

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 015–021 (1984)

## Reaktionen mit der Chromon-3-sulfinsäure\*\*\*)

Werner Löwe\*)<sup>1)</sup>, Gabriele Eggersmann und Angela Kennemann\*\*)

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33  
Eingegangen am 18. November 1982

Die Titelverbindung **1** läßt sich mit Eisessig/Acetanhydrid zum Thiosulfonsäureester **3** umsetzen. Dieser wird durch Hydrolyse in das Disulfid **4** übergeführt.

**1** reagiert mit Aceton zum Sulfoxid **5**, mit Formaldehyd entsteht das Sulfon **7**. 3-Nitrochromon (**8**) wird durch Nitrierung aus **1** erhalten. Ringöffnungsversuche mit **1** werden beschrieben.

### Reactions with Chromone-3-sulfonic Acid

Treatment of the title compound **1** with glacial acetic acid/acetic anhydride leads to the thiosulfonate **3**, which is hydrolysed to the disulfide **4**. Compound **1** reacts with acetone to yield the sulfoxide **5**. With formaldehyde the sulfone **7** is formed. 3-Nitrochromone (**8**) is prepared by nitration of **1**. Ring opening reactions with **1** are described.

In einer vorangehenden Mitt.<sup>1)</sup> wurde von uns die Darstellung der Chromon-3-sulfinsäure (**1**) aus einem Enaminketon durch Umsetzung mit Thionylchlorid beschrieben. Diese Sulfinsäure bildet mit niederen Alkoholen Ester; außerdem läßt sie sich unter Verwendung von 3-Chlorperbenzoesäure zur Chromon-3-sulfonsäure (**2**) oxidieren. In dieser Arbeit berichten wir über weitere Reaktionen mit **1**, um die wichtige Rolle dieser Verbindung als Synthesezwischenprodukt zu unterstreichen.

### Schwefelverbrückte Bischromonyl-Verbindungen\*\*

Im Zuge der Strukturaufklärung von **1** fiel uns auf, daß anstelle des erwarteten Molekül-Ions bei  $m/z$  210 ein Molpeak bei  $m/z$  386 und ein vermeintliches Fragment-Ion bei  $m/z$  226 im Massenspektrum (Abb. 1) gefunden wurde.

Dieser Befund deutet auf eine Reaktion der Sulfinsäure **1** zum Thiosulfonsäureester **3** hin und entspricht dem Reaktionsverhalten von Sulfinsäuren, die bereits bei wenig erhöhter Temperatur zur Disproportionierung neigen<sup>2,3)</sup>. Daneben sollte die Sulfonsäure **2** entstehen.

Die genaue Massenbestimmung (Hochauflösung) der Ionen  $m/z$  386 und 226 unterstreicht diese Vermutung (Tab. 1).

\*\*\* Herrn Prof. Dr. Norbert Kreuzkamp mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

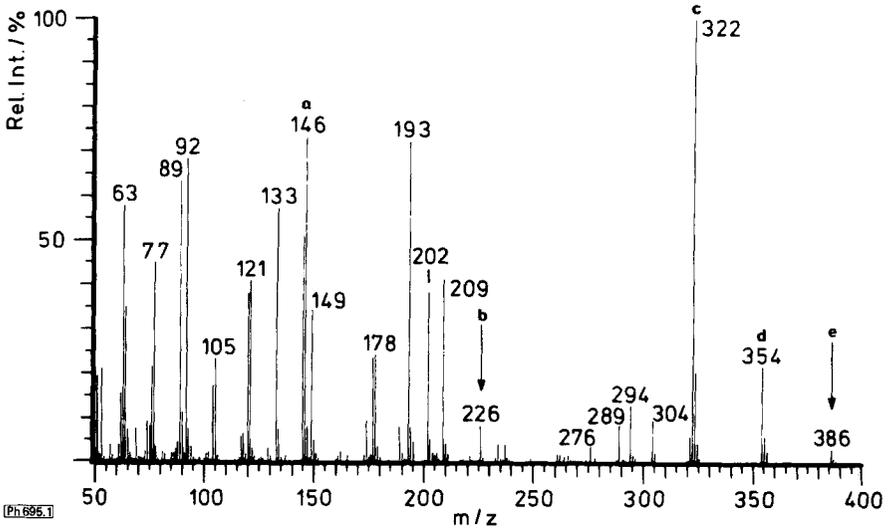
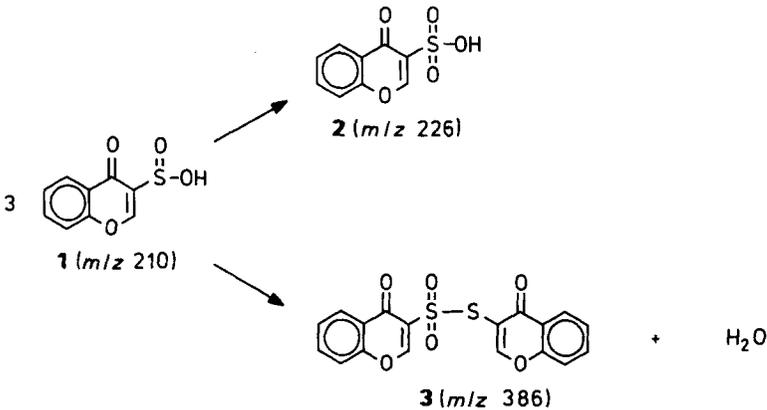


Abb. 1: Massenspektrum von **1**, Verdampfungstemp. 190°



Tab. 1: Massenfeinbestimmung einiger Fragment-Ionen von **1**

| Zuordnung | ber. Masse | gef. Masse | Bruttoformel         |
|-----------|------------|------------|----------------------|
| a         | 146.0367   | 146.0362   | $C_9H_6O_2$          |
| b         | 225.9936   | 255.9935   | $C_9H_6O_5S$         |
| c         | 322.0299   | 322.0298   | $C_{18}H_{10}O_4S$   |
| d         | 354.0020   | 354.0016   | $C_{18}H_{10}O_4S_2$ |
| e         | 385.9747   | 385.9744   | $C_{18}H_{10}O_6S_2$ |

Diese Überlegung konnten wir im Experiment ohne weiteres nachvollziehen. Wir erwärmten **1** in Eisessig unter Zusatz von Acetanhydrid und erhielten **2** und **3** nach Vertreiben des Lösungsmittels. Die Auftrennung gelingt mit Eisessig, in dem **2** gut löslich ist.

Für die Formel eines Thiosulfonsäureesters **3** sprechen neben den Daten des Massenspektrums folgende Ergebnisse:

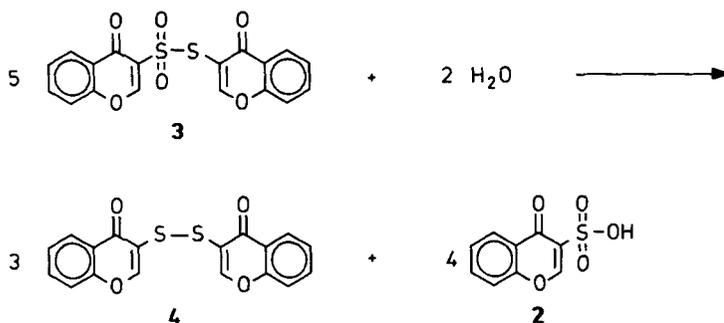
1. Im IR-Spektrum treten zwei charakteristische  $\text{SO}_2$ -Banden bei  $1120$  und  $1300\text{ cm}^{-1}$  auf. Die Pyroncarbonyl-Absorptionen erscheinen als verbreiterte Bande bei  $1650\text{ cm}^{-1}$ .

2. Infolge einer unsymmetrischen Bischromonyl-Struktur, verursacht durch die  $-\text{SO}_2\text{-S-}$ Verbrückung, lassen sich die H-2-Signale ( $8.93$  und  $9.01\text{ ppm}$ ) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheiden.

3. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheinen 18 Kohlenstoff-Resonanzen.

Die analytischen Daten von **2** entsprechen denen der Chromon-3-sulfonsäure, die wir aus **1** durch Oxidation mit 3-Chlorperbenzoesäure erhalten haben<sup>1)</sup>.

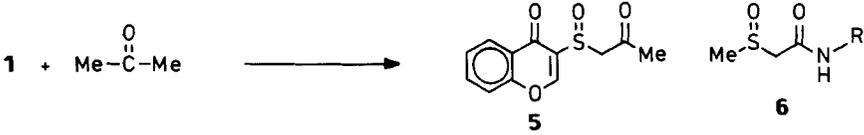
Thiosulfonsäureester lassen sich gewöhnlich gut hydrolysieren<sup>4,5)</sup>. Zu diesem Zweck ließen wir eine Lösung von **3** in DMSO/Wasser mehrere Tage bei Raumtemp. stehen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels fallen das Disulfid **4** und die Sulfonsäure **2** an. Während sich **4** aus Ethanol umkristallisieren läßt, bleibt **2** in der Mutterlauge gelöst.



Beweisend für **4** sind Molmasse ( $m/z\ 354$ ) und Elementaranalysen, aus denen eine Bruttoformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$  resultiert. Aufgrund des symmetrischen Molekülbaus erscheint nur noch ein H-2-Signal bei  $8.81\text{ ppm}$ . Außerdem werden im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum 9 Kohlenstoff-Resonanzen registriert.

### Weitere Umsetzungen mit der Sulfinsäure-Funktion

Durch eine Reihe weiterer Reaktionen wird die Rolle der Sulfinsäure **1** als reaktionsfähiges Synthesezwischenprodukt bestätigt. So fällt nach Rückflußerhitzen von **1** in Aceton eine farblose, kristalline Substanz an, die man als Sulfoxid **5** formulieren kann. Neben dem H-2-Signal bei  $8.39\text{ ppm}$  erscheint im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein AB-System bei  $4.00$  und  $4.55\text{ ppm}$  ( $J = 15\text{ Hz}$ ) für die chemisch nichtäquivalenten Methylen-Protonen. Dessen Lage und Aufspaltung ist gut mit dem AB-System der Methylen-Protonen des  $\beta$ -Amidosulfoxids **6** vergleichbar<sup>6)</sup>.

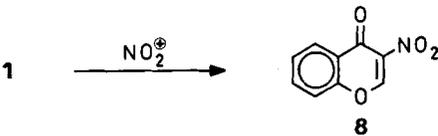


In Analogie zur Bildung von Aldehyd-Hydrogensulfit-Verbindungen lassen sich Aldehyde an Sulfinsäuren addieren<sup>7, 8</sup>. Entsprechend reagiert **1** mit einer wässrigen Formaldehyd-Lösung zum Sulfon **7**.



Die Methylen-Protonen von **7** erscheinen als Dublett bei 4.83 ppm. Nach D<sub>2</sub>O-Austausch wird dieses Dublett zum Singulett. Das H-2-Signal wird bei 8.94 ppm registriert.

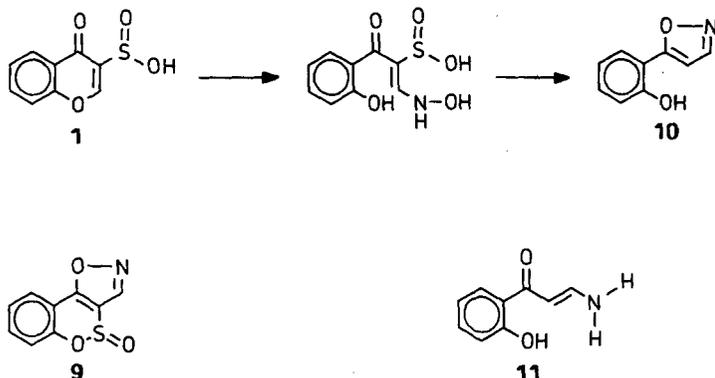
Die Nitrierung von **1** führt in Eisessig unter Zusatz von Salpetersäure zum 3-Nitrochromon (**8**).



Während die Nitrierung von Chromon zum 6-Nitrochromon führt<sup>9, 10</sup>, erfolgt die Substitution bei **1** am C-3-Atom unter Verdrängung des Sulfinsäure-Restes. **8** entspricht in seinen analytischen Daten dem bereits von *Becket* und *Ellis*<sup>11</sup> auf anderem Wege hergestellten 3-Nitrochromon.

### Ringöffnungsversuche mit der Chromon-3-sulfinsäure (**1**)

Analog 3-Acylchromonen<sup>12, 13</sup> weist das C-2-Atom der Sulfinsäure **1** ein Elektronen-defizit auf. Aus diesem Grund lassen sich in dieser Position mit Aminen nucleophile Ringöffnungsreaktionen durchführen. So erfolgt mit Hydroxylamin eine Ringöffnung, eine gewünschte, tricyclische Verbindung **9** unter Einbeziehung der Sulfinsäure-Gruppe konnten wir nicht isolieren. Es entsteht das Isoxazol-Derivat **10**<sup>14</sup>, vorzeitige SO<sub>2</sub>-Abspaltung verhindert die Bildung des cyclischen Sulfinates **9**. Mit Ammoniak verläuft die Reaktion ähnlich. Auch hier konnten wir nach Ringöffnung und SO<sub>2</sub>-Eliminierung lediglich das unsubstituierte Enaminketon **11** fassen<sup>14</sup>.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützungen.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: Linström-Gerät (unkorr.). *Elementaranalysen*: Analytische Abteilung des Instituts für Pharmazie, FU Berlin. *MS*: Finnigan-MAT CH-7A.  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker WP-60 und WM-250.  $^{13}\text{C-NMR}$ : Bruker WM-250. *IR*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297.

#### *S*-[(4-Oxo-4H-[1]benzopyran-3-yl)-3-(4-oxo-4H-[1]benzopyran)]-thiosulfonat (3)

2.1 g (10 mmol) **1** werden in 5 ml Eisessig gelöst und bei 80° mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Anschließend wird die Lösung 2 min rückfließend erhitzt. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mit Ethanol verrieben und aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle, *Schmp.* 184–186°, Ausb. 0,6 g (47 % d. Th.).  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{S}_2$  (386,4) Ber. C 56,0 H 2,61 S 16,6 Gef. C 55,8 H 2,33 S 16,5. – *MS*:  $m/z = 386$  (4,1 %,  $\text{M}^+$ ). – *IR* (KBr): 3060, 1660, 1610, 1300, 1120  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,4–8,2 (m, 8H, arom.), 8,93 (s, 1H, H-2'), 9,01 (s, 1H, H-2). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 118,8, 125,5, 126,8, 135,2 (d, C arom.); 118,9, 125,7, 127,0, 135,5 (d, C' arom.); 114,4 (s, C-3), 123,3 (s, C-4a'), 124,3 (s, C-4a), 128,0 (s, C-3'), 155,5 (s, C-8a'), 155,6 (s, C-8a), 162,0 (d, C-2'), 165,1 (d, C-2), 170,5 (s, C-4'), 172,9 (s, C-4).

#### 3,3'-Dithio-bis-(4H-[1]benzopyran-4-on) (4)

2,0 g (5,2 mmol) **3** werden mit 20 ml DMSO und 2 ml Wasser versetzt. Die Substanz löst sich innerhalb 24 h unter Rühren. Diese Lösung bleibt 10 d bei Raumtemp. stehen. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Plättchen, *Schmp.* 150°, Ausb. 0,26 g (25 % d. Th.). –  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$  (354,4) Ber. C 61,0 H 2,84 S 18,1 Gef. C 61,2 H 2,90 S 18,1. – *MS*:  $m/z = 354$  (100 %,  $\text{M}^+$ ). – *IR* (KBr): 3040, 1640, 1610  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,4–8,2 (m, 8H, arom.), 8,81 (s, 2H, H-2, H-2').

#### Chromon-3-sulfonsäure (2)

Nach Einengen der Mutterlauge von **3** bzw. **4** fällt **2** an und wird aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Kristalle, *Schmp.* 119°, Ausb. 0,15 g (20 % d. Th.) (aus der Mutterlauge von **3**); 0,3 g (32 % d. Th.) (aus der Mutterlauge von **4**). Die analytischen Daten von **2** entsprechen den in Lit.<sup>1)</sup> gemachten Angaben.

**3-Acetonysulfinyl-4H-[1]benzopyran-4-on (5)**

2.1 g (10 mmol) **1** werden in 20 ml Aceton 15 min rückfließend erhitzt. Das nach Einengen der Lösung anfallende Produkt wird nach Trocknen aus Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 109°, Ausb. 1.1 g (44 % d. Th.). –  $C_{12}H_{10}O_4S$  (250.3) Ber. C 57.6 H 4.03 S 12.8 Gef. C 57.8 H 4.00 S 12.9. – MS:  $m/z = 250$  (3 %,  $M^+$ ). – IR (KBr) = 3080, 1700, 1640, 1610, 1045  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.25 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.00 und 4.55 (AB, 2H,  $J = 15$ ,  $CH_2$ ), 7.4–8.2 (m, 4H, arom.), 8.39 (s, 1H, H-2).

**3-Hydroxymethylsulfonyl-4H-[1]benzopyran-4-on (7)**

2.1 g (10 mmol) **1** werden in 5 ml 37proz. Formaldehyd-Lösung 5 min auf dem Wasserbad erhitzt. Das beim Abkühlen anfallende Rohprodukt wird aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 141°, Ausb. 1.4 g (58 % d. Th.). –  $C_{10}H_8O_5S$  (240.2) Ber. C 50.0 H 3.36 S 13.4 Gef. C 50.0 H 3.32 S 13.2. – MS: thermolabile Substanz. – IR (KBr): 3500–3100, 3060, 1635, 1610, 1300, 1140  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.83 (d, 2H,  $CH_2$ ), 7.2 (s, 1H, OH), 7.4–8.2 (m, 4H, arom.), 8.94 (s, 1H, H-2).

**3-Nitrochromon (8)**

0.5 g (2.38 mmol) **1** werden unter Erwärmen in 5 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemp. mit 1 ml konz. Salpetersäure versetzt und 2 h gerührt. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 151° (Lit.<sup>11</sup>): 151–152°, Ausb. 0.25 g (56 % d. Th.).

**5-(2-Hydroxyphenyl)-isoxazol (10)**

0.5 g (2.38 mmol) **1**, 0.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 0.5 g Natriumacetat werden in 30 ml 50proz. Essigsäure 10 min rückfließend erhitzt. Das Rohprodukt wird aus 50proz. Essigsäure umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 187° (Lit.<sup>14</sup>): 181°, Ausb. 0.25 g (66 % d. Th.).

**3-Amino-1-(2-hydroxyphenyl)-2-propen-1-on (11)**

2.1 g (10 mmol) **1** werden in 5 ml konz. Ammoniak 10 min rückfließend erhitzt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 94–96° (Lit.<sup>14</sup>): 99°, Benzol), Ausb. 1.7 g (81 % d. Th.).

Die spektroskopischen Daten von **8**, **10** und **11** stimmen mit den Lit.-Angaben<sup>11, 14</sup> gut überein.

**Literatur**

+ Teil eines Vortrags, gehalten bei der Vortragstagung der DPhG in Kiel (1982).

\*\* Teil der geplanten Dissertation A. Kennemann, FU Berlin.

1 W. Löwe und G. Berthold, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 892 (1982).

2 R. Otto, A. Rössing und J. Tröger, J. Prakt. Chem. 47, 94 (1893).

3 J. v. Braun und K. Weissbach, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 2837 (1930).

4 R. Otto und A. Rössing, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 1235 (1886).

5 L. Bauer und J. Cymerman, J. Chem. Soc. 1950, 109.

6 M. v. Strandtmann, S. Klutchko, D. Connor und J. Shavel, jr., J. Org. Chem. 36, 1742 (1971).

7 E. V. Meyers, J. Prakt. Chem. 63, 167 (1901).

8 H. Bredereck und E. Bäder, Chem. Ber. 87, 129 (1954).

9 P. P. Joshi, T. R. Ingle und B. V. Bhide, J. Indian Chem. Soc. 36, 59 (1959).

- 10 G. P. Ellis und T. L. Thomas, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 2781.
- 11 G. J. P. Becket und G. P. Ellis, Tetrahedron Lett. 1976, 719.
- 12 W. Baker und V. S. Butt, J. Chem. Soc. 1949, 2142.
- 13 F. Eiden und W. Löwe, Tetrahedron Lett. 1970, 1439.
- 14 R. Bengelmans und C. Morin, J. Org. Chem. 42, 1356 (1977).

[Ph 695]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 021-027 (1984)

## Chemical Studies on Drug Metabolism: Oxidation with Ruthenium Tetroxide of Some Medicinal Alicyclic *N*-Methylamines

Roberto Perrone\*, Giuseppe Carbonara and Vincenzo Tortorella

Dipartimento Farmaco - Chimico, Università degli Studi, Via Amendola 173, I-70126 Bari, Italy  
Eingegangen am 18. November 1982

---

Oxidation with ruthenium tetroxide of alicyclic *N*-methylamines, such as nicotine (**1**), *trans*-phendimetrazine (**2**), tropacocaine (**3**) and pempidine (**4**), leads to the *N*-demethylated, *N*-formyl and, where possible, lactam derivatives. Only from pempidine the *N*-oxide was obtained. All products obtained by this procedure are metabolites of compounds **1**, **2**, **3** and **4**.

### Chemische Studien zum Arzneimittelmetabolismus: Oxidation einiger *N*-methylierter alicyclischer medizinisch verwendeter Amine mit Rutheniumtetroxid

Die Oxidation einiger *N*-methylierter alicyclischer Amine mit Rutheniumtetroxid, wie Nicotin (**1**), *trans*-Phendimetrazin (**2**), Tropacocain (**3**) und Pempidin (**4**), ergaben die entsprechenden *N*-demethylierten, *N*-Formyl- und, soweit möglich, Lactamderivate. Nur bei der Oxidation von Pempidin wurde das *N*-Oxid erhalten. Alle bei diesem Oxidationsverfahren erhaltenen Verbindungen sind *in vivo* Metabolite der Verbindungen **1**, **2**, **3** und **4**.

---

In previous studies on cyclic aliphatic amines such as *N*-benzyl and *N*-benzoyl substituted piperidines, pyrrolidines and morpholines, we had observed that oxidation with ruthenium tetroxide was highly regioselective because only the carbon atom next to the heteroatom was affected<sup>1,2</sup>.

In this paper we are considering the behaviour of *N*-methyl derivatives of cyclic aliphatic amines when oxidated with ruthenium tetroxide in order to see whether, together with other  $\alpha$ -Coxidation compounds, *N*-demethylated products can be obtained.

Since this type of endo- and exo-cyclic regioselective  $\alpha$ -Coxidation is one of the most important *in-vivo* metabolic pathways for drugs bearing aminic or ethereal functions<sup>3,4</sup>, we thought it would be interesting, to try this type of oxidative procedure on *N*-methyl alicyclic amines of pharmaceutical interest in order to evaluate the possibility of using this oxidative method as a fast and simple way to obtain some metabolites of a certain drug by a chemical method.