

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 747–751 (1980)

Einführung schwefelhaltiger Substituenten in 6-Amino-4-methyl-salicylsäureester¹⁾

Horst Böhme* und Jörg Nehne

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg-Lahn

Eingegangen am 26. Oktober 1979

Die Einwirkung des aus *N*-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid gebildeten Azasulfoniumsalzes **2** auf 4-Methyl-6-(propyl-1'-amino)-salicylsäuremethylester (**1**) führt zum zwitterionischen Sulfoniumsalz **4**, das mit Salpetersäure in [2-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-4-(propyl-1'-amino)-phenyl]-dimethylsulfoniumnitrat (**5**) und durch Raney-Nickel in 4-Methyl-3-methylthio-4-(propyl-1'-amino)-salicylsäuremethylester (**6**) übergeführt wird. 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**7**) reagiert mit Methylsulfinylcarbanionen unter Bildung von 2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon (**9**), das beim Erhitzen mit Trifluoressigsäure zu 6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3(2*H*)-benzofuranon (**8**) cyclisiert.

Introduction of Sulfur Containing Substituents into 6-Amino-4-methylsalicylates¹⁾

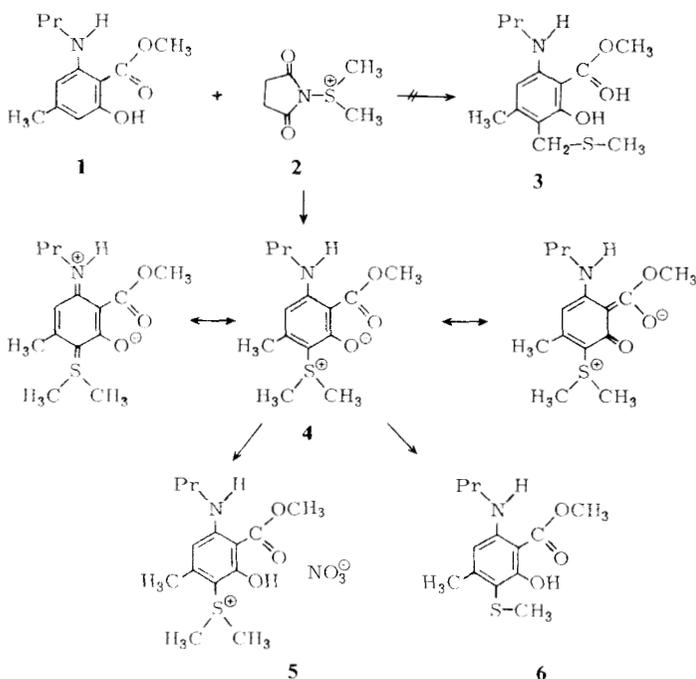
The reaction of the azasulfonium salt **2**, formed by the addition of *N*-chlorosuccinimide to dimethyl sulfide, with methyl 4-methyl-6-(propylamino)salicylate (**1**) affords the sulfonium betaine **4**. With nitric acid **4** is converted into [2-hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-4-(propylamino)-phenyl](dimethyl)sulfonium nitrate (**5**). With Raneynickel, methyl 4-methyl-3-methylthio-4-(propylamino)salicylate (**6**) is formed.

The reaction of methyl 4-methyl-6-morphinosalicylate (**7**) with the methylsulfinyl carbanion leads to the formation of 2'-hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenone (**9**), which upon heating with trifluoroacetic acid undergoes cyclisation to give 6-methyl-2-methylthio-4-morpholino-3(2*H*)-benzofuranone (**8**).

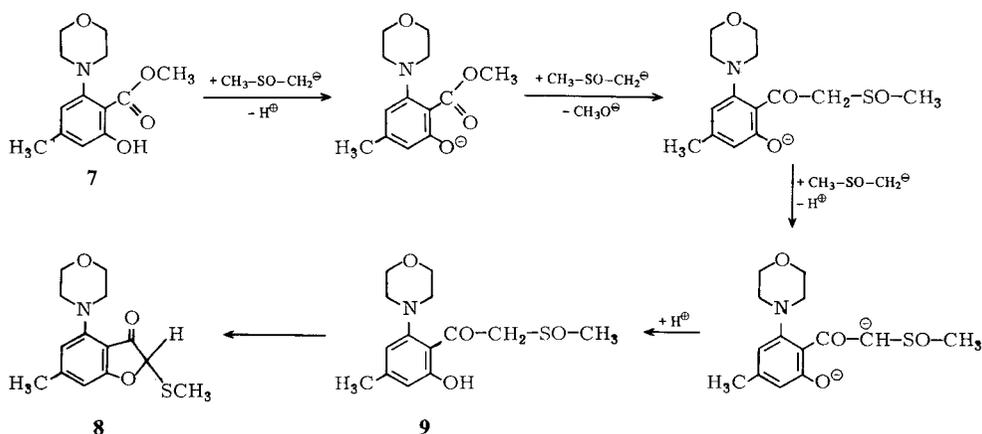
Die Methylthiomethylierung von Phenolen in *o*-Stellung gelingt durch Umsetzung mit Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodimid²⁾ oder durch Einwirkung von dem aus *N*-Chlorsuccinimid und Dimethylsulfid zugänglichen³⁾ Azasulfoniumsalz **2**⁴⁾. Ließen wir unter Kühlung **2** in Dichlormethanolösung auf eine äquimolare Menge 4-Methyl-6-(propyl-1'-amino)-salicylsäuremethylester (**1**)⁵⁾ einwirken und fügten anschließend Triethylamin hinzu, so waren nach Abtrennen von dessen Hydrochlorid und Succinimid in bescheidener Ausbeute schwefelhaltige, farblose Kristalle zu isolieren, die aber nicht das erwartete Methylthiomethyl-derivat **3** waren. Elementaranalyse sowie spektroskopische Befunde deuteten vielmehr auf das zwitterionische Sulfoniumsalz **4** hin. Im ¹H-NMR-Spektrum findet man nur ein Aromatenproton, es fehlt sowohl ein Signal für das phenolische Proton als auch ein solches für eine Methylthiomethylengruppe, und neben

dem Singulett der Estermethylgruppe tritt ein weiteres mit doppelter Intensität für die beiden Sulfonium-methylgruppen auf. Mit der Struktur **4** steht auch das ^{13}C -NMR-Spektrum im Einklang. Daß die Substitution am C-3 erfolgt sein muß, läßt eindeutig das C-5-Signal erkennen, ein Dublett ($^1J_{\text{CH}} = 160\text{ Hz}$), dessen beide Linien durch Kopplung mit den Protonen der NH- und der CH_3 -Gruppe am C-6 bzw. C-4 zu Quintetts ($^3J_{\text{CCNH}} = ^3J_{\text{CCCH}} = 5.2\text{ Hz}$) aufspalten, die durch Deuterierung zu Quartetts reduziert werden. Für C-1 findet man Dubletts eines Dubletts ($^3J_{\text{CCCH}} = 6.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{CCNH}} = 3.0\text{ Hz}$), nach Deuterierung resultiert allein das Dublett ($^3J_{\text{CCCH}} = 6.0\text{ Hz}$). Das Signal für C-3 ist durch vicinale Kopplungen mit den drei Methylgruppen zu einem Multipllett aufgespalten und für die beiden Sulfoniummethylgruppen findet man ein großes Quartett ($^1J_{\text{CH}} = 143\text{ Hz}$), von dem jede Linie durch vicinale Kopplung mit der zweiten Methylgruppe wiederum zu einem Quartett ($^3J_{\text{CSCH}} = 3.0\text{ Hz}$) aufgespalten wird.

Die Einwirkung des Azasulfoniumsalzes **2** auf den Salicyläureester **1** verläuft also ähnlich wie dessen Umsetzung mit Naphtholen⁶⁾. Hier wurden jedoch Sulfoniumchloride isoliert, da einerseits kein Triethylamin zugefügt worden war und andererseits bei **4** durch Mesomerieeffekte die positive Ladung über den Aromaten zum Stickstoff und die negative zur Alkoxycarbonylgruppe stabilisiert werden kann. Durch Zugabe der äquimolaren Menge Salpetersäure entsteht aus dem Zwitterion **4** das Nitrat **5** mit dem Signal des Phenolprotons im ^1H -NMR-Spektrum. Reduktion von **4** mit Raney-Nickel führt andererseits zur 3-Methylthioverbindung **6**.



Aus Dimethylsulfoxid durch Deprotonierung mit starken Basen zugängliches Methylsulfinylcarbanion überführt Ester aromatischer Carbonsäuren bekanntlich durch nucleophile Verdrängung des Alkoxy in ω -Methylsulfinylacetophenone⁷⁾. Ließen wir auf 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**7**)⁵⁾ die dreifach-molare Menge des aus Dimethylsulfoxid und *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran gebildeten Methylsulfinylcarbanions einwirken, so war nach dem Ansäuern das kristalline 2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon (**9**) zu isolieren. Durch den Sulfoxid-schwefel ist die Methylengruppe prochiral, so daß ihre Protonen im ¹H-NMR-Spektrum als AB-System gefunden werden. Erhitzt man **9** in Benzol gelöst mit Trifluoressigsäure, so tritt die vermutlich über eine *Pummerer*-Umlagerung verlaufende Cyclisierung⁸⁾ zum 6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3(2*H*)-benzofuranon (**8**) ein.



Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 257; ¹H-NMR: Varian T-60 und A-60-A, 40°, TMS intern; ¹³C-NMR: Varian XL-100, 20°; *MS*: Varian MAT-111 (70 eV).

2-Methoxycarbonyl-5-methyl-6-dimethylsulfinio-3-(propyl-1'-amino)-phenolat (**4**)

3.1 g (50 mmol) Dimethylsulfid in 25 ml Dichlormethan werden zu 6.7 g (50 mmol) *N*-Chlorsuccinimid getropft, wobei die Temp. auf 0–5° gehalten wird. Dem Gemisch werden sodann bei –25° 11.2 g (50 mmol) 4-Methyl-6-*n*-propylamino-salicylsäuremethylester (**1**)⁵⁾ in 40 ml Dichlormethan tropfenweise zugefügt, wobei farblose Kristalle ausfallen. Man rührt noch 30 min bei –25°, gibt dann 5.1 g (50 mmol) Triethylamin zu, worauf sich der Niederschlag löst, und rührt anschließend noch 3 h bei Raumtemp. Der nach dem Einengen verbleibende, halfeste Rückstand wird mit Aceton versetzt, nicht gelöstes Triethylammoniumchlorid abgetrennt, wieder eingengt, und nach Zugabe von Ethanol in der Kälte ausfallende Kristalle von nicht umgesetztem **1** abgesaugt. Das nach darauffolgendem Einengen hinterbleibende rote Öl wird mit *n*-Hexan heiß extrahiert, durch Ethanolzugabe zum beim

erneuten Einengen verbleibenden Rückstand ausgeschiedenes Succinimid abgetrennt und der erhaltene schmierige Kristallbrei aus Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 196–198°, Ausb.: 1.7 g (12%) – IR (KBr): 3280 (NH) 1635 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.01 (t; $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 1.7 (m; $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 2.25 (s; CH_3), 3.12 (m; $\text{CH}_2 - \text{NH}$), 3.23 [s; $\text{S}(\text{CH}_3)_2$], 3.90 (s; OCH_3), 5.56 (m; 1 arom. H), 8.9 (bs; NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 11.59 ($\text{CH}_3 - \text{CH}_2$) 21.38 (CH_3), 22.30 ($\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 26.16 [$\text{S}(\text{CH}_3)_2$], 44.57 (N- CH_2), 50.93 (OCH_3), 86.99 (C-3), 97.26 (C-5), 99.34 (C-1), 146.94 (C-4), 158.34 (C-6), 171.61 (C=O), 175.63 (C-2). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (283.4) Ber. C 59.3 H 7.46 N 4.9 S 11.3 Gef. C 59.3 H 7.47 N 4.9 S 11.2.

[2-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-4-(propyl-1'-amino)-phenyl]-dimethyl-sulfoniumnitrat (5)

Zur Suspension von 0.85 g (3 mmol) **4** in 5 ml Aceton tropft man 0.30 g (3.1 mmol) 65proz. Salpetersäure. Durch leichtes Erwärmen erhält man eine klare Lösung, aus der sich beim Einengen 0.94 g (91%) farblose Kristalle ausscheiden. Schmp. 155–157° (Aceton). – IR (KBr): 3420 (NH), 1645 (C=O), 1380 cm^{-1} (NO_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.04 (t; $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 1.8 (m; $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 2.52 (s; CH_3), 3.35 (m; $\text{NH} - \text{CH}_2$), 3.45 [s; $\text{S}(\text{CH}_3)_2$], 4.14 (s; OCH_3), 6.23 (m; 1 arom. H), 7.6 (bs; NH), 13.2 (bs; OH). $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (346.4) Ber. C 48.5 H 6.40 N 8.1 S 9.3 Gef. C 48.6 H 6.56 N 8.0 S 9.5.

2-Hydroxy-4-methyl-3-methylthio-6-(propyl-1'-amino)-benzoesäuremethylester (6)

9.0 g W-2-Raney-Nickel werden in einem Aceton-Dichlormethan-Gemisch 45 min unter Rückfluß erhitzt und sodann 1.42 g (5 mmol) **4** in 5 ml Dichlormethan zugegeben. Man beläßt noch 90 min im Sieden, kühlt sodann schnell auf Raumtemp., trennt den Katalysator ab und wäscht diesen mit je 50 ml Methanol sowie Dichlormethan. Die vereinigten Lösungen werden eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und wieder eingeeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 70° (n-Hexan), Ausb.: 0.93 g (69%) – IR (KBr): 3420 (NH), 1635 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.02 (t; $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 1.71 (m; $\text{CH}_3 - \text{CH}_2$), 2.26 (s; CH_3), 2.46 (s; SCH_3), 3.17 (m; $\text{NH} - \text{CH}_2$), 3.98 (s; OCH_3), 6.12 (m; 1 arom. H), 6.9 (bs; NH), 11.84 (s; OH). – MS (70 eV): 269 (M^+). $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (269.4) Ber. C 58.0 H 7.10 N 5.2 S 11.9 Gef. C 58.0 H 7.08 N 5.1 S 12.0.

2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon (9)

Zu 7.8 g (100 mmol) Dimethylsulfoxid in 200 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren, Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 45 min 43 g einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium (100 mmol) in n-Hexan. Anschließend fügt man 8.3 g (33 mmol) 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**7**)⁵⁾ so langsam hinzu, daß die Temp. bei etwa 5° bleibt, rührt dann noch 45 min bei Raumtemp. und gießt in 300 ml Eiswasser. Nach Ansäuern mit Salzsäure wird mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert und nach dem Trocknen eingeeengt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 155° (Methanol), Ausb.: 5.58 g (57%) – IR (KBr): 3430 (OH), 1620 (C=O), 1030 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.33 (s; CH_3), 2.67 (s; SCH_3), 3.0, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 4.84 (AB; CH_2), 6.50, 6.58 (2 m; 2 arom. H), 11.35 (s; OH). $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ (297.4) Ber. C 56.5 H 6.44 N 4.7 S 10.8 Gef. C 56.7 H 6.39 N 4.7 S 10.6.

6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3(2H)-benzofuranon (8)

2.97 g (10 mmol) **9** werden in 150 ml Benzol mit 2.28 g (20 mmol) Trifluoressigsäure 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das schnell auf Raumtemp. abgekühlte Gemisch wird mit gesättigter Natrium-

hydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Gelbstichige Kristalle, Schmp. 85° (n-Hexan), Ausb.: 0.98 g (35 %). – IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.07 (s; SCH₃), 2.36 (s; CH₃), 3.3, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 5.52 (s; CH), 6.24, 6.43 (2 m; 2 arom. H). C₁₄H₁₇NO₃S (279.4) Ber. C 60.2 H 6.13 N 5.0 S 11.5 Gef. C 60.3 H 6.11 N 5.0 S 11.2.

Literatur

6. Mitt. über Substitutionsreaktionen an 6-Amino-4-methyl-salicylsäureestern. 5. Mitt.: H. Böhme und J. Nehne, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **313**, 185 (1980).
- M. G. Burdon und J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4656 (1965).
- E. Vilsmaier und W. Sprügel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **747**, 151 (1971).
- P. G. Gassman und D. R. Amick, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 889.
- H. Böhme, J. Grätzel von Grätz, F. Martin, R. Matusch und J. Nehne, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 394.
- E. Vilsmaier und W. Sprügel, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 625.
- H. D. Becker, G. J. Mikol und G. A. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3410 (1963).
- D. T. Connor und M. von Strandmann, *J. Org. Chem.* **39**, 1594 (1974).

[Ph 191]

Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 751–755 (1980)

Über die Methylierung von 4-Hydroxy-2-chinolon**)

Johannes Reisch* und Iuliu Mester

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62, 4400 Münster

Eingegangen am 29. Oktober 1979

Bei der Reaktion des 4-Hydroxy-2-chinolons (**1a**) mit Methyljodid/KOH in kochendem Aceton entsteht ein Gemisch aus 1-Methyl-4-methoxy-2-chinolon (**1d**), 1,3-Dimethyl-4-methoxy-2-chinolon (**1e**) und 1,3,3-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**2**). Als Nebenprodukt tritt 2,4-Dimethoxychinolin auf. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen führt 4-Methoxy-2-chinolon (**1c**) zu **1d**, **1e**, **2** und **3**, während 1-Methyl-4-hydroxy-2-chinolon (**1b**) **1d**, **1e** und **2** ergibt.

Methylation of 4-Hydroxy-2-quinolone

The reaction of 4-hydroxy-2-quinolone (**1a**) with methyl iodide/potassium hydroxide in boiling acetone gave a mixture of 1-methyl-4-methoxy-2-quinolone (**1d**), 1,3-dimethyl-4-methoxy-2-quinolone (**1e**), and 1,3,3-trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**2**). As by-product 2,4-dimethoxyquinoline (**3**) was identified. Under the same conditions 4-methoxy-2-quinolone (**1c**) yielded **1d**, **1e**, **2** and **3**, while 1-methyl-4-hydroxy-2-quinolone (**1b**) gave **1d**, **1e** and **2**.