

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 76–84 (1980)

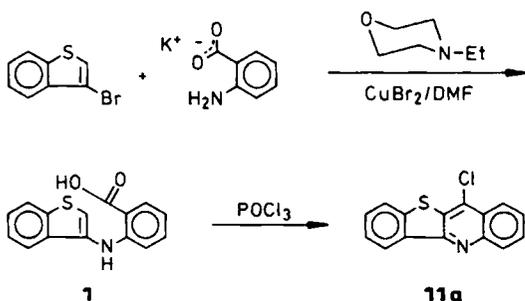
Anellierte Chinoline, 4. Mitt.¹⁾**11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1] chinoline,
S,S-Dioxide und Thionierungsprodukte*****Klaus Görlitzer*^{+) und Josef Weber**}Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33.
Eingegangen am 17. März 1980

Die Amide **3** cyclisieren beim Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPS) zu den Titelverbindungen **4**, aus denen mit H_2O_2 die S,S-Dioxide **6** erhalten werden. Es wird über die Darstellung der Thione **12** und der Thioether **13** berichtet.

Fused Quinolines, IV: 5,11-Dihydrobenzothieno[3,2-b][1]quinolin-11-ones, S,S-Dioxides and Products of Thionation

The amides **3** cyclize on heating with polyphosphoric acid (PPA) to yield the title compounds **4**, from which the S,S-dioxides **6** are obtained by reaction with H_2O_2 . The synthesis of the thiones **12** and of the thioethers **13** is described.

Zur Darstellung und pharmakologischen Prüfung in 11-Stellung substituierter anellierter Chinoline benötigten wir eine optimale Synthese für die 11-Chlorchinoline **11**. 11-Chlorbenzothieno[3,2-b][1]chinolin (**11a**)²⁾ ist bereits beschrieben worden.

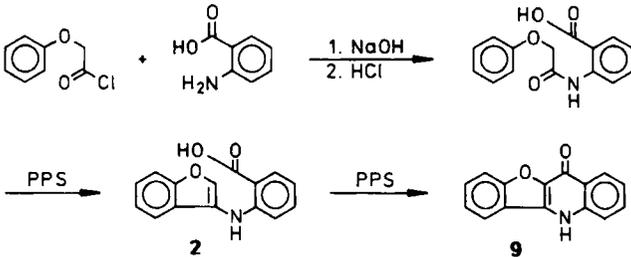


3-Bromthiophen ergibt mit Kaliumanthranilat in DMF nach Zusatz von N-Ethylmorpholin und $CuBr_2$ in 32proz. Ausbeute **1**, das bei der Behandlung mit $POCl_3$ zu **11a** cyclisiert.

*** Herrn Prof. Dr. J. Knabe mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Wegen der schlechten Ausbeute im 1. Reaktionsschritt haben wir uns zunächst um alternative Synthesen bemüht, die von 1,3-Dicarbonylverbindungen ausgehen und über das Chinolon **4a**^{1,3)} führen. Die Kosten bzw. der Arbeitsaufwand des einen Ausgangsprodukts, 2-(Tosyl-)Amino- α -bromacetophenon, stehen hier einer Optimierung des Verfahrens im Wege.

Kürzlich wurde von The Dow Chemical Company⁴⁾ eine neue Methode zur Darstellung des 11-Oxo-5,11-dihydro-benzofuro[3,2-b][1]chinolons (**9**) publiziert, die der ersten Synthese dieser Verbindung³⁾ sowie einem später veröffentlichten Verfahren⁵⁾ überlegen ist.



Phenoxyacetylchlorid wurde mit Anthranilsäure nach *Schotten-Baumann* zum Amid umgesetzt. Dies ist der entscheidende Reaktionsschritt, denn hier gelang es *Sunder* und *Peet*⁴⁾, die Ausbeute des von *Baker* und *Hurlbur*⁶⁾ dargestellten Amids von ursprünglich 18 auf 70 % d. Th. zu steigern. Erhitzen des Amids mit PPS führt über das isolierbare **2** in 57proz. Ausbeute zum Chinolon **9**.

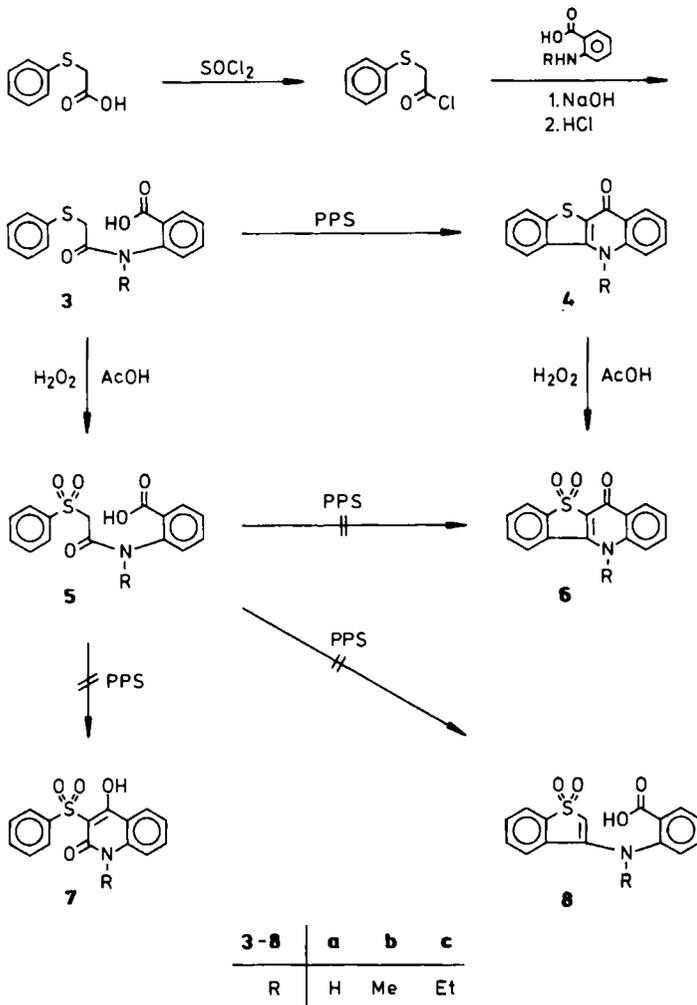
Wir haben deshalb diese Methode auf eine Eignung zur Darstellung der Benzothieno[3,2-b][1]chinolone **4** geprüft. (Formelschema S. 78)

Phenylmercaptoessigsäure wurde mit Thionylchlorid in das Säurechlorid⁷⁾ überführt, dessen Umsetzung mit (N-Alkyl-)Anthranilsäure zu den Amidon **3** führte, die beim Erhitzen in PPS zu den gewünschten Chinolonen **4** cyclisierten. Zwischenstufen des Strukturtyps **1**²⁾ ließen sich hier jedoch trotz vielfältiger Variationen nicht isolieren. Aus den Thioethern **3** wurden mit H₂O₂ in Eisessig die Sulfone **5** erhalten.

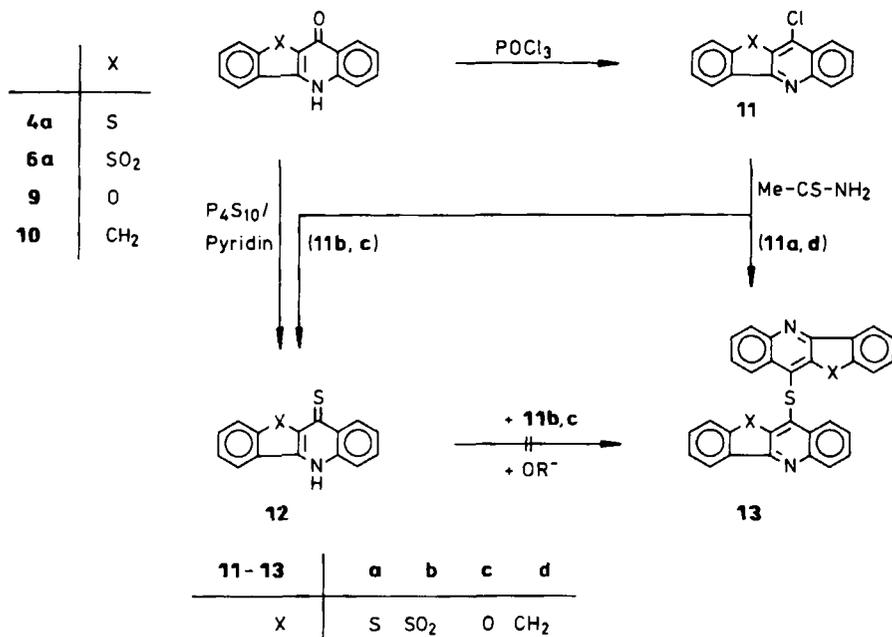
5a konnte nach Erhitzen mit PPS und Aufarbeitung zurückgewonnen werden, während bei **5b** und **5c** unter gleichen Bedingungen die Amid-Bindung hydrolysiert wurde und als Spaltprodukte die N-alkylierten Anthranilsäuren identifiziert wurden. Bedingt durch die SO₂-Gruppe in **5** findet mit PPS erwartungsgemäß keine Cyclisierung nach Art einer *Bischler-Napieralski*-Reaktion zu **8** statt, der die Bildung von **6** unter erneutem Ringschluß folgen könnte. Da aber auch die Entstehung der 1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-chinolone **7**^{****} ausgeschlossen werden kann, muß die Cyclisierung von **3a** zu **4a** über das nicht isolierbare **1** verlaufen.

Die S,S-Dioxide **6** sind aus **4** durch Oxidation mit H₂O₂ in guten Ausbeuten zugänglich. Reaktion von **4a** und **6a** mit POCl₃ ergab die anellierte 11-Chlorchinoline **11a**²⁾ und **11b**. Reaktion von **11a** mit H₂O₂ in Eisessig führt dagegen zu einem Gemisch von **11b** und **4a**, Chinolin-N-oxide sind nicht nachweisbar.

Unter den Gesichtspunkten von Ausbeute, Arbeitsaufwand und Kosten dürfte diese Synthese für Benzothieno[3,2-b][1]chinolone, deren Sulfone bzw. für die 11-Chlor-Derivate^{****} das Optimum darstellen. (Formelschema S. 79)



Die 11-Thione **12** der anellierten Chinolone **4a**, **6a**, **9** und **10** sind noch nicht beschrieben worden. Die Thionierung mit P_4S_{10} in Toluol oder Xylol gelingt hier wegen der Unlöslichkeit der Substanzen im Gegensatz zu den N-alkylierten Chinolonen nicht. Wir haben deshalb die 11-Chlorchinoline **11** in Aceton mit Thioacetamid⁸⁾ umgesetzt, erhielten aber nur aus **11b** und **11c**⁴⁾ die erwarteten Thione **12b** und **12c**, während aus **11a** und **11d**⁹⁾ fast farblose Produkte anfielen, die ms als Thioether **13** identifiziert wurden. Die Thione **12** lassen sich jedoch mit Tetraphosphordeca-sulfid-Pyridin-Addukt in Pyridin rein und in guten Ausbeuten darstellen. Im Gegensatz zu den Chinolonen lösen sich die Thione **12** unter Bildung von 11-Thiolat-Ionen bereits in verdünnten wäßrigen Alkalilagen unter Farbwechsel von Rot nach Gelblich. Reaktion der nucleophilen Thiolate von **12b** bzw. **12c** mit den 11-Chlorchinolin-Derivaten **11b** bzw. **11c** führte jedoch nicht zu den Thioethern **13b** und **13c**.



Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl. ¹⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amide **3** (AAV 1)

Zu einer Lösung von 10 mmol (N-Alkyl-)Anthransäure in 20 mmol NaOH und 30 ml Wasser werden unter Eiskühlung und Rühren 10 mmol Phenylmercaptoacetylchlorid⁷⁾ zugetropft und noch 1 h gerührt. Nach Neutralisation mit verd. HCl wird abgesaugt (**3a**) bzw. in Ethylacetat aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es wird aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]chinoxalinen **4**^{1,3)} (AAV 2)

10 mmol **3**, fein pulverisiert, werden in 50 g PPS suspendiert und 1.5 h bei 120° gerührt. Nach Zersetzung der PPS mit Eis/Wasser wird mit Na₂CO₃ neutralisiert und abgesaugt.

11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]chinolin (**4a**)^{1,3)}

Aus **3a** nach AAV 2. Ausb.: 67 % d. Th.

5-Methyl-11-oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]chinolin (**4b**)¹⁾

Aus **3b** nach AAV 2. Ausb.: 56 % d. Th.

Tab. 1: Spektroskopische Daten der Amide 3 und 5

	$^1\text{H-NMR}$ (D_6DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})
3a ^{a)}	4.01 (s, 2H, CH ₂), 7.0–8.6 (m, 9H, arom.), 11.8 (s, 1H, NH)	1670 (CO, Amid und Säure, chel.), 3250 (NH)
3b ^{c)}	3.26 (s, 3H, CH ₃), 3.46 (s, 2H, CH ₂), 7.2–8.2 (m, 9H, arom.), 7.77 (s, 1H, OH)	1620 (CO, Amid), 1725 (CO, Säure)
3c ^{c)}	1.08 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 3.39 (mc, 1H, CH, J = 7), 3.46 (s, 2H, CH ₂), 4.04 (mc, 1H, CH, J = 7), 7.0–8.2 (m, 9H, arom.), 7.16 (s, 1H, OH)	1620 (CO, Amid), 1720 (CO, Säure)
5a ^{b)}	4.64 (s, 2H, CH ₂), 7.1–8.3 (m, 9H, arom.), 11.25 (s, 1H, NH), 13.0 (s, 1H, OH, br.)	1130, 1325 (SO ₂), 1675 (CO, Amid), 1690 (CO, Säure), 3220 (NH)
5b	2.98 (s, 3H, CH ₃), 3.88 und 4.04 (d, d, 1H, 1H, CH ₂ , J = 15), 7.1–8.0 (m, 9H, arom.), 13.1 (s, 1H, OH)	1150, 1325 (SO ₂), 1635 (CO, Amid), 1710 (CO, Säure)
5c	0.94 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 3.33 und 3.73 (mc, mc, 1H, 1H, N-CH ₂ , J = 7), 3.91 und 4.13 (d, d, 1H, 1H, SO ₂ -CH ₂ , J = 15), 7.0–8.0 (m, 9H, arom.), 13.2 (s, 1H, OH, br.)	1160, 1330 (SO ₂), 1645 (CO, Amid), 1710 (CO, Säure)

a) UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 251 (4.25), 300 nm (3.69)

b) UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 221 (4.38), 258 (4.06), 302 nm (3.64)

c) die Aufnahme des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums erfolgte in CDCl_3

5-Ethyl-11-oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]chinolin (4c)¹⁾

Aus 3c nach AAV 2. Ausb.: 51 % d. Th.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Thioether 3 und 4 zu den Sulfoxonen 5 und 6 (AAV3)

1 mmol 3 bzw. 4 wird unter Erwärmen in der notwendigen Menge Eisessig gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1 ml 30proz. H₂O₂ versetzt. Dann wird noch 2 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt bzw. mit Wasser versetzt und gekühlt.

Tab. 2: Spektroskopische Daten der Benzothieno[3,2-b][1]chinolin-Derivate 6, 11, 12 und 13

	¹ H-NMR ([D ₆]DMSO) δ (ppm)	IR (KBr) ν̄ (cm ⁻¹)	UV (MeOH) λ _{max} : nm (log ε)
6a	7.4–8.5 (m, 8H, arom.), 13.2 (s, 1H, NH, br.)	1125, 1300 (SO ₂), 1625 (CO), 3180, 3250 (NH)	218 (4.11), 235 (3.94), 274 (4.08), 314 (3.54)
6b	4.31 (s, 3H, CH ₃), 7.4–8.6 (m, 8H, arom.)	1155, 1290 (SO ₂), 1620 (CO)	218 (4.45), 276 (4.48), 310 (3.91), 322 (3.90), 359 (3.77)
6c	1.68 (t, 3H, CH ₃ , J = 7), 4.83 (q, 2H, CH ₂ , J = 7), 7.5–8.5 (m, 8H)	1160, 1295 (SO ₂), 1610 (CO)	220 (4.45), 230 (4.39), 276 (4.48), 310 (3.90), 323 (3.89), 359 (3.76)
11a ^a	7.2–8.5 (m, 8H, arom.)	1595 (C=C)	238 (4.54), 271 (4.81), 337 (4.05), 355 (3.69), 373 (3.69)
11b ^a	7.6–8.6 (m, 8H, arom.)	1140, 1305 (SO ₂), 1600 (C=C)	217 (4.48), 266 (4.71), 298 (4.09), 340 (3.60), 355 (3.45)
11d ^a	4.06 (s, 2H, CH ₂), 7.02–8.3 (m, 8H, arom.)	1625 (C=C)	265 (4.68), 313 (4.05), 328 (4.23), 335 (4.07), 344 (4.37)
12a	7.4–8.9 (m, 8H, arom.), 13.8 (s, 1H, NH)	1615 (C=C), 3160, 3220 (NH)	228 (4.60), 249 (4.43), 298 (4.31), 337 (4.03), 444 (4.31)
12b	7.3–8.8 (m, 8H, arom.)	1130, 1300 (SO ₂), 1615 (C=C), 3260 (NH)	219 (4.42), 255 (4.37), 305 (4.23), 401 (3.92)
12c	7.4–8.9 (m, 8H, arom.), 13.9 (s, 1H, NH, br.)	1630 (C=C), 3240 (NH)	243 (4.33), 283 (4.13), 336 (4.29), 426 (4.22)
12d	3.96 (s, 2H, CH ₃), 7.3–8.9 (m, 8H, arom.), 13.4 (s, 1H, NH, br.)	1620 (C=C), 3190, 3240 (NH)	229 (4.10), 254 (4.17), 288 (3.94), 295 (3.94), 308 (3.91), 322 (3.97), 336 (4.18), 414 (3.95)
13a ^b	7.5–8.6 (m, 16H, arom.)	1590 (C=C)	245 (4.73), 281 (4.95), 351 (4.30), 372 (4.09), 393 (4.20)
13d	3.63 (s, 4H, CH ₂), 7.4–8.5 (m, 16H, arom.)	1600 (C=C)	266 (4.87), 335 (4.51), 352 (4.50)

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

b) Die Aufnahme des UV-Spektrums erfolgte in Dioxan.

Tab. 3: Phenylmercaptoacetyl- und Phenylsulfonylacetylanthranilsäuren **3** und **5**

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M. [†] (ms) Gef.	Eigenschaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV	Ber.; Gef. C H N
3a C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ S (287.3) 287	farblose Kristalle (60)	164–166 (EtOH/H ₂ O) 1	62.7; 62.5 4.56; 4.43 4.9; 4.8
3b C ₁₆ H ₁₅ NO ₃ S (301.4) 301	farblose Kristalle (59)	105–107 (Et ₂ O/Petrol- ether) 1	63.8; 63.7 5.02; 4.91 4.7; 4.6
3c C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ S (315.4) 315	farblose Kristalle (57)	129–132 (Et ₂ O/Petrol- ether) 1	64.7; 64.5 5.43; 5.40 4.4; 4.4
5a C ₁₅ H ₁₃ NO ₅ S (319.3) 319	farblose Kristalle (82)	139–141, 157–159 ^a) (AcOH/H ₂ O) 3	56.4; 55.9 4.10; 3.97 4.4; 4.3
5b C ₁₆ H ₁₅ NO ₅ S (333.4) 315 ^b)	farblose Kristalle (46)	124–126 (Et ₂ O/Petrol- ether) 3	57.7; 57.7 4.54; 4.46 4.2; 4.2
5c C ₁₇ H ₁₇ NO ₅ S (347.4) 329 ^b)	farblose Kristalle (73)	163–165 (AcOH/H ₂ O) 3	58.8; 58.5 4.93; 4.82 4.0; 4.0

a) Doppelschmelzpunkt

b) Anstelle des ber. M⁺ wurde als letzter Peak nur der M - 18 registriert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung anellierter 11-Chlorchinoline **11** (AAV 4)

1 g Chinolon **4a**, **6a**, **9^{3,4}** bzw. **10¹⁰** wird mit 10 ml POCl₃ 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige POCl₃ wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand auf Eis/Wasser gegeben. Mit verd. NaOH wird schwach alkalisch gemacht, der Niederschlag in CHCl₃ aufgenommen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus den jeweils angegebenen Lösungsmitteln wird umkristallisiert.

11-Chlor-benzothieno[3,2-b][1]chinolin (**11a**)²⁾

Aus **4a** nach AAV 4. Farblose Nadeln, Schmp. 157–158° (EtOH). Ausb.: 72 % d. Th.

Tab. 4: Benzothieno[3,2-b][1]chinolin-Derivate **6**, **11**, **12** und **13**

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M ⁺ (ms) Gef.	Eigenschaften Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV	Ber.; Gef. C H N
6a C ₁₅ H ₉ NO ₃ S (283.3) 283	farblose Kristalle (84)	> 330 (AcOH) 3	63.6; 63.9 3.20; 2.94 5.0; 5.0
6b C ₁₆ H ₁₁ NO ₃ S (297.3) 297	gelbliche Kristalle (72)	> 330 (AcOH) 3	64.6; 64.2 3.73; 3.43 4.7; 4.7
6c C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ S (311.4) 311	gelbliche Kristalle (78)	> 330 (AcOH/H ₂ O) 3	65.6; 65.7 4.21; 3.99 4.5; 4.4
11b C ₁₅ H ₈ ClNO ₂ S (301.8) 301	farblose Plättchen (86)	283–285 (EtOH) 4	59.7; 59.2 2.67; 2.30 4.6; 4.8
12a C ₁₅ H ₉ NS ₂ (267.4) 267	rote Kristalle (59)	291–293 (EtOH) 6	67.4; 66.9 3.39; 3.06 5.2; 5.3
12b^a C ₁₅ H ₉ NO ₂ S ₂ (299.4) 299	orangerote Kristalle (58) (63)	> 330 (EtOH) 5 6	56.8; 56.9 3.49; 3.63 4.4; 4.3
12c C ₁₅ H ₉ NOS (251.3) 251	orange gelbe Nadeln (56) (40)	252–254 (EtOH) 5 6	71.7; 70.9 3.61; 3.26 5.6; 5.5
12d^b C ₁₆ H ₁₁ NS (249.3) 249	orangerote Kristalle (48)	316–318 (DMSO/H ₂ O) 6	74.4; 73.8 4.68; 4.64 5.4; 5.4
13a^a C ₃₀ H ₁₆ N ₂ S ₃ (500.7) 500	gelbliche Nadeln (62)	289 (DMSO) 5	69.5; 69.4 3.47; 3.09 5.4; 5.3
13d C ₃₂ H ₂₀ N ₂ S (464.6) 464	farblose Nadeln (60)	296–297 (DMSO/H ₂ O) 5	82.7; 82.6 4.34; 4.02 6.0; 6.0

a) enthält 1 mol Kristallwasser

b) enthält 1/2 mol Kristallwasser

11-Chlor-indeno[1,2-b]chinolin (11d)⁹⁾

Aus **10** nach AAV 4. Farblose Nadeln, Schmp. 152–154° (EtOH) (Lit.^{9a)}: 152–153.5°, Lit.^{9b)}: 162–163°). Ausb.: 76 % d. Th.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von 11-Chlorchinolinen **11** mit Thioacetamid (AAV 5)*

1 mmol **11** und 4 mmol Thioacetamid, in 50 ml Aceton gelöst, wurden 30 min unter Rückfluß erhitzt und dann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals in EtOH erhitzt, vom Lösungsmittel befreit und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Thionierung anellierter Chinolone mit P₄S₁₀-Pyridin-Addukt¹¹⁾ (AAV 6)

1 mmol Chinolon **4a**, **6a**, **9** bzw. **10** wird unter Erwärmen in 50 ml Pyridin gelöst. Zu der Lösung gibt man 1.2 mmol P₄S₁₀ · 4 C₅H₅N¹¹⁾ und erhitzt 1 h unter Rückfluß. Das Pyridin wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit EtOH behandelt und wieder zur Trockne eingedampft und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Literatur

- + Vorgetragen anläßlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg, 27. 9. 1979.
- ** Teil der geplanten Dissertation J. Weber, FU Berlin.
- **** Über 1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-chinolone wird gesondert berichtet.
- ***** Über weitere Reaktionen der Chlorchinoline mit Nucleophilen wird an anderer Stelle berichtet.
- 1 3. Mitt.: K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 27 (1980).
- 2 E. F. Elslager, N. F. Haley, J. R. McLean, D. Potoczak, H. Veloso und R. H. Wheelock, J. Med. Chem. 15, 61 (1972).
- 3 1. Mitt.: K. Görlitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 18 (1976).
- 4 S. Sunder und N. P. Peet, J. Heterocycl. Chem. 15, 1379 (1978).
- 5 2. Mitt.: K. Görlitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 254 (1979).
- 6 B. R. Baker und J. A. Hurlbut, J. Med. Chem. 11, 1054 (1968).
- 7 A. Mooradian, C. J. Cavallito, A. J. Bergman, E. J. Lavson und C. M. Suter, J. Am. Chem. Soc. 71, 3372 (1949).
- 8 A. Zayed, H. H. Zoorob und M. T. El-Wassimi, Pharmazie 33, 572 (1978).
- 9a N. H. Cromwell und R. A. Mitsch, J. Org. Chem. 26, 3812 (1961).
- 9b J. Schoen und K. Bogdonowicz-Szwed, Roczn. Chem. 38, 425 (1964); C. A. 61, 1828b (1964).
- 10 B. K. Blount, W. H. Perkin und S. G. P. Plant, J. Chem. Soc. 1929, 1975.
- 11 Handelsprodukt der Firma Riedel-de Haën.