

Synthese von „Dithio-Oxolinsäure“ [1]

Kurze Mitteilung

Ulrich Jordis

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien,
A-1060 Wien, Austria

(Eingegangen 14. August 1986. Angenommen 28. August 1986)

Synthesis of "Dithio-oxolinic Acid"

5-Amino-benzo-1,3-dithiol, available by reduction of 5-amino-benzo-1,3-dithiol-2-thion, was elaborated into "dithio-oxolinic Acid" (**6a**).

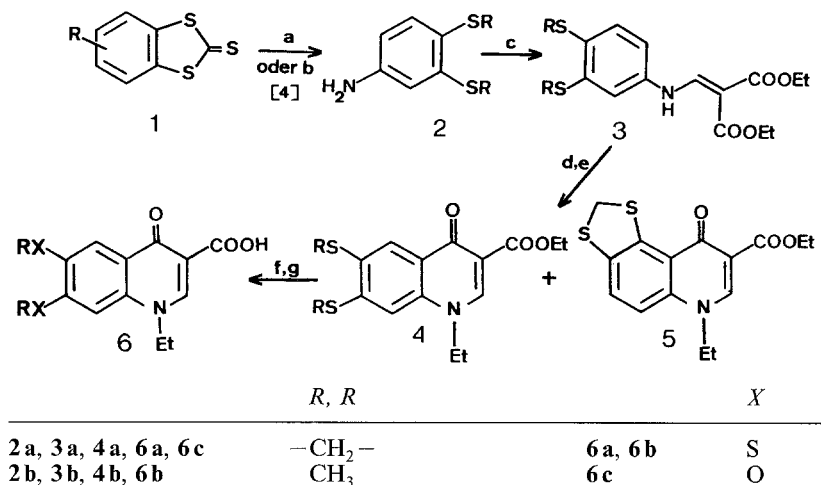
(*Keywords: Oxolinic acid; Gould-Jacobs reaction; 1,3-Dithiolo[4,5—g] and [4,5—f]-quinoline; Antibacterial activity*)

In laufenden Arbeiten zur Reduktion zyklischer Trithiocarbonate [2, 3] wurde festgestellt, daß durch Reduktion von Benzo-1,3-dithiol-2-thionen (**1**) [mittels Diisobutylaluminiumhydrid (*DIBAL*) oder Boran Methylsulfid (*BMS*)] zahlreiche substituierte 1,3-Benzodithiole zugänglich sind. Das nun aus 5-Nitro-benzodithiol-2-thion [4] durch Reduktion der Nitro- (mit $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$) und Thiocarbonylgruppe (mit *DIBAL* oder *BMS*) zugängliche 5-Amino-1,3-benzodithiol (**2a**) [3] diene als Ausgangsmaterial zur Herstellung von **6a**, einem Schwefel-Analogon der Oxolinsäure (**6c**) [5] welche zusammen mit Nalidixinsäure [6] als Stammverbindung der Chinolone, einem neuen Strukturtyp vollsynthetischer Chemotherapeutika [7] gilt.

Hiebei wurde **2a** zunächst mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (*EMME*) zu **3a** kondensiert und in einer *Gould-Jacobs* Reaktion mit anschließender Alkylierung zu dem Isomerengemisch aus **4a** und **5** umgesetzt. Während bei der Synthese von Oxolinsäure der Anteil an isomerem 6,9-Dihydro-9-oxo-1,3-dioxolo[4,5—g]chinolin-8-carbonsäure-ethylester nur 3—5% beträgt [8], ist er hier an **5** laut $^1\text{H-NMR}$ ca. 12%. Das Isomerengemisch konnte durch Kristallisation oder Chromatogra-

phie getrennt werden. Alkalische Verseifung von **4a** lieferte sodann **6a**. Zum Vergleich wurde auch **2b** [9] in analoger Weise zu **6b** umgesetzt (Schema 1).

Schema 1



a) *BMS*/Toluol, 110 °C. b) *DIBAL*/Toluol, 110 °C. c) *EMME*, 2 h, 120—130 °C. d) 15—45 min Dowtherm, Rückfluß. e) (EtO)₃PO/K₂CO₃, 2 h 180 °C. f) 1 *N*-NaOH, 2 h Rückfluß. g) 2 *N*-HCl.

Im Vergleich zu Oxolinsäure (**6c**) zeigte **6a** antibakterielle Aktivität erst bei höheren Konzentrationen wobei **6a** deutlich aktiver als **6b** war [10].

Experimenteller Teil

Mikroanalysen im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien (Dr. J. Zak). Schmelzpunkte nach *Kofler*, unkorrigiert. Dünnschichtchromatographie (DC) auf Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 (Merck) 0.043—0.060 mm. NMR-Spektren auf Perkin-Elmer R 12 A (60 MHz) bzw. *JEOL* FX 90 (90 MHz), UV-Spektren auf Perkin-Elmer 402.

1,3-Benzodithiol-5-yl-aminomethylen-propandisäurediethylester (**3a**)

Umsetzung des Amines **2a** [4] mit einer äquimolaren Menge an Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (*EMME*) (2 h, 120—130 °C) unter Abdestillieren des gebildeten Ethanols ergab nach Umkristallisieren aus Methanol **3a** (70—75%) vom Schmp. 102—103 °C in Form von gelben Kristallen.

C₁₅H₁₇NO₄S₂ (339). Ber.: C 53.1 H 5.1 N 4.1.
Gef.: C 53.3 H 5.0 N 3.9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS , 60 MHz): $\delta = 1.28$ (3 H, t, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.33 (3 H, t, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.17 (2 H, q, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.28 (2 H, q, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.50 (2 H, s, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}$), 6.77 (1 H, dd, $J_{4,6} = 2.5$ Hz, $J_{6,7} = 8$ Hz, 6-H), 6.99 (1 H, d, $J_{4,6} = 2.5$ Hz, 4-H), 7.15 (1 H, d, $J_{6,7} = 8$ Hz, 7-H), 8.40 (1 H, d, $J = 14$ Hz, $\text{N}-\text{CH}$), 10.83 (1 H, d, $J = 14$ Hz, $\text{N}-\text{H}$).

*5-Ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dithiolo[4,5-*q*]chinolin-7-carbonsäure ethylester (4a) und 6-Ethyl-6,9-dihydro-9-oxo-1,3-dithiolo[4,5-*f*]chinolin-8-carbonsäure ethylester (5)*

3a (2.58 g, 7.6 mmol) wurde in Dowtherm (8 g) 15 min bei 253–258 °C erhitzt wobei bereits in der Hitze Rohprodukt auszufallen begann. Dieses wurde abgesaugt und das Filtrat neuerlich 30 min auf 255 °C erhitzt wodurch weiteres Rohprodukt ausfiel. Nach Waschen mit Toluol und Ether wurde 1.8 g (81%) orangerotes Produkt erhalten, welches laut $^1\text{H-NMR}$ aus einem Isomerengemisch der Zyklisierungsprodukte bestand und ohne weitere Reinigung durch Erhitzen (2 h, 180 °C) mit Triethylphosphat (5.0 g) und frisch geglühtem K_2CO_3 (1.0 g) alkyliert wurde. Nach Stehen über Nacht wurde zwischen CH_2Cl_2 und H_2O verteilt und die organische Phase eingedampft wobei 1.85 g (76%) Rohprodukt erhalten wurde, welches laut $^1\text{H-NMR}$ neben **4a** ca. 12% **5** enthielt. Reinigung erfolgte entweder durch Umkristallisieren aus *EtOH*/Aktivkohle (wobei **4a** in 25% Ausbeute erhalten wurde) oder durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2-4\%$ *MeOH*), wobei nach Abdestillieren des Lösungsmittels als erste Fraktion **4a** in Form gelblicher Kristalle, Schmp. 219–223 °C, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 60 MHz), $\delta = 1.37$ (3 H, t, CH_3), 1.50 (3 H, t, CH_3), 4.12 (2 H, q, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4.36 (2 H, q, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.57 (2 H, s, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}$), 7.33 (1 H, s, 4-H), 8.17 (1 H, s, 9-H), 8.32 (1 H, s, 6-H), später **5** in Form oranger Nadeln, Schmp. 165 °C (Zers.), $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 60 MHz), $\delta = 1.32$ (3 H, t, CH_3), 1.45 (3 H, t, CH_3), 4.12 (2 H, q, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4.28 (2 H, q, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.41 (2 H, s, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}$), 6.93 und 7.27 (je 1 H, d, $J = 10$ Hz, 4- und 5-H), 8.28 (1 H, s, 7-H), erhalten wurden.

*5-Ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dithiolo[4,5-*g*]chinolin-7-carbonsäure* („Dithio-Oxolinsäure“) (**6a**)

Hydrolyse von **4a** (0.57 g, 1.8 mmol) mit 2 ml 1 *N*-NaOH in je 5 ml H_2O und *EtOH* (2 h Rückfluß) ergab nach Ansäuern mit HCl, Abfiltrieren und Trocknen 0.39 g (75%) blaßrosa Kristalle von **6a** vom Schmp. 200 °C (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$ (293). Ber.: C 53.2 H 3.8 N 4.8.

Gef.: C 53.0 H 3.7 N 4.7.

UV (H_2O , NEt_3) λ_{max} (log ϵ) 237 (4.13) (Schulter); 286 (4.58); λ_{min} 249 (4.01) und 314 (3.87) nm. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ 1 : 1, *TMS*; 60 MHz), $\delta = 1.50$ (3 H, t, CH_3CH_2), 4.65 (2 H, q, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4.80 (2 H, s, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}$), 7.84 (1 H, s, 9-H), 8.30 (1 H, s, 5-H), 9.05 (1 H, s, 2-H).

1,4-Dihydro-6,7-bis-(methylthio)-1-ethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure (6b)

2b wurde analog **2a** mit *EMME* zu **3b** umgesetzt: 69% gelbliche Kristalle, Schmp. 98–100 °C (aus Methanol). Zyklisierung von **3b** (2.14 g, 6.02 mmol) in Dowtherm (8.0 g, 16 min erhitzen auf 237–268 °C) ergab 1.46 g eines Rohproduktes vom Schmp. 265 °C (Zers.) welches ohne weitere Reinigung (mit 0.8 g K_2CO_3 und 6 ml Triethylphosphat, 15 min Erhitzen auf 180 °C) alkyliert wurde. Der nach

dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert wobei 1.11 g (55%, bez. auf **3b** an **4b** erhalten wurden: Schmp. 186—189 °C, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$, TMS; 90 MHz), $\delta = 1.32$ (3 H, t, CH_3), 1.45 (3 H, t, CH_3), 2.55 (3 H, s, S-CH_3), 2.63 (3 H, s, S-CH_3), 4.30 (2 H, q, N-CH_2), 4.47 (2 H, q, O-CH_2), 7.35 (1 H, s, 8-H), 8.20 (1 H, s, 4-H), 8.70 (1 H, s, 2-H). Verseifung analog **6a** ergab 83% **6b** vom Schmp. 228—230 °C (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ (309). Ber.: C 54.4 H 4.9 N 4.5.
Gef.: C 54.3 H 4.9 N 4.4.

Literatur

- [1] Auszugsweise bei der 5. Wissenschaftlichen Tagung der österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Graz, 14.—16. 4. 1985 vorgetragen
- [2] Jordis U, Rudolf M (1984) Phosph Sul 19: 279
- [3] Appriou P, Guglielmetti R (1974) Bull Soc Chim Fr 510
- [4] Jordis U (1986) Reduktion von 1,3-Benzodithiol-2-thionen bzw. selonen. J Chem Res (im Druck)
- [5] Albrecht R (1977) Progr Drug Res 21: 9
- [6] Caesar M, Stille W (1984) Die Chemotherapeutika der Nalidixinsäure-Gruppe. W Zuckschwerdt-Verlag, München
- [7] Übersichtsartikel: Smith JT (1986) Infection 14 [suppl] 1: 3—15
- [8] Ausführliche Untersuchung der Oxolinsäuresynthese: Šmrz R, Štrof J, Zelenka A (1983) Českoslov Farm 32/6: 211
- [9] Zugänglich durch Alkylierung des bei der Reduktion von (**1**) mit DIBAL als Nebenprodukt entstandenen 3,4-Dimercaptoanilins mit Methyljodid
- [10] Der Chemie Linz A.G. sei für die Durchführung der mikrobiologischen Tests gedankt. Unter Leitung von Frau Dr. B. Steidl-Mützler wurden u. a. Stämme von Escherichia coli, Streptococcus pyrog., Enterobacter, Staphylococcus aur. und Pyogenes getestet