

Klaus Görlitzer

## Untersuchungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

### Anellierte Chinolone<sup>\*)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 3. Februar 1975).

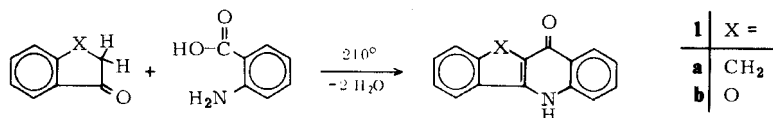
Das Chinolon **1b** wird durch thermische Kondensation von 3-Cumaranon und Anthranilsäure erhalten. Es wird über die Darstellung substituierter 2-Benzoyl-3-hydroxy-benzo[b]thiophene **5** berichtet. **5a** läßt sich zum anellierten Chinolon **7** cyclisieren.

#### Anellated Quinolones

The quinolone **1b** is obtained by thermal condensation of 3-cumaranone and anthranilic acid. Synthesis of substituted 2-benzoyl-3-hydroxy-benzo[b]thiophenes **5** is reported. **5a** cyclizes to the anellated quinolone **7**.

Durch Verschmelzen von 1-Indanon mit Anthranilsäure wurde als Kondensationsprodukt 11-Oxo-5,11-dihydro-indeno[1,2-b]-chinolin<sup>2)</sup> (**1a**) erhalten. Es sollte daher möglich sein, in gleicher Weise unter Verwendung heterocyclischer Ketone zu anellierten Chinolonen zu gelangen, die anstelle einer Methylen-Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel als Heteroatom aufweisen.

Die thermische Reaktion von 3-Cumaranon, das wie 1-Indanon ausschließlich als Keton vorliegt, mit Anthranilsäure ergibt das erwartete Benzofuro[3,2-b]-[1]-chinolon (**1b**), während mit N-Methylantranilsäure kein kristallisierbares Produkt isoliert werden konnte. Die Cyclisierung verläuft also primär über eine Schiff'sche Base.



Versuche, 3-Acetoxy-indol oder Thioindoxyl mit Anthranilsäure und -Derivaten zu kondensieren, führten zu indigoiden Farbstoffen. Die Synthese von Indolo- und Benzothieno[3,2-b]-chinolonen müßte aber analog zur Darstellung anellierter Chromone<sup>3)</sup> aus heterocyclischen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen gelingen. Indolo[3,2-b]-

\* Vorgetragen anläßlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Heidelberg, Oktober 1974.

1 S. Mitt. K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. **308**, 394 (1975).

2 B. K. Blount, W. H. Perkin und S. G. P. Plant, J. chem. Soc. (London) **1929**, 1975.

3 K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. **307**, 523 (1974).

chinolon<sup>4)</sup> ist bereits durch Reduktion von "Dioxychindolin"<sup>4)</sup> mit Phenylhydrazin dargestellt worden.

Anthranilsäuremethylester reagierte mit 2-Amino- $\alpha$ -brom-acetophenon<sup>5)</sup> (2) zwar zum N-alkylierten Produkt 3, doch gelang es bisher noch nicht, daraus durch *Dieckmann*-Kondensation das benötigte 2-(2'-Amino-benzoyl)-3-hydroxy-indol darzustellen.

Thiosalicylsäuremethylester setzt sich mit 2 und Natriummethylat in Methanol zum S-alkylierten Ester 4a um, der mit Natriummethylat in Benzol die  $\beta$ -Dicarbonylverbindung 5a ergibt. 5a bildet mit Aceton ein Azomethin 6. 5a cyclisiert beim Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPS) zum anellierten Chinolon 7. 7 wird außerdem z. T. bei der *Dieckmann*-Kondensation von 4a, sowie beim Erhitzen von 5a über den Schmp. erhalten. 6 gibt mit PPS ebenfalls 7, während sich für die ebenfalls mögliche Bildung von 8 keine Hinweise ergeben.

Die für 6 erhaltenen Spektraldaten sprechen für eine exocyclische Enolisierung und H-Brückenbindung der enolischen OH-Gruppe mit dem N der heteroanalogen Carbonyl-Gruppe.

Die Elektronenspektren von 1 und 7 (Abb. 1) zeigen 3 charakteristische Doppelbanden; die langwelligen Absorptionsmaxima sind erwartungsgemäß bathochrom verschoben, wenn die  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch O und dieser durch S substituiert ist. Das mögliche tautomere Gleichgewicht dürfte wie der Vergleich mit UV-Spektren der entsprechenden anellierten Chromone bzw. Thiochromone<sup>3)6)</sup>, der isomeren Indolo[2,3-b]-chinolone<sup>7)</sup> und N-Methyl-chinolone bzw. 4-Methoxy-chinolin zeigt, vollständig auf der Seite des Chinolons liegen. IR-Spektren mit Carbonyl-Schwin-

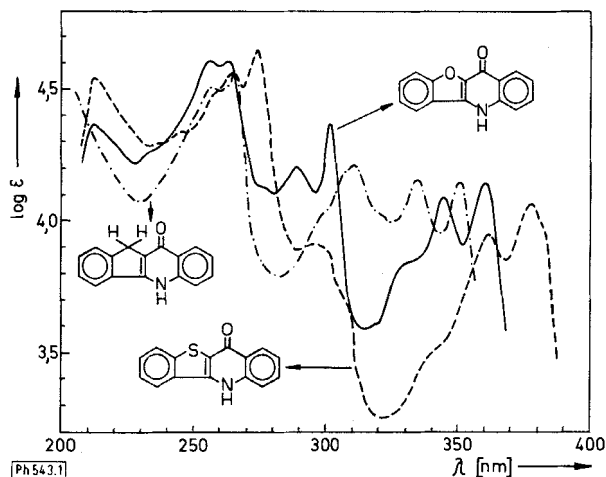


Abb. 1 UV-Spektren von 1b, 7 (in Dioxan) und 1a (in MeOH)

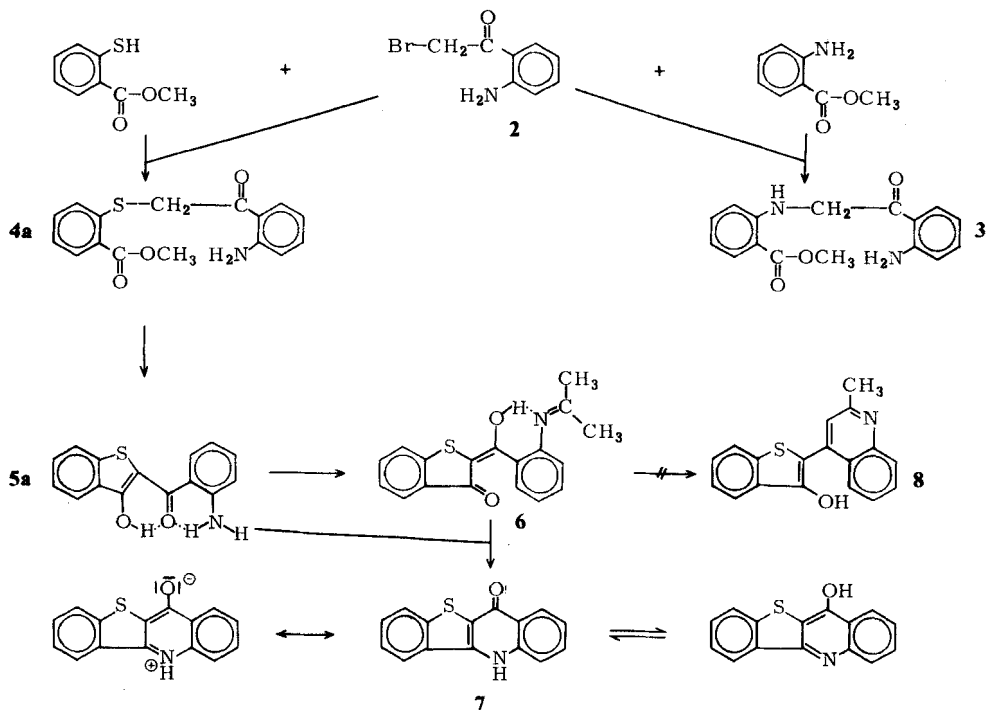
4 F. Fichter und R. Boehringer, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 3932 (1906).

5 P. Ruggli und H. Reichstein, Helv. chim. Acta 20, 913 (1937).

6 K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 308, 272 (1975).

7 Dissertation H. Dobinsky, Freie Universität Berlin 1973.

gungen um 1630/cm sowie mehreren zu niedrigen Wellenzahlen verschobenen NH-Banden sprechen vielmehr für eine Mesomerie der vinylogenen Amid-Struktur (Merocyanin). NMR- und Massen-Spektren (primär CO-Eliminierung;  $M^{++}$ -Peaks) beweisen die Chinolon-Struktur.



Schema 1

Nachdem für Benzothieno[3,2-b][1]-pyron-(4)-derivate eine antianaphylaktische und antiallergische Wirkung<sup>8)</sup> nachgewiesen wurde, können Substanzen, die sich vom Benzothieno[3,2-b][1]-chromon und -chinolon ableiten, pharmazeutisches Interesse beanspruchen.

Kürzlich wurden  $\beta$ -Keto-imidoester und  $\beta$ -Keto-amidine des Benzo[b]-thiophens<sup>9)10)</sup> als neue Antiphlogistica<sup>9)</sup> ohne ulcerierende Wirkung auf die Schleimhäute des Verdauungstrakts erkannt. In diesem Zusammenhang erscheint die Beschäftigung mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen vom Typ 5 auch von präparativer Seite sinnvoll.

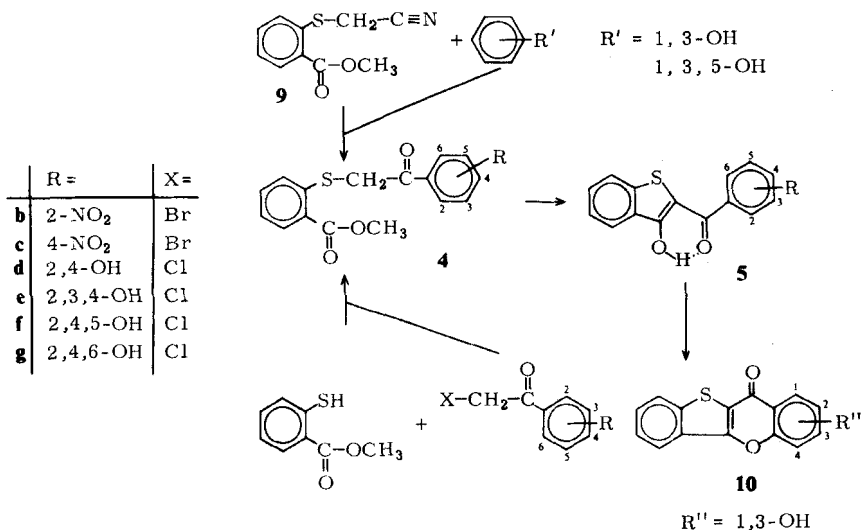
8 The Upjohn Co. (Erf. J. B. Wright), DOS 2.224.283 [C. A. 78, 72101 s (1973)].

9 Gödecke AG (Erf. P. Stoss, M. Herrmann und G. Satzinger), DOS 2.258.036 [C. A. 81, 49560 u (1974)].

10 K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 308, 700 (1975).

2-Acyl-3-hydroxy-benzo[b]thiophene lassen sich optimal aus Thiosalicylsäureestern und  $\alpha$ -Halogen-acylverbindungen  $X\text{-CH}_2\text{-Ac}$  ( $X = \text{Cl, Br; Ac} = \text{CN, COR; R} = \text{Alkyl, Aryl, OR', NR}_2''$ )<sup>3)6)10)</sup> und anschließende *Dieckmann*-Kondensation darstellen, die bei geeigneter Substitution zu anellierten Heterocyclen führen. Unter den Reaktionsbedingungen werden auch durch Nitro-Gruppen substituierte 2-Benzoyl-3-hydroxy-thianaphthene in guten Ausbeuten erhalten. Durch mehrere Hydroxyl-Gruppen substituierte  $\beta$ -Diketone können auch durch *Hösch*-Synthese des 2-(2'-Carbomethoxy-phenylthio)-acetonitrils<sup>10)</sup> (**9**) mit mehrwertigen Phenolen und anschließende Cyclisierung mit Kaliumcarbonat in Aceton dargestellt werden (s. Schema 2).

Die als Zwischenprodukte erhaltenen S-alkylierten Ester zeigen z. T. die Tendenz zur Bildung anellierter Chromone, wie Schmp.-Bestimmungen und ein durch Esterkondensation erhaltenes Produkt **10** beweisen.



Schema 2

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: Heiztischmikroskop nach Kofler, nicht korrigiert.

UV: Beckman-Spektralphotometer DK 1 A;  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) (log  $\epsilon$ ).

IR: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421.

NMR: Varian A 60; Angaben nach der  $\delta$ -Skala. MS: Varian MAT/CH 7.

Tab. 1. IR- und UV-Daten von 2-Benzoyl-3-hydroxy-benzo[b]thiophenen

| S | IR; $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )                          | UV; $\lambda_{\max}$ : nm (log $\epsilon$ )                 |
|---|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| a | 1609 (C=O), 3490, 3375 (NH; frei, chel.) <sup>a</sup>  | 241 (4,38), 266 (4,31), 318 (4,10), 406 (4,10) <sup>c</sup> |
| b | 1595 (C=O), 1515, 1340 (NO <sub>2</sub> ) <sup>a</sup> | 260 (4,38), 312 (4,24), 364 (3,88) <sup>c</sup>             |
| c | 1590 (C=O), 1510, 1337 (NO <sub>2</sub> ) <sup>b</sup> | 268 (3,43), 300 (4,17), 390 (3,88) <sup>c</sup>             |
| d | 1616 (C=O), 3315 (OH) <sup>b</sup>                     | 262 (4,13), 304 (3,98), 376 (4,19), 427 (4,13) <sup>d</sup> |
| e | 1620 (C=O), 3200–3350 (OH) <sup>b</sup>                | 263 (4,10), 304 (3,86), 350 (4,14), 391 (4,23) <sup>d</sup> |
| f | 1632 (C=O), 3390 (OH) <sup>b</sup>                     | 266 (4,17), 328 (4,00), 413 (4,14) <sup>d</sup>             |

a = CHCl<sub>3</sub>; b = KBr; c = Dioxan; d = MeOH

#### 11-Oxo-5,11-dihydro-benzofuro[3,2-b][1]-chinolin (1b)

1 g 3-Cumaranon und 1 g Anthranilsäure werden zuerst 1 h bei 100°, dann im Laufe von 1 h auf 210° erhitzt und 15 min bei 210° belassen. Die erkaltete Masse wird mit heißem Benzol extrahiert und der Rückstand (450 mg) umkristallisiert. Fast farblose Nadeln, Schmp. nach Sublimation 350° (DMSO). Ausb.: 18 % d. Th.

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (235,2) Gef.: Mol.-Masse. 235 (ms); Ber.: N 5,96; Gef.: N 6,21.

IR (KBr): 1632 (C=O), 1600, 1570 (C=C), 3065 (NH).

NMR (CF<sub>3</sub>COOH): 7,4–8,35 (7 arom. H), m 8,45–8,7 (1 arom. H), s 12,88 (breit; NH/OH).

#### 2-(2'-Amino-phenacylamino)-benzoesäuremethylester (3)

5 mmol 2 und 10 mmol Anthranilsäuremethylester werden bei Raumtemp. in 10 ml Methanol gelöst. Nach 3 Tagen bei Raumtemp. wird der entstandene Kristallbrei abgesaugt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 179–181° (CHCl<sub>3</sub>/EtOH). Ausb.: 53 % d. Th.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (284,3) Gef.: Mol.-Masse 284 (ms); Ber.: N 9,85; Gef.: N 9,88.

UV (Dioxan): 255 (4,32), 360 (4,10).

IR (KBr): 1670 (Ester), 1652 (C=O, chel.), 1610 (C=C), 3468, 3360 (NH).

NMR (DMSO d<sub>6</sub>): s 3,85 (OCH<sub>3</sub>), s 4,75 (CH<sub>2</sub>), m 6,45–8,05 (8 arom. H).

#### Darstellung S-alkylierter Thiosalicylsäureester (4)

**A:** Eine Lösung von 10 mmol Thiosalicylsäureester in 10 ml N Natriumalkoholat wird auf 0° abgekühlt. 10 mmol  $\alpha$ -Halogen-acetophenon werden in möglichst wenig MeOH (10–30 ml) gelöst und ebenfalls auf 0° abgekühlt. Die Mischung beider Lösungen läßt man über Nacht bei Raumtemp. stehen. Der kristalline Niederschlag wird zuerst mit kaltem MeOH, dann mit viel Wasser gewaschen und umkristallisiert.

**B:** In Eine Suspension von 10 mmol Resorcin oder Phloroglucin, 10 mmol 9 und 12 mmol wasserfreien ZnCl<sub>2</sub> in 50 ml Äther wird 3 h trockenes HCl unter Rühren und Eis-Kühlung eingelei-

tet. Nach Stehen über Nacht bei 0° wird der Äther dekantiert, der Rückstand in 200 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (1 : 1) durch 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß hydrolysiert. Nach Abdestillieren des MeOH wird das ausgefallene Produkt abgesaugt.

*S-alkylierte Thiosalicylsäureester (4)*

| Substanz<br>Summenformel<br>(Mol.-Masse Ber.)<br>M <sup>+</sup> (ms)             | Eigen-<br>schaften<br>Ausbeute<br>(% d. Th.) | Schmp.<br>(Lösungs-<br>mittel)<br>Methode            | S% Ber.<br>Gef.<br>N%Ber.<br>Gef. | IR(KBr);<br>$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )<br>C=O, Ester<br>C=O, Keton |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>4a</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S<br>(301,4)<br>301 | gelbe<br>Kristalle<br>79                     | 115–116°<br>MeOH<br>A                                | 10,64<br>10,51<br>4,65<br>4,52    | 1692;<br>1631<br>3430 (NH, frei)<br>3330 (NH, chel.)              |
| <b>4b</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S<br>(331,3)<br>331 | farblose<br>Nadeln<br>61                     | 127–127,5°<br>EtOH<br>A                              | 9,68<br>9,63<br>4,23<br>4,17      | 1697<br>1520, 1355 (NO <sub>2</sub> )                             |
| <b>4c</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S<br>(331,3)<br>331 | hellgelbe<br>Kristalle<br>88                 | 162–165°<br>CHCl <sub>3</sub> /EtOH<br>A             | 9,68<br>9,57<br>4,23<br>4,11      | 1690<br>1513, 1342 (NO <sub>2</sub> )                             |
| <b>4d</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> S<br>(318,4)<br>318  | farblose<br>Nadeln<br>76<br>53               | 155–156°<br>Benzol<br>A<br>B                         | 10,07<br>10,27                    | 1670;<br>1615<br>3285 (OH)                                        |
| <b>4e</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> S<br>(334,4)<br>334  | farblose<br>Plättchen<br>66                  | 164°<br>EtOH/H <sub>2</sub> O<br>A                   | 9,59<br>9,42                      | 1688;<br>1615<br>3530, 3475 (OH)                                  |
| <b>4f</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> S<br>(334,4)<br>334  | farblose<br>Nadeln<br>78                     | 190–192 <sup>oa)</sup><br>EtOH/H <sub>2</sub> O<br>A | 9,59<br>9,50                      | 1675;<br>1618<br>3415, 3295 (OH)                                  |
| <b>4g</b><br>C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> S<br>(334,4)<br>334  | farblose<br>Nadeln<br>51<br>51               | 309–310 <sup>ob)</sup><br>EtOH<br>A<br>B             | 9,59<br>9,60                      | 1665;<br>1605<br>3250 (OH)                                        |

a) Doppelschmp.; nach Kristallumwandlung > 350° (Zers.)

b) bei 220° Gelbfärbung, dann Kristallumwandlung

*2-Benzoyl-3-hydroxy-benzo[b]thiophene (5)*

| Substanz<br>Summenformel<br>(Mol.-Masse Ber.)<br>M <sup>+</sup> (ms)    Gef.     | Eigen-<br>schaften<br>Ausbeute<br>(% d. Th.) | Schmp.<br>(Lösungs-<br>mittel)<br>Methode                               | S% Ber.<br>Gef.<br>N%Ber.<br>Gef. |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>5a</b><br>C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S<br>(269,3)<br>269 | hellgelbe<br>Nadeln<br>71                    | 135–136 <sup>oa)</sup><br>CHCl <sub>3</sub> /EtOH/H <sub>2</sub> O<br>A | 11,90<br>11,78<br>5,20<br>5,21    |
| <b>5b</b><br>C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S<br>(299,3)<br>299  | gelbe<br>Kristalle<br>63                     | 159–160°<br>EtOH<br>A                                                   | 10,71<br>10,56<br>4,68<br>4,51    |
| <b>5c</b><br>C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S<br>(299,3)<br>299  | orange<br>Nadeln<br>83                       | 232–234°<br>CHCl <sub>3</sub> /EtOH<br>A                                | 10,71<br>10,64<br>4,68<br>4,51    |
| <b>5d</b><br>C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S<br>(286,3)<br>286  | hellgelbe<br>Nadeln<br>77                    | 213°<br>Aceton/H <sub>2</sub> O<br>B                                    | 11,20<br>11,30                    |
| <b>5e</b><br>C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> S<br>(302,3)<br>302  | orangegelbe<br>Kristalle<br>56               | 222–223°<br>Aceton/H <sub>2</sub> O<br>B                                | 10,61<br>10,42                    |
| <b>5f</b><br>C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> S<br>(302,3)<br>302  | orangegelbe<br>Nadeln<br>78                  | 249–251 <sup>ob)</sup><br>Aceton/H <sub>2</sub> O<br>B                  | 10,61<br>10,57                    |

a) beim Erhitzen über den Schmp. erstarrt die Schmelze ab 200° unter Entfärbung; die entstandenen Kristalle schmelzen > 350°.

b) Doppelschmp.; nach Kristallumwandlung 285–295° (Zers.)

*Darstellung von 2-Benzoyl-3-hydroxy-benzo[b]thiophenen (5)*

**A:** Zu der warmen Lösung von 5 mmol **4** in 100–150 ml Benzol werden 6 ml methanolisches N Natriummethylat hinzugefügt und 1,5 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Dann wird noch 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Der beim Ansäuern gebildete Niederschlag wird umkristallisiert.

**B:** 5 mmol **4** in 100 ml Aceton werden mit 8 g wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Acetons i. Vak. wird mit H<sub>2</sub>O versetzt, mit 3 N HCl ange-

säuert und mit Äther extrahiert. Die nach Abdestillieren des Äthers erhaltene Substanz wird umkristallisiert.

*2-(2'-Dimethylmethylenamino)-hydroxy-benzyliden-thionaphthanon-(3) (6)*

Das bei der Darstellung von **5a** erhaltene Rohprodukt wird in Aceton bei Raumtemp. gelöst. Es wird H<sub>2</sub>O bis zur bleibenden Trübung hinzugefügt und diese durch Erhitzen auf dem Wasserbad wieder beseitigt. Nach 24 h bei Raumtemp. und 24 h bei 0° wird abgesaugt. Gelbe Kristalle, nach Sublimation Schmp. 200–205°, Erstarren der Schmelze, ab 235° Braunfärbung, Schmp. 254–258° (Zers.) (Aceton/H<sub>2</sub>O). Ausb.: 43 % d. Th.

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S + H<sub>2</sub>O (327,4) Gef.: Mol.-Masse: 309 (ms); Ber.: N 4,28, S 9,79; Gef.: N 4,22, S 9,61.

UV (Dioxan): 241 (4,73), 376 (3,74).

IR (KBr): 1700 (5-Ring-CO), 1635 (C=N), 1602 (C=C), 3355 (OH).

NMR (DMSO d<sub>6</sub>): s 1,30; s 1,55 (CH<sub>3</sub>), m 6,5–6,95 (2 arom. H), m 7,2–7,8 (6 arom. H), s 7,15 (OH).

*11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]-chinolin (7)*

**A:** Bei der Darstellung von **5a** aus **4a** fällt ein weder in der Benzol- noch wäßrig-alkalischen Phase lösliches Nebenprodukt an. Fast farblose Nadeln, Schmp. nach Sublimation > 350° (DMSO/H<sub>2</sub>O). Ausb.: bezogen auf **4a** 10 % d. Th.

**B:** 0,5 g **5a** werden mit 25 g PPS 2 h unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zersetzung mit Eiswasser wird abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen und umkristallisiert. Ausb.: 74 % d. Th.

**C:** 0,5 g **6** werden analog **B** behandelt. Ausb.: 58 % d. Th.

**D:** 0,5 g **5a** werden 2 h auf 210° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mit heißem Benzol behandelt, abgesaugt und der Rückstand umkristallisiert. Ausb.: 38 % d. Th.

Die IR-Spektren der nach **A–D** erhaltenen Substanzen sind identisch. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NOS (251,3) Gef.: Mol.-Masse: 251 (ms); Ber.: N 5,58, S 12,76; Gef.: N 5,33, S 12,58.

IR (KBr): 1620 (C=O), 1590, 1560 (C=C), 3060 (NH).

NMR (CF<sub>3</sub>COOH): m 8,4–8,7 (2 arom. H), m 7,55–8,3 (6 arom. H).

*11-Oxo-5,11-dihydro-1,3-dihydroxy-benzothieno[3,2-b][1]-chromon (10)*

**A:** 5 mmol **4g** werden wie bei der Darstellung von **5** (Methode **B**) beschrieben, behandelt. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 311–316° (Zers.) (DMSO/H<sub>2</sub>O). Ausb.: 65 % d. Th.

**B:** 1 g **4g** wird innerhalb 1 h auf 250° erhitzt, dann 20 min bei 250° belassen. Die abgekühlte Schmelze wird mit heißem Äthanol extrahiert, der Rückstand umkristallisiert. Ausb.: 27 % d. Th.

C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (284,3) Gef.: Mol.-Masse: 284; Ber.: S 11,28; Gef.: S 11,31.

UV (MeOH): 235 (4,18), 266 (4,46), 284 (4,05), 322 (4,17), 357 (3,86).

IR (KBr): 1635 (C=O), 1590 (C=C), 3310 (OH).