

Synthese von Furo[2,3—b]chinolinen

Furochinoline, 10. Mitt.*

Von

P. Shanmugam, T. K. Thiruvengadam und K. Ramasamy

Department of Chemistry,
Madras University Extension Centre, Coimbatore, India

(Eingegangen am 16. August 1976)

Furoquinolines, Part X: Synthesis of Furo[2,3—b]quinolines

A new route to furo[2,3—b]quinolines has been developed based on the use of N-arylaconamides as starting materials. These anilides when heated with polyphosphoric acid, readily underwent intramolecular cyclization to furnish the respective 1,2-dihydro-2-oxo-quinoline-3-acetic acids which were then transformed into the corresponding dihydrofuro[2,3—b]quinolines by literature procedures. Sequential treatment of the dihydro compound with *NBS* and *DBU* afforded the corresponding furo[2,3—b]quinoline. The NMR spectra of the furoquinolines are discussed.

In einer kürzlich veröffentlichten Mitteilung¹ haben wir über einen neuen Zugang zum Furo[2,3—b]chinolin-System (**5 a**) berichtet, der darauf beruht, die wesentliche Zwischenverbindung, nämlich die 2-Chinolon-3-essigsäure (**2 a**) durch eine neue Zweistufen-Umwandlung aus Anilin zu gewinnen. Der Reaktionsablauf beginnt mit der Acylierung von Anilin mit („Aconoylchlorid“); anschließend wird das dabei entstandene N-Arylaconamid (**1 a**) mittels Polyphosphorsäure in die Säure **2 a** übergeführt. Die Brauchbarkeit dieser interessanten Methode wurde an der Umsetzung von **1 a**¹, **1 g**¹, **1 d**² und **1 e**² zu den entsprechenden Säuren **2 a** bis **2 d** gezeigt. Wir nehmen folgenden Mechanismus für die säure-katalysierte Umwandlung des Anilids **1** in die heterocyclische Säure an:

Inzwischen haben wir diese Methode auf eine Vielfalt von 1,2-Dihydro-2-oxo-Chinolin-3-essigsäuren (Tab. 2) ausgedehnt, aus welchen die entsprechenden Dihydrofuro[2,3—b]chinoline (Tab. 3) durch schon früher aus diesem Laboratorium veröffentlichte Verfahren³

* 9. Mitt.: siehe Lit. 7.

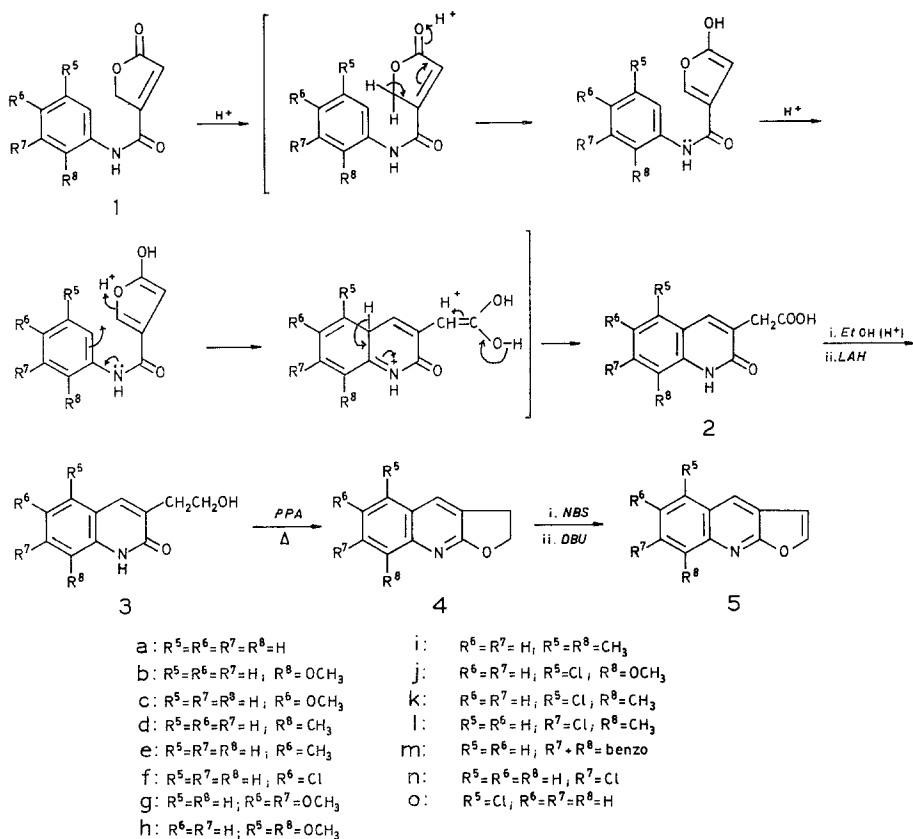


Tabelle 1

Verb.	Schmp., °C*	Bruttoformel **	IR (KBr) *** cm ⁻¹
1 b	144—145 <i>BF</i>	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	1770, 1740 u. 1616
1 c	199—200 <i>D</i>	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	1790, 1730 u. 1660
1 f	188—189 <i>BE</i>	C ₁₁ H ₈ NO ₃ Cl	1790, 1740 u. 1660
1 h	147—148 <i>C</i>	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅	1780, 1750 u. 1665
1 i	139—140 <i>BE</i>	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	1775, 1745 u. 1660
1 j	175—176 <i>D</i>	C ₁₂ H ₁₀ NO ₄ Cl	1785, 1750 u. 1670
1 k	111—112 <i>BE</i>	C ₁₂ H ₁₀ NO ₃ Cl	1780, 1750 u. 1665
1 l	167—168 <i>BE</i>	C ₁₂ H ₁₀ NO ₃ Cl	1780, 1750 u. 1665
1 m	162—163 <i>F</i>	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	1780, 1745 u. 1655
1 n	178—179 <i>F</i>	C ₁₁ H ₈ NO ₃ Cl	1785, 1740 u. 1660
1 o	134—135 <i>BF</i>	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	1780, 1730 u. 1660

* Umkrist. aus: *A*: PÄ, *B*: Benzol, *C*: Chloroform, *D*: Essigester, *E*: Äthanol, *F*: Methanol.

** Die Analyse (CH) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

*** Die beiden ersten Peaks bilden ein Dublett, der letzte stammt vom Amidcarbonyl.

Tabelle 2. 2-Oxochinolin-3-essigsäuren (**2**) und ihre Äthylester

Säure	Bruttoformel*	Schmp., °C**	Ausb., %	Äthylester Schmp., °C**
2 b	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	255—259 <i>C</i>	36	147—148 <i>AC</i>
2 c	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	238—240 <i>C</i>	60	165—166 <i>AC</i>
2 f	C ₁₁ H ₈ NO ₃ Cl	246—248 <i>CF</i>	30	190—192 <i>AD</i>
2 h	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	231—235 <i>C</i>	34	202—203 <i>B</i>
2 i	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	292—295 <i>F</i>	76	191—192 <i>C</i>
2 j	C ₁₂ H ₁₀ NO ₄ Cl	259—260 <i>C</i>	40	182—183 <i>AD</i>
2 k	C ₁₂ H ₁₀ NO ₃ Cl	290 <i>F</i>	70	192—194 <i>D</i>
2 l	C ₁₂ H ₁₀ NO ₃ Cl	280—282 <i>F</i>	81	220 <i>D</i>
2 m	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	300 <i>CF</i>	100	241—243 <i>D</i>

* Alle Bruttoformeln wurden durch Analyse (CH) gesichert, auch die der Ester.

** Umkrist. aus *A*: Benzol, *B*: CHCl₃, *C*: EtOH, *D*: MeOH, *E*: Eisessig, *F*: DMF.

Die IR-Spektren der Säuren zeigten die typische Absorption bei 1690 bis 1710 und bei 1640—1645 cm⁻¹.

Die 3-(2-Hydroxyäthyl)-chinolin-2(1*H*)-one (**3**) absorbierten im IR bei 3260 (**3 c**) bis 3325 (**3 h**) cm⁻¹ und wurden in Ausbeuten zwischen 69% (**3 f**) und 93% (**3 k**) erhalten. Auch sie gaben richtige Analysenzahlen (CH).

3 b	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N, Schmp. 165—166 °C (<i>B</i>)*
3 c	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N, Schmp. 172—173 °C (<i>BD</i>)
3 f	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ NCl, Schmp. 209—210 °C (<i>D</i>)
3 h	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N, Schmp. 177—178 °C (<i>B</i>)
3 i	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N, Schmp. 174—175 °C (<i>B</i>)
3 j	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ NCl, Schmp. 211—212 °C (<i>B</i>)
3 k	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ NCl, Schmp. 202—203 °C (<i>B</i>)
3 l	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ NCl, Schmp. 227—228 °C (<i>BD</i>)
3 m	C ₁₅ H ₁₃ O ₂ N, Schmp. 270—273 °C (<i>B</i>)

* Symbole für die zum Umkristallisieren verwendeten Lösungsmittel siehe Tab. 2.

leicht zugänglich sind. Früher¹ wurden die Dihydrofurochinoline **4 a** und **4 g** durch Bromierung mit (*NBS*) und anschließende Dehydrobromierung mit *Et*₃*N* in die entsprechenden Dehydroverbindungen **5 a** und **5 g** übergeführt; durch Verwendung von 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (*DBU*)⁴ als Dehydrobromierungs-Base konnten wir nun die Ausbeute an Furochinolinen (Tab. 4) beträchtlich verbessern.

Die Ausbeute an Oxochinolincarbonsäure hängt von der Art und Stellung der Substituenten am Benzolring ab. Mit einem meta-substituierten Anilid (z. B. **1 n**) kann die Cyclisierung zum 7- oder 5-

Tabelle 3. 2,3-Dihydrofuro[2,3-*b*]chinoline

Verbindung	Schmp., °C	Ausb., %	Bruttoformel**	NMR-Spektren	
				OCH ₂ CH ₂	OCH ₂ CH ₂
4 b	155—156 (<i>A</i>)*	46	C ₁₂ H ₁₁ NO	4,63 (<i>J</i> = 8 Hz)	3,33 (<i>J</i> = 1,5 Hz)
4 c	163—164 (<i>D</i>)* (Lit. 162—163)	69	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	4,63	3,30 (<i>J</i> = 8 Hz)
4 d	132—133 (<i>A</i>)*	66	C ₁₂ H ₁₁ NO	4,67	3,33 (bt, <i>J</i> = 8 Hz)
4 e	140—141 (<i>A</i>)	66	C ₁₂ H ₁₁ NO	4,68	3,36 (dt, <i>J</i> = 8, 1,5 Hz)
4 f	172—173 (<i>A</i>) (Lit. 171—172)	97	C ₁₁ H ₈ NOCl	4,73	3,37 (bt, <i>J</i> = 8 Hz)
4 h	147—148 (<i>AB</i>)	65	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	4,7	3,33
4 i	137—138 (<i>AD</i>)	75	C ₁₃ H ₁₃ NO	4,7	3,37 (bt, <i>J</i> = 8 Hz)
4 j	188—189 (<i>BD</i>)	85	C ₁₂ H ₁₀ NO ₂ Cl	4,77	3,43
4 k	145—146 (<i>AD</i>)	65	C ₁₂ H ₁₀ NOCl	4,73	3,43
4 l	145—146 (<i>AD</i>)	97	C ₁₂ H ₁₀ NOCl	4,7	3,33
4 m	147—148 (<i>AD</i>)	65	C ₁₅ H ₁₁ NO	4,7	3,3
4 n	181—182 (<i>C</i>) (Lit. 178—180)	32	C ₁₁ H ₈ NOCl	4,73	3,33
4 o	117—120 (<i>B</i>) (Lit. 115—117)	30	C ₁₁ H ₈ NOCl	4,73	3,4
6				4,73	3,4

* Umkrist. aus *A* = Benzol, *B* = Petroläther, *C* = Aceton, *D* = CHCl₃.

** Die Bruttoformeln sind durch Analyse (CH) gesichert.

substituierten Chinolinderivat führen. Das durch *PPA*-Behandlung aus **1 n** erhaltene Produkt stellte sich als Gemisch beider Säuren, **2 n** und **2 o** heraus, wie das NMR-Spektrum (nach Veresterung) zeigte. Die Komponenten des Gemisches konnten weder als Säuren noch als Ester oder Alkohole getrennt werden, aber die daraus erhaltenen Dihydrofurochinoline **4 n** und **4 o** konnten wir durch fraktionierte Kri-

und ihre $^1\text{H-NMR-Spektren}$

(δ -Werte gegen TMS; Integration in Übereinstimmung mit der Zuordnung)		CH ₃ O	CH ₃
H-4	Benzolprotonen		
7,73 ($J = 1,5$ Hz)	6,8—7,2 (m, 3 H)	4,0	
7,67 (s)	6,93 (d, 1 H, C ₅ -H, $J = 3$ Hz) 7,20 (dd, 1 H, C ₇ -H, $J = 9$ Hz, 3 Hz) 7,77 (d, 1 H, C ₈ -H, $J = 9$ Hz)	3,83	
7,77 (t, $J = 1,5$ Hz)	7,07—7,6 (m, 3 H)		2,7
7,76 (t, $J = 1,5$ Hz)	7,36 (m, 2 H, C ₅ -H und C ₇ -H) 7,72 (d, 1 H, C ₈ -H, $J = 8$ Hz)		2,46
7,73	7,33—7,9 (m, 3 H)	—	—
8,27	6,6 (d, 1 H, C ₆ -H oder C ₇ -H, $J = 9$ Hz) 6,9 (d, 1 H, C ₆ -H oder C ₇ -H, $J = 9$ Hz)	3,93 4,00	
8,03 (t, $J = 1,5$ Hz)	7,07 (d, 1 H, C ₆ -H oder C ₇ -H, $J = 8$ Hz) 7,33 (d, 1 H, C ₆ -H oder C ₇ -H, $J = 8$ Hz)		2,60 2,67
8,2	6,87 (d, 1 H, C ₇ -H, $J = 9$ Hz) 7,33 (d, 1 H, C ₆ -H, $J = 9$ Hz)	4,03	
8,27	7,33 (s, 2 H, C ₆ -H und C ₇ -H)		2,67
7,73	7,37 (s, 2 H, C ₅ -H und C ₈ -H)		2,77
7,80	7,4—7,9 (m, 5 H) 9,2 (m, 1 H, C ₁₀ -H)	—	—
7,80 (s)	7,53 (d, 1 H, C ₅ -H, $J = 8$ Hz) 7,23 (dd, 1 H, C ₆ -H, $J = 8, 2$ Hz) 7,75 (d, 1 H, C ₈ -H, $J = 2$ Hz)	—	—
8,27	7,17—7,8 (m, 3 H)	—	—
8,13	7,07 (s, 1 H, C ₆ -H oder C ₇ -H)	4,00	

stallisation aus Aceton isolieren. Zur Weiterführung der Reaktionsfolge zu **5 n** und **5 o** lag zu wenig Material vor.

Die mit **4 h** versuchte Bromierung—Dehydrobromierung ergab nur ein kernbromiertes Produkt (**6**), wie das NMR-Spektrum zeigte (Tab. 3).

Es darf hier betont werden, daß die Verfügbarkeit verschiedener

Tabelle 4. *Furo[2,3-*b*]chinoline*

Verbindung	Schmp., °C*	Ausb., %	Bruttoformel
5 c	113—114	36	C ₁₂ H ₉ NO ₂ (199,2)
5 d	105—107	38	C ₁₂ H ₉ NO (183,2)
5 e	89— 90	44	C ₁₂ H ₉ NO (183,2)
5 f	136—137	57	C ₁₁ H ₈ NOCl (203,6)
5 i	88— 89	18	C ₁₃ H ₁₁ NO (197,2)
5 j	139—140	41	C ₁₂ H ₈ NO ₂ Cl (233,6)
5 k	153—154	41	C ₁₂ H ₈ NOCl (217,6)
5 l	129—130	44	C ₁₂ H ₈ NOCl (217,2)
5 m	102—104	22	C ₁₅ H ₉ NO (219,2)

* *A* aus Petroläther, *B* aus Benzol, *C* aus CHCl₃.

Aniline und die einfache Darstellung von Aconitsäure⁶ einen sehr einfachen und allgemein anwendbaren Zugang zu Furo[2,3-*b*]chinolinen über Aconoylanilide bedeuten.

NMR-Spektren

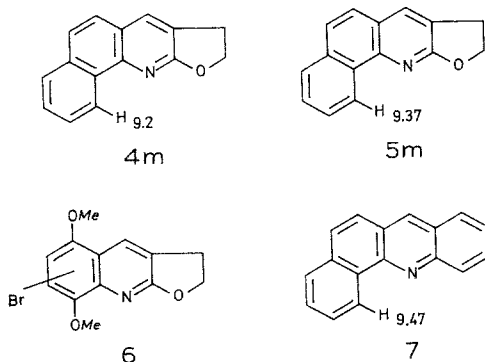
In der vorhergehenden Veröffentlichung⁷ haben wir bei der Diskussion der NMR-Spektren von Furo[2,3-*b*]chinolin Beispielen angeführt, um die Richtigkeit der *Robertson*schen Annahme⁸ in bezug auf die H-5-Absorption bei Furochinolin-Alkaloiden (wie Dictamin = 4-Methoxy-Derivat von **5 a**) zu bestätigen. Er stellte die Behauptung auf, daß die low field-Absorption des H-5 in diesen Alkaloiden — relativ zu anderen Benzo-Protonen — durch den Einfluß der C-4-Methoxygruppe bedingt wird. Da wir nun mehrere 5-substituierte Furochinoline erhalten haben, war es für uns von Interesse, ob ein Substituent (Methoxyl oder Chlor) in 5-Stellung einen ähnlichen Abschirmungseffekt auf das peri-H-4 ausüben könnte. Durch Vergleich der Spektren

und ihre NMR-Spektren

H-2	H-3	H-4	Benzolprotonen	OCH ₃	CH ₃
7,70	6,80	8,17	7,13 (d, 1 H, H-5, $J = 2,5$ Hz) 7,37 (dd, 1 H, H-7, $J = 9, 2,5$ Hz) 8,03 (d, 1 H, H-8, $J = 9$ Hz)	3,93	
7,77	6,83	8,27	7,17—7,70 (m, 3 H)	2,87	
7,77	6,83	8,27	7,43—7,70 (m, 2 H, H-5 + H-7) 8,03 (d, 1 H, H-8, $J = 9$ Hz)		2,60
7,87	6,87	8,27	7,9 (d, 1 H, H-5, $J = 2$ Hz) 7,63 (dd, 1 H, H-7, $J = 9, 2$ Hz) 8,1 (d, 1 H, H-8, $J = 9$ Hz)	—	—
7,80	6,70	8,55	7,23 (d, 1 H, H-6 oder H-7, $J = 8$ Hz) 7,43 (d, 1 H, H-6 oder H-7, $J = 8$ Hz)		2,83
7,90	6,93	8,83	7,53 (d, 1 H, H-6, $J = 8$ Hz) 6,97 (d, 1 H, H-7, $J = 8$ Hz)	4,10	
7,87	6,93	8,83	7,47 (s, 2 H, H-6 und H-7)		2,83
7,97	6,83	8,27	7,83 (d, 1 H, H-5, $J = 9$ Hz) 7,40 (d, 1 H, H-6, $J = 9$ Hz)		2,90
7,83	6,87	8,3	7,6—8,0 (m, 6 H) 9,35 (m, H-10)	—	—

von **4 h**, **4 j**, **4 k**, **5 j** und **5 k** mit den entsprechenden von **4 b**, **4 d**, **5 b** und **5 d** zeigt sich, daß R⁵ einen Abschirmungseinfluß auf den H-4 ausübt.

Interessanterweise erscheint in den NMR-Spektren von **4 m** und



5 m* ein Ein-Proton-Multipllett bei δ 9,2 bzw. 9,37, welches in beiden Fällen dem H-10 zuzuordnen ist. Es ist anzunehmen, daß die Nachbarschaft des Stickstoffatoms für die Absorption des H-10 bei niedrigem Feld verantwortlich ist. Eine Analogie dazu zeigen die NMR-Spektren von Benzo[*c*]acridinen¹⁰ (z. B. **7**), wo für ein Proton in ähnlicher Position auch eine Absorption bei niedrigerem Feld gefunden wird (siehe oben).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Boëtius-Mikroheiztisch bestimmt, die IR-Spektren mit einem Beckman IR 20-Spektrometer aufgezeichnet und die NMR-Spektren mit einem Varian T 60-Spektrophotometer in CDCl_3 -Lösung. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm gegen *TMS*) angegeben.

Anilide der 2,5-Dihydro-5-oxo-furan-3-carbonsäure (1)

Die „N-Arylaconoylamide“ (**1**) wurden aus den entsprechenden Anilinen nach der bereits für **1 a** und **1 g** beschriebenen Methode¹ hergestellt. Ausb. 82—97% (Tab. 1).

Umsetzung der „N-Arylaconoylamide“ zu den Dihydrofurochinolinen (1 → 2 → 3 → 4)

Die „Aconoylanilide“ wurden, wie früher beschrieben¹, in die entsprechenden 2,3-Dihydro-2-oxo-chinolin-3-essigsäuren (**2**) übergeführt. Die Ester dieser Säuren wurden mit LiAlH_4 zu den Alkoholen (**3**) reduziert, die mit *PPA* nach der bereits beschriebenen Methode³ zu den Dihydrofuro[2,3-*b*]chinolinen **4** cyclisiert wurden. Eine kleine Modifikation bei der Aufarbeitung zum Alkohol ergab eine höhere Ausbeute: Nach Ablauf der Reaktion mit *LAH* wurde abgedampft und der Komplex mit gesätt. NH_4Cl -Lösung zersetzt. Das abfiltrierte feste Produkt wurde mit Äthanol extrahiert und ergab den Alkohol **3**.

Im Fall des Anilids **1 n** war das Produkt ein Gemisch aus den Isomeren **4 n** und **4 o**. Die NMR-Analyse der Estermischung weist annähernd auf ein Verhältnis 3 : 2 hin.

Trennung von 4 n und 4 o nach Literaturangabe mittels Aceton.

NMR-Spektrum des Gemisches der Äthylester von 2 n und 2 o

δ 1,32 (t, CH_2CH_3), 3,70 (s, CH_2COO), 3,75 (s, CH_2COO), 4,27 (q, CH_2CH_3), 7,05—7,4 (m, Benzoprotonen), 7,75 (s, H-4 von **2 n**) und 8,20 (s, H-4 von **2 o**).

*Furo[2,3-*b*]chinoline: allgemeine Arbeitsvorschrift*

Ein Gemisch aus Dihydrofurochinolin (3 mmol), N-Bromsuccinimid (550 mg), einem Kristall Benzoylperoxyd und 50 ml CCl_4 (oder ein CCl_4 — CHCl_3 -Gemisch 1 : 1, falls die Dihydroverbindung in CCl_4 unlöslich ist) wurde auf dem Wasserbad 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt; dann wurde

* Im Formelbild **5 m** fehlt die Doppelbindung C-2—C-3.

das Reaktionsgemisch mit 50 ml CHCl_3 vermischt, zur Entfernung des Succinimids mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft; der Rückstand wurde in wasserfreiem CHCl_3 (50 ml) aufgenommen, *DBU* (1,2 ml) hinzugefügt und 1 Stde. rückflußgekocht. Nach Abkühlen wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft; der Rückstand wurde in *PÄ* (60–80°) aufgenommen, auf eine Silicagel-Kolonnen aufgebracht und eluiert, und zwar **5 b**–**5 i** mit Benzol, **5 i**–**5 l** mit Benzol/*PÄ*, **5 m** mit $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$.

Wir danken Prof. *G. R. Damodaran*, Direktor, PSG Charities, und Prof. *S. Swaminathan* für die Arbeitsmöglichkeit. Einer von uns möchte dem U. G. C. of India für finanzielle Unterstützung danken. Unser Dank gebührt auch Dr. *S. Rajappa*, C.I.B.A. Research Centre, Bombay, für die Analysen und *V. T. Ramakrishnan* für die NMR-Spektren.

Literatur

- ¹ *P. Shanmugam, T. K. Thiruvengadam* und *R. Palaniappan*, *Z. Naturforsch.* **28 b**, 551 (1973).
- ² *P. Shanmugam, T. K. Thiruvengadam* und *V. T. Ramakrishnan*, *Synthesis* **1976**, 393.
- ³ a) *P. Shanmugam*, *Proc. Indian Acad. Sci.* **52**, 75 (1960); b) *J. P. John* und *P. Shanmugam*, *l. c.* **54**, 161 (1961).
- ⁴ *H. Oediger, F. Moller* und *K. Eiter*, *Synthesis* **1972**, 591.
- ⁵ *Y. Kuwayama*, *Yakugaku Zasshi* **81**, 1501 (1961).
- ⁶ *N. R. Campbell* und *J. H. Hunt*, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1176.
- ⁷ *P. Shanmugam, R. Palaniappan, N. Soundararajan, T. K. Thiruvengadam* und *K. Kanakarajan*, *Mh. Chem.* **107**, 259 (1976).
- ⁸ *A. V. Robertson*, *Austral. J. Chem.* **16**, 451 (1963).
- ⁹ *R. M. Acheson*, *Acridines*, 2. Aufl., Vol. IX, S. 705. Wiley Interscience **1973**.
- ¹⁰ Characteristic of $\Delta\alpha\beta$ -butenolides, *R. N. Jones, G. H. Angel, I. Ito* und *R. J. D. Smith*, *Canad. J. Chem.* **37**, 2007 (1959).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. P. Shanmugam, Director
Madras University P. G. Centre
641 004 Coimbatore
India