

7-Fluor-4-chromon-3-Schwefel-Verbindungen

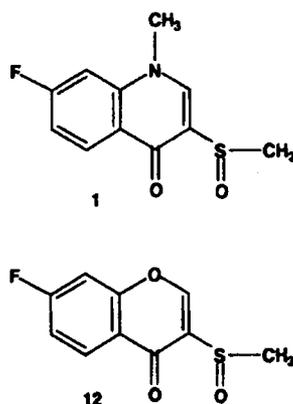
Werner Löwe*, Sigurd Elz, Harald Reiser und Susan Schott

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-14195 Berlin

Eingegangen 13. Juli 1993

Ausgehend von der Sulfinsäure **4**, die aus dem Enaminon **3** und Thionylchlorid herstellbar ist, werden eine Reihe neuer 7-Fluor-4-chromon-3-Schwefelverbindungen **5-12** hergestellt. Insbesondere wird das Flosequinan-analoge Sulfoxid **12** synthetisiert und auf vasodilatierende Wirkung an der isolierten Rattenaorta geprüft.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Herstellung von Chromon-3-Schwefelverbindungen soll an dieser Stelle über die Synthese bisher unbekannter 7-Fluor-4-chromon-3-Schwefelverbindungen berichtet werden. Insbesondere soll das Sulfoxid **12**, das als strukturelles Analogon des Vasodilatators Flosequinan (**1**)^{1,2)} anzusehen ist, synthetisiert und pharmakologisch untersucht werden (Schema 1).



Schema 1

Ausgehend von 4-Fluor-2-hydroxyphenylethanon (**2**)³⁾ wurde durch Umsetzung mit *N,N*-Dimethylformamidacetal zunächst das Enaminon **3** hergestellt. Dieses reagiert mit SOCl_2 zur Sulfinsäure **4**⁴⁾. Die Oxidation von Verbindung **4** mit *m*-CPBA führt zur Sulfonsäure **5**, die über ihr Natriumsalz **6** mit PCl_5 in das Sulfonylchlorid **7** umgewandelt werden kann. Verbindung **7** konnte mit Phenol in Pyridin in den Sulfonsäurephenylester **8** übergeführt werden, der sich aufgrund seiner Acyl-vinyl-sulfonyl-Partialstruktur und der Phenolat-Abgangsgruppe hervorragend für Ringtransformationsreaktionen eignet. Über derartige Untersuchungen werden wir später berichten. - Reduziert man die Sulfinsäure **4** mit HBr , so erhält man das Disulfan **9** auf direktem

7-Fluoro-4-chromone-3-sulfur Compounds

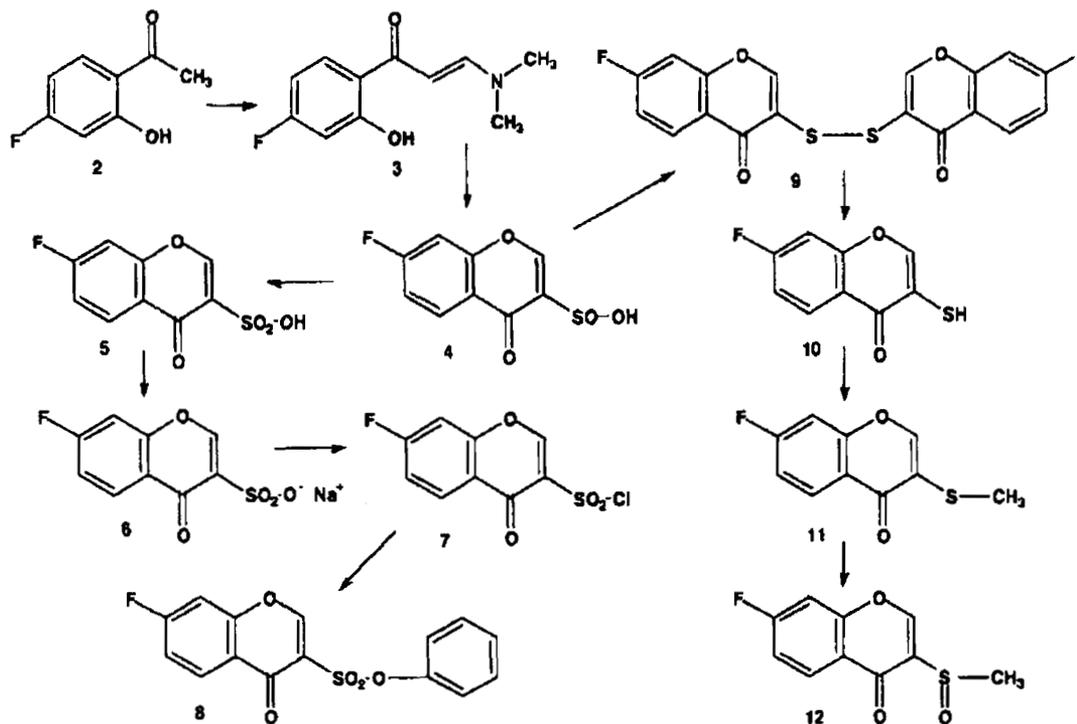
The novel 7-fluoro-4-chromone-3-sulfur compounds **5-12** were synthesized from the sulfinic acid **4**, which can be obtained from the enaminone **3** and thionyl chloride. Especially the Flosequinan-like sulfoxide **12** was prepared and the vasodilating activity was evaluated in isolated ring segments of rat aorta.

Wege⁵⁾. Dieses disulfidverbrückte Bischromon kann mit 2-Mercaptoethanol in das Thiol **10** überführt werden⁶⁾. Durch Methylierung von **10** erhält man den Thioether **11**, der mit *m*-CPBA zum gewünschten Sulfoxid **12** oxidiert wird (Schema 2).

Pharmakologische Untersuchungen

Die gefäßrelaxierende Wirkung der Flosequinan-analogen Verbindung **12** wurde an isolierten Ringsegmenten der Rattenaorta untersucht. Dabei zeigte sich, daß **12** sowohl durch den α_1 -Agonisten (*R*)-Phenylephrin ($0.1 \mu\text{M}$) als auch durch KCl (30 mM) kontrahierte Aortasegmente konzentrationsabhängig relaxiert. Die maximale Erschlaffung phenylephrinkontrahierter Organe betrug $91.5 \pm 2\%$, die zugehörige pIC_{50} 3.29 ± 0.01 ($n = 7$). Da die schlechte Löslichkeit von **12** die Verwendung von DMSO als Vehikel erforderlich machte, wurde in Kontrollversuchen auf eine durch DMSO vermittelte Relaxation geprüft. Sie betrug lediglich $20.5 \pm 4\%$ bei Anwesenheit von $200 \mu\text{l}$ DMSO im Organbad. Die Relaxation KCl -kontrahierte Präparate durch **12** (1 mM) war ausgeprägter als durch das Vehikel selbst ($\text{pIC}_{50} = 3.11 \pm 0.04$; Relaxation $58.5 \pm 3.5\%$ vs. $12 \pm 0\%$, jeweils $n = 2$). Offensichtlich vermag also Verbindung **12** im millimolaren Konzentrationsbereich kaliuminduzierte und durch α_1 -Agonisten hervorgerufene Kontraktionen zu hemmen. Der genaue Mechanismus dieser Hemmung bleibt ungeklärt. Für die Leitverbindung Flosequinan (**1**), die für vergleichende Untersuchungen leider nicht zur Verfügung stand, sind an der Rattenaorta pIC_{50} -Werte von 4.06 (Noradrenalin-Kontraktion, 0.01 mM) beziehungsweise 3.64 (KCl -Kontraktion, 30 mM) mitgeteilt worden⁷⁾.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Fonds der Chemie, Verband der Chemischen Industrie unterstützt (W.L., S.E.). Die Autoren danken W. Schunack, Freie Universität Berlin, für die Förderung der biologischen Untersuchungen.



Schema 2

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korrigiert): Linström-Gerät.- Elementaranalysen: Analytische Abt. des Instituts für Pharmazie der FU Berlin.- MS: Finnigan MAT Bremen CH-7A.- ¹H-NMR: Bruker AC-300.- IR: Perkin-Elmer-Spektral-photometer 297.

1-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on (3)

15 g (0.2 mol) 4-Fluor-2-hydroxyphenylethanon (2)⁴ werden mit 18.0 g (0.15 mol) *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetat 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausfallende Produkt wird mit 50 ml Xylol behandelt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert: Hellgelbe Kristalle, Schmp. 136°C, Ausb. 76%. - C₁₁H₁₂FNO₂ (209.2) Ber. C 63.2 H 5.78 N 6.7 Gef. C 63.1 H 5.77 N 6.7.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2919 (OH); 1632 cm⁻¹ (C=O).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.00 (s; 3H, N-CH₃), 3.22 (s; 3H, N-CH₃), 5.93 (d; J = 11.95 Hz, 1H, 2-H), 6.62-6.69 (m; 2H arom.), 7.93 (d; J = 11.95 Hz, 1H, 3-H), 8.00-8.06 (m; 1H arom.), 15.20 (s; 1H, OH, austauschb.).- MS (70 eV): m/z = 209 (42; M⁺).

7-Fluor-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-3-sulfinsäure (4)

10 g (48 mmol) 3 werden unter Rühren mit 70 ml SOCl₂ versetzt. Nach 5 min wird die Sulfinsäure mit 450 ml Ligroin gefällt. Der Ansatz wird über Nacht stehen gelassen. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 127°C, Ausb. 26%. - C₉H₅FO₄S (228.2) Ber. C 47.4 H 2.21 Gef. C 47.0 H 2.05.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (O-H); 3056 (=CH-); 1648 (C=O); 1620 (C=C); 1364; 1190 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.42-8.18 (m; 3H arom.), 8.54 (s; 1H, 2-H).- MS (70 eV): m/z = 164 (100; M - SO₂)⁺.

7-Fluor-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-3-sulfonsäure · 2H₂O (5)

3.0 g (13 mmol) 4 werden in 15 ml Dioxan aufgeschlämmt und tropfenweise mit 3.2 g *m*-CPBA in 15 ml Chloroform versetzt. Der anfallende

Niederschlag wird aus Dioxan umkristallisiert: Farblose Kristalle (hygroscopisch), Schmp. 131°C, Ausb. 70%. - C₉H₅FO₇S (280.2) Ber. C 38.6 H 3.24 Gef. C 38.6 H 3.32.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (O-H), 3051 (-CH=), 1648 (C=O), 1687 (C=C), 1376, 1187 (SO₂) cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.36-8.18 (m; 3H arom.), 8.63 (s; 1H, 2-H).- MS (70 eV): m/z = 244 (24; M⁺).

Natrium 7-Fluor-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-3-sulfonat (6)

3.0 g (12.3 mmol) 5 werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 8 ml N NaOH tropfenweise versetzt. Der anfallende farblose Niederschlag wird mit Ethanol gewaschen und getrocknet: Farblose Plättchen, Schmp. > 300°C (Zers.), Ausb. 78%. - C₉H₄FNaO₅S (266.2) Ber. C 40.6 H 1.51 Gef. C 40.5 H 1.52.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3052 (=CH-); 1648 (C=O); 1617 (C=C); 1299; 1187 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.36-8.17 (m; 3H arom.), 8.65 (s; 1H, 2-H).

7-Fluor-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-3-sulfonylchlorid (7)

3.0 g (11.3 mmol) 6 werden mit 3.5 g PCl₅ im Ölbad 170°C 3 h unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Schmelze wird dabei mehrmals umgerührt. Anschließend versetzt man sie mit 20 ml Wasser. Das anfallende Rohprodukt wird aus Ligroin unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: Farblose Kristalle, Ausb. 54%, Schmp. 136°C. - C₉H₄ClFO₄S (262.7) Ber. C 41.2 H 1.54 Gef. C 41.0 H 1.47.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3081 (=CH-); 1665 (C=O); 1608 (C=C); 1376; 1176 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.35-8.16 (m; 3H arom.), 8.61 (s; 1H, 2-H).- MS (70 eV): m/z = 262 (41; M⁺).

7-Fluor-4-oxo-4H-[1]-benzopyran-3-sulfonsäure-phenylester (8)

1.5 g (5.7 mmol) 7 und 0.8 g (8.5 mmol) Phenol werden in 10 ml Pyridin gelöst. Der Ansatz wird zunächst 30 min im Ölbad bei 60°C und danach weitere 30 min bei 110°C erhitzt. Die rotbraune Lösung wird in 50

ml Eiswasser und 10 ml 10proz. HCl gegossen. Das ausfallende Rohprodukt wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert: Orangefarbene Kristalle, Schmp. 121°C, Ausb. 82%. - C₁₅H₉FO₃S (320.3) Ber. C 56.3 H 2.83 Gef. C 56.2 H 2.76. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3080 (=CH-); 1665 (C=O); 1612 (C=C); 1361; 1188 cm⁻¹ (SO₂). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.23-8.29 (m; 8H arom.), 9.13 (s; 1H, 2-H). - MS (70 eV): m/z = 320 (26; M⁺).

3,3'-Dithio-bis-(7-fluor-4H-[1]-benzopyran-4-on) (9)

10.0 g (43.8 mmol) **4** werden mit 440 ml 47proz. HBr 10 min gerührt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das ausfallende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert: Farblose Kristalle, Schmp. 193°C, Ausb. 18%. - C₁₈H₈F₂O₄S₂ (390.4) Ber. C 55.4 H 2.06 Gef. C 55.1 H 1.97. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3068 (=CH-); 1654 (C=O); 1615 cm⁻¹ (C=C). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.41-8.19 (m; 6H arom.), 8.80 (s; 2H, 2-H, 2'-H). MS (80 eV): m/z = 390 (100; M⁺).

7-Fluor-3-mercapto-4H-[1]-benzopyran-4-on (10)

3.0 g (7.7 mmol) **9** werden mit 33 g 2-Mercaptoethanol auf dem siedenden Wasserbad 45 min erhitzt. Die Lösung wird dann 10 mal mit je 150 ml Petrolether (40-60°C) 24 h gerührt. Die Petroletherphasen werden dekantiert und vereinigt. Nach Vertreiben des Lösungsmittels fällt das gewünschte Produkt analysenrein an: Farblose Kristalle, Schmp. 89.5°C, Ausb. 90%. C₉H₅FO₂S (196.2) Ber. C 55.1 H 2.55 Gef. C 54.8 H 2.53. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063 (=CH-); 2557 (SH); 1637 (C=O); 1612 cm⁻¹ (C=C). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.82 (s; 1H, SH, austauschb.), 7.38-8.18 (m; 3H arom.), 8.59 (s; 1H, 2-H). - MS (70 eV): m/z = 196 (100; M⁺).

7-Fluor-3-methylthio-4H-[1]-benzopyran-4-on (11)

0.6 g (3 mmol) **10** werden in 30 ml trockenem Aceton gelöst, mit 0.9 g Iodmethan und 0.6 g K₂CO₃ versetzt und 1 h gerührt. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, das Filtrat wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert: Farblose Kristalle, Schmp. 134°C, Ausb. 51%. - C₁₀H₇FO₂S (210.2) Ber. C 57.1 H 3.36 Gef. C 57.0 H 3.26. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3073 (=CH-); 2914 (CH₃); 1639 (C=O); 1621 cm⁻¹ (C=C). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.35 (s; 3H, CH₃), 7.37-8.16 (m; 3H arom.), 8.31 (s; 1H, 2-H). - MS (70 eV): m/z = 210 (100; M⁺).

7-Fluor-3-methylsulfinyl-4H-[1]-benzopyran-4-on (12)

100 mg (0.48 mmol) **11** werden mit 100 mg *m*-CPBA, gelöst in 5 ml trockenem Chloroform, 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ethanol gewaschen und aus Ligro-

in umkristallisiert: Farblose Kristalle, Schmp. 174°C, Ausb. 40%. - C₁₀H₇FO₃S (226.2) Ber. C 53.1 H 3.12 Gef. C 53.0 H 2.90. - IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 (=CH-); 2916 (CH₃); 1642 (C=O); 1618 (C=C); 1047 cm⁻¹ (S=O). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.91 (s; 3H, CH₃), 7.46-8.19 (m; 3H arom.), 8.41 (s; 1H, 2-H). - MS (70 eV): m/z = 226 (33; M⁺).

Allgemeine Angaben zu den pharmakologischen Untersuchungen

Männliche Witstar-Ratten (280-350 g) wurden enthauptet. Die thorakale Aorta wurde zügig entnommen, von anhaftendem Gewebe und Blut gereinigt und in Ringsegmente von 3-5 mm Länge zerteilt. Das Endothel wurde durch Reiben der Präparate mit einer Pinzette zerstört. Die Organe wurden mit Hilfe zweier Organhaken unter isometrischen Bedingungen in temperierten Organbädern (20 ml, 37°C) plaziert. Die Nährlösung, mit Carbogen (95% O₂/5% CO₂) begast, enthielt (mM) 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.2 MgSO₄, 1.2 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃ und 10 D-Glucose sowie 1 μ M *rac*-Propranolol. Die Gefäße wurden mit ca. 20 mN vorgespannt und 120 min äquilibriert. Während dieser Zeit erfolgte eine zweimalige Vorstimulation mit 0.1 μ M (*R*)-Phenylephrin (α_1 -Agonist). Nach dieser Phase wurde entweder durch Zugabe von 0.1 μ M (*R*)-Phenylephrin oder 30 mM KCl eine Kontraktion erzeugt. Nach Erreichen des Plateaus wurde Verbindung **12** (10-1000 μ M in halblogarithmischen Schritten) oder bei Kontrollpräparaten das Vehikel DMSO (2, 6, 20, 60, 200 μ l) kumulativ zugesetzt.

Aus den Konzentrations-Effekt-Kurven wurde graphisch die pIC₅₀ ermittelt (negativer dekadischer Logarithmus der molaren Konzentration von Verbindung **12**, die eine 50proz. Hemmung der (*R*)-Phenylephrin- oder KCl-Kontraktion bewirkt). Es werden arithmetische Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts ($\bar{x} \pm$ s.e.m.) angegeben.

Literatur

- 1 R.V. Davies, J. Fraser, K.J. Nichol, R. Parkinson, M.F. Sim, D.B. Yates (Boots Co. Ltd.) DE 3,011,994; *Chem. Abstr.* **1981**, 94, P83968m.
- 2 J.G. Smith, G.T. Kinasewitz, *Clin. Res.* **1984**, 32, 857.
- 3 C.T. Chang, F.C. Chen, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3155-3156.
- 4 W. Löwe, G. Berthold, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1982**, 315, 892-893.
- 5 K. Fries, G. Schürmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 1195-1203.
- 6 C.H.W. Hirs in *Methods Enzymol.*, 11 (Ed.: C.H.W. Hirs) Academic Press, New York-London **1967**, p. 199-203.
- 7 D.B. Yates, *Br. J. Pharmacol.* **1988**, 94, 711P.

[Ph165]