

414 nm (3.73). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 4.26$ (s, 3H, OMe), 7.3–8.0 (m, 5H, arom.), 8.1–8.4 (m, 2H, arom.), 8.6–9.0 (m, 2H, arom.). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (264.3) Mol.-Masse 264 (ms).

10-Methoxy-10H-indolo[3,2-b]chinolin-hydrochlorid ($6 \cdot \text{HCl}$)

1 mmol **5** wird unter Erwärmen in 50 ml CHCl_3 gelöst, 2 ml PCl_3 zutropft und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis/Wasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit verd. HCl und Wasser gewaschen. Die vereinigte wäßrige Phase stellt man mit verd. NaOH schwach alkalisch und schüttelt mit Et_2O aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird HCl eingeleitet. Gelbe Nadeln, Schmp. 149–150° (MeOH/ Et_2O); Ausb.: 60 % d.Th. IR (KBr): 1645 cm^{-1} (C=NH-). UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 227 (4.48), 269 (4.61), 273 (4.62), 342 (4.19), 366 nm (4.00). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 4.30$ (s, 3H, OMe), 7.3–8.1 (m, 5H, arom.), 8.1–8.6 (m, 2H, arom.), 8.6–8.9 (m, 1H, arom.), 9.05 (s, 1H, arom., H-11), 7.49 (s, 1H, NH). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (284.8) Ber. C 67.5 H 4.60 N 9.8 Gef. C 67.0 H 4.37 N 9.8 Mol.-Masse 248 (ms der Base).

Literatur

** Teil der geplanten Dissertation J. Weber, FU Berlin.

- 1 4. Mitt.: K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 76 (1981).
- 2 F. Fichter und R. Boehringer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3932 (1906).
- 3 Dissertation R. Boehringer, Basel 1907.
- 4 E. Lellmann und C. Schleich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 434 (1887).
- 5 K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 27 (1980).

[Ph 358]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 852–861 (1981)

Anellierte Chinoline, 6. Mitt.¹⁾

10H-Indolo[3,2-b]chinoline

Klaus Görlitzer^{*,+)} und Josef Weber^{**}

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 22. Dezember 1980

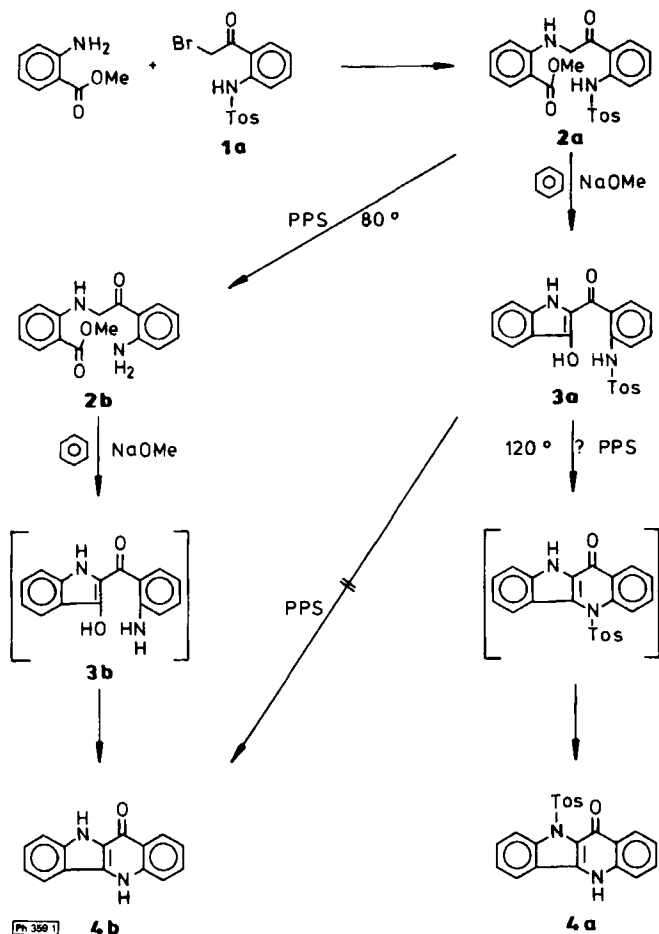
Drei Verfahren werden auf ihre Eignung zur Darstellung von 5,11-Dihydro-11-oxo-10H-indolo[3,2-b]chinolinen und deren N-Methyl-Derivaten **4** geprüft. Die 11-Chlor-10H-indolo[3,2-b]chinoline **8**, Ausgangsprodukte für pharmazeutisch interessante Synthetika, werden beschrieben.

Fused Quinolines, VI: 10H-Indolo[3,2-b]quinolines

For the synthesis of 5,11-dihydro-10H-indolo[3,2-b]quinolin-11-ones and their N-methyl derivatives **4**, three methods were examined. The 11-chloro-10H-indolo[3,2-b]quinolines **8** are pharmaceutically interesting intermediates.

Reaktionsprodukte von 11-Chlor-10*H*-indolo[3,2-*b*]chinolinen mit C-, N-, O- und S-Nucleophilen sind pharmazeutisch interessante Verbindungen. Als Vorstufe für diese Synthetica bieten sich 5,11-Dihydro-11-oxo-10*H*-indolo[3,2-*b*]chinoline an. Der Grundkörper dieser Substanzklasse, in der Literatur^{2,3)} als Oxychindolin beschrieben, ist jedoch kein Chinolon¹⁾!

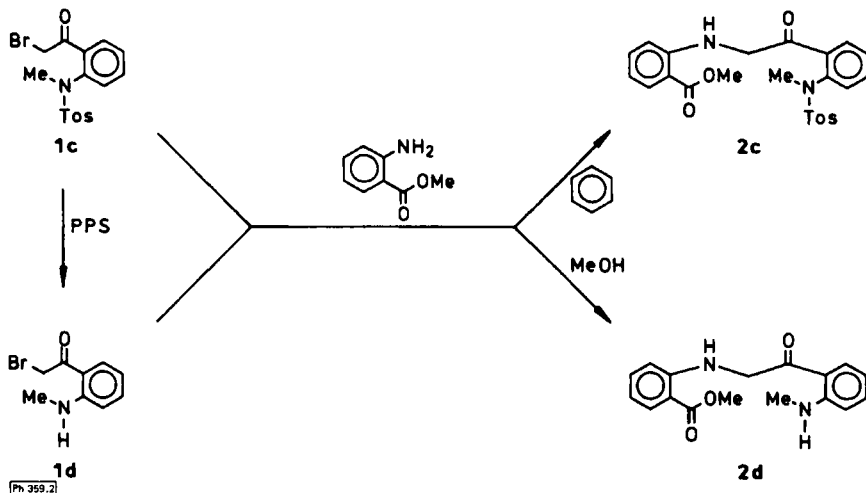
In Analogie zu Darstellungsmethoden von 5,11-Dihydro-11-oxo[1]benzothieno[3,2-*b*]chinolin^{4,5)} wurde zunächst geplant, die 1,3-Dicarbonyl-Verbindung 2-(2-Tosylaminobenzoyl)-3-hydroxy-indol (**3a**) darzustellen und durch Erhitzen in Polyphosphorsäure (PPS) unter Detosylierung zum Indolo[3,2-*b*]chinolon **4b** zu cyclisieren.



Ph 359 1)

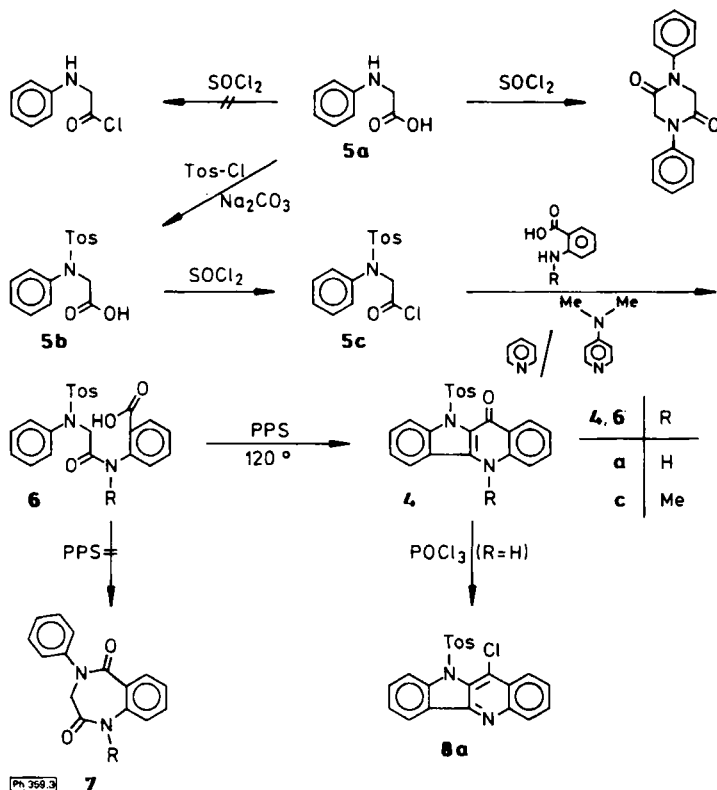
2-Tosylamino- α -bromacetophenon⁵⁾ (**1a**) reagierte mit Anthranilsäuremethylester zum N-alkylierten Produkt **2a**, aus dem durch *Dieckmann*-Kondensation die gewünschte 1,3-Dicarbonyl-Verbindung **3a** erhalten wurde. Der letzte Schritt, der unter Detosylierung verlaufende Ringschluß zum Indolo[3,2-*b*]chinolon **4b**, bereitete hier jedoch unerwartete Schwierigkeiten. Aus dem Rohprodukt ließ sich in sehr geringer Ausbeute schließlich eine Verbindung isolieren, die nach den spektroskopischen und analytischen

Daten noch den Tosyl-Rest enthält, der jedoch nicht in 5-Stellung steht, sondern in die 10-Position gewandert sein muß. Aufgrund dieses überraschenden Ergebnisses wurde **2a** zu **2b** detosyliert und der *Dieckmann*-Reaktion unterworfen. Im Gegensatz zur tosylierten Verbindung ließ sich die erwartete 1,3-Dicarbonyl-Verbindung **3b** nicht isolieren. Nach der Aufarbeitung wurde als Kondensationsprodukt das Indolo[3,2-b]chinolon **4b** direkt erhalten.



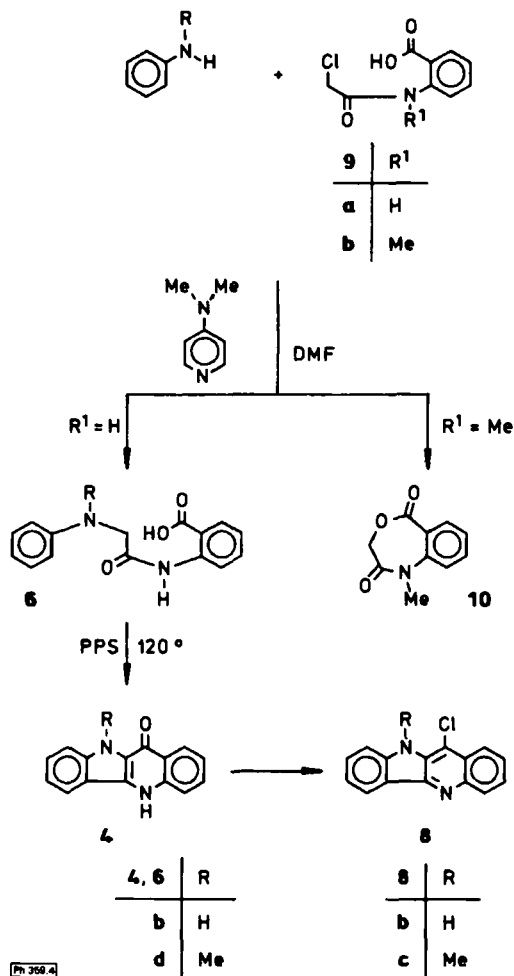
Parallel dazu wurden Versuche durchgeführt, mit dem Ziel die N-Alkyl-chinolone zu synthetisieren. **2c** ließ sich durch Umsetzung von N-Methyl-N-tosylamino- α -bromacetophenon⁵⁾ (**1c**) mit Anthranilsäuremethylester jedoch nur in sehr geringer Ausbeute darstellen. Erfolgreicher verlief die Alkylierung mit dem durch Detosylierung erhaltenen 2-Methylamino- α -bromacetophenon⁵⁾ (**1d**). *Dieckman*-Kondensation von **2d** ergab nur Zersetzungsprodukte; weder die erwartete 1,3-Dicarbonyl-Verbindung noch das mögliche N-Methyl-chinolon ließ sich nachweisen.

Auf der Suche nach einer besseren Synthese wurde dann ein zur Darstellung von 5,11-Dihydro-11-oxo-[1]benzofuro[3,2-b]chinolin optimiertes Verfahren der „The Dow Chemical Company“⁽⁷⁾ ausprobiert. Da N-Phenylglycin (**5a**) mit Thionylchlorid nicht zum Säurechlorid, sondern zum 2,5-Dioxo-1,4-diphenylpiperazin reagiert, wurde **5a** zu **5b**⁸⁾ tosyliert und dann mit PCl₅ in Benzol zum Säurechlorid **5c** umgesetzt, das sich mit Anthranilsäuren zu den Amiden **6a** und **6c** verknüpfen ließ. Die besten Ausbeuten erhält man, wenn als Katalysator 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) eingesetzt wird. Beim Erhitzen der Amide **6** mit PPS sind mehrere Produkte zu erwarten. Ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Detosylierung, so kann entweder das gebildete sekundäre aromatische Amin mit der Carboxyl-Gruppe zum 1,4-Benzodiazepin-2,5-dion **7** cyclisieren oder es werden die Indolo[3,2-b]chinolin-Derivate **4** gebildet. Da die Reaktionsprodukte noch den Tosyl-Rest enthalten und nach spektroskopischen Untersuchungen die Indol-Tosyl-Derivate vorliegen, ist bewiesen, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die einer *Bischler-Napieralski*-Reaktion ähnliche Kondensation zum Indol mit nachfolgender Cyclisierung zu den Chinolonen **4a** und **4c** sein muß. Die auf unabhängigem



Weg dargestellte Verbindung **4a** (s.o.) zeigt dc gleiches Fließverhalten, die IR- und UV-Spektren sind deckungsgleich. Daß wirklich das Chinolon **4a** vorliegt, wird durch dessen Umwandlung in das 11-Chlorchinolin-Derivat **8a** mit $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ bewiesen. Die Detosylierung dieser Indolo[3,2-b]chinoline **4a** und **4c** ist bisher nicht gelungen. Die aus der Peptid-Chemie bekannte Abspaltung des Tosyl-Rests nach *du Vigneaud* mit Natrium in flüssigem Ammoniak wurde wegen der zu erwartenden Nebenreaktionen nicht versucht.

Eine andere alternative Synthese, einerseits Indol-N-alkylierte, andererseits Chinolon-N-alkylierte Indolo[3,2-b]chinoline darzustellen, besteht in der Umsetzung der 2-(2-Chloracetyl)amino)-benzoesäuren **9**^{9,10} mit primären und sekundären aromatischen Aminen. Setzt man **9a** mit Anilin oder N-Methylanilin in DMF und DMAP als Katalysator um, so resultieren die Amide **6b** und **6d**, die in PPS zu den gewünschten Indolo[3,2-b]chinolonon **4b** und **4d** durchcyclisieren. Auch hier entstehen keine 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione **7**, wie dc Untersuchungen zeigen. Mit POCl_3 oder $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ entstehen daraus die für pharmazeutisch-chemische Reaktionen mit Nucleophilen benötigten Synthese **8b** und **8c**. Die Reaktion von 2-(2-Chloracetyl-methylamino)-benzoesäure **9b** mit aromatischen Aminen unter gleichen Bedingungen ergibt jedoch infolge intramolekularer Chlorwasserstoff-Eliminierung das 1-Methyl-4,1-benzoxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion (**10**)¹¹.



Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.⁵⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung N-alkylierter Anthranilsäuremethylester 2 (AAV 1)

10 mmol 1⁵⁾ werden unter Erwärmen in 100–150 ml MeOH gelöst, 20 mmol Anthranilsäuremethylester zugetropft und 3 h unter Rückfluß erhitzt. MeOH wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

2-(2-Tosylaminobenzoyl)-methylamino-benzoesäuremethylester (2a)

Aus 1a⁵⁾ nach AAV 1. Gelbliche Nadeln, Schmp. 156–158° (MeOH). Ausb.: 53 % d.Th. IR (KBr): 1160, 1330 (SO₂), 1655 (CO, Keton, chel.), 1670 (CO, Ester, chel.), 3120 (NH, Sulfonamid),

Tab. 1: Spektroskopische Daten der 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinoline **4** und **8**

	¹ H-NMR ([D ₆]DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); ν̄ (cm ⁻¹)	UV (MeOH); λ _{max} : nm (log ε)
4a	2.36 (s, 3H, CH ₃), 7.1–8.1 (m, 10H, arom.), 8.2–8.5 (m, 1H, arom.), 8.9–9.0 (m, 1H, arom.), 12.29 (s, 1H, NH)	1140, 1290 (SO ₂), 1630 (CO), 3280 (NH)	233 (4.39), 264 (4.49), 293 (4.61), 376 (3.90), 394 (3.97)
4b	7.0–7.8 (m, 6H, arom.), 8.0–8.4 (m, 2H, arom.), 11.62 (s, 1H, NH-10), 12.47 (s, 1H, NH-5)	1630 (CO), 3150 (NH, br.)	231 (4.36), 270 (4.58), 308 (4.20), 323 (4.13), 378 (3.91), 395 (3.99)
4c	2.36 (s, 3H, C-CH ₃), 4.42 (s, 3H, N-CH ₃), 7.1–8.0 (m, 10H, arom.), 8.2–8.5 (m, 1H, arom.), 8.7–8.9 (m, 1H, arom.)	1150, 1300 (SO ₂), 1620 (CO)	236 (4.40), 268 (4.53), 291 (4.51), 297 (4.50), 384 (3.92), 405 (4.00)
4d	4.30 (s, 3H, N-CH ₃), 7.0–7.7 (m, 6H, arom.), 8.0–8.4 (m, 2H, arom.), 12.40 (s, 1H, NH)	1630 (CO), 3240 (NH)	234 (4.34), 271 (4.57), 310 (4.25), 388 (3.88), 407 (3.96)
8a	2.35 (s, 3H, CH ₃), 7.2–8.4 (m, 11H, arom.), 8.7–8.9 (m, 1H, arom.)	1155, 1290 (SO ₂), 1640 (C=N)	228 (4.47), 250 (4.54), 270 (4.45), 296 (4.55), 341 (4.15), 376 (3.65), 396 (3.62)
8b	7.2–7.9 (m, 5H, arom.), 8.1–8.5 (m, 3H, arom.), 11.79 (s, 1H, NH)	1635 (C=N), 3160 (NH)	223 (4.51), 273 (4.78), 331 (4.07), 344 (4.27), 390 (3.72)
8c^a	4.24 (s, 3H, CH ₃), 7.3–7.8 (m, 5H, arom.), 8.0–8.5 (m, 3H, arom.)	1630 (C=N)	222 (4.45), 280 (4.81), 330 (3.96), 345 (4.14), 406 (3.61)

a) Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgte in CDCl₃.

3320 cm⁻¹ (NH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 220 (4.72), 254 (4.31), 341 nm (3.97). ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.30 (s, 3H, C-CH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (s, 2H, CH₂), 6.4–8.1 (m, 12H, arom.), 8.5 (s, 1H, NH, Sulfonamid), 11.0 (s, 1H, NH). C₂₃H₂₂N₂O₅S (438.5) Ber. C 63.0 H 5.06 N 6.4 Gef. C 62.9 H 5.04 N 6.1 Mol.-Masse 438 (ms).

2-(2-*N*-Methyl-*N*-tosylaminobenzoyl)-methylamino-benzoesäuremethylester (2c)

Aus **1c⁵** nach AAVI. Abweichend von AAVI diente Benzol als Lösungsmittel; vor dem Abdestillieren des Benzols wurde das gebildete Hydrobromid des Anthranilsäureesters abgesaugt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 140–143° (EtOH/H₂O). Ausb.: 5 % d.Th. IR (KBr): 1165, 1345 (SO₂), 1680 (CO, Keton), 1690 (CO, Ester, chel.), 3350 cm⁻¹ (NH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 221 (4.66), 250 (4.24), 347 nm (3.86). ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.40 (s, 3H, C-CH₃), 3.29 (s, 3H, NCH₃),

3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (s, 2H, CH₂), 6.4–6.8 (m, 3H, arom.), 7.1–8.0 (m, 9H, arom.). C₂₄H₂₄N₂O₃S (452.5) Ber. C 63.7 H 5.35 N 6.2 Gef. C 62.9 H 5.41 N 6.1 Mol.-Masse 452 (ms).

2-(2-Methylaminobenzoyl)-methylamino-benzoesäuremethylester (2d)

Aus **1d**⁵ nach AAV I. Gelbliche Kristalle, Schmp. 129–132° (EtOH/H₂O). Ausb.: 26 % d.Th. IR (KBr): 1655 (CO, Keton, chel.), 1690 (CO, Ester, chel.), 3350 cm⁻¹ (NH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 223 (4.67), 257 (4.21), 365 nm (3.98). ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.87 (s, 3H, N-CH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (s, 2H, CH₂), 6.3–6.8 (m, 3H, arom.), 7.1–8.0 (m, 5H, arom.), 8.65 (s, 2H, NH, br.). C₁₇H₁₈N₂O₃ (298.3) Ber. C 68.4 H 6.08 N 9.4 Gef. C 67.7 H 6.04 N 9.3 Mol.-Masse 298 (ms).

2-(2-Aminobenzoyl)-methylamino-benzoesäuremethylester (2b)⁴

10 mmol **2a**, fein pulverisiert, werden mit 100 g PPS 2 h bei 80° gerührt. Nach Zersetzung der PPS mit Eis/Wasser wird abgesaugt. Fast farblose Kristalle, Schmp. 179–181° (EtOH/CHCl₃) (Lit.⁴): 179–181°. Ausb.: 57 % d.Th.

2-(2-Tosylaminobenzoyl)-3-hydroxy-1H-indol (3a)

10 mmol **2a** werden unter Erwärmen in 100 ml Benzol gelöst. Unter Rühren werden 24 ml 1 N-methanol, NaOMe zugetropft und 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird auf Eis/Wasser gegossen, die wäßrige Phase abgetrennt, mit verd. NaOH ausgeschüttelt und die vereinigten wäßrigen Phasen mit verd. HCl angesäuert. Man extrahiert mit CHCl₃, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Gelbe Kristalle, Schmp. 179–181° (EtOH/H₂O). Ausb.: 32 % d.Th. + Fe³⁺: grün. IR (KBr): 1160, 1330 (SO₂), 1620 (CO, chel.), 3210 (NH, Sulfonamid), 3360 cm⁻¹ (Indol-NH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 218 (4.50), 340 (4.24), 402 nm (3.85). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 1.95 (s, 3H, CH₃), 6.8–7.9 (m, 12H, arom.), 9.8 (s, 2H, NH, br.), 10.60 (s, 1H, OH). C₂₂H₁₈N₂O₄S (406.5) Ber. C 65.0 H 4.46 N 6.9 Gef. C 65.1 H 4.57 N 6.8 Mol.-Masse 406 (ms).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung anellierter Chinolone 4 aus 3 oder 6 (AAV 2)

5 mmol Substanz, fein pulverisiert, werden mit 50 g PPS 2 h bei 120° gerührt. Nach Zersetzung mit Eis/Wasser wird mit Na₂CO₃ neutralisiert und abgesaugt.

5,11-Dihydro-11-oxo-10-tosyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin (4a)

A: Aus **3a** nach AAV 2. B: Aus **6a** nach AAV 2.

5,11-Dihydro-11-oxo-10H-indolo[3,2-b]chinolin (4b)

A: 5 mmol **2b** werden unter Erwärmen in 50 ml Benzol gelöst. Unter Rühren werden 6 ml 1 N-methanol, NaOMe zugetropft und 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird auf Eis/Wasser gegossen, die wäßrige Phase abgetrennt und die Benzol-Phase mit verd. NaOH extrahiert. Nach Ansäuern der vereinigten, wäßrig-alkalischen Auszüge wird abgesaugt.

B: Aus **6b** nach AAV 2

C: **Hydrochlorid**: 1 mmol **4b** wird in 50 ml mit HCl gesättigtem MeOH 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen und Kühlen gelbe Nadeln, Schmp. > 330° (MeOH). Ausb.: 80 % d.Th. IR (KBr): 1655 (CO/CN), 3180, 3300 cm⁻¹ (NH/OH). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 7.0–8.0 (m, 6H, arom.), 8.3–8.5 (m, 2H, arom.), 11.85 (s, 1H, Indol-NH), 13.9 (s, 1H, OH). C₁₅H₁₁ClN₂O · H₂O (270.7) Ber. C 62.5 H 4.51 N 9.7 Gef. C 62.5 H 4.29 N 9.8.

*5,11-Dihydro-5-methyl-11-oxo-10-tosyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin (4c)*Aus **6c** nach AAV 2.*5,11-Dihydro-10-methyl-11-oxo-10H-indolo[3,2-b]chinolin (4d)*Aus **6d** nach AAV 2.*2-(N-Phenyl-N-tosylamino)-acetylchlorid (5c)*

25 mmol N-Phenyl-N-tosyl-glycin^{b)} (**5b**), in 50 ml Benzol gelöst, werden mit 30 mmol PCl₅ versetzt und 1 h rückfließend erhitzt. Man engt ein, versetzt mit Et₂O, kühlt und saugt ab. Farblose Kristalle,

Tab. 2: 10H-Indolo[3,2-b]chinoline **4** und **8**

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M ⁺ (ms) Gef.	Eigen- schaften Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel)	Ber. Gef. C H N
4a C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (388.4) 388	bräunliche Kristalle (A:22) (B:26)	> 330 (EtOH/ H ₂ O)	68.0 67.3 4.15 3.85 7.2 7.4
4b^{a)} C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O (234.3) 234	bräunliche Kristalle (A:30) (B:26)	> 330 (EtOH/ H ₂ O)	71.4 70.6 4.80 4.21 11.1 10.7
4c C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (402.5) 402	bräunliche Kristalle (27)	> 330 (EtOH/ H ₂ O)	68.6 68.2 4.51 4.70 7.0 6.4
4d^{b)} C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O (248.3) 248	bräunliche Kristalle (36)	> 330 (EtOH/ H ₂ O)	74.7 75.3 5.09 4.68 10.9 10.7
8a^{a)} C ₂₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S (406.9) 406	goldgelbe Kristalle (31)	> 330 (EtOH)	62.2 62.3 4.03 4.37 6.6 6.3
8b C ₁₅ H ₉ ClN ₂ (252.7) 252	gelbe Kristalle (58)	225–228 (EtOH/ H ₂ O)	71.3 71.1 3.59 3.22 11.1 11.1
8c C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ (266.7) 266	gelbe Nadeln (68)	162–163 (EtOH/ H ₂ O)	72.1 71.7 4.16 3.84 10.5 10.5

^{a)} enthält 1 mol Kristallwasser, ^{b)} enthält 1/2 mol Kristallwasser

Schmp. 71–74° (Benzol/Et₂O). Ausb.: 81 % d.Th. IR (KBr): 1160, 1350 (SO₂), 1800 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.43 (s, 3H, CH₃), 4.80 (s, 2H, CH₂), 6.9–7.7 (m, 9H, arom.). C₁₅H₁₄ClNO₃S (323.8) Ber. C 55.6 H 4.36 N 4.3 Gef. C 55.9 H 4.61 N 4.0 Mol.-Masse 323 (ms).

2-(2-*N*-Phenyl-*N*-tosylamino)-acetylamino-benzoesäure (**6a**)

10 mmol Anthranilsäure werden in 20 ml Pyridin gelöst, mit 0.5 mmol DMAP und 10 mmol **5c** versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt auf 110 ml eiskalte 10proz. HCl und saugt ab. Farblose Kristalle, Schmp. 198–202° (Benzol/Ligroin). Ausb.: 42 % d.Th. IR (KBr): 1160, 1360 (SO₂), 1660 (CO, Amid), 1700 (CO, Säure, chel.), 3280 (NH), 2500–3200 cm⁻¹ (OH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 222 (4.56), 299 nm (3.66). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 2.40 (s, 3H, CH₃), 4.41 (s, 2H, CH₂), 6.8–7.6 (m, 11H, arom.), 7.7–8.1 (m, 1H, arom.), 8.4–8.6 (m, 1H, arom.), 12.12 (s, 1H, NH). C₂₂H₂₀N₂O₅S (424.5) Ber. C 62.3 H 4.75 N 6.6 Gef. C 62.7 H 4.70 N 6.6 Mol.-Masse 424 (ms).

2-(2-*N*-Phenyl-*N*-tosylamino)-*N*-acetyl-*N*-methylamino-benzoesäure (**6c**)

Aus *N*-Methylantranilsäure und **5c**, wie bei **6a** beschrieben. Nach dem Ansäuern wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt und nach Trocknen über Na₂SO₄ das Lösungsmittel abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 180–183° (Et₂O/Petrolether). Ausb.: 34 % d.Th. IR (KBr): 1165, 1350 (SO₂), 1660 (CO, Amid), 1715 (CO, Säure), 2800–3200 cm⁻¹ (OH). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 2.33 (s, 3H, C-CH₃), 3.03 (s, 3H, N-CH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂), 6.9–8.0 (m, 13H, arom.), 13.1 (s, 1H, OH, br.). C₂₃H₂₂N₂O₅S (438.5) Ber. C 63.0 H 5.06 N 6.4 Gef. C 63.1 H 5.19 N 6.4 Mol.-Masse 438 (ms).

2-(2-*Anilino*acetyl)-aminobenzoesäure (**6b**)

10 mmol 2-Chloracetylamino-benzoesäure⁹⁾ (**9a**), in 50 ml DMF gelöst, werden mit 0.5 mmol DMAP und 20 mmol Anilin versetzt und 12 h auf 80–90° erhitzt. Man gießt auf Eis/Wasser und saugt ab. Farblose Kristalle, Schmp. 183–186° (Benzol) (EtOH/H₂O). Ausb.: 42 % d.Th. IR (KBr): 1670 (CO, Amid; CO, Säure, chel.), 3220 (NH, Amid), 3360 (NH, Amin), 2500–3200 cm⁻¹ (OH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 220 (4.45), 242 (4.33), 298 nm (3.72.). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 3.82 (s, 2H, CH₂), 6.4 (s, 1H, NH, br.), 6.4–8.1 (m, 8H, arom.), 8.6–8.8 (m, 1H, arom.), 11.95 (s, 1H, NH, Amid), 13.0 (s, 1H, OH, br.). C₁₅H₁₄N₂O₃ (270.3) Ber. C 66.7 H 5.22 N 10.4 Gef. C 66.3 H 5.13 N 10.1 Mol.-Masse 270 (ms).

2-(2-*N*-Methyl-*N*-phenylamino)-acetylaminobenzoesäure (**6d**)

Aus **9a**⁹⁾ und *N*-Methylanilin, wie bei **6b** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 212–214° (EtOH/H₂O). Ausb.: 18 % d.Th. IR (KBr): 1675 (CO, Amid), 1690 (CO, Säure, chel.), 3280 (NH), 2500–3200 cm⁻¹ (OH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 221 (4.47), 247 (4.43), 299 nm (3.78). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 3.11 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂), 6.4–8.0 (m, 8H, arom.), 8.5–8.8 (m, 1H, arom.), 11.88 (s, 1H, NH), 13.4 (s, 1H, OH, br.). C₁₆H₁₆N₂O₃ (284.3) Ber. C 67.6 H 5.67 N 9.9 Gef. C 67.4 H 5.73 N 9.7 Mol.-Masse 284 (ms).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 11-Chlor-10H-indolo[3,2-*b*]chinoline **8** (AAV3)

5 mmol **4**, 5 mmol PCl₅ und 20 ml POCl₃ werden 3 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges POCl₃ wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand auf Eis/Wasser gegossen. Mit verd. NaOH wird alkalisch gemacht und abgesaugt.

11-Chlor-10-tosyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin (8a)

Aus **4a** nach AAV3.

11-Chlor-10H-indolo[3,2-b]chinolin (8b)

Aus **4b** nach AAV3. Nach dem Alkalisieren wird mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

11-Chlor-10-methyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin (8c)

Aus **4d** nach AAV3 ohne Zusatz von PCl_5 . Man verfährt weiter wie bei **8b** beschrieben.

Literatur

- + Vorgetragen anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg, 27.9.1979.
- ** Teil der geplanten Dissertation J. Weber, FU Berlin.
- 1 5. Mitt.: K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 850 (1981).
 - 2 F. Fichter und R. Boehringer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3932 (1906).
 - 3 Dissertation R. Boehringer, Basel 1907.
 - 4 K. Görlitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 18 (1976).
 - 5 K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 27 (1980); 314, 76 (1981).
 - 6 K. Görlitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 254 (1979).
 - 7 S. Sunder und N.P. Peet, J. Heterocycl. Chem. 15, 1379 (1978).
 - 8 M.S. Malinovskii, Z.F. Solomko und V.T. Braichenko, Ukr. Khim. Zh. 29, 1062 (1963); C.A. 60, 5629d (1964).
 - 9 B. Pawlewski, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 1683 (1905).
 - 10 W.A. Jacobs, M. Heidelberger und I.P. Rolf, J. Am. Chem. Soc. 41, 458 (1919).
 - 11 M. Uskoković, J. Iacobelli, V. Toome und W. Wenner, J. Org. Chem. 29, 582 (1964).

[Ph 359]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 861–867 (1981)

Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 3. Mitt.¹⁾**Rationelle Synthesen des Plumbagins und seiner Homologen**

Gotthard Wurm^{*)**)}, Uwe Geres^{**)*)} und Hans Schmidt^{***)}

^{**)*)} Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33

^{***)} Abteilung Qualitätssicherung der Zyma GmbH, München

Eingegangen am 2. Januar 1981

Die 2-Alkyl-1-hydroxy-5-methoxynaphthalinderivate **5** und **7** sind geeignete Ausgangskomponenten für die regiospezifische Synthese des Plumbagins (**11**) und seines Ethylhomologen **12**. Die Synthese von **12** stellt eine allgemeine Methode zur regiospezifischen Darstellung von Plumbaginhomologen dar.