

- 11 R.T. Coutts, R. Dawe and A.H. Beckett, *Biochem. Mass Spectr.* 2, 137 (1975).
 12 S.P. Singh, D. Kaufman and V.I. Stenberg, *J. Heterocycl. Chem.* 16, 625 (1979).
 13 J.R. Cummings, J.L. Grace and C.N. Latimer, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141, 349 (1963).
 14 V. Malatesta and K.U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6404 (1973).
 15 R. Briere, H. Lemaine and A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 3273.
 16 N.J. Leonard and F.P. Hauck, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 5279 (1957).

[Ph 696]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 027–037 (1984)

Synthese und Eigenschaften von Thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolinen

Jürgen Dusemund* und Bettina Gruschow**

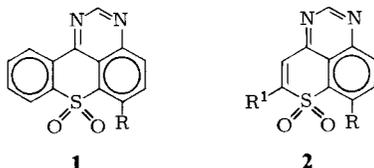
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
 Eingegangen am 22. November 1982

Ausgehend von 5-Aminothiochromonen **5** wurden Thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazoline **11** und ihre S,S-Dioxide **2** synthetisiert. Im Gegensatz zu **2a**, das durch Formamid zu **17** reduziert wurde, reagierte **7a** mit Formamid unter Spaltung des Thiopyron-Ringes zum Chinolon **20**.

Synthesis and Properties of Thiopyrano[4,3,2-*de*]quinazolines

Starting from the 5-aminothiochromones **5**, the thiopyrano[4,3,2-*de*]quinazolines **11** and their S,S-dioxides **2** were prepared. In contrast to **2a**, which was reduced by formamide to give **17**, formamide opened the thiopyranone ring of **7a** to form the quinolone **20**.

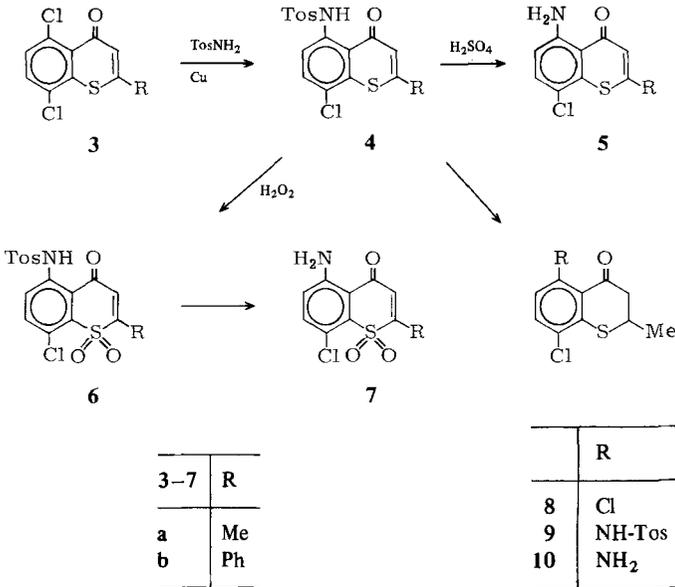
Durch Erhitzen von Benzothiopyranochinazolinen **1** mit Formamid wird eine reduktive Spaltung zwischen dem Chinazolin-Ringsystem und der SO₂-Gruppe erzwungen^{1,2}.



Uns interessierte, ob diese Reaktion durch den der SO₂-Gruppe benachbarten zweiten Aromaten begünstigt wird. Wir untersuchten daher das Reaktionsverhalten von Thiopyranochinazolinen **2**, deren Synthese wir aus 5-Aminothiochromonen **5** bzw. **7** vorsahen, mit Formamid.

Synthese der 5-Aminothiochrome 5 und 7 sowie des Chromanons 10

5a,b sind von *Bossert*³⁾ synthetisiert worden. Wir fanden, daß sich diese Aminothiochrome vorteilhafter durch schwefelsaure Hydrolyse von **4a,b** darstellen lassen.



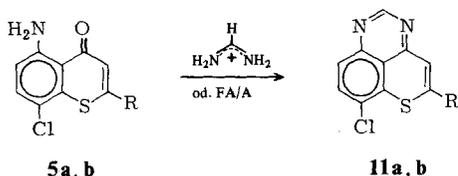
Die Tosylamide **4a,b** sind durch *Ullmann*-Reaktion aus **3a,b**³⁾ und Toluolsulfonamid leicht zugänglich. Sie ließen sich mit Wasserstoffperoxid in Eisessig zu **6a,b** oxidieren, aus denen durch Behandeln mit Schwefelsäure bei Raumtemp. die Sulfone **7a,b** entstanden. In gleicher Weise wurde das 5-Aminothiochromanon **10** aus **8** über **9** dargestellt.

Cyclisierungsreaktionen

Durch Verschmelzen von **5a,b** mit Formamidinium-acetat ließen sich die Thiopyranochinazoline **11a,b** in hohen Ausbeuten gewinnen.

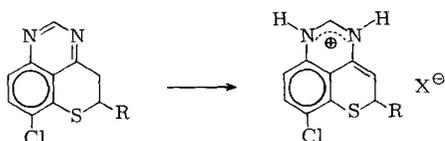
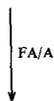
Bei Verwendung eines Formamid-Ameisensäure-Gemisches^{4,5)} als Cyclisierungskomponente entstanden Reaktionsgemische. Nach SC wurden neben **11a** bzw. **11b** in geringen Mengen **12a** bzw. **12b** isoliert. **12a** erhielten wir in brauchbarer Ausbeute auch durch Erhitzen von **10** in Formamid/Ameisensäure.

Die in Lösung grün fluoreszierenden Tricyclen **11a,b** und die farblosen Reduktionsprodukte **12a,b** lösen sich leicht in Säuren. Nach Alkalisieren werden die Basen unverändert zurückgewonnen. Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **11a** zeigt zwei Dubletts bei δ = 7.65 (H-9) und 7.55 ppm (H-8) sowie drei Singulets bei δ = 8.8 (H-2), 6.8 (H-4) und 2.4 ppm (CH₃).



5a, b

11a, b



12a, b

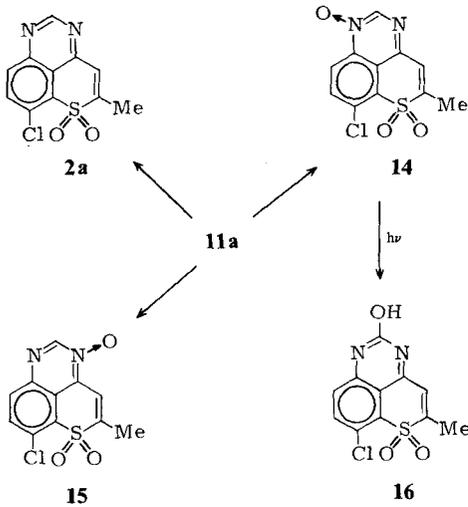
13	R
a	Me
b	Ph

In Übereinstimmung mit der Struktur **12a** zeigt das Kernresonanzspektrum (CDCl_3) zwei Multipletts bei $\delta = 3.6\text{--}3.2$ (CH_2) und $3.7\text{--}3.6$ ppm (H-5). Diese fehlen im CF_3COOD -Spektrum von **12a**. Stattdessen wird ein Quartett bei $\delta = 3.9$ ppm (H-5) registriert. Doppelresonanz-Experimente belegen die Aufspaltung durch Kopplung mit den Protonen der Methylgruppe, die als Dublett bei 1.7 ppm auftreten. Das in CDCl_3 gemessene NMR-Spektrum von **12b** zeigt die Signalgruppen eines ABM-Systems bei $\delta = 4.2\text{--}3.6$ (CH_2) und $4.8\text{--}4.6$ ppm (H-5), während im Trifluoressigsäure-Spektrum zwei verbreiterte Singulets bei $\delta = 7.4$ (H-4) und 5.0 ppm (H-5) erscheinen. Diese Daten sind nur mit einer Enamidinium-Struktur **13a** bzw. **13b** vereinbar. Bei **13a** erfolgt außerdem H/D-Austausch in 4-Stellung.

Oxidation der Thiopyranochinazoline 11a,b

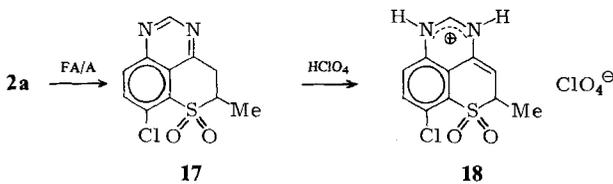
Die Oxidation der „Thioether“ **11a,b** zu den Sulfonen **2a,b** gelang nach den üblichen Verfahren mit Wasserstoffperoxid in Eisessig nicht. Erst durch Umsetzung von **11a** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform konnten wir nach präp. HPLC das Sulfon **2a** und zwei N-Oxide isolieren.

Den N-Oxiden konnten aufgrund der NMR-Spektren die Strukturen **14** und **15** zugeordnet werden. Im Vergleich zu **2a** ($\delta_{\text{H-9}} = 8.2$, $\delta_{\text{H-4}} = 7.1$ ppm) ist, bedingt durch den Anisotropie-Effekt der N-Oxid-Gruppe, bei **14** das H-9 ($\delta = 8.7$ ppm) bei **15** das H-4 ($\delta = 7.8$ ppm) zu tieferem Feld verschoben. Beide N-Oxide sind photolabil. Unter Einwirkung von Tageslicht wandelt sich **14** in **16** um.



Umsetzungen des Sulfons **2a** mit Formamid/Ameisensäure

Durch Erhitzen in Formamid/Ameisensäure wurde **2a** zu **17** reduziert.



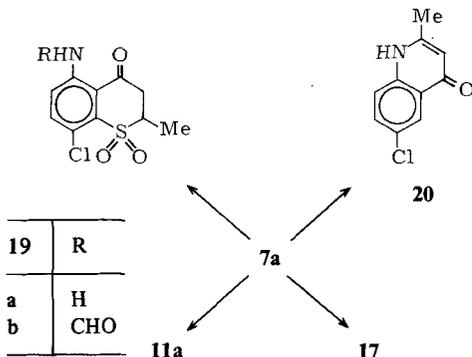
17 bildet mit Perchlorsäure ein kristallines Salz, dem aufgrund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (CD_3NO_2 ; Triplett bei $\delta = 8.3$ (H-2) und Dublett bei 5.8 ppm (H-4)) die Enaminium-Struktur **18** zugeordnet wurde.

Weitere Reaktionsprodukte, die durch Spaltung des Thiopyran-Ringes (erkennbar an der Bildung geringer Mengen Schwefelwasserstoff) entstanden sein mußten, ließen sich nicht in reiner Form isolieren.

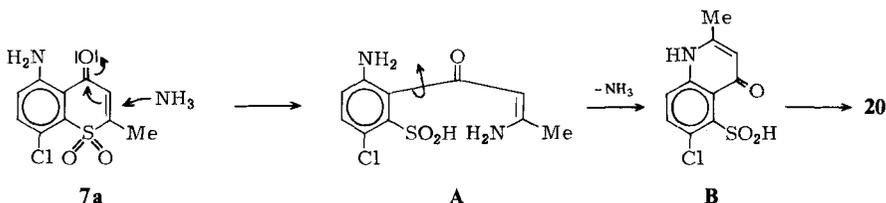
Reaktionen, die unter Spaltung des Thiopyran-Ringes ablaufen

7a reagierte mit Formamid/Ameisensäure bei 120° unter heftiger Schwefelwasserstoff-Entwicklung zu einem Reaktionsgemisch, aus dem Cyclooctaschwefel, **11a**, **17**, **19a**, **b** und als Hauptprodukt das Chinolon **20** isoliert wurden.

Die Konstitution von **20** konnte durch Vergleich (Schmp.; IR-Spektrum) mit einer authentischen Probe⁶⁾ gesichert werden. **19a** entstand auch nach Reduktion von **7a** mit Zinkstaub in Eisessig und reagierte mit Ameisensäure zu **19b** und mit Formamid zu **17**.



Folgender Mechanismus bietet sich für die Bildung des Chinolons **20** aus **7a** und Formamid an: Durch Hydrolyse aus Formamid entstandenes Ammoniak⁷⁾ greift am elektrophilen C-2 an. Unter Öffnung des Thiopyron-Ringes wird ein Enaminoketon **A** gebildet, das zur Chinolinsulfinsäure **B** cyclisiert. Durch Desulfinierung entsteht aus **B** **20**.



Der vorgeschlagene Mechanismus wird durch folgenden Befund gestützt. Nach Einleiten von Ammoniak-Gas in eine ethanolische Lösung von **7a** bei 70° erhielten wir in 80proz. Ausbeute **20**.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, uncorr. *IR*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297; KBr-Preßlinge. ¹*H-NMR*: Bruker WP-60, WM-250 und WH-270; int. Stand. TMS. *MS*: Varian MAT CH7-A, Ionisierungsenergie 70 eV. *UV/VIS*: Varian Techtron 635. *DC*: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 „Merck“, Schichtdicke 0.2 mm, Laufstrecke 14–16 cm; Fließmittel: FM I Toluol/Ethylacetat 70 + 30, FM II Aceton/Chloroform 30 + 60, FM III Aceton/Chloroform 20 + 80.

5,8-Dichlor-2-phenyl-4*H*-1-benzothiopyran-4-on (**3b**)

Zu 200 g PPS wurde unter Rühren bei 80–90° eine Lösung von 18.0 g (100 mmol) 2,5-Dichlorthiophenol⁸⁾ in 21.1 g (110 mmol) Benzoylessigsäureethylester getropft. Nach 2-stdg. Erhitzen bei 100° wurde das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen, abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Nach Behandeln mit 50 ml kaltem Ether wurde der verbleibende Rückstand aus Ethanol

umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 176°, Ausb. 6.4 g (21 % d.Th.). IR: 1635 cm⁻¹. – MS: $m/z = 306/308/310$ (54/36/7 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.8–7.4 (m, 7H, arom.), 7.18 (s, 1H, H-3). – C₁₅H₈Cl₂OS (307.2) Ber. C 58.7 H 2.62 Gef. C 58.4 H 2.25.

8-Chlor-2-methyl-5-tosylamido-4H-1-benzothiopyran-4-on (4a)

Eine Suspension von 10.0 g (41 mmol) **3a**³, 16.0 g p-Toluolsulfonamid, 8.6 g wasserfreiem Natriumacetat und 0.2 g Kupferbronze in 75 ml Nitrobenzol wurde 4 h bei 180° erhitzt. Nach Wasserdampfdest. wurde der Rückstand mit heißem Wasser gewaschen, in Aceton suspendiert, abgesaugt und aus Essigsäure unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 211°, Ausb. 10.1 g (65 % d.Th.). IR: 1610, 1360, 1160 cm⁻¹. – MS (160°): $m/z = 379/381$ (100/44 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.3 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.9–7.1 (m, 6H, arom.), 6.75 (q, 1H, J = 1 Hz, H-3), 2.45 (d, 3H, J = 1 Hz, 2-CH₃), 2.35 (s, 3H, 4'-CH₃). – C₁₇H₁₄ClNO₃S₂ (379.8) Ber. C 53.8 H 3.71 N 3.7 Gef. C 53.6 H 3.54 N 3.7.

8-Chlor-2-phenyl-5-tosylamido-4H-1-benzothiopyran-4-on (4b)

Aus 10.0 g (33 mmol) **3b** und 12 g p-Toluolsulfonamid nach 10-stdg. Erhitzen bei 190°, Aufarbeitung wie bei **4a**. Gelbe Kristalle vom Schmp. 176–178° (Eisessig/Wasser), Ausb. 11.5 g (80 % d.Th.). IR: 1605, 1365, 1160 cm⁻¹. – MS (100°): $m/z = 441/443$ (98/43 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.4 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.9–7.2 (m, 11H, arom.), 7.15 (s, 1H, H-3), 2.37 (s, 3H, CH₃). – C₂₂H₁₆ClNO₃S₂ (441.9) Ber. C 59.8 H 3.65 N 3.2 Gef. C 59.5 H 3.37 N 3.2.

5-Amino-8-chlor-2-methyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (5a)

5.0 g (13 mmol) **4a** wurden in 50 ml konz. Schwefelsäure 1 h auf 70–80° erwärmt. Die Lösung wurde auf 500 ml Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 182.5° (Lit.³): 179–180° (Ethanol), Ausb. 2.8 g (95 % d.Th.).

8-Chlor-2-methyl-5-tosylamido-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (6a)

Zu einer Lösung von 10.0 g (26 mmol) **4a** in 100 ml siedendem Eisessig wurden im Verlauf von 90 min 20 ml einer 30proz. H₂O₂-Lösung getropft. Nach 30 min Erhitzen wurde die Lösung mit heißem Wasser bis zur Trübung versetzt. Gelbe Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 180–181°, Ausb. 9.5 g (88 % d.Th.). IR: 1615 cm⁻¹. – MS: $m/z = 411/413$ (42/20 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.9 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.0–7.3 (m, 6H, arom.), 6.81 (q, 1H, J = 2 Hz, H-3), 2.36 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.33 (d, 3H, J = 2 Hz, 2-CH₃). – C₁₇H₁₄ClNO₅S₂ (411.9) Ber. C 49.6 H 3.43 N 3.4 Gef. C 49.4 H 3.31 N 3.6.

8-Chlor-2-phenyl-5-tosylamido-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (6b)

Analog der Darstellung von **6a** aus **4b**. Gelbe Nadeln vom Schmp. 188–190° (Ethanol/Wasser), Ausb. 80 % d.Th. IR: 1635 cm⁻¹. – MS: $m/z = 473/475$ (32/14 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.0 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.1–7.3 (m, 11H, arom.), 6.71 (s, 1H, H-3), 2.39 (s, 3H, CH₃). – C₂₂H₁₆ClNO₅S₂ (473.9) Ber. C 55.8 H 3.40 N 3.0 Gef. C 55.5 H 3.23 N 3.0.

5-Amino-8-chlor-2-methyl-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (7a)

Aus 5.0 g (12 mmol) **6a** in 50 ml konz. Schwefelsäure bei 40° (15 min), Aufarbeitung analog **5a**. Orange Nadeln (Aceton/Wasser) vom Schmp. 179°, Ausb. 2.8 g (90 % d.Th.). – IR: 3440, 3310, 1660, 1620, 1295, 1145 cm⁻¹. – MS (120°): $m/z = 257/259$ (100/38 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 und 6.81 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-7, H-6), 6.95 (bs, 2H, NH₂, austauschbar), 6.37 (q,

1H, J = 2 Hz, H-3), 2.38 (d, 3H, J = 2 Hz, CH₃). – C₁₀H₈ClNO₃S (257.7) Ber. C 46.6 H 3.13 N 5.4 Gef. C 46.5 H 2.96 N 5.3.

5-Amino-8-chlor-2-phenyl-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (7b)

Aus 1.0 g (2 mmol) **6b** in 10 ml konz. Schwefelsäure bei 40° (5 min), Aufarbeitung analog **5a**. Aus Aceton/Wasser orange Nadeln vom Schmp. 227°, Ausb. 0.6 g (88 % d.Th.). IR: 3440, 3310, 1635, 1610, 1300, 1150 cm⁻¹. – MS: *m/z* = 319/321 (100/38 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.9–7.2 (m, 5H, arom.), 7.36 und 6.80 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-7, H-6), 6.9 (bs, 2H, NH₂, austauschbar), 6.63 (s, 1H, H-3). – C₁₅H₁₀ClNO₃S (319.7) Ber. C 56.3 H 3.15 N 4.4 Gef. C 56.3 H 2.91 N 4.3.

5,8-Dichlor-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (8)

In Anlehnung an ⁹⁾ wurden 11.2 g (50 mmol) 3-Iodbuttersäuremethylester, 9.0 g (50 mmol) 2,5-Dichlorthiophenol und 3.24 g (60 mmol) Natriummethylat in 50 ml absol. Methanol 18 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 200 ml Wasser wurde 3mal mit 200 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wurde i.Vak. eingengt, der Rückstand mit 60 ml konz. Schwefelsäure aufgenommen und 24 h stehengelassen. Dann wurde auf Eis/Wasser gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Nach sc Reinigung (Kieselgel/Toluol) farblose Kristalle (Petrolether) vom Schmp. 37–38°, Ausb. 3.5 g (28 % d.Th.). IR: 1695 cm⁻¹. – MS (40°): *m/z* = 246/248/250 (28/19/4 %, M⁺). – 250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 und 7.15 (AB, je 1H, J = 8 Hz, H-6, H-7), ABMX₃-System: 3.70–3.58 (M-Teil, 1H, H-2), 3.03 und 2.83 (AB-Teil, je 1H, J_{AB} = 15 Hz, J_{AM} = 3 Hz, J_{BM} = 12 Hz, H₂-3), 1.48 (X₃-Teil, 3H, J_{MX} = 7 Hz, CH₃). – C₁₀H₈Cl₂OS (247.1) Ber. C 48.6 H 3.26 Gef. C 48.5 N 2.98.

8-Chlor-2,3-dihydro-2-methyl-5-tosylamido-4H-1-benzothiopyran-4-on (9)

Aus 2.2 g (9 mmol) **8** und 3.5 g p-Toluolsulfonamid durch 5-stdg. Erhitzen bei 150–160°, Aufarbeitung wie bei **4a** beschrieben. Sc Reinigung über Kieselgel zunächst mit Chloroform, dann mit Toluol. Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 145–147°, Ausb. 680 mg (20 % d.Th.). – IR: 1640, 1365, 1165 cm⁻¹. – MS: *m/z* = 381/383 (100/37 %, M⁺). – 250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.93 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.74 und 7.26 (AA'XX', je „d“, je 2H, J = 8 Hz, Tos), 7.38 und 7.34 (AB, je 1H, J = 8 Hz, H-6, H-7), ABMX₃-System: 3.56–3.42 (M-Teil, 1H, H-2), 2.97 und 2.76 (AB-Teil, je 1H, J_{AB} = 16 Hz, J_{AM} = 3 Hz, J_{BM} = 10 Hz, H₂-3), 1.43 (X₃-Teil, 3H, J_{MX} = 7 Hz, 2-CH₃), 2.39 (s, 3H, 4'-CH₃). – C₁₇H₁₆ClNO₃S₂ (381.9) Ber. C 53.5 H 4.22 N 3.7 Gef. C 53.7 H 4.17 N 3.5.

5-Amino-8-chlor-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (10)

Wie bei **5a** beschrieben aus 0.5 g (1.3 mmol) **9** in 5 ml konz. Schwefelsäure bei Raumtemp. (15 min). Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 123–124°, Ausb. 210 mg (70 % d.Th.). – IR: 3440, 3320, 2970, 1625 cm⁻¹ (breit). – MS (100°): *m/z* = 227/229 (60/23 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.14 und 6.32 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-7, H-6), 6.65 (bs, 2H, NH₂, austauschbar), ABMX₃-System: 3.7–3.3 (M-Teil, 1H, H-2), 3.1–2.5 (AB-Teil, 2H, H₂-3), 1.46 (X₃-Teil, 3H, J_{MX} = 7 Hz, CH₃). – C₁₀H₁₀ClNOS (227.7) Ber. C 52.8 H 4.43 N 6.2 Gef. C 52.9 H 4.33 N 6.1.

7-Chlor-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolin (11a)

Methode A: 300 mg (1.3 mmol) **5a** wurden in 4 ml Formamid/Ameisensäure (3 + 1) zunächst 30 min bei 150°, dann 15 min bei 180° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt, der Niederschlag nach Trocknen in Chloroform aufgenommen und sc (Kieselgel/Chloroform). Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 188°, Ausb. 46 mg (15 % d.Th.).

Methode B: Eine Verreibung von 3.7 g (16.4 mmol) **5a** und 38.0 g Formamidinium-acetat wurde 2 h auf 160° erhitzt, der Schmelzkuchen in 250 ml Wasser suspendiert und der Niederschlag abgesaugt. Nach SC (Kieselgel/Chloroform) wurden die dc-reinen Fraktionen vereinigt, eingengt und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 189°, Ausb. 2.42 g (63 % d.Th.). IR: 1610, 1575, 1555, 1525, 1480, 1435 cm⁻¹. – MS (80°): *m/z* = 234/236 (100/36 %, M⁺), 219/221 (1/0.5), 206/208 (5/3), 198 (14). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 256 (4.46), 300 (3.92), 392 nm (3.83). – UV/VIS (TFA): λ_{max} (log ε) = 264 (4.50), 350 (3.48), 446 nm (3.82). – 60-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ (ppm) = 8.76 (s, 1H, H-2), 7.79 und 7.56 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 6.87 (q, 1H, J = 1 Hz, H-4), 2.43 (d, 3H, J = 1 Hz, CH₃). – C₁₁H₇ClN₂S (234.7) Ber. C 56.3 H 3.01 N 11.9 Gef. C 56.1 H 2.73 N 11.8.

Perchlorat: 25 mg **11a** wurden in 2 ml Chloroform mit einem Tropfen 70proz. Perchlorsäure versetzt. Der Niederschlag wurde aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Feine orange Nadeln, Schmp. ab 203° (Zers.). 60-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ (ppm) = 8.72 (s, 1H, H-2), 8.29 und 7.93 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.52 (q, 1H, J = 1 Hz, H-4), 2.85 (d, 3H, J = 1 Hz, CH₃).

7-Chlor-5-phenyl-thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin (**11b**)

Aus 500 mg **5b** wurden (Methode A: 175–190°, 4 h) nach SC (Kieselgel/Chloroform) 375 mg (73 % d.Th.) **11b** erhalten. Aus Ligroin gelbe filzige Nadeln vom Schmp. 189–190°, RF 0.36 (FM II). Nach Methode B: aus **5b**, Ausb. 92 % d.Th. IR: 1600, 1570, 1550, 1520, 1475 cm⁻¹. – MS (150°): *m/z* = 296/298 (100/38 %, M⁺), 260 (9), 233 (9). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.93 (s, 1H, H-2), 7.9–7.4 (m, 7H, arom.), 7.29 (s, 1H, H-4). – C₁₆H₉ClN₂S (296.8) Ber. C 64.7 H 3.06 N 9.4 Gef. C 64.6 H 2.72 N 9.4.

7-Chlor-4,5-dihydro-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin (**12a**)

160 mg (0.7 mmol) **10** wurden in 4 ml Formamid/Ameisensäure (10 + 1) 2 h bei 150° erhitzt. Nach Zusatz von 25 ml Wasser wurde der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und sc (Kieselgel/Diethylether). Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 102.5°, Ausb. 83 mg (50 % d.Th.). IR: 1585, 1560, 1540, 1480 cm⁻¹. – MS (60°): *m/z* = 236/238 (100/36 %, M⁺), 221/223 (76/27), 207/209 (20/10), 186 (22). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 207 (4.42), 220 (4.24, sh), 247 (4.18), 260 (4.09, sh), 308 (3.23, sh), 360 nm (3.64). – UV (MeOH + 1 Tr. H₂SO₄ konz.): λ_{max} (log ε) = 207 (4.14), 240 (3.97, sh), 275 (4.01), 320 (3.49, sh), 350 nm (3.25, sh). – 250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.17 (s, 1H, H-2), 7.78 und 7.70 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), ABMX₃-System: 3.74–3.63 (M-Teil, 1H, H-5), 3.56 und 3.28 (AB-Teil, je 1H, J_{AB} = 17 Hz, J_{AM} = 3 Hz, J_{BM} = 11 Hz, H₂-4), 1.57 (X₃-Teil, 3H, J_{MX} = 7 Hz, CH₃). – 250-MHz-¹H-NMR (CF₃COOD): δ (ppm) = 9.52 (s, 1H, H-2), 8.35 und 8.04 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 3.92 (q, 1H, J = 7 Hz, H-5), 1.73 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃). – C₁₁H₉ClN₂S (236.7) Ber. C 55.8 H 3.83 N 11.8 Gef. C 55.8 H 3.56 N 11.8.

7-Chlor-4,5-dihydro-5-phenyl-thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin (**12b**)

Die nach sc Reinigung von **11b** nach Methode A **12b** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingengt. Nach SC über Kieselgel/Diethylether aus Pentan blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 162–163°. Ausb. 20 mg (4 % d.Th.), RF 0.36 (FM II). IR: 1580, 1545, 1475 cm⁻¹. – MS (80°): *m/z* = 298/300 (54/18 %, M⁺), 265/267 (5/2), 221/223 (14/5). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.19 (s, 1H, H-2), 7.80 und 7.74 (AB, je 1H, J = 9.5 Hz, H-9, H-8), 7.6–7.4 (m, 5H, Phenyl), ABM-System: 4.71 (M-Teil, 1H, |J_{AM} + J_{BM}| = 16 Hz, H-5), 3.7 (Schwerpunkt des AB-Teils, 2H, J_{AB} = 16 Hz, H-4). – 60-MHz-¹H-NMR (CF₃COOD): δ (ppm) = 9.51 (s, 1H, H-2), 8.4 und 8.0 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.51 (s, 5H, Phenyl), 7.36 (s, 1H, H-4), 4.96 (s, 1H, H-5). – C₁₆H₁₁ClN₂S (298.8) Ber. C 64.3 H 3.7 N 9.4 Gef. C 64.0 H 3.4 N 9.5.

7-Chlor-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolin-6,6-dioxid (**2a**),
7-Chlor-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolin-1,6,6-trioxid (**14**) und
7-Chlor-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolin-3,6,6-trioxid (**15**)

Zu einer Lösung von 2.3 g (9.8 mmol) **11a** in 60 ml Chloroform wurde unter Rühren und Lichtausschluß im Verlauf von 45 min eine Lösung von 4.1 g (20 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (85proz.) in 150 ml Chloroform getropft. Nach 24 h wurde 2mal mit 300 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die organische Phase i. Vak. eingeengt. Der rotgefärbte, ölige, z. T. kristalline Rückstand wurde zunächst über Kieselgel (Chloroform als Eluationsmittel) sc. Fraktionen mit Verbindungen der RF-Werte (FMI) 0.26 (**14**), 0.38 (**2a**) und 0.43 (**15**) wurden durch präparative HPLC getrennt (Säule: Firma Du Pont, Länge 500 mm, Innendurchmesser 22.5 mm, Kieselgel 10 µm, Fließmittelgemisch: Toluol/Ethylacetat 85 + 15, Fluß: 40 ml/min bei 75 bar auf Du Pont Typ 830).

2a: Aus Chloroform/Petrolether blaßgelbe Nadeln, Schmelzverhalten: Zers. ab 180°, Schmelze 204–107°, Ausb. 650 mg (25 % d.Th.). IR: 1310, 1155 cm⁻¹. – MS (160°): *m/z* = 266/268 (41/16 %, M⁺), 218 (11), 207/209 (58/21), 196/198 (63/22). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.41 (s, 1H, H-2), 8.22 und 8.02 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.14 (q, 1H, J = 2 Hz, H-4), 2.56 (d, 3H, J = 2 Hz, CH₃). – C₁₁H₇ClN₂O₂S (266.7) Ber. C 49.5 H 2.64 N 10.5 Gef. C 49.2 H 2.44 N 10.4.

14: Aus Chloroform/Petrolether gelbe Nadeln vom Schmp. 170–172° (Zers.), Ausb. 83 mg (3 % d.Th.). IR: 1315, 1265, 1155 cm⁻¹. – MS (300°): *m/z* = 282/284 (33/12 %, M⁺), 266 (2), 223/225 (27/10), 212/214 (12/4), 195/197 (22/8). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.10 (s, 1H, H-2), 8.74 und 8.02 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.06 (q, 1H, J = 1.5 Hz, H-4), 2.49 (d, 3H, J = 1.5 Hz, CH₃). – C₁₁H₇ClN₂O₃S (282.7) Ber. C 46.7 H 2.50 N 9.9 Gef. C 46.8 H 2.32 N 9.9.

15: Aus Chloroform/Petrolether gelbe Nadeln vom Schmp. 179–180° (Zers.), Ausb. 160 mg (6 % d.Th.). IR: 1310, 1240, 1155 cm⁻¹. – MS (150°): *m/z* = 282/284 (65/22 %, M⁺), 266/268 (29/9), 223/225 (100/33), 195/197 (44/18). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.90 (s, 1H, H-2), 8.08 und 7.82 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.80 (q, 1H, J = 1.5 Hz, H-4), 2.53 (d, 3H, J = 1.5 Hz, CH₃). – C₁₁H₇ClN₂O₃S (282.7) Ber. C 46.7 H 2.50 N 9.9 Gef. C 46.5 H 2.21 N 9.7.

7-Chlor-2-hydroxy-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolin-6,6-dioxid (**16**)

53 mg (0.2 mmol) **14** in 50 ml Benzol wurden 2 Wochen bei Tageslicht stehengelassen. Dunkelbraune Kristalle vom Schmp. 280° (Zers.), Ausb. 21 mg (40 % d.Th.). IR: 3200–2700, 1650, 1460, 1320, 1155 cm⁻¹. – MS (210°): *m/z* = 282/284 (11/4 %, M⁺), 223/225 (9/3). – 60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 12.4 (bs, 1H, austauschbar), 8.00 und 7.56 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.12 (q, 1H, J = 2 Hz, H-4), 2.42 (d, 3H, J = 2 Hz, CH₃). – C₁₁H₇ClN₂O₃S (282.7) Ber. C 46.7 H 2.50 N 9.9 Gef. C 46.6 H 2.36 N 9.6.

7-Chlor-5-phenyl-thiopyrano[4,3,2-*de*]chinazolin-6,6-dioxid (**2b**)

Wie bei der Darstellung von **2a** beschrieben, aus 240 mg (0.8 mmol) **11b** und 400 mg (1.9 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (85proz.). Sc Trennung erfolgte über Kieselgel (Chloroform). Eluate, die **2b** (RF 0.5, FMI II) enthielten, wurden vereinigt und lieferten nach SC über Aluminiumoxid neutral (Toluol) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 219° (Chloroform/Petrolether), Ausb. 40 mg (15 % d.Th.). IR: 1305, 1150 cm⁻¹. – MS (150°): *m/z* = 328/330 (100/40 %, M⁺), 296 (11), 280 (14), 264 (15). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.47 (s, 1H, H-2), 8.25 und 8.05 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), 7.9–7.8 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.7–7.5 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.42 (s, 1H, H-4). – C₁₁H₉ClN₂O₂S (328.7) Ber. C 58.4 H 2.76 N 8.5 Gef. C 58.1 H 2.43 N 8.5.

7-Chlor-4,5-dihydro-5-methyl-thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin-6,6-dioxid (17)

A: 500 mg (1.9 mmol) **2a** wurden in einer Mischung aus Formamid/Ameisensäure (10 + 3) bei 90–100° 1.5 h unter Rühren erhitzt (geringe H₂S-Entwicklung). Nach Zusatz von 50 ml Wasser wurde abgesaugt. Dieser Rückstand und der durch Extraktion des Filtrates mit Chloroform erhaltene wurden vereinigt und sc (Kieselgel/Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 220–221°, Ausb. 280 mg (55 % d.Th.).

B: Eine Lösung von 20 mg **19a** in 1 ml Formamid und 3 ml Ameisensäure wurde 3 h bei 120° gerührt. Nach Zusatz von 4 ml Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde eingengt und sc (Kieselgel/Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 219–220°, Ausb. 6 mg (30 % d.Th.). IR: 1550, 1470, 1310, 1290, 1145 cm⁻¹. – MS: *m/z* = 268/270 (40/14 %, M⁺), 251/253 (8/4), 203/205/207 (35/34/9), 168 (100). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 226 (> 4.6), 263 (3.76, sh), 272 (3.83), 281, (3.75, sh), 313 (3.64), 324 nm (3.63, sh). UV (MeOH + 1 Tr. H₂SO₄ konz.): λ_{max} (log ε) = 225 (4.09), 348 nm (3.67). – 270-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.3 (s, 1H, H-2), 8.27 und 8.21 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), ABMX₃-System: 4.30–4.15 (M-Teil, 1H, H-5), 3.7 (Schwerpunkt des AB-Teils, 2H, H₂-4), 1.5 (X₃-Teil, 3H, J_{MX} = 7 Hz, CH₃). – 60-MHz-¹H-NMR (CF₃COOD): δ (ppm) = 8.42 (s, 1H, H-2), 7.70 und 7.54 (AB-Teil, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), AMX₃-System: 5.79 (A-Teil, 1H, J = 5 Hz, H-4), 4.4 (B-Teil, 1H, H-5), 1.76 (X₃-Teil, 3H, J = 7 Hz, CH₃). – C₁₁H₉ClN₂O₂S (268.7) Ber. C 49.2 H 3.37 N 10.4 Gef. C 48.9 H 3.23 N 10.4.

18, Perchlorat von 17: 25 mg **17** wurden in 9 ml einer Mischung aus Ethanol/Chloroform (2 + 1) gelöst, 2 Tr. 70proz. Perchlorsäure hinzugefügt und mit 20 ml Petrolether überschichtet. Farblose Kristalle vom Schmp. 237° (Zers.). 60-MHz-¹H-NMR (CD₃NO₂): δ (ppm) = 10.5 (m, 2H, NH), 8.27 (t, 1H, J = 6 Hz, H-2), 7.76 und 7.54 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-9, H-8), AMX₃-System: 5.83 (A-Teil, 1H, J = 4.5 Hz, H-4), 4.2 (M-Teil, 1H, H-5), 1.62 (X₃-Teil, 3H, J = 7 Hz, CH₃).

Umsetzung von 7a mit Formamid/Ameisensäure

3.5 g (13.6 mmol) **7a** wurden in einem Gemisch aus 33 ml Formamid und 10 ml Ameisensäure 2.5 h bei 120° gerührt (H₂S-Entwicklung). Nach Abkühlen wurde abgesaugt, das Filtrat mit 1 l Wasser versetzt und nach 30 min erneut abgesaugt. Die Rückstände wurden verworfen. Aus dem orange gefärbten Filtrat schied sich über Nacht **20** in farblosen Nadeln ab. Durch Ausschütteln mit Chloroform wurde die Ausbeute vervollständigt. Die Chloroform-Phase wurde i. Vak. eingengt und sc (Kieselgel/Chloroform). Eluate mit Verbindungen der RF-Werte (FM III) 0.15 (**11a**), 0.25 (**17**) und 0.46 (**19a**) wurden aufgearbeitet.

20: 6-Chlor-2-methyl-1H-chinolin-4-on: Aus Ethanol feine, farblose Nadeln vom Schmp. 315–318° (Zers.) (Lit.⁶): Schmp. 320–322° (Methanol), Ausb. 1.05 g (40 % d.Th.).

11a: Nach SC (Kieselgel/Chloroform) aus Ether/Petrolether gelbe Kristalle, Ausb. 30 mg (1 % d.Th.).

17: Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 220–221°, Ausb. 400 mg (11 % d.Th.).

19a: 5-Amino-8-chlor-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid: Nach SC (Kieselgel; Toluol/Ethylacetat 70 + 30) aus Chloroform/Petrolether gelbe Würfel vom Schmp. 164°, Ausb. 350 mg (10 % d.Th.). IR: 3430, 3310, 1650, 1605, 1305, 1255, 1145, 1125 cm⁻¹. – MS (150°): *m/z* = 259/261 (92/31 %, M⁺). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 und 6.78 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-7, H-6), 6.8 (bs, 2H, NH₂, austauschbar), ABMX₃-System: 3.9–3.1 (ABM-Teil, 3H, H-2, H₂-3), 1.58 (X₃-Teil, 3H, J = 5.8, CH₃). – C₁₀H₁₀ClNO₃S (259.7) Ber. C 46.3 H 3.88 N 5.4 Gef. C 46.3 H 3.85 N 5.4.

19a aus 7a: In Anlehnung an ¹⁰⁾ aus 100 mg (0.4 mmol) **7a** und 250 mg Zinkstaub in Eisessig bei Raumtemp. (30 min). Nach SC (Kieselgel/Chloroform) gelbe Würfel vom Schmp. 164° (Chloroform/Petrolether), Ausb. 55 mg (55 % d.Th.).

8-Chlor-5-formylamido-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (19b)

30 mg (0.1 mmol) **19a** wurden in 5 ml Ameisensäure 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 182–184°, Ausb. 18 mg (53 % d.Th.). IR: 1695, 1660, 1315, 1295, 1155 cm⁻¹. – MS (155°): *m/z* = 287/289 (52/18 %, M⁺), 259/261 (100/38), 217/219 (13/5). – 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.5 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.87 und 7.75 (AB, je 1H, J = 9 Hz, H-6, H-7), 8.56 (d, 1H, J = 2 Hz, CHO), ABMX₃-System: 3.9–3.1 (ABM-Teil, 3H, H-2, H₂-3), 1.60 (X₃-Teil, 3H, J = 6 Hz, CH₃). – C₁₁H₁₀ClNO₄S (287.7) Ber. C 45.9 H 3.50 N 4.9 Gef. C 45.8 H 3.44 N 4.9.

20 aus 7: Bei 75° wurde in eine ethanolische Lösung von 200 mg (0.8 mmol) **7a** 3 h Ammoniak eingeleitet. Nach Einengen i. Vak. wurde mit Wasser versetzt und abgesaugt. Ausb. 130 mg (80 % d.Th.).

Literatur

** Teil der geplanten Dissertation *B. Gruschow*.

- 1 J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 230 (1975).
- 2 Zur Synthese von **1**: F. Eiden und J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 701 (1974).
- 3 F. Bossert, Justus Liebigs Ann. Chem. 680, 40 (1964).
- 4 S. Palazzo, Boll. Sedute Accad. Gioenia Sci. Nat. Catania 71, 75 (1959); C.A. 55, 12412i (1961).
- 5 G.N. Walker, A.R. Eugle und R.J. Kempton, J. Org. Chem. 37, 3755 (1972), haben unter *Leuckart-Wallach*-Bedingungen aus Aminoketonen 3,4-Dihydrochinazoline erhalten.
- 6 W.O. Kermack und A.P. Weatherhead, J. Chem. Soc. 1939, 563.
- 7 H. Bredereck, R. Gomper, H.G. v. Schuh und G. Theilig, Angew. Chem. 71, 753 (1959).
- 8 S. Archer und C.M. Suter, J. Am. Chem. Soc. 74, 4296 (1952).
- 9 F. Krollpfeiffer und H. Schultze, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 1819 (1923).
- 10 T. Nambara, Yakugaku Zasshi 78, 624 (1958); C.A. 52, 18392i (1958).