>3</sub>	175—178 (CHCl <sub>3</sub> )	88	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	72,54 72,62	6,09 6,21	6,51 6,70
5	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	255—257 (CHCl <sub>3</sub> )	81	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	68,56 68,68	6,16 6,23	5,71 5,88
6	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	217—218 (CHCl <sub>3</sub> )	83	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	68,56 68,66	6,16 6,26	5,71 5,84

durch Verseifung und darauffolgende Decarboxylierung die Stamm-substanz **1** glatt erhalten werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit soll die vorher zur Synthese von **7** skizzierte Methode im Detail beschrieben und ihre Ausweitung zur Herstellung der anderen Furochinoline (**8—11**) dargelegt werden. Diese Furochinoline

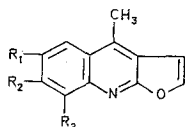


Tabelle 2

Verb.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Schmp.*, °C	Ausb., %	Brutto- formel	C	H	N
							ber. gef.	ber. gef.	ber. gef.
7				88—89,5	88	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NO	78,67 78,50	4,95 4,98	7,65 7,97
8	H	OCH <sub>3</sub>	H	77,5—78,5	74	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	73,23 73,54	5,20 5,41	6,57 6,65
9	H	H	OCH <sub>3</sub>	157—158	93	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	73,23 73,41	5,20 5,32	6,57 6,71
10	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	168—169	72	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	69,12 69,22	5,39 5,50	5,76 5,82
11	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	156,5—157,5	88	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	69,12 69,23	5,39 5,42	5,76 5,89

\* Aus Benzol—Petroläther.

Tabelle 3. NMR-Spektren (in CDCl<sub>3</sub>-Lösung)

Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$  (ppm)-Werten mit Tetramethylsilan als innerem Standard angegeben. Die relativen Bereiche der Peaks stimmen mit ihren Zuordnungen überein

Verb.	H-2	H-3	-C-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	Phenylprotonen
7	7,6 (d, $J = 2,5$ cps)	6,7 (d, $J = 2,5$ cps)	2,63	—	7,3—8,2 (m)
8	7,58 (d, $J = 2,9$ cps)	6,75 (d, $J = 2,9$ cps)	2,66	3,93	7,8 (d, H-5, $J = 9$ cps) 7,09 (d/d, H-6, $J = 9, 2,5$ cps) 7,35 (d, H-8, $J = 2,5$ cps)
9	7,7 (d, $J = 2,5$ cps)	6,78 ( $J = 2,5$ cps)	2,66	4,06	6,75—7,45 (m)
10	7,67 (d, $J = 2,5$ cps)	6,8 (d, $J = 2,5$ cps)	2,22	4,02 (6H)	7,4 (S, H-5) 7,15 (S, H-8)
11	7,65 (d, $J = 2,5$ cps)	6,88 (d, $J = 2,5$ cps)	2,7	4,0 4,13	7,82 (d, H-5, $J = 9$ cps) 7,22 (d, H-6, $J = 9$ cps)

repräsentieren — von der C-4-Stellung abgesehen — einige der natürlich vorkommenden Substanzen wie Dictamnin (1 a). In jedem Fall wurde die dem Furochinolin zugeordnete Struktur durch Hydrierung zu dem bekannten Dihydrofurochinolin<sup>6</sup> bewiesen. Die Strukturen der Furo-

chinoline und ihrer Dihydroderivate wurden durch ihre NMR-Spektren eindeutig verifiziert (s. Tab. 3). Die Zuordnungen entsprechen den für die Furochinolin-Alkaloide festgestellten<sup>7, 8</sup>.

Die benötigten Vinylchinolone (2—6) wurden durch Ringschluß des aus den entsprechenden *o*-Aminoacetophenonen mit 3-Butenoylchlorid in Gegenwart von Pyridin in benzol. Lösung erhaltenen Anilids (ohne vorherige Reinigung) mittels alkoholischem Alkali gewonnen. Die Arbeitsweise entsprach der für die Herstellung von 3-(1'-Propenyl)-2-chinolonen<sup>9</sup> aus *o*-Aminoacetophenonen und 3-Pentenoylchlorid angewendeten. Der Strukturbeweis für die Vinylverbindung 2 wurde durch Reduktion zu 3-Äthyl-4-methyl-2-chinolon<sup>4</sup> und Oxydation zu 4-Methyl-3-carboxy-2-chinolon<sup>3</sup> erbracht.

Wir danken der Atomic Energy Commission, Government of India, und der Universität von Madras für Stipendien an *P. L. N.* und *R. P.* Dank schulden wir auch *Dr. K. Nagarajan*, CIBA Research Centre, für die Aufnahme der NMR-Spektren und *Dr. S. Swaminathan* für die Bereitstellung des Gerätes.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die IR-Spektren wurde ein Perkin-Elmer-Gerät Modell 221 verwendet. Die NMR-Spektren wurden mittels des Varian-A-60 High Resolution Spectrometer in CDCl<sub>3</sub>-Lösung erhalten; die UV-Spektren in Äthanol. Lösung mit einem Beckman DM-2-Spektrophotometer.

#### *4-Methyl-3-vinyl-2-chinolon (2)*

Zu einer eisgekühlten Lösung von 3 g 2'-Aminoacetophenon und 2,5 ml Pyridin (trocken) in 60 ml wasserfr. Benzol wurden 2,3 g 3-Butenoylchlorid in 20 ml Benzol zugetropft; während der Zugabe wurde gut geschüttelt. Nach einer Stunde wurde mit Eiswasser verdünnt. Die benzol. Phase wurde nacheinander mit verd. HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Der Benzolextrakt wurde über wasserfr. MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml 2proz. Äthanol. KOH 1 Stde. stehengelassen. Dann wurde im Vak. eingengt, in Eiswasser gegossen und mit verd. HCl neutralisiert. Darauf wurde filtriert und der feste Rückstand aus Alkohol umkristallisiert; schwachgelbe Blättchen, Schmp. 204—205°, Ausb. 3 g 2. IR (CHCl<sub>3</sub>) 1639 cm<sup>-1</sup> (—NHCO—) und 990 cm<sup>-1</sup> (—C=CH<sub>2</sub>).

Die Verbindungen 3—6 wurden aus den entsprechenden 2'-Aminoacetophenonen durch den gleichen Arbeitsgang wie für 2 beschrieben hergestellt. 4'-Methoxy-2'-amino-, 3'-Methoxy-2'-amino-, 4',5'-Dimethoxy-2'-amino- und 3',4'-Dimethoxy-2'-aminoacetophenon ergaben 3, 4, 5 bzw. 6.

#### *Reduktion von 2*

Das Chinolon 2 (100 mg), gelöst in Äthanol (30 ml), wurde bei 2 atü 1 Stde. mit 10proz. Pd/C und Wasserstoff geschüttelt. Der Katalysator wurde

entfernt; Einengen des Filtrats ergab 3-Äthyl-4-methyl-2-chinolon in feinen Nadeln (80 mg); Schmp. 225—226° (Lit.<sup>4</sup> 226—228°) (Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe, deckungsgleiche IR-Spektren).

#### Oxydation von 2

Zu einer Lösung von 2 (100 mg) in Aceton (30 ml) wurden portionenweise unter Rühren 250 mg  $\text{KMnO}_4$  zugegeben. Nach einer Stunde wurde mit Wasser versetzt und filtriert. Beim Ansäuern ergab das Filtrat 4-Methyl-3-carboxy-2-chinolon in lichtgelben Nadeln (65 mg); nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 252—253° (Lit.<sup>3</sup> 254—255°) (Mischschmelzpunkt mit einer authent. Probe, übereinstimmende IR-Spektren).

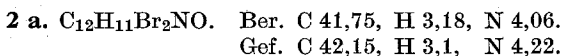
Tabelle 4. UV- und IR-Daten

Verb.	UV (Äthanol)	IR (KBr)
7	239, 309 nm (log $\epsilon = 4,67; 3,92$ )	1613 $\text{cm}^{-1}$
8	248, 317 nm (log $\epsilon = 4,64; 4,88$ )	1620 $\text{cm}^{-1}$
9	244, 332, 341 nm (log $\epsilon = 4,72; 4,12; 4,13$ )	1610 $\text{cm}^{-1}$
10	246, 330, 345 nm (log $\epsilon = 4,74; 4,26; 4,24$ )	1620 $\text{cm}^{-1}$
11	223, 251, 340 nm (log $\epsilon = 4,48; 4,79; 4,03$ )	1607 $\text{cm}^{-1}$

#### 4-Methylfuro[2,3-*b*]chinolin (7)

Zu einer Lösung von 370 mg 2 in 50 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde tropfenweise eine Lösung von 330 mg Brom in 10 ml  $\text{CHCl}_3$  zugegeben und über Nacht stehengelassen.

Der weiße Niederschlag wurde nach Verdünnen mit Äther filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet; Schmp. 243—246° (Zers.), Ausb. 660 mg. IR 1653  $\text{cm}^{-1}$ .



340 mg Dibromid wurden in 30 ml  $\text{CHCl}_3$  + 4 ml Triäthylamin eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Triäthylaminhydrobromid wurde abfiltriert, Lösungsmittel und überschüss.  $\text{Et}_3\text{N}$  im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde auf eine Aluminiumoxidsäule aufgebracht und mit Benzol eluiert. Der Benzolextrakt ergab beim Eindampfen 7 (165 mg) als weißliche feste Masse; aus Benzol—Petroläther wurde 7 in analysenreiner Form erhalten; Schmp. 88—89,5°, IR und UV (s. Tab. 4), NMR (s. Tab. 3).

Um aus 2 die Base 7 zu erhalten, braucht das intermediär auftretende Dibromid nicht isoliert zu werden. Die nach Bromzugabe zur  $\text{CHCl}_3$ -Lösung von 2 erhaltene Reaktionsmischung kann direkt mit Triäthylamin behandelt

und aufgearbeitet werden. Diese Arbeitsweise wurde auch zur Herstellung der restlichen Furochinoline angewendet. Ebenso wurden die Vinylchinolone **3—6** durch eine der für **2** beschriebenen ähnliche Methode in die entsprechenden Furochinoline (**8—11**) (Tab. 2) übergeführt. Nur im Fall von **3** mußte der Bromzugabe eine Dünnschichtchromatographie angeschlossen werden, um eine Bromsubstitution am Kern zu vermeiden.

#### *Reduktion von 7*

Eine Lösung von 80 mg **7** in 20 ml Äthanol wurde mit 2proz. Pd/C in Wasserstoff-Atmosphäre (2 atü) 1 Stde. geschüttelt. Beim Aufarbeiten wurde ein fester weißer Rückstand erhalten, der bei der Umkristallisation aus Benzol die Dihydrobase **7 a** in Form von Blättchen ergab. Schmp. 122—123°; in jeder Hinsicht mit der authent. Probe<sup>6</sup> übereinstimmend (Mischschmelzpunkt, IR, UV, NMR).

Die Furochinoline **8, 9, 10** und **11** wurden in gleicher Weise zu den entsprechenden Dihydroverbindungen **8 a, 9 a, 10 a** und **11 a** reduziert (Schmp. 123—124°; 180—181°; 209—210°; 131—132°); Ausb. 70—80%. Der Identitätsnachweis wurde wie im vorher beschriebenen Fall erbracht (Mischschmelzpunkt, IR-Spektren).

#### *Reduktive Spaltung von 7*

Eine Lösung von 100 mg **7** in 20 ml Äthanol wurde mit 10proz. Pd/C in H<sub>2</sub> bei 4 atü 1 Stde. geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde erhitzt und heiß filtriert. Das Filtrat ergab beim Konzentrieren und Abkühlen 3-Äthyl-4-methyl-2-chinolon in Form farbloser Nadeln, Schmp. 225—226° (Lit.<sup>4</sup> 228,5—229°); in jeder Beziehung identisch sowohl mit der authent. Probe, als auch mit der durch Reduktion von **2** erhaltenen Substanz (Mischschmelzpunkt, deckungsgleiche IR-Spektren).

#### *Oxydation von 7*

Zu einer Lösung von 250 mg **7** in 30 ml Aceton wurden portionenweise 250 mg KMnO<sub>4</sub> zugegeben; während der Zugabe wurde gut geschüttelt. Nach einer Stunde wurde mit Wasser versetzt und filtriert. Das Filtrat ergab beim Ansäuern und Abkühlen 4-Methyl-3-carboxy-2-chinolon als hellgelbe Nadeln; Schmp. (aus Alkohol) 252—253° (Lit.<sup>3</sup> 254—255°); identisch mit der authent. Probe und mit der durch Oxydation von **2** erhaltenen Substanz in allen Details (Mischschmelzpunkt, übereinstimmende IR-Spektren).

### Literatur

<sup>1</sup> a) *H. T. Openshaw*, Alkaloids **9**, 226—267 (1967); *ibid.* **7**, 233—246 (1960); *ibid.* 69—79 (1953). b) *H. G. Boit*, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, S. 707—729. Berlin: Akademie-Verlag. 1961. c) *Paul J. Scheuer*, Chemistry of the Alkaloids, S. 355—365. Van Nostrand Reinhold Co. 1970. d) *J. R. Price*, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe **13**, 317—329 (1956).

<sup>2</sup> *P. Shanmugam* und *P. Lakshminarayana*, Tetrahedron Letters **1971**, 2323.

- <sup>3</sup> *R. Camps*, Arch. Pharmaz. **240**, 142 (1902).
- <sup>4</sup> *A. L. Searles* und *H. G. Lindwall*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 988 (1946).
- <sup>5</sup> *P. Shanmugam* und *P. Lakshminarayana*, Z. Naturforsch. **27 b**, 474 (1972).
- <sup>6</sup> *P. Shanmugam*, Proc. Indian Acad. Sci. **52**, 75 (1960).
- <sup>7</sup> *A. V. Robertson*, Austral. J. Chem. **16**, 451 (1963).
- <sup>8</sup> *E. Bianchi*, *C. C. J. Culvenor* und *J. A. Lambertson*, Austral. J. Chem. **21**, 2357 (1968).
- <sup>9</sup> *J. P. John* und *P. Shanmugam*, Proc. Indian Acad. Sci. **55**, 227 (1962).