

- 8 C. A. Kelly, J. Pharm. Sci. 59, 1053 (1970).
- 9 S. S. Kornblum und A. M. Zoglio, J. Pharm. Sci., 56, 1261, 1569 (1967).
- 10a) J. L. Morrison und J. M. Orr, J. Pharm. Sci. 55, 936 (1966); b) L. J. Walter, D. F. Biggs und R. T. Coutts, J. Pharm. Sci. 63, 1754 (1974); c) J. R. Watson, P. Crescuolo und F. Matsui, J. Pharm. Sci. 60, 455 (1971).
- 11a) S. L. Ali, J. Chromatogr. 126, 651 (1976); b) S. O. Jansson und I. Andersson, Acta Pharm. Suec. 14, 161 (1977).
- 12 H. Kubin und H. Gänshirt, Pharm. Ind. 38, 224 (1976).
- 13 R. C. Reed und W. W. Davis, J. Pharm. Sci. 54, 1533 (1965).
- 14 A. L. Jacobs, A. E. Dilatush, S. Weinstein und J. J. Windheuser, J. Pharm. Sci. 55, 893 (1966).
- 15 E. Shami, J. Dudzinski, L. Lachmann und J. Tingstad, J. Pharm. Sci. 62, 1283 (1973).
- 16 E. Kalatzis, J. Pharm. Sci. 59, 193 (1970).
- 17 A. Neuberger und F. Sanger, Biochem. J. 37, 515 (1943).
- 18 A. H. Gordon, A. J. P. Martin und R. L. M. Synge, Biochem. J. 37, 82 (1943).
- 19 H. M. Bolt, Med. Monatsh. Pharm. 1, 33 (1978).
- 20 V. Dinnendahl, Pharm. Ztg. 122, 1413 (1977).
- 21 S. R. Farr, J. Allergy 45, 321 (1970).
- 22 S. R. Farr, D. Hawkins und R. N. Pinkard, Nature (London) 219, 68 (1968).
- 23 M. A. Schwartz und G. L. Amidon, J. Pharm. Sci. 55, 1464 (1966).
- 24 A. L. de Weck, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 49, 119 (1975).

[Ph 864]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 127–134 (1985)

Reaktionen von antiphlogistisch wirkenden Indolderivaten mit Singulett-Sauerstoff, 1. Mitt.¹⁾

Beteiligung von reaktiven Sauerstoffspezies am Mechanismus der Prostaglandinsynthese

Hans-Jürgen Duchstein

Pharmazeutisches Institut Freie Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 4. Oktober 1983

Die Reaktionen von Singulett-Sauerstoff mit antiphlogistisch wirkenden und die Prostaglandinsynthese hemmenden Indolderivaten wie Indometacin (**1a**) und Acemetacin (**1b**) werden beschrieben. Dabei zeigt sich eine relativ schnelle Reaktion und die Bildung von Produkten, die in ähnlichen Reaktionen von $^1\text{O}_2$ in der Indolreihe bereits untersucht wurden^{2–13)}. Wie aus den Endprodukten abzulesen ist, wird in allen Fällen im ersten Schritt in einer (2+2)-Cycloaddition mit $^1\text{O}_2$ als Elektrophil und dem Indol ein Dioxetan **2** gebildet. Ausgehend von diesem reaktiven Zwischenprodukt konnten 1. nach Ringöffnung verschiedene o-Acyl-anilide **4a–d** und der substituierte Ester **4e**, 2.

ein Benzoxazinon **5** durch Recyclisierung, **3**, über ein 1.2-Diol ein Lacton **7** isoliert und spektroskopisch identifiziert werden. Diese „*in vitro*“ Reaktion könnte Relevanz für den Mechanismus der Hemmung der Prostaglandinsynthese besitzen, wenn Singulett-Sauerstoff eine reaktive Sauerstoffspezies ist, die in das enzymatische Geschehen der Prostaglandinsynthese involviert ist.

Reactions of Antiinflammatory Indole Derivatives with Singlet Oxygen, I: Participation of Reactive Oxygen Species in the Mechanism of Prostaglandin Synthesis¹⁾

The reactions of singlet oxygen with antiinflammatory indole derivatives, such as indomethacin (**1a**) and acemethacin (**1b**), which inhibit prostaglandin synthesis, are described. The reactions are fast and the products isolated are similar to those from reactions of other indole derivatives with singlet oxygen²⁻¹³. The initial step is a (2+2)-cycloaddition of $^1\text{O}_2$ as electrophilic agent onto the indole to form a dioxetane **2**. This intermediate can react by ring opening to yield the o-acylanilides **4a-d** and the substituted ester **4e**. Recyclisation leads to the benzoxazinone **5**. Also the lactone **7** was isolated. The products **4a-e**, **5** and **7** were identified by spectroscopic methods. These reactions may be relevant for the mechanism of prostaglandin synthesis, if $^1\text{O}_2$ is the reactive species.

Vane¹⁴⁾ war der Erste, der Anfang der siebziger Jahre einen Zusammenhang zwischen der Prostaglandinsynthesehemmung und nicht steroidalen Antirheumatika formulierte. Er stellte eine Korrelation zwischen antiphlogistischer Wirkung *in vivo* und Prostaglandinsynthesehemmung *in vitro* her¹⁵⁾. Diese Hypothese erweiterte Kuehl¹⁶⁻¹⁸⁾ 1976, indem er dem cyclischen Endoperoxid PGG_2 (s. Abb. 1) aus Arachidonsäure (AA) und zwei Molekülen Sauerstoff eine ausgezeichnete Rolle im entzündlichen Geschehen zuwies. Seine Idee erwuchs aus der Tatsache, daß Prostaglandin PGE_2 allein nicht für das entzündliche Geschehen verantwortlich sein konnte, weil die Gabe von PGE_2 nicht alle Entzündungsmerkmale wie Vasodilation, Ödembildung und Schmerz hervorrief.

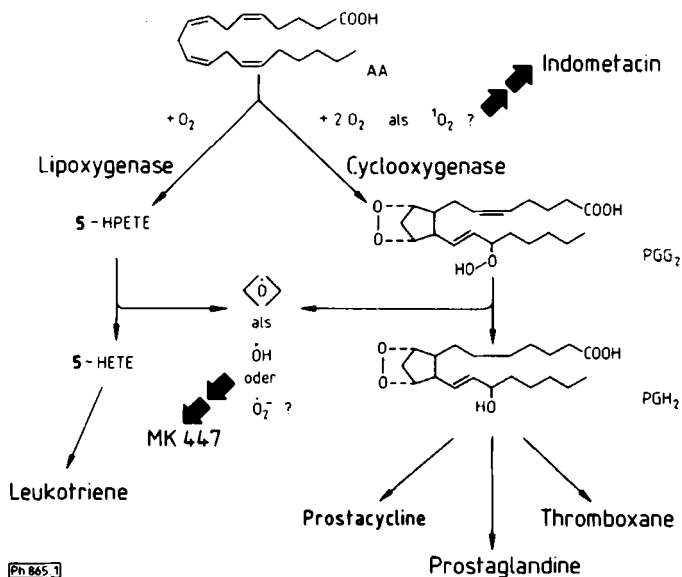


Abb. 1: Teil der Arachidonsäurekaskade

Durch die genauere Kenntnis der Arachidonsäurekaskade erkannte man, daß von PGG_2 neben der Bildung von PGE_2 auch die Bildung von Thromboxanen und Prostacyclinen ausging. *Kuehl* ist der Meinung, daß zumindest die Thromboxane bei der Ödembildung eine Rolle spielen sollten. Außerdem wurde von *Kuehl* zum ersten Mal die Beteiligung von reaktiven Sauerstoffspezies am entzündlichen Prozeß formuliert, die bei der Umbildung von PGG_2 zu PGH_2 entstehen (s. Abb. 1), und eine Potenz für die Zerstörung von Proteinen besitzen¹⁸⁾. Ein möglicher Entzündungshemmer könnte mit diesen Sauerstoffspezies reagieren und in einem „scavenger“-Mechanismus die Entzündung aufheben. Hierauf führt man die antiphlogistische Wirkung des als Superoxiddismutase wirkenden Metalloproteins Orgotein zurück¹⁹⁻²¹⁾.

Über die Natur des Sauerstoffs in der Arachidonsäurekaskade gibt es bisher nur Vermutungen. Außerdem gilt es zu differenzieren zwischen dem Sauerstoff, der bei der Bildung von PGG_2 benötigt wird und dem Sauerstoff, der beim Zerfall entsteht. In beiden Fällen sollte es sich um aktivierten Sauerstoff handeln, der in verschiedenen Formen auftreten kann:

1. als $\text{O}_2^{\cdot -}$ -Radikal, 2. als $\text{OH}^{\cdot}$ -Radikal, 3. als H_2O_2 -Molekül, 4. als Singulett-Sauerstoff $^1\text{O}_2$ (s. Abb. 2).

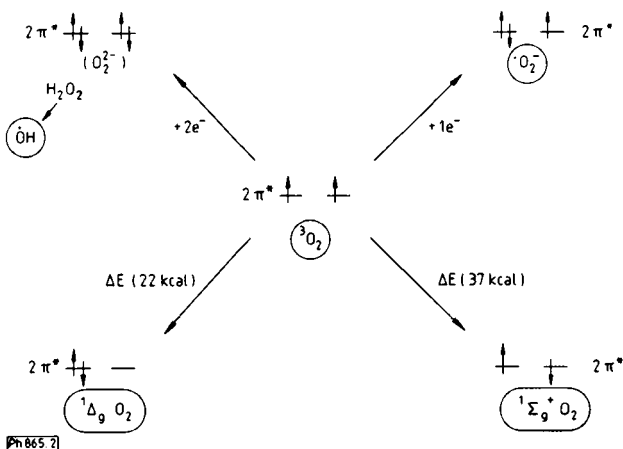


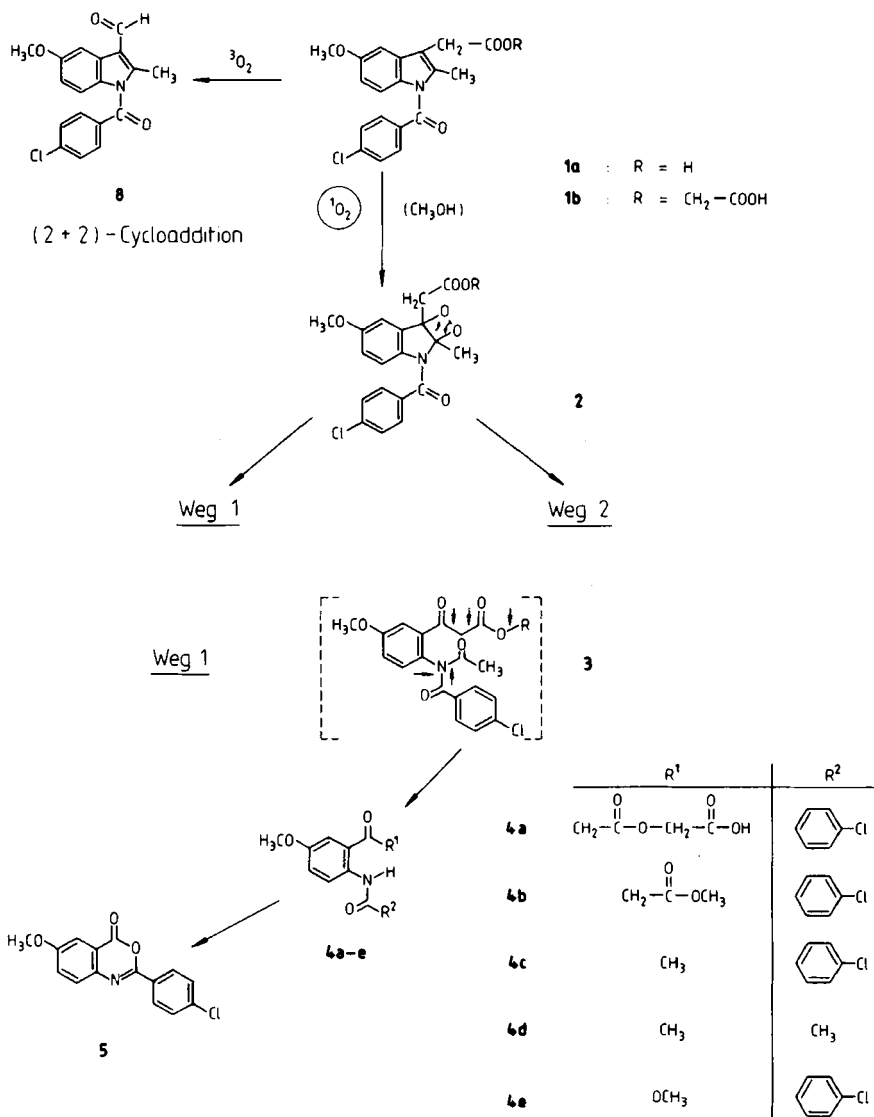
Abb. 2: Aktivierte Sauerstoffspezies

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Reaktionsfähigkeit von Singulett-Sauerstoff mit nicht steroidalen Antirheumatika wie Indometacin (**1a**) und Acemetacin (**1b**) um so einen Beitrag zum nicht geklärten Hemm-Mechanismus dieser Substanzen zu leisten.

Photochemische Modellreaktionen

Es ist bekannt, daß Singulett-Sauerstoff mit Dienen in (4+2)-Cycloadditionen Endoperoxide bilden kann, wie beispielsweise mit α -Terpinen in der technischen Synthese zu Ascaridol²²⁾. Eine solche Reaktion könnte auch in der Arachidonsäurekaskade eine Rolle spielen und damit möglicherweise auch im Mechanismus der Hemmung dieser Kaskade durch nicht steroidale Antirheumatika. Prototypen von Antirheumatika wie Indometacin (**1a**) und Acemetacin (**1b**)

hemmen einerseits die Prostaglandinsynthese, reagieren aber auch andererseits in „*in vitro*“-Reaktionen schnell mit durch Photosensibilisierung erzeugtem Singulett-Sauerstoff. Dabei wird in Methanol als Lösungsmittel die Doppelbindung im heterocyclischen Teil des Indolsystems in einer (2+2)-Cycloaddition von dem als Elektrophil fungierenden Singulett-Sauerstoff angegriffen (s. Abb. 3). Es entsteht zunächst, wie in vielen solcher Singulett-Sauerstoff-Reaktionen, ein 1.2-Dioxetan **2**, das aber so instabil ist, daß es nicht isoliert werden kann. Es zerfällt im Weg 1 (s. Abb. 3) thermisch zu der entsprechenden Carbonylverbindung **3**, die dann noch weiter zu den verschiedenen o-Acylaniliden **4a-d** und dem Ester **4e** gespalten werden kann. Aus den Aniliden **4a-d** kann in einer Folgereaktion durch Recyclisierung das 3.1-Benzoxazinon **5** gebildet werden²³⁾.



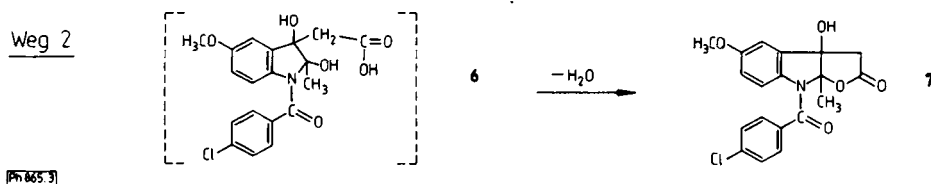
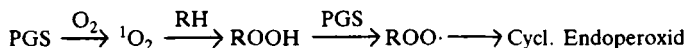


Abb. 3: Reaktionen von $^1\text{O}_2$ mit Indometacin (**1a**) und Acemetacin (**1b**)

Es sei darauf hingewiesen, daß verschiedene 2-methylsubstituierte 3,1-Benzoxazinone antiinflammatorische Eigenschaften besitzen, wie eine japanische Arbeitsgruppe zeigen konnte²⁴). Der Weg 2 ausgehend vom 1,2-Dioxetan **2** ist die hydrolytische Spaltung dieses Sauerstoffadduktes zu einem 1,2-Diol **6**. Dabei tritt anschließend keine Decarboxylierung ein, sondern die substituierte γ -Hydroxycarbonsäure cyclisiert leicht zum entsprechenden γ -Lacton **7**, wenn die sensibilisierte Photoreaktion mit Indometacin (**1a**) als Ausgangsstoff durchgeführt wurde. Ausgehend vom Acemetacin (**1b**) konnte die Bildung des γ -Lactons **7** nicht beobachtet werden. Die Verbindungen **4a–e**²⁵), **5**, **7** und ein substituierter Indol-3-aldehyd **8**^{26,27}), der wahrscheinlich in einer Nebenreaktion mit -Triplet-Sauerstoff entstanden ist, konnten aus dem Reaktionsansatz isoliert und chromatographisch getrennt werden (s. Exp. Teil).

Neben diesen durch spektroskopische Methoden eindeutig charakterisierten Verbindungen wurden noch geringe Mengen an Ausgangsmaterial (ca. 5 %) und ein Spaltprodukt der Carbonylverbindung **3**, die 4-Chlorbenzoesäure (ca. 5 %), nachgewiesen.

Die Frage ist nun, wie diese „*in vitro*“-Reaktion mit dem biochemischen Geschehen der Cyclooxygenase-Hemmung durch **1a** und **1b** korreliert werden kann. O'Brien und Rahimtula²⁸) haben Hinweise, daß am ersten Schritt der Prostaglandinsynthese Singulett-Sauerstoff beteiligt ist. Dabei soll in einem Enzymsystem eine Peroxidase den Sauerstoff zum $^1\text{O}_2$ aktivieren, möglicherweise metallgebunden, der dann mit Arachidonsäure als Substrat zu einem Hydroperoxid reagiert. Daraus kann in einem Zweistufen-Mechanismus über ein Peroxyradikal das cyclische Endoperoxid entstehen.



PGS = Prostaglandinsynthetase

Hemmstoffe können entweder kompetitiv eingreifen oder mit dem Cosubstrat Sauerstoff reagieren. Verbindet man diese Aussagen miteinander, dann könnte die Cyclooxygenasehemmung durch **1a** durch das Abfangen des aktivierten Sauerstoffs $^1\text{O}_2$ erklärt werden. Weitere Modellreaktionen mit den anderen aktiven Sauerstoffspezies sollen dieses Ergebnis und damit den Einblick in die Prostaglandinsynthesehemmung erweitern und vervollständigen.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Gotthard Wurm für die kritische Durchsicht dieses Manuskriptes herzlich danken.

Experimenteller Teil

IR: Gitterspektrometer 297 (Perkin-Elmer). (KBr-Presslinge, 0.3–0.5 mg Substanz auf 200 mg KBr). Lage der Banden in cm^{-1} . *MS*: Einfach fokussierendes Massenspektrometer CH-7 (Varian-Mat, Bremen) mit direkter Einführung in die Ionenquelle. Zur Aufklärung der Struktur der Verbindung **5** wurde ein hochauflösendes MS von Dr. G. Holzmann, Org. Chem. Inst. FU Berlin, auf dem Massenspektrometer 711 (Varian-Mat, Bremen) aufgenommen, dem ich an dieser Stelle für seine Hilfe meinen Dank aussprechen möchte. $^1\text{H-NMR}$: 250 MHz-Spektrometer WM-250 (Bruker, Karlsruhe), inn. Stand. TMS. Schmp.: Linstrom-Gerät, uncorr. *SC*: Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt), Korngröße: 0.063–0.2 mm, Tropfgeschwindigkeit: 3 Tropfen/s.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktionen von Singulett-Sauerstoff mit nicht steroidal en Antirheumatika

1.0 g Substanz und 300 mg Methylenblau als Sensibilisator werden in ca. 300 ml Methanol gelöst und in eine 30 cm hohe (Durchmesser 6 cm) Bestrahlungsapparatur eingebracht. Die Apparatur wird durch einen Außenmantel mit Wasser gekühlt, durch ein Einleitungsrohr mit einer G3 Fritte am Ende wird ein kontinuierlicher Sauerstoffstrom eingeleitet. Nach 15 min Sättigung der Lösung mit Sauerstoff wird die Apparatur mit zwei 300 W Photolampen der Fa. Osram von außen bestrahlt. Das Fortschreiten der Reaktion wird überprüft. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und über eine 50 cm $\times$ 2 cm Kieselgelsäule (Chloroform) vorgetrennt. Das Methylenblau bleibt dabei auf der Säule zurück. Die so erhaltenen Vorfraktionen werden noch über eine 150 cm $\times$ 2 cm Kieselgelsäule (Chloroform) aufgetrennt.

1. Umsetzung von Singulett-Sauerstoff mit Indometacin (**1a**)

1.0 g (2.65 mmol) **1a** werden nach der allg. Vorschrift 8 h mit Singulett-Sauerstoff umgesetzt. Nach der *sc* Auftrennung konnten folgende Produkte isoliert werden:

1. 2-Acetyl-N-(4-chlor-benzoyl)-4-methoxy-anilin (**4c**): Ausb.: 32 % d. Th., RF (CHCl_3) = 0.75, Schmp.: 182° (hellgelbe Krist.). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$ (303.74) Ber. C 63.3 H 4.65 N 4.6 Cl 11.7 Gef. C 62.9 H 4.41 N 4.5 Cl 12.0. – IR (KBr): 2840, 1675 (C=O, Keton), 1650 (C=O, Amid), 1535 (C=O, Amid) 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) = 2,70 (s, 3H, C(2 α)CH₃); 3,87 (s, 3H, O(4)CH₃); 7,20 (dd, 1H, J = 9/3 Hz, C(5)H); 7,45 (d, 1H, J = 3 Hz, C(3)H); 7,47 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,98 (AA'BB', 2H, C(2'6')H); 8,89 (d, 1H, J = 9 Hz, C(6)H); 12,41 (s, 1H, N(1)H, austauschbar mit CF_3COOD). – MS (70 eV) m/e: 305 (10 % $\text{M}^+ + 2$), 303 (35 % M^+), 290 (1 %), 288 (9 %), 262 (5 %), 260 (14 %), 164 (3 %), 141 (39 %), 139 (100 %), 113 (13 %), 111 (32 %).

2. 1,2-Diacetyl-4-methoxy-anilin (**4d**): Ausb.: 10 % d. Th., RF (CHCl_3) = 0.40, Schmp.: 84–86° (gelbe Krist.) Lit.²⁹⁾: 83–86°. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (207.22) Ber. C 63.8 H 6.32 N 6.8 Gef. C 63.6 H 6.17 N 6.3. – IR (KBr): 2835, 1675 (C=O, Keton), 1640 (C=O, Amid), 1530 (C=O, Amid), 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) = 2,21 (s, 3H, C(1 β)CH₃); 2,65 (s, 3H, C(2 α)CH₃); 3,85 (s, 3H, O(4)CH₃); 7,13 (dd, 1H, J = 9/3 Hz, C(5)H); 7,37 (d, 1H, J = 3 Hz, C(3)H); 8,66 (d, 1H, J = 9 Hz, C(6)H); 11,35 (s, 1H, N(1)H, austauschbar mit CF_3COOD). – MS (70 eV) m/e: 207 (41 % M^+), 165 (67 %), 150 (100 %), 122 (9 %).

3. 2-(4-Chlorphenyl)-6-methoxy-4H-3,1-benzoxazinon-4 (**5**): Ausb.: 8 % d. Th., RF (CHCl_3) = 0.9, Schmp.: 192° (farblose Krist.). $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Cl}$ (287.8) Ber. C 62.6 H 3.50 N 4.9 Cl 12.3 Gef. C 61.9 H 3.41 N 4.8 Cl 12.8. – IR (KBr): 2920, 2850, 1760 (C=O, Lacton), 1625 (C=O, Amid) 1495, 835, 770 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) = 3,93 (s, 3H, O(6)CH₃); 7,41 (dd, 1H, J = 9/3 Hz, C(7)H); 7,48 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,62 (d, 1H, J = 9 Hz, C(8)H); 7,63 (d, 1H, J = 3 Hz, C(5)H); 8,22 (AA'BB', 2H, C(2'6')H). – MS (80 eV) m/e = 289 (36 % $\text{M}^+ + 2$), 287 (100 % M^+), 274 (2 %), 272 (8 %), 245 (6 %), 243 (17 %), 176 (11 %), 141 (22 %), 139 (69 %), 113 (15 %), 111 (40 %).

4. *8-(4-Chlor-benzoyl)-3a-hydroxy-5-methoxy-8a-methyl-2-oxo-2.3.3a.8a-tetrahydro-1H-furo[2.3-b]indol (7)*: Ausb.: 22 % d. Th., RF (CHCl₃) = 0,08, Schmp.: 227° (Zers., farblose Krist.). C₁₉H₁₆NO₅Cl (373,78) Ber. C 61,0 H 4,31 N 3,7 Cl 9,5 Gef C 60,8 H 4,29 N 3,9 Cl 9,6. – IR (KBr): 2930, 1790 (C=O, Lacton), 1630 (C=O, Amid), 1485, 1370, 750 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 1,69 (s, 3H, C(2)CH₃), 3,24 (AB, 2H, C(3)CH₂, fällt zusammen nach Austausch mit D₂O); 3,75 (s, 3H, O(5)CH₃); 6,59 (s+d, 2H, J = 8 Hz, C(7)H + OH, ein Proton tauscht aus mit D₂O); 6,81 (dd, 2H, J = 8/2 Hz, C(6)H); 7,20 (d, 1H, J = 2 Hz, C(4)H); 7,62 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,68 (AA'BB', 2H, C(2'6')H). – MS (70 eV) m/e: 375 (5 % M⁺ + 2), 373 (15 % M⁺), 234 (23 %), 190 (23 %), 141 (33 %), 139 (100 %), 113 (11 %), 111 (34 %).

5. *1-(4-Chlor-benzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-aldehyd 8*: Ausb.: 14 % d. Th., RF (CHCl₃) = 0,65, Schmp.: 152° (hellgelbe Krist.) Lit.²⁷⁾: 155°. C₁₈H₁₄NO₃Cl (327,8) Ber. C 66,0 H 4,31 Cl 10,3 Gef 66,2 H 4,72 N 4,6 Cl 11,0. – IR (KBr): 3090, 2960, 2840, 1700 (C=O, Aldehyd), 1660 (C=O, Amid), 1590 (C=O, Amid), 760 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 2,76 (s, 3H, C(2)CH₃); 3,87 (s, 3H, O(5)CH₃); 6,73 (d, 2H, J = 1,5 Hz, C(6,7)H); 7,51 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,71 (AA'BB', 2H, C(2'6')H); 7,80 (t, 1H, J = 1,5 Hz, C(4)H); 10,31 (s, 1H, Aldehyd-H). – MS (70 eV) m/e: 329 (28 % M⁺ + 2), 327 (81 % M⁺), 188 (9 %), 141 (40 %), 139 (100 %), 113 (37 %), 111 (100 %).

2. Umsetzung von Singulett-Sauerstoff mit Acemetacin (1b)

1,0 g (2,41 mmol) **1b** werden nach der allg. Vorschrift 10 h mit Singulett-Sauerstoff umgesetzt. Nach der sc Trennung konnten folgende Produkte isoliert werden:

1. *[2-(4-Chlor-benzoylamino)-5-methoxy]-benzoyl-2-acetoxy-essigsäure (4a)*: Ausb.: 21 % d. Th., RF (CHCl₃) = 0,01, Schmp.: 167° (gelbliche Krist.) C₁₉H₁₆NO₇Cl (405,78) Ber C 56,2 H 3,97 N 3,5 Cl 8,7 Gef C 56,0 H 3,81 N 3,6 Cl 9,0. – IR (KBr): 2980, 2930, 1755 (C=O), 1725 (C=O), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1640 (C=O), 1530, 830, 750 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3,87 (s, 3H, O(4)CH₃); 4,20 (s, 2H, O(2α)CH₂, austauschbar mit D₂O); 4,77 (s, 2H, OCH₂-Ester); 7,25 (dd, 1H, J = 9,7/2,8 Hz, C(5)H); 7,37 (d, 1H, J = 2,8 Hz, C(3)H); 7,49 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,97 (AA'BB', 2H, C(2'6')H); 8,89 (d, 1H, J = 9,7 Hz, C(6)H); 12,07 (s, 1H, N(1)H, austauschbar mit CF₃COOD), COOH im Untergrund nicht zu erkennen. – MS (70 eV) m/e: 407 (1 % M⁺ + 2), 405 (3 % M⁺), 377 (1 %), 375 (2 %), 363 (1 %), 361 (2 %), 331 (2 %), 329 (5 %), 305 (2 %), 303 (6 %), 287 (5 %), 262 (2 %), 260 (5 %), 191 (10 %), 176 (10 %), 156 (14 %), 141 (35 %), 139 (100 %), 113 (12 %), 111 (36 %).

2. *[2-(4-Chlor-benzoylamino)-5-methoxy]-benzoyl-2-essigsäuremethylester (4b)*: Ausb.: 11 % d. Th., RF (CHCl₃) = 0,5, Schmp.: 106° (hellgelbe Krist.). C₁₈H₁₆NO₅Cl (361,77) Ber C 59,8 H 4,46 N 3,9 Cl 9,8 Gef C 59,3 H 4,33 N 4,0 Cl 10,0. – IR (KBr): 3000, 2950, 2840, 1750 (C=O), 1680 (C=O), 1650 (C=O), 1600 (C=O), 1535, 840, 750 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3,80 (s, 3H, OCH₃-Ester); 3,87 (s, 3H, O(4)CH₃); 4,09 (s, 2H, C-CH₂); 7,24 (dd, 1H, J = 9/3 Hz, C(5)H); 7,36 (d, 1H, J = 3 Hz, C(3)H); 7,49 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,99 (AA'BB', 2H, C(2'6')H); 8,92 (d, 1H, J = 9 Hz, C(6)H); 12,15 (s, 1H, N(1)H, austauschbar mit CF₃COOD). – MS (70 eV) m/e: 363 (3 % M⁺ + 2), 361 (10 % M⁺), 331 (3 %), 329 (10 %), 289 (17 %), 287 (43 %), 274 (2 %), 272 (5 %), 245 (5 %), 243 (12 %), 149 (15 %), 141 (35 %), 139 (100 %), 113 (10 %), 111 (28 %).

3. *2-Acetyl-N-(4-chlor-benzoyl)-4-methoxy-anilin (4c)*: Ausb.: 10 % d. Th., Analyt. Daten s. **1a**.

4. *N-(4-Chlor-benzoyl)-5-methoxy-anthranilsäuremethylester (4e)*: Ausb.: 21 % d. Th., RF (CHCl₃) = 0,59, Schmp.: > 300° (farblose Krist.). C₁₆H₁₄NO₄Cl (319,74) Ber C 60,5 H 4,41 N 4,4 Cl 11,1 Gef C 60,3 H 4,33 N 4,4 Cl 11,8. – IR (KBr): 2950, 1700 (C=O, Ester), 1665 (C=O, Amid), 1620 (C=O, Amid), 1600, 840, 750 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 3,88 (s, 3H, O(4)CH₃); 3,98 (s, 3H, OCH₃-Ester); 7,20 (dd, 1H, J = 9/3 Hz, C(5)H); 7,49 (AA'BB', 2H, C(3'5')H); 7,58 (d, 1H, J =

3 Hz, C(3)H); 7,97 (AA'BB', 2H, C(2'6')H); 8,83 (d, 1H, $J = 9$ Hz, C(6)H); 11,83 (s, 1H, N(1)H, austauschbar mit CF_3COOD). – MS (70 eV) m/e : 321 (13 % $\text{M}^+ + 2$), 319 (41 % M^+), 287 (4 %), 150 (5 %), 141 (36 %), 139 (100 %), 113 (11 %), 111 (33 %).

5. 2-(4-Chlorphenyl)-6-methoxy-4H-3,1-benzoxazinon-4 (5): Ausb. 24 % d.Th., Analyt. Daten s. 1a.

Literatur

- 1 H.-J. Duchstein, Postervortrag 1. Gesamtkongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, München 1983.
- 2 I. Saito, M. Imuta, S. Matsugo und T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 7191 (1975).
- 3 I. Saito, M. Imuta, S. Matsugo, H. Yamamoto und T. Matsuura, *Chem. Commun.* 1976, 255.
- 4 M. Nakagawa, H. Okajima und T. Hino, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 635 (1976).
- 5 M. Nakagawa, N. Ohyoshi und T. Hino, *Heterocycles* 4, 1275 (1976).
- 6 M. Nakagawa, H. Okajima und T. Hino, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4424 (1977).
- 7 I. Saito, M. Imuta, Y. Takahashi, S. Matsugo und T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2005 (1977).
- 8 M. V. George und V. Bhat, *Chem. Rev.* 79, 447 (1979).
- 9 R. S. Bodaness und P. C. Chan, *Biochem. Pharmacol.* 29, 1337 (1980).
- 10 S. Muto und T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7379 (1980).
- 11 M. Nakagawa, S. Kato, S. Kataoka, S. Kodato, H. Watanabe, H. Okajima, T. Hino und B. Witkop, *Chem. Pharm. Bull.* 29, 1013 (1981).
- 12 F. McCapra und P. V. Long, *Tetrahedron Lett.* 22, 3009 (1981).
- 13 M. Nakagawa, M. Sato, Y. Watanabe und T. Hino, *Heterocycles* 19, 503 (1982).
- 14 J. R. Vane, *Nature (London) New Biol.* 231, 232 (1971).
- 15 R. J. Flower und J. R. Vane, *Biochem. Pharmacol.* 23, 1439 (1974).
- 16 R. W. Egan, J. Paxton und F. A. Kuehl, *J. Biol. Chem.* 251, 7329 (1976).
- 17 F. A. Kuehl, J. L. Humes, R. W. Egan, E. A. Ham, G. C. Beveridge und C. G. van Arman, *Nature (London)* 265, 170 (1977).
- 18 F. A. Kuehl, *Acta Rhumatol Belg.* 1, 179 (1977).
- 19 Y. Oyanagui, *Biochem. Pharmacol.* 25, 1465 (1976).
- 20 Y. Oyanagui, *Biochem. Pharmacol.* 25, 1473 (1976).
- 21 a) Y. Oyanagui in *Biological and Clinical Aspects of Superoxide and Superoxide Dismutase*, S. 147, W. H. Bannister und J. V. Bannister Eds., Elsevier, New York 1980.
b) J. M. McCord, D. K. English und W. F. Petrone, *ibid*, S. 154.
- 22 G. O. Schenck und K. Ziegler, *Naturwissenschaften* 32, 157 (1944).
- 23 M. Kukihara und N. Yoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39, 1942 (1966).
- 24 *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 8076, 868; *C. A.* 93, 204669 (1980).
- 25 G. W. Gribble und F. P. Bousquet, *Tetrahedron* 27, 3785 (1971).
- 26 F. Eiden und U. Kuckländer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 304, 523 (1971).
- 27 Dissertation U. Kuckländer, FU Berlin 1969.
- 28 P. J. O'Brien und A. Rahimtula, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 70, 893 (1976).
- 29 J. Reisch und W. Köbberling, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 197 (1974).