

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 850–852 (1981)

Anellierte Chinoline, 5. Mitt.¹⁾

10-Hydroxy-10*H*-indolo[3,2-*b*]chinolin-5-oxid („Dioxychindolin“)

Klaus Görlitzer* und Josef Weber**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 22. Dezember 1980

Das von *Fichter* und *Boehringer* beschriebene „Dioxychindolin“ ist nicht 5,11-Dihydro-10-hydroxy-11-oxo-10*H*-indolo[3,2-*b*]chinolin (**2**), sondern die Titelverbindung **4**.

Fused Quinolines, V: 10-Hydroxy-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline 5-Oxide ("Dioxyquindoline")

"Dioxyquindoline", described by *Fichter* and *Boehringer*, is not 5,11-Dihydro-10-hydroxy-10*H*-indolo[3,2-*b*]quinoline-11-one (**2**) but the title compound **4**.

Als Ausgangsprodukt für pharmazeutisch interessante Derivate des 10*H*-Indolo[3,2-*b*]chinolins benötigten wir 5,11-Dihydro-11-oxo-10*H*-indolo[3,2-*b*]chinolin (**3**). Bereits 1906 wurde eine Substanz, der diese Struktur zugeschrieben wurde, von *Fichter* *Boehringer*^{2,3)} dargestellt und als „Oxychindolin“ bezeichnet. Beim Erhitzen von Bis-(2-nitrobenzyl)-malonsäurediethylester (**1**)⁴⁾ mit starker Natronlauge fiel ein violettes Natrium-Salz an, das beim Ansäuern mit verd. Essigsäure ein orangefarbenes Produkt, „Dioxychindolin“, ergab. Reduktion von „Dioxychindolin“ mit Phenylhydrazin bei 100° soll zu **3** führen. „Dioxychindolin“ wurde darüberhinaus durch ein Monomethylierungsprodukt charakterisiert.

Die ¹H-NMR-Spektren der beim Nacharbeiten erhaltenen Substanzen, „Dioxychindolin“ und dessen Monomethylether, weisen jedoch statt der erwarteten acht aromatischen Protonen deren neun aus. Für „Dioxychindolin“ wird nur ein mit D₂O austauschbares Signal mit der Intensität eines Protons registriert. Auch die für vinyloge Carbonsäureamide zu erwartende, charakteristisch starke Carbonylbande fehlt im IR-Spektrum. Hingegen stimmen die Elektronen-Spektren von „Dioxychindolin“ und dessen Methylierungsprodukt gut überein. Da die Massenspektren als Fragmente M-16-Peaks aufweisen, wird das Vorliegen der strukturisomeren N-Oxide **4** und **5** wahrscheinlich.

Während alle Versuche, „Dioxychindolin“ mit Phenylhydrazin oder SO₂, PCl₃, P(OEt)₃ usw. zu reduzieren kein einheitliches Produkt ergaben, ließ sich der Monomethylether mit PCl₃ in CHCl₃ desoxygenieren und als Hydrochlorid rein darstellen. Die spektroskopischen Daten des Reduktionsprodukts beweisen die Struktur **6**. „Dioxychindolin“ ist demnach nicht **2**, sondern 10-Hydroxy-10*H*-indolo[3,2-*b*]chinolin-5-oxid (**4**).

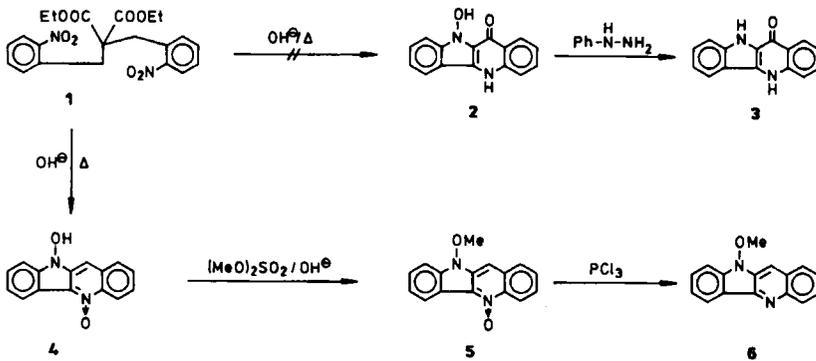


Abb. 1: Formelübersicht

Möglicherweise wird bei der Bildung von 4 aus 1 zunächst infolge Kondensation einer Nitro-Gruppe mit der durch die zweite Nitro-Gruppe aktivierten Methylen-Gruppe ein Dihydrochinolin-N-oxid aufgebaut. Nach Esterverseifung und Carbonatabspaltung könnte dann erneut Cyclisierung eintreten. Eliminierung der zweiten Carboxy-Gruppe und Deprotonierung ergibt dann das durch Mesomerie stabilisierte Anion von 4.

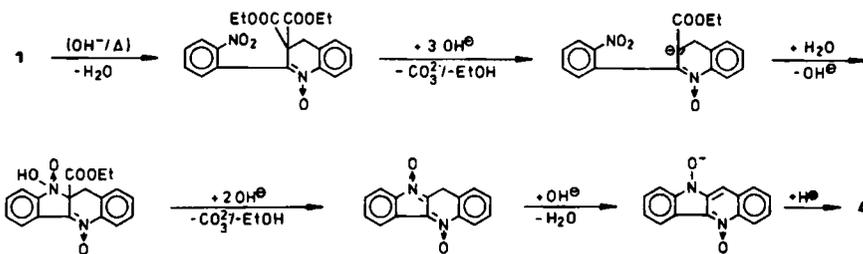


Abb. 2: Möglicher Reaktionsmechanismus der Bildung von 4

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben vgl.⁵⁾

10-Hydroxy-10H-indolo[3,2-b]chinolin-5-oxid (4)

Orangefarbene Mikrokristalle, Schmp. > 330° (EtOH) (Lit.^{2,3)}; Schmp. > 300°. IR (KBr): 3050 (OH), 1635 (C=N), 1290 cm⁻¹ (N-Oxid). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 241 (4.39), 258 (4.39), 289 (4.83), 324 (3.76), 340 (3.83), 357 (4.10), 430 nm (3.59). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ(ppm) = 6.6–9.1 (m, 9H, arom.), 11.42 (s, 1H, OH). C₁₅H₁₀N₂O₂ (250.3) Mol.-Masse 250 (ms).

10-Methoxy-10H-indolo[3,2-b]chinolin-5-oxid (5)

Gelbe Nadeln, Schmp. 184° (EtOH/H₂O) (Lit.^{2,3)}; Schmp. 184°. IR (KBr): 1625 (C=N), 1290 cm⁻¹ (N-Oxid). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 243 (4.42), 287 (4.87), 322 (3.81), 339 (3.93), 356 (4.14),

414 nm (3.73). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 4.26$ (s, 3H, OMe), 7.3–8.0 (m, 5H, arom.), 8.1–8.4 (m, 2H, arom.), 8.6–9.0 (m, 2H, arom.). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (264.3) Mol.-Masse 264 (ms).

10-Methoxy-10H-indolo[3,2-b]chinolin-hydrochlorid (6 · HCl)

1 mmol **5** wird unter Erwärmen in 50 ml CHCl_3 gelöst, 2 ml PCl_3 zugetropft und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis/Wasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit verd. HCl und Wasser gewaschen. Die vereinigte wäßrige Phase stellt man mit verd. NaOH schwach alkalisch und schüttelt mit Et_2O aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird HCl eingeleitet. Gelbe Nadeln, Schmp. 149–150° (MeOH/ Et_2O); Ausb.: 60% d.Th. IR (KBr): 1645 cm^{-1} (C=NH-). UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 227 (4.48), 269 (4.61), 273 (4.62), 342 (4.19), 366 nm (4.00). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta(\text{ppm}) = 4.30$ (s, 3H, OMe), 7.3–8.1 (m, 5H, arom.), 8.1–8.6 (m, 2H, arom.), 8.6–8.9 (m, 1H, arom.), 9.05 (s, 1H, arom., H-11), 7.49 (s, 1H, NH). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ (284.8) Ber. C 67.5 H 4.60 N 9.8 Gef. C 67.0 H 4.37 N 9.8 Mol.-Masse 248 (ms der Base).

Literatur

** Teil der geplanten Dissertation J. Weber, FU Berlin.

4. Mitt.: K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 76 (1981).
- F. Fichter und R. Boehringer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 3932 (1906).
- Dissertation R. Boehringer, Basel 1907.
- E. Lellmann und C. Schleich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 434 (1887).
- K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 27 (1980).

[Ph 358]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 852–861 (1981)

Anellierte Chinoline, 6. Mitt.¹⁾

10H-Indolo[3,2-b]chinoline

Klaus Görlitzer**^{+) und Josef Weber**}

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 22. Dezember 1980

Drei Verfahren werden auf ihre Eignung zur Darstellung von 5,11-Dihydro-11-oxo-10H-indolo[3,2-b]chinolinen und deren N-Methyl-Derivaten **4** geprüft. Die 11-Chlor-10H-indolo[3,2-b]chinoline **8**, Ausgangsprodukte für pharmazeutisch interessante Synthetica, werden beschrieben.

Fused Quinolines, VI: 10H-Indolo[3,2-b]quinolines

For the synthesis of 5,11-dihydro-10H-indolo[3,2-b]quinolin-11-ones and their N-methyl derivatives **4**, three methods were examined. The 11-chloro-10H-indolo[3,2-b]quinolines **8** are pharmaceutically interesting intermediates.