

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 801–806 (1979)

Heterocyclische 12- π - und 14- π -Molekülsysteme, 35. Mitt.

Synthesen und chemisches Reaktionsverhalten von Azapseudophenalenonen, ihrer Kationen und eines Aza-penta-pseudophenafulvalens

Richard Neidlein^{*)**)} und Hans Heid

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg
Eingegangen am 7. Dezember 1978

Die Reaktion von 1-Phenyl-2-methyl-4,5-dihydro-6*H*-pyrrolo[3.2.1-*i,j*]chinolin-6-on (**3**) mit Triphenylmethyltetrafluoroborat führt zum Aza-pseudophenalenon **4**, welches sich mit Trifluoressigsäure leicht unter Protonierung in das Aza-pseudophenaleniumsalz **5** überführen läßt. Mit P₄S₁₀ wird aus **4** das Aza-pseudophenalen-thion **7** erhalten, aus diesem durch Behandlung mit CH₃J das Methyl-mercapto-azapseudophenaleniumsalz **8**; aus **8** entstehen mit *N*-Nucleophilen die Imino-aza-pseudophenalenon-derivate **9a**, **9b**. Das Aza-penta-pseudophenafulvalen **10** wird aus **4**, **7**, **8** mit Tetrachloro-cyclopentadien bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen isoliert.

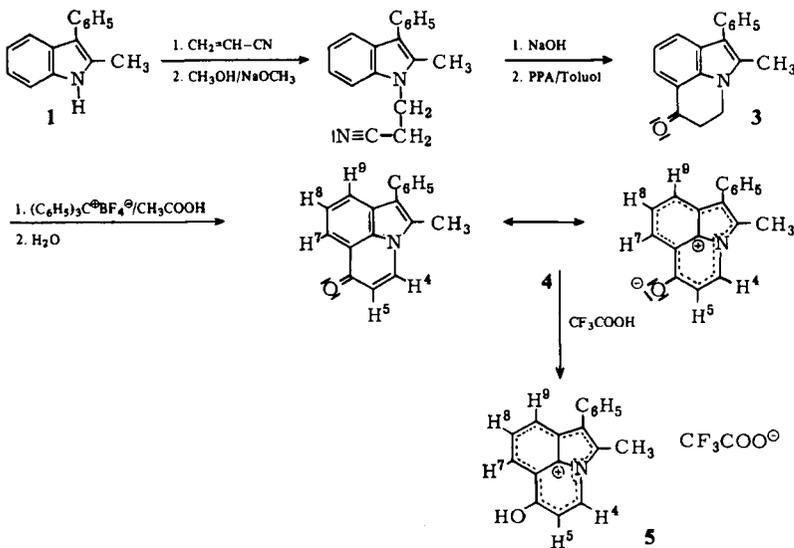
Heterocyclic 12- π - and 14- π -Systems, XXXV:

Syntheses and Reactivities of Azapseudophenalenones, Their Cations and of an Azapentapseudophenafulvalene

The reaction of 1-phenyl-2-methyl-4,5-dihydro-6*H*-pyrrolo[3.2.1-*i,j*]quinolin-6-one (**3**) with triphenylmethyltetrafluoroborate yields the azapseudophenalenone **4**, which reacts easily with trifluoroacetic acid under protonation to yield the azapseudophenalenium salt **5**. The azapseudophenalenethione **7** is obtained by the reaction of **4** with P₄S₁₀, the (methylmercapto)azapseudophenalenium salt **8** by reaction of **7** with CH₃J and the iminoazapseudophenalenone derivatives **9a**, **9b** by reaction of **8** with *N*-nucleophiles. The compounds **4**, **7**, **8** react under different conditions with tetrachlorocyclopentadiene to yield the azapentapseudophenafulvalene **10**.

******Mit herzlichen Wünschen Herrn Professor Dr. *Horst Pommer* in Verehrung und Dankbarkeit zum 60. Geburtstag gewidmet.

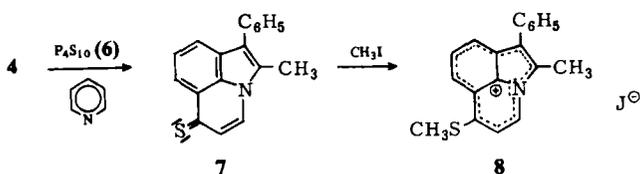
Kürzlich wurde über erstmals von uns erhaltene und auf ihr chemisches Reaktionsverhalten hin untersuchte Aza-pseudo-phenalene¹⁾ und Aza-penta-pseudophenafulvalene¹⁾ berichtet; sie leiten sich vom Benz(cd)indol ab. Die chemischen Umsetzungen am Grundkörper – den synthetisierten 1-Alkylbenz(cd)indolin-2-thione¹⁾ – und in den Kationen – den Aza-pseudo-phenaleniumsalzen¹⁾ – erfolgten stets am α -C-Atom des tricyclischen Molekülsystems. In Fortführung unserer Untersuchungen über Synthese und chemisches Reaktionsverhalten von bisher unbekanntem Hetero-pseudo-phenalenen²⁻⁸⁾ sowie ihrer Hetero-penta-pseudophenafulvalene bemühten wir uns um die Darstellung solcher stickstoffhaltiger 12- π -Molekülsysteme, die als 1-Aryl-2-alkyl-6*H*-pyrrolo (3.2.1-i,j)-chinolinone-6 **4** unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben und untersucht waren.



Das als Ausgangssubstanz eingesetzte 2-Methyl-3-phenylindol (**1**) war bereits beschrieben⁹⁾ und ebenfalls der Syntheseweg zum 1-Phenyl-2-methyl-4.5-dihydro-6*H*-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolin-6-on (**3**) sowie zum Dehydroderivat **4**¹⁰⁾¹¹⁾; die Syntheseschritte von **1** nach **3** wurden modifiziert, von **3** nach **4** neu beschriftet.

Wird das Keton **3** mit Triphenylmethyltetrafluoroborat in wasserfreier Essigsäure behandelt, so kann in einer Ausbeute von 77 % das substituierte Aza-pseudo-phenalenon **4** isoliert werden. Die Carbonylabsorption von **4** (1640 cm^{-1}) liegt ganz im Bereich des carbocyclischen Phenalens¹²⁾; diese niederfrequente $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung von **4** deutete auch in diesem Fall darauf hin, daß es sich um ein stark polarisiertes, durchkonjugiertes, tricyclisches Keton handelt.

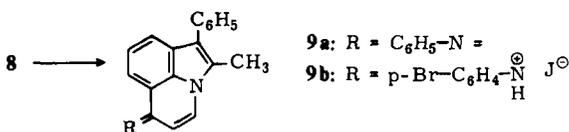
Seine $\text{C}=\text{O}$ -Doppelbindung ist bereits weitgehend zur Einfachbindung entartet und läßt sich mit Trifluoressigsäure leicht am Carbonylsauerstoffatom zum Azapseudophena-



lenium-trifluor-acetat protonieren, wobei es zu einer starken Verschiebung der Protonensignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kommt (s. exp. Teil).

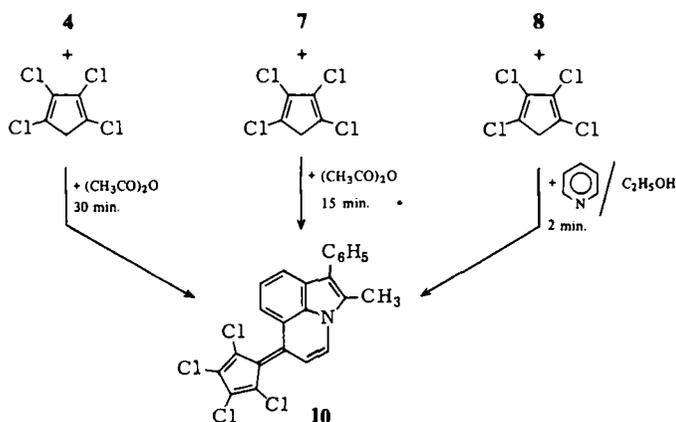
Das Azapseudophenalenon **4** konnte mit Phosphorpentasulfid in Pyridin in das Azapseudophenalen-thion **7** übergeführt werden und anschließend durch Behandlung mit Methyljodid in das sehr stabile Aza-pseudophenaleniumsals **8**.

Die Reaktion von **8** mit *N*-Nucleophilen erfolgte in Stellung 6 des Tricyclus jeweils unter Eliminierung von CH_3SH , und es konnten die Imino-aza-pseudophenalenon-derivate **9a** sowie **9b** erhalten werden.



Für die Synthese eines Vertreters cyclisch gekreuzt konjugierter Molekülsysteme in der Reihe der Aza-pseudophenalenone wurden 3 verschiedene Methoden erprobt: ausgehend vom Keton **4** konnte durch kurzzeitiges Erhitzen in Essigsäureanhydrid mit Tetrachlorcyclopentadien das dunkelblaue – allerdings nur etwa 1 Tag beständige – Aza-pentapseudophenafulvalen **10** in kristalliner Form isoliert werden.

In analoger Weise führte die Umsetzung des Thioketons **7** mit Tetrachlorcyclopentadien zum Fulvalen **10** und die Reaktion des Methylmercapto-aza-pseudophenaleniumsals **8** mit Tetrachlorcyclopentadien in Gegenwart von Pyridin unter Eliminierung von Methylmercaptan ebenfalls zu **10**.



An anderer Stelle werden wir demnächst über die Ergebnisse weiterer Untersuchungen berichten.

Der BASF Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel und Herrn F. Beran für die Massenspektren, den Herren Dr. H. Seel, Dipl.-Chem. W. Kramer, Dipl.-Chem. G. Schäfer, W. Schubert(†) und H. Beutel für die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, der BAYER AG und der HOECHST AG für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht korr., Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien. – *Massenspektren*: Varian MAT 311, dessen inverse Nier-Johnson-Geometrie die Aufnahme der DADI – Spektren ermöglichte. – $^1\text{H-NMR-Spektren}$: Bruker-HX 90 E und T-60-A; TMS als int. Stand. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 177). – *UV-Spektren*: DMR 10 der Fa. Zeiss, Oberkochen. – *Die Elementaranalysen* wurden mit dem C, H, N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau, ausgeführt. Sc Trennungen und Reinigungen wurden auf einer mit Kieselgel 60 „Merck“ (0.063–0.20 mm) beschickten Säule von 80 cm Länge und einem Innendurchmesser von 2.5 cm durchgeführt, präp. sc Untersuchungen auf mit Kieselgel 60 GF₂₅₄ „Merck“ bestrichenen Glasplatten (20 · 20 cm).

1-Phenyl-2-methyl-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolin-6-on (4)

10.1 g (0.039 mol) 1-Phenyl-2-methyl-4.5-dihydro-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolin-6-on (3) werden mit 12.8 g (0.039 mol) Triphenyl-methyltetrafluorborat in 600 ml wasserfreier Essigsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen die Essigsäure i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Ethanol/Wasser einige h hydrolysiert. Die angefallenen Feststoffe werden in warmem Ethanol gelöst, der unlösliche schwarze Anteil abgetrennt und durch Zusatz von viel Wasser gelbe Flocken ausgefällt. In geringer Menge ausfallendes Triphenylmethan wird über eine Kieselgelsäule mit Aceton als Elutionsmittel abgetrennt. Gelbe Kristalle (Essigester), Schmp. 180°; Ausb. 7.7 g (77 %). – IR (KBr): 1640 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.63 (s, -CH₃), 7.97 (d, H₋₄, I_{4/5} = 7.92 Hz), 6.45 (d, H₋₅, I_{5/4} = 7.92 Hz), 8.15 (dd, H₋₇, I_{7/8} = 7.92 Hz, I_{7/9} = 0.9 Hz), 7.59–7.38 (m, H₋₈, C₆H₅), 7.88 (dd, H₋₉, I_{8/9} = 7.04 Hz, I_{7/9} = 0.9 Hz). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CF_3COOH): δ (ppm) = 2.76 (s, -CH₃), 8.93 (d, H₋₄, I_{4/5} = 6.75 Hz), 7.50 (d, H₋₅, I_{5/4} = 6.75 Hz), 8.48 (dd, H₋₇, I_{7/8} = 8.22 Hz), 7.95 (dd, H₋₈, I_{8/7} = 8.22 Hz, I_{8/9} = 7.20 Hz), 8.90 (dd, H₋₉, I_{9/8} = 7.20 Hz), 7.54 (Aromaten-H). – C₁₈H₁₃NO (259.32) Ber. C 83.5 H 5.01 N 5.4 Gef. C 83.4 H 4.96 N 5.4.

1-Phenyl-2-methyl-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolin-6-thion (7)

Eine Lösung von 2.59 g (0.01 mol) 4 in 100 ml Pyridin und 1.2 g (5.5 mmol) P₄S₁₀ (6) wird unter Rühren 1/2 h zum Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen der Lösung mit 100 ml Wasser versetzt und noch einige min weitergerührt. Der in Form von goldglänzenden Blättchen anfallende Niederschlag wird aus CHCl_3 umkristallisiert. Schmp. 218–219°; Ausb. 2.5 g (91 %). – IR (KBr): 1620 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.62 (s, -CH₃), 8.35 (d, H₋₄, I_{4/5} = 8.22 Hz), 7.46 (d, H₋₅, I_{5/4} = 8.22 Hz), 7.84 (dd, H₋₇, I_{7/8} = 7.04 Hz), 7.51–7.34 (dd, H₋₈), 7.64 (dd, H₋₉, I_{8/9} = 7.04 Hz), 7.51 (m, Aromaten-H). – C₁₈H₁₃NS (275.39) Ber. C 78.3 H 4.78 N 5.0 S 11.6 Gef. C 78.6 H 4.72 N 5.1 S 11.6.

1-Phenyl-2-methyl-6-methylmercapto-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolinium-jodid(8)

Eine Lösung von 1.1 g (4 mmol) **7** in 15 ml Aceton wird mit 5 g (35 mmol) Methyljodid tropfenweise versetzt und anschließend bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird nach etwa 1 std. Rühren abgesaugt, mit wenig Aceton, dann mit wenig Ether gewaschen, aus Methanol/Aceton (10 : 3) umkristallisiert. Dunkelrote Kristalle, Schmp. 193–195°; Ausb. 1.55 g (92 %). – C₁₉H₁₆JNS (415.32) Ber. C 54.4 H 4.06 N 3.3 S 7.6 Gef. C 54.2 H 4.05 N 3.3 S 7.6.

1-Phenyl-2-methyl-6-phenylimino-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolin (9a)

Eine Lösung von 100 mg (0.24 mmol) **8** in 15 ml Ethanol und 5 ml Pyridin wird nach Zugabe eines großen Überschusses an Anilin etwa 1/2 h erwärmt; nach dem Erkalten wird Wasser dazugegeben. Der Niederschlag wird mehrfach aus Methanol/Wasser umgefällt, hellgelbe Kristalle. Schmp. 149°; Ausb. 55 mg (68 %). – C₂₄H₁₈N₂ (334.44) Ber. C 86.2 H 5.40 N 8.5 Gef. C 85.9 H 5.43 N 8.1.

1-Phenyl-2-methyl-6-p-bromphenylimino-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolinium-jodid (9b)

Eine Lösung von 83 mg (0.2 mmol) **8** und 35 mg (0.2 mmol) p-Bromanilin in 20 ml Ethanol werden etwa 40 min bei Raumtemp. gerührt; unter Methylmercaptanentwicklung schlägt die rote Farbe der Lösung nach Orange um; der entstandene Niederschlag wird mit kaltem Methanol gewaschen. Orange Kristalle, Schmp. 280° (Zers.) Ausb. 92 mg (85 %).— IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH).— ¹H-NMR (90 MHz, DMSO-[d₆]): δ (ppm) = 2.72 (s, -CH₃), 8.96 (d, H₄, I_{4/5} = 7.63 Hz), 6.98 (d, H₅, I_{5/4} = 7.63 Hz), 8.71 (dd, H₇, I_{7/8} = 8.22 Hz), 8.03–7.85 (dd, H₈), 7.98 (dd, H₉, I_{9/9} = 7.04 Hz), 7.85 (AA'BB', dd, I_{AB} = 8.90 Hz).

1-Phenyl-2-methyl-6-(2',3',4',5')tetrachlorocyclopenta-2',4'-dien-1-yliden-6H-pyrrolo(3.2.1-i,j)chinolin (10)

Methode 1: Eine Lösung von 259 mg (1 mmol) **5** und 204 mg (1 mmol) Tetrachlorcyclopentadien in 20 ml Acetanhydrid wird 30 min unter Rückfluß erhitzt; nach Abkühlen wird der Niederschlag mit wenig Acetanhydrid gewaschen und aus n-Hexan umkristallisiert. Dunkelblaue Kristalle, Ausb. 195 mg (44 %). –

Methode 2: Eine Lösung von 550 mg (2 mmol) **7** und 408 mg (2 mmol) Tetrachlorcyclopentadien in 30 ml Acetanhydrid wird 15 min unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen der Lösung der Niederschlag mit wenig Acetanhydrid gewaschen und aus n-Hexan umkristallisiert; dunkelblaue Kristalle. Ausb. 510 mg (57 %). –

Methode 3: Eine Lösung von 83 mg (0.2 mmol) **8** und 40.8 mg (0.2 mmol) Tetrachlorcyclopentadien in 10 ml Ethanol und 5 ml Pyridin wird etwa 2 min unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen der Lösung der Niederschlag mit wenig Ethanol gewaschen und aus n-Hexan umkristallisiert; dunkelblaue Kristalle. Ausb. 50 mg (56 %). –

Schmp. > 350°; die Kristalle sind etwa 1 Tag beständig. IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.66 (s, -CH₃), 7.94 (d, H₄, I_{4/5} = 7.33 Hz), 7.67 (d, H₅, I_{5/4} = 7.33 Hz), 8.20 (dd, H₇, I_{7/8} = 7.92 Hz), 7.64–7.47 (dd, H₈), 7.88 (dd, H₉). – C₂₃H₁₃Cl₄N (445.18) Ber. C 62.1 H 2.94 N 3.2 Gef. C 61.9 H 3.01 N 3.0.

Literatur

- 1 R. Neidlein und W. Kramer, *J. Chem. Res. (S)* 1977, 77; *J. Chem. Res. (M)*, 1977, 885.
- 2 R. Neidlein und H. H. Salzl, *J. Chem. Res. (S)* 1977, 118; *J. Chem. Res. (M)* 1977, 1466.
- 3 R. Neidlein und M. H. Salzl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1938.
- 4 R. Neidlein und M. H. Salzl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 310, 685 (1977).
- 5 R. Neidlein und M. H. Salzl, *Chem. Ztg.* 101, 357 (1977).
- 6 R. Neidlein und K. F. Cepera, *Chem. Ber.* 110, 2388 (1977).
- 7 R. Neidlein und K. F. Cepera, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 627.
- 8 R. Neidlein und K. F. Cepera, *Chem. Ber.* 111, 1824 (1978).
- 9 H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* 16, 2313 (1968).
- 10 F. Gatta, R.L. Vittory, M. Tomasetti und G.N. Barrios, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 8, 455 (1973).
- 11 F. Gatta, M. Tomasetti, V. Zaccori und R. L. Vittory, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 9, 133 (1974).
- 12 S. Hünig und S. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 732, 7 (1970); *Justus Liebigs Ann. Chem.* 732, 26 (1970). [Ph 62]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 806–811 (1979)

Entzündungshemmende Wirkstoffe, 4. Mitt.¹⁾**1-Aroyl- und 1-Aralkylbenzotriazole**

Alfred Kreutzberger* und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 8. Dezember 1978

Aus der Acylierung von Benzotriazol (**1a**), 5,6-Dichlorbenzotriazol (**1b**) und 5,6-Dimethylbenzotriazol (**1c**) mit den Carbonsäurechloriden **2a** und **2c–e** resultieren die 1-Aroylbenzotriazole **3a** und **3c–f**. Die Durchführbarkeit analoger Aralkylierungen geht aus der zu 1-(4-Chlorbenzyl)benzotriazol (**3b**) führenden Umsetzung von **1a** mit 4-Chlorbenzylchlorid (**2b**) hervor. Besonders **3c** besitzt einen auffallenden entzündungshemmenden Effekt.

Antiinflammatory Agents, IV: 1-Aroyl- and 1-Aralkyl-benzotriazoles

Acylation of benzotriazole (**1a**), 5,6-dichlorobenzotriazole (**1b**) and 5,6-dimethylbenzotriazole (**1c**) by the carboxylic chlorides **2a** and **2c–e** leads to the 1-arylbenzotriazoles **3a** and **3c–f**. The feasibility