

- 4 E. Fiedler, H.P. Fiedler, A. Gerhard, W. Keller-Schierlein, W.A. König und H. Zähler, Arch. Mikrobiol. 107, 249 (1976).
- 5 J. Bergmann, B. Egestad und J.O. Lindström, Tetrahedron Lett. 30, 2625 (1977).
- 6 K. Brunner, Monatsh.Chem. 18, 95 (1897).
- 7 Org. Synth., Coll.Vol. IV, S. 657.
- 8 M. Jacobsen und F. Acree, J.Am.Chem.Soc. 67, 1621 (1941).
- 9 J. Harley-Mason und T. J. Leeney, Proc. Chem. Soc. London 1964, 368.
- 10 W. Ried und W. Stephan, Chem.Ber. 96, 1218 (1963).
- 11 R. Domanig, Chinazolinone 2. Mitt., in Vorbereitung.
- 12 T. Kametani, T. Higa, CH.V. Loc, M. Ihara, M. Koizumi und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. 98, 6186 (1976).
- 13 E. Späth und N. Platzer, Chem.Ber. 68, 2221 (1935).
- 14 W. Steiger, T. Kappe und E. Ziegler, Monatsh.Chem. 100, 146 (1969).

[Ph 273]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 276–279 (1981)

Untersuchungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen, 17. Mitt.¹⁾

1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-chinolone

Klaus Görlitzer* und Josef Weber²⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33

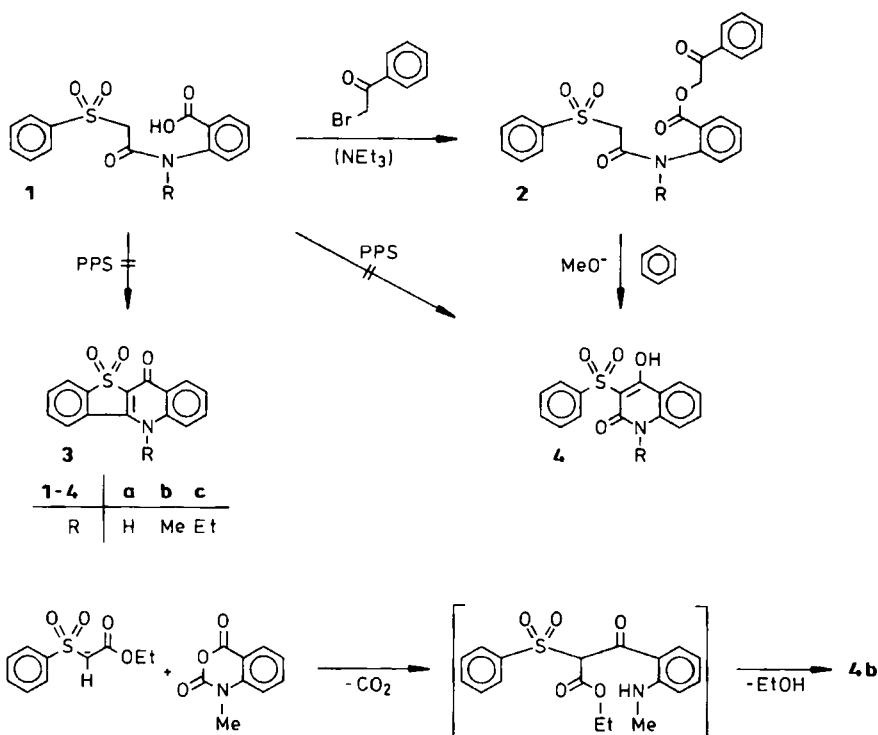
Eingegangen am 21. Mai 1980

Die 2-(Phenylsulfonylacetyl)-aminobenzoesäuren **1** werden mit Phenacylbromid zu den aktivierten Estern **2** umgesetzt, die zu den Titelverbindungen **4** cyclisieren. Die Chinolone **4** zeigen keinen Effekt auf die plasmatische Blutgerinnung sowie die Hemmung der Thrombocytenaggregation.

1,3-Dicarbonyl Compounds, XVII: 1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-quinolones

The reaction of the 2-(phenylsulfonylacetyl)aminobenzoic acids **1** with phenacyl bromide yields the activated esters **2**, which cyclize to yield the title compounds **4**. The quinolones **4** show no anticoagulant activity and do not inhibit the blood platelet aggregation.

Die 2-(Phenylsulfonylacetyl)-aminobenzoesäuren **1**³⁾ konnten durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPS) weder zu den 11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]chinolin-10,10-dioxiden **3** noch zu den Titelverbindungen **4** cyclisiert werden. **1a** wurde unverändert zurückgewonnen, während bei **1b** und **1c** Hydrolyse der Amidbindung eintrat. Die Sulfone **3** konnten andererseits durch Oxidation der entsprechenden Thiophen-Derivate³⁾ mit H₂O₂ in Eisessig dargestellt werden.



Die Titelverbindungen **4** sind in einfacher Weise und guter Ausbeute zugänglich, wenn man die Säuren **1** mit Phenacylbromid in Gegenwart von Triethylamin zu den aktivierten Estern **2** umsetzt und diese den Bedingungen der *Dieckmann*-Kondensation unterwirft. Die N-alkylierten Ester **2b** und **2c** liegen in Lösung, wie die ^1H -NMR-Spektren in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ zeigen, als Gemisch zweier Rotamerer vor. Für die $\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ -Gruppe wird neben einem AB-System für chemisch nichtäquivalente Methylen-Protonen (ca. 85 %) auch ein Singulett bei tieferem Feld registriert. **4b** wurde kürzlich unabhängig von uns auf anderem Wege bei Sandoz, Inc.⁴⁾, durch Umsetzung von 3-Methyl-2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dion (N-Methyl-isatosäureanhydrid) mit dem Anion des Phenylsulfonylessigsäureethylesters dargestellt.

Die 1-Aza-4-hydroxy-cumarin-Derivate **4** erwiesen sich in drei verschiedenen in vitro Prüfungen (Quick-Test, PTT-Test, Thrombin-Zeit; $c = 4 \cdot 10^{-4}$ mol/l) als unwirksam auf die plasmatische Blutgerinnung und zeigten keine Hemmung der mit Collagen induzierten Thrombocytenaggregation ($c = 5 \cdot 10^{-4}$ mol/l).

Wir danken Herrn Prof. Dr. K. Rehse und Fr. U. Siemann für die Durchführung der gerinnungsphysiologischen Prüfungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben⁵⁾.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Phenacyl ester 2 (AAV 1)

1 mmol **1**³⁾ wird unter Zusatz von 1 mmol Triethylamin in 10 ml Aceton gelöst, mit der Lösung von 1.5 mmol Phenacylbromid in 10 ml Aceton versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man spritzt mit Wasser aus, saugt ab, wäscht mit 5proz. NaHCO₃-Lösung und dann mit wenig kaltem Ethanol.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Chinolone 4 (AVV 2)

1 mmol **2** wird unter Erwärmen in 50 ml Benzol gelöst, tropfenweise mit 1.2 ml 1N-NaOMe versetzt, 1 h unter Rückfluß erhitzt und dann noch 1 h bei Raumtemp. gerührt. Man gibt auf Eis/Wasser, trennt die wäßrige Phase ab, säuert mit verd. HCl an und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

2-(Phenylsulfonylacetyl)-aminobenzoessäurephenacyl ester (**2a**)

Aus **1a** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp. 151° (EtOH). Ausb.: 76 % d.Th. – IR (KBr): 1150, 1315 (SO₂), 1680 (Amid), 1700 (Keton), 1710 (Ester), 3340 cm⁻¹ (NH). – UV (MeOH) λ_{max}(log ε) = 221 (4.46), 246 (4.41), 304 nm (3.75). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ(ppm) = 4.65 (s, 2H, SO₂-CH₂), 5.78 (s, 2H, O-CH₂), 7.3–8.2 (m, 14H, arom.), 10.65 (s, 1H, NH). – C₂₃H₁₉NO₆S (437.5) Ber. C 63.2 H 4.38 N 3.0 Gef. C 63.1 H 4.19 N 3.2 Mol.-Masse 437 (ms).

2-(Phenylsulfonylacetyl)-methylaminobenzoessäurephenacyl ester (**2b**)

Aus **1b** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Doppelschmp.: 97–99°; 113–115° (EtOH/H₂O). Ausb.: 78 % d.Th. – IR (KBr): 1140, 1320 (SO₂), 1660 (Amid), 1695 (Keton), 1725 cm⁻¹ (Ester). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ(ppm) (Rotamer: 15 %) = 3.07 (3.33) (s (s), 3H, CH₃), 3.98 und 4.16 (4.80) (d, d, J = 15 (s), 2H, SO₂-CH₂), 5.66 (5.55) (s (s), 2H, O-CH₂), 7.3–8.2 (m, 14H, arom.). – C₂₄H₂₁NO₆S (451.5) Ber. C 63.9 H 4.69 N 3.1 Gef. 63.2 H 4.61 N 3.1 Mol.-Masse 451 (ms).

2-(Phenylsulfonylacetyl)-ethylaminobenzoessäurephenacyl ester (**2c**)

Aus **1c** nach AAV 1. Farblose Kristalle, Schmp.: 161–162° (EtOH). Ausb.: 68 % d.Th. – IR (KBr): 1140, 1320 (SO₂), 1660 (Amid), 1695 (Keton), 1725 cm⁻¹ (Ester). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ(ppm) (Rotamer: 10 %) = 0.95 (t, 3H, CH₃, J = 7), 3.28 und 3.70 (q, q, 1H, 1H, N-CH₂, J = 7), 3.94 und 4.13 (4.83) (d, d (s), 2H, SO₂-CH₂, J = 15), 5.65 (5.56) (s (s), 2H, O-CH₂), 7.2–8.2 (M, 14H, arom.). – C₂₅H₂₃NO₆S (465.5) Ber. C 64.5 H 4.98 N 3.0 Gef. C 64.3 H 4.91 N 3.0 Mol.-Masse 465 (ms).

1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-chinolon (**4a**)

Aus **2a** nach AAV 2. Farblose Kristalle, Schmp.: 262–265° (EtOH). Ausb.: 48 % d.Th. – IR (KBr): 1120, 1345 (SO₂), 1620 (C=C), 1640 cm⁻¹ (Lactam). – UV (MeOH) λ_{max}(log ε) = 228 (4.60), 280 (4.12), 289 (4.09), 336 nm (3.67). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ(ppm) = 7.3–8.2 (m, 9H, arom.), 11.82 (s, 1H, NH). – C₁₅H₁₁NO₄S (301.3) Ber. C 59.8 H 3.68 N 4.7 Gef. C 59.7 H 3.47 N 4.7 Mol.-Masse 301 (ms).

1,2-Dihydro-4-hydroxy-1-methyl-3-phenylsulfonyl-2-chinolon (4b)

Aus **2b** nach AAV 2. Fast farblose Nadeln, Schmp.: 214 – 216° (Lit.⁴⁾: 212 – 214°) (EtOH). Ausb.: 42 % d.Th. – IR (KBr): 1120, 1320 (SO₂), 1615 (C=C), 1640 cm⁻¹ (Lactam). – UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) = 231 (4.61), 282 (4.10), 290 (4.07), 335 nm (3.69). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ (ppm) = 3.43 (s, 3H, CH₃), 7.2 – 8.2 (m, 9H, arom.). – C₁₆H₁₃NO₄S (315.4) Ber. C 60.9 H 4.15 N 4.4 Gef. C 60.7 H 4.00 N 4.4 Mol.-Masse 315 (ms).

1-Ethyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-chinolon (4c)

Aus **2c** nach AAV 2. Fast farblose Kristalle, Schmp.: 209– 211° (EtOH). Ausb.: 36 % d.Th. – IR (KBr): 1125, 1320 (SO₂), 1610 (C=C), 1630 cm⁻¹ (Lactam). – UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) = 235 (4.57), 282 (4.06), 292 (4.04), 337 nm (3.66). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO) δ (ppm) = 1.09 (t, 3H, CH₃, J = 7), 4.10 (q, 2H, CH₂, J = 7), 7.2–8.2 (m, 9H, arom.). – C₁₇H₁₅NO₄S (329.4) Ber. C 62.0 H 4.59 N 4.3 Gef. C 62.0 H 4.48 N 4.3 Mol.-Masse 329 (ms).

Literatur

16. Mitt.: K. Görlitzer und E. Engler, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 557 (1980).
- Teil der geplanten Dissertation J. Weber, Freie Universität Berlin.
- K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 76 (1981).
- G.M. Coppola und G.E. Hardtmann, J. Heterocycl. Chem. **16**, 1605 (1979).
- K. Görlitzer und J. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 27 (1980).

[Ph 274]

Kurzmitteilungen

On the Polymorphism and the Enthalpies of Phase Transition of 1-Decanol, 1-Dodecanol, 1-Tetradecanol, 1-Hexadecanol and 1-Octadecanol

Cornelis Mosselman

Department of Physical Chemistry of the Free University, de Boelelaan 1083, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands.

Eingegangen am 3. November 1980

The polymorphism, the melting and solid transition temperatures, and the associated enthalpy changes of the long-chain, normal primary alkanols have been a source of controversy for many decades. In 1974, my group published an elaborate study¹⁾ in which were suggested possible origins of the discrepancies and much new experimental material was given. The study treated 1-tridecanol up to and including 1-hexadecanol (C₁₃–C₁₆).

Recently I found a study from 1978 by Th. Eckert and J. Müller (E. and M.)²⁾ on the enthalpies of fusion of a series of alkanols, which included two of the members studied by