Beschreibung der Versuche

δ -Aminolävulinsäure wird nach NEUBERGER und SCOTT³ dargestellt. Die Fermentationen werden, wie bereits früher beschrieben^{1,4}, unter Verwendung von Cornsteep oder eines synthetischen Nährmediums durchgeführt.

Gewinnung von Porphobilinogen. 80 g gefriergetrocknete Zellen (entsprechend 270 g Bakterienfeuchtmasse) werden in 2 l Tris/HCl-Puffer (pH 8,2, 0,05 M an Tris) suspendiert und während 30 Min. bei 70 °C unter Rühren vorinkubiert. Anschließend wird abzentrifugiert und die Zellmasse erneut in der gleichen Menge Tris/HCl-Puffer gleicher Zusammensetzung suspendiert. Diese Suspension wird mit einer Lösung von 1,6 g δ -Aminolävulinsäure-hydrochlorid in 100 ml H₂O, deren pH mit Tris-Lösung auf 8,2 eingestellt wurde, versetzt und in einem 4-l-Rundkolben, der mit einem Wattestopfen verschlossen wird, unter Rühren (Magnet-rührer) 20 Stunden bei 30 °C inkubiert. Dann wird von der Zellmasse abzentrifugiert und der pH der Lösung mit verdünnter HCl auf 7,2 eingestellt. Anschließend wird die Lösung auf eine kurze Säule (5 cm Länge, 4,5 cm Durchmesser) aus DEAE-Cellulose (Fa. Merck, Darmstadt) gegeben, deren Chlorid-Form mit Tris-HCl-Puffer (pH 7,2, 0,05 M an Tris) so lange gewaschen worden war, bis der Durchlauf ein pH von 7,2 hatte. Es wird so lange mit diesem Puffer eluiert, bis kein Porphobilinogen mehr von der Säule kommt. Der pH

des Eluats wird mit verdünnter HCl auf 4 eingestellt und das Porphobilinogen mit 20-proz. Quecksilber(II)-acetat-Lösung gefällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit H₂S zersetzt und vom HgS abzentrifugiert⁵. Dieses wird mehrere Male mit wenig Wasser extrahiert. Danach wird der pH der Lösung mit konz. Ammoniak auf 4 gestellt, wobei sich das Porphobilinogen abscheidet. Nach mehreren Std. im Kühlschrank werden die Kristalle abgesaugt, mit eiskalter verdünnter Essigsäure (pH 4) und anschließend mit wenig kaltem Aceton gewaschen. Das so gewonnene Produkt ist in den meisten Fällen genügend rein.

Falls eine Umkristallisation notwendig ist, wird das Rohprodukt in möglichst wenig 0,5 N Ammoniak gelöst, eventuell filtriert, und bis zur Aufhellung etwas DEAE-Cellulose (OH⁻-Form) eingerührt. Nachdem vom Austauscher abfiltriert worden war, stellt man zur Fällung des Porphobilinogen den pH mit Eisessig vorsichtig auf 4 ein, läßt mehrere Std. im Kühlschrank stehen, saugt ab und trocknet im Exsiccator über KOH. Ausbeute: 635 mg (54% der Theorie).

Das Verfahren konnte ohne Schwierigkeiten auch mit größeren Mengen, z. B. in 8-l-Ansätzen, durchgeführt werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie bin ich für Personal- und Sachbeihilfen zu Dank verpflichtet.

¹ G. MÜLLER u. G. BEZOLD, Z. Naturforsch. **24b**, 47 [1969].

² Literaturzusammenstellung: G. S. MARKS: Heme and Chlorophyll, S. 129–130, Van Nostrand Company Ltd., London 1969.

³ A. NEUBERGER and J. J. SCOTT, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1820.

⁴ G. MÜLLER, W. DIETERLE u. G. SIEBKE, Z. Naturforsch. **25b**, 307 [1970].

⁵ G. H. COOKSON and C. RIMINGTON, Biochem. J. **57**, 476 [1954].

A New Synthesis of Furo(2,3-b)quinoline

P. SHANMUGAM and P. LAKSHMINARAYANA

Department of Organic Chemistry, University of Madras, Madras 25, India

(Z. Naturforsch. **27b**, 474–476 [1972]; received November 16, 1971, revised December 24, 1971)

Furo(2,3-b)-quinoline (**5**) is the parent compound of many alkaloids¹ of the Rutaceae. Of the two methods^{2,3} known for its synthesis, the one due to KING et al., involved in the final step, the catalytic dehydrogenation of the dihydrobase **8** with Pd/c. The base **8** is now obtainable^{4–6}, through a shorter reaction sequence than the one employed by them². But the dehydrogenation of **8** to **5** could not be effected inspite of repeated trials using varying strengths of the catalyst. The only published synthesis of **5** is that

of GRUNDON and MCCORKINDALE who obtained it from a synthetic precursor to dictamnine. Apart from a number of steps involved, the yield at most of the stages leading to the precursor as well as its conversion to **5** is not appreciable. Hence a need to accomplish a neat and convenient synthesis of the title compound was felt by us and this communication deals with such an objective realised through the use of 4-carboxy-3-vinyl-2-quinoline (**1**)⁷.

Requests for reprints should be sent to Dr. P. SHANMUGAM, Reader in Organic Chemist University of Madras, A. C. College Campus, Madras 25 (India).

Addition of bromine to its methyl ester **2** in chloroform and heating the resulting solution with triethylamine under reflux furnished the 4-carbomethoxy-furoquinoline (**3**). Similar conversion of a vinyl-quinolone to the corresponding furo(2,3-b)quinoline has been reported⁸. The acid **4** derived from **3** by hydrolysis readily underwent decarboxylation with copper-bronze in boiling diphenyl ether to give the desired furoquinoline **5** in 65% yield.

3 and **5** underwent hydrogenation with Pd/c and H₂ to give **7**² and **8**⁵ respectively. Permanganate oxidation³ of **5** gave 2-quinolone-3-carboxylic acid, identical with the authentic sample⁹.

The N.M.R. spectra of the bases **3**, **5**, **7** and **8** are in accord with the structures assigned. The furan protons of **3** and **5** form an AB quartet ($J = 2.5$ cps) as expected¹⁰. The C₅ proton in **3** as well as in **7** appears at a lower field than the other aromatic protons, presumably due to deshielding by the carbomethoxy group.

Experimental

4-Carbomethoxy-3-vinyl-2-quinolone (**2**)

3.3 g **1** was refluxed with 8 ml purified thionyl-chloride on a steam bath till it became homogeneous. After stripping off the excess reagent, the residue was taken in anhydrous chloroform and added to ice cold methanol (20 ml). Refluxed for an hour, cooled and repeatedly washed with water and finally with sodium bicarbonate solution. After drying over anhydrous MgSO₄, the solvent was removed and the residue weighing 3 g was straight-away used for the next reaction.

Analytically pure sample was however obtained by chromatography over alumina in benzene and elution with benzene-chloroform (9 : 1) evaporation and crystallisation from benzene gave rectangular plates. m.p. no sharp melting and it seems to undergo a thermal change above 150 °C. (The ester with m.p. 149–150 °C, erroneously indicated as **2** in a previous paper⁷ is the ester of the reduced acid, viz., 4-carboxy-3-ethyl-2-quinolone).

I.R.(KBr): 3436 cm⁻¹ (–NH–); 1733 cm⁻¹ (COOCH₃); 1647 cm⁻¹ (–NHCO–).

C₁₃H₁₁NO₃ (229.2)

Calc.	C 68.11	H 4.84	N 6.11,
Found	C 67.92	H 4.65	N 6.0.

4-Carbomethoxy furo(2,3-b)quinoline (**3**)

The crude ester (3 g) was dissolved in anhydrous chloroform and 2.5 g bromine (in 10 ml chloroform) was added in drops at room temperature. After the addition it was mixed with triethylamine (8 ml) and heated under reflux for 90 minutes. The residue that left behind after removal of the solvent and the unused amine, was chromatographed over alumina in benzene. Yield: 1.8 g. Crystallised from benzene-petrol m.p. 150–150 °C.

I.R.(KBr): 1717 cm⁻¹ (no band at the amide-carbonyl-region).

NMR(CDCl₃): δ 4.1 (s, 3H, –COOCH₃); δ 7.15 (d, 1H, H₃); δ 7.88 (d, 1H, H₂); δ 8.83 (q, 1H, H₅); δ 7.5–8.3 (m, 3H, H₆, H₇, H₈).

UV EtOH: 245; 339 (log ϵ 4.5195; 4.1218) $\lambda_{\max}$ (m μ).

C₁₃H₉NO₃ (227.2)

Calc.	C 68.72	H 3.99	N 6.16,
Found	C 68.74	H 4.01	N 6.2.

(b) Hydrogenation of **3** in ethanol using Pd/c (2%) and H₂ (30 lb) gave **7**, m.p. 109–110 °C in 70% yield identical with authentic sample⁷ in all respects (m.p. mixed m.p. I.R., U.V. and N.M.R.).

NMR(CDCl₃): δ 3.45 (t, 2H, H₃) $J = 8$ cps; δ 4.6 (t, 2H, H₂) $J = 8$ cps; δ 3.92 (s, 3H, COOCH₃); 7.1–7.85 (m, 3H, H₆, H₇, H₈); δ 8.28 (q, 1H, H₅).

C₁₃H₁₁NO₃ (229.2)

Calc.	C 68.11	H 4.84	N 6.11,
Found	C 68.01	H 4.69	N 6.30.

4-Carboxy furo(2,3-b)quinoline (**4**)

1.5 g **3** was refluxed with 6 N HCl (25 ml) for two hours, filtered hot and the filtrate cooled and diluted with water. The white precipitate that separated was collected and crystallised from aq. ethanol. Yied 1.4 g (95%). m.p. 276–277 °C.

I.R.(KBr): 1709 cm⁻¹; 1607 cm⁻¹; 1527 cm⁻¹.

C₁₂H₇NO₃ (213.2)

Calc.	C 67.61	H 3.31	N 6.57,
Found	C 67.58	H 3.47	N 6.9.

Furo(2,3-b)quinoline (**5**)

200 mg **4** was heated with copper bronze (fine powder) in 15 ml diphenyl ether under reflux for 3 hours. Cooled and 20 ml ether added and extracted with 4 N HCl (10 ml). The acid extract was basified, extracted with ether and dried over anhydrous K₂CO₃. Removal of the solvent and crystallisation of the residue from *n*-hexane gave **5** in fine colourless needles (120 mg) m.p. 78.2–79.2 °C (lit.³ m.p. 76–77 °C).

I.R.(KBr): 1620 cm⁻¹; 1575 cm⁻¹.

N.M.R.(CDCl₃): δ 6.85 (d, 1H, H₃); δ 7.8 (d, 1H, H₂); δ 8.33 (s, 1H, H₄); δ 7–8 (m, 4H, Ar).

U.V. EtOH: 235; 308 (log ϵ 4.6222; 4.0729) $\lambda_{\max}$ (m μ).

C₁₁H₇NO (169.2)

Calc.	C 78.09	H 4.17	N 8.28,
Found	C 77.92	H 3.98	N 8.10.

(b) Hydrogenation of **5** in ethanol using Pd/c (10%) and H₂ (20 lbs) gave **8** in 60% yield m.p. 121–122 °C (petrol) identical with authentic sample⁵ (m.p. mixed m.p. superimposable I.R.). The N.M.R. spectrum agrees with the published data¹¹.

C₁₁H₉NO (171.2)

Calc.	C 77.17	H 5.30	N 8.18,
Found	C 76.9	H 5.10	N 8.02.

We thank Dr. K. NAGARAJAN³, CIBA Research Centre for NMR spectra, Mr. R. BALASUBRAMANIAN for the analysis and Professor S. SWAMINATHAN for his encouragement. One of us (P. L. N.) wishes to thank the U. G. C. for a Fellowship.

- ¹ H. T. OPENSHAW, *Alkaloids* **9**, 226 [1967].
² Unpublished work by KING, LATHAM, and PATRIDGE mentioned by PRICE, Fortsch. Chem. Org. Naturstoffe **13**, 320 [1956].
³ M. F. GRUNDON and N. J. MCCORKINDALE, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 2177.
⁴ G. KOBAYASHI and Y. KUWAYAMA, *J. pharmac. Soc. Japan* **79**, 125 [1959].
⁵ J. P. JOHN and P. SHANMUGAM, *Proc. Indian Acad. Sci.* **51**, 161 [1961].
⁶ H. ZIMMER, F. HAUPTER, J. ROTHE, W. E. J. SCHROF, and R. WALTER, *Z. Naturforsch.* **18b**, 165 [1963].
⁷ P. LAKSHMINARAYANA, P. SHANMUGAM, and K. K. BALASUBRAMANYAN, *Tetrahedron Letters* [London] **57**, 4947 [1970].
⁸ P. SHANMUGAM and P. LAKSHMINARAYANA, *Tetrahedron Letters* [London] **25**, 2323 [1971].
⁹ P. FREILANDER and C. F. GOERING, *Chem. Ber.* **17**, 459 [1884].
¹⁰ A. V. ROBERTSON, *Aust. J. Chem.* **16**, 451 [1963].
¹¹ N. S. NARASIMHAN, M. V. PARADKAR, and R. H. ARULKAR, *Tetrahedron* [London] **27**, 1354 [1971].

Zur Kondensation von 3-Acyl-4-hydroxycumarinen mit *o*-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal

The Condensation of 3-Acyl-4-hydroxycumarins with *o*-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal

MLADEN TRKOVNIK und BLANKA BOBAREVIĆ

Laboratorium für Organische Chemie des Chemischen Institutes der Universität Sarajewo, Jugoslawien

und

THOMAS KAPPE

Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(*Z. Naturforsch.* **27b**, 476–477 [1972]; eingegangen am 21. Januar 1972)

Herrn Professor Dr. ERICH ZIEGLER zum 60. Geburtstag gewidmet

o-Aminophenylglyoxal-dimethylacetal (**2**), welches in einfacher Weise aus 4-Hydroxy-carbostyryl zugänglich ist¹, ist eine wertvolle Ausgangsverbindung für die Synthese des Indigos¹ sowie von Carbostyryl- und Chi-

nolin-4-aldehyden². Die letztgenannte Verbindungskategorie (als Dimethylacetale geschützt) entsteht durch Kondensation von **2** mit Carbonylverbindungen, die in α -Stellung eine Methyl- oder Methylengruppe besitzen, im Sinne einer FRIEDLÄNDER-³ bzw. PFITZINGER-Chinolinsynthese⁴.

Überträgt man dieses Verfahren auf die Kondensation von **2** mit 3-Acyl-4-hydroxycumarinen (**1a–j**), so erhält man in 3-Stellung mit dem 2-Chinolyl-4-aldehydrest substituierte 4-Hydroxycumarine **3a–j**⁵. Die Ketone **1a–j** können durch KLOSA-ZIEGLER-Acylierung^{6–8} aus 4-Hydroxycumarin und den entsprechenden Carbonsäuren in Gegenwart von POCl₃ gewonnen werden.

R	Ausb. % d. Th.	Schmp. [°C]	Summenformel	Analyse C	H	N
a H	85	248–250	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	Ber. 69,40 Gef. 69,21	4,73 4,65	3,86 3,98
b CH ₃	82	101–103	C ₂₂ H ₁₉ NO ₅	Ber. 70,00 Gef. 70,24	5,09 5,36	3,71 3,62
c C ₂ H ₅	79	93–95	C ₂₃ H ₂₁ NO ₅	Ber. 70,55 Gef. 70,68	5,43 5,24	3,58 3,79
d <i>n</i> -C ₃ H ₇	75	88–90	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅	Ber. 71,07 Gef. 70,96	5,73 5,64	3,46 3,56
e <i>i</i> -C ₃ H ₇	76	91–93	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅	Ber. 71,07 Gef. 71,32	5,73 5,88	3,46 3,67
f <i>n</i> -C ₄ H ₉	78	87–88	C ₂₅ H ₂₅ NO ₅	Ber. 71,59 Gef. 71,84	6,02 6,31	3,34 3,32
g <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	74	83–85	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	Ber. 72,04 Gef. 72,26	6,28 6,34	3,23 3,24
h <i>n</i> -C ₆ H ₁₃	75	77–79	C ₂₇ H ₂₉ NO ₅	Ber. 72,48 Gef. 72,59	6,54 6,34	3,13 3,29
i <i>n</i> -C ₇ H ₁₅	77	72–74	C ₂₈ H ₃₁ NO ₅	Ber. 72,86 Gef. 72,62	6,78 6,97	3,03 2,89
j <i>n</i> -C ₈ H ₁₇	72	81–83	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅	Ber. 73,22 Gef. 73,50	7,01 6,87	2,95 3,16

Tab. 1. 2-(4-Hydroxycumarinyl-3)-4-dimethoxymethyl-chinoline (**3a–j**).

Sonderdruckanforderungen an Doz. Dr. TH. KAPPE, Institut für Organische Chemie der Universität, A-8010 Graz, Heinrichstr. 28, Österreich.

für Organische Chemie der Universität, A-8010 Graz, Hein-