

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht kor.; weitere Angaben s. Lit.^{1,2)}

Literatur

- 1 52. Mitt.: Heterocyclische 12- π - und 14- π -Molekülsysteme, 51. Mitt.: R. Neidlein und U. Rietdorf, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 901 (1982).
- 2 Dissertation U. Rietdorf, Heidelberg 1981.
- 3 R. Neidlein und W. Kramer, J. Chem. Res. (S) 1977, 77; J. Chem. Res. (M) 1977, 885.
- 4 Dissertation F. Moller, Heidelberg 1979.
- 5 R. Neidlein und F. Moller, Synthesis 1978, 687.
- 6 R. Neidlein und F. Moller, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 977 (1980).
- 7 R. Neidlein und H. Heid, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 801 (1979).
- 8 H. Günther in NMR-Spektroskopie, S. 172, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.
- 9 G.E. Maciel, J. Chem. Phys. 26, 217 (1957).
- 10 R.J. Highat und J.M. Edwards, J. Magn. Reson. 17, 336 (1975).
- 11 H. Günther und J. Prestien, Org. Magn. Reson. 7, 339 (1975).
- 12 G.A. Olah und Y.K. Mo, J. Org. Chem. 38, 353 (1973).

[Ph 514]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 901–912 (1982)

Synthesen und physikalische Eigenschaften neuer Azapseudophenalenone – 1,2-Dimethyl-6*H*-pyrrolo[3.2.1-*ij*]chinolin-6-one

Richard Neidlein^{*1)} und Ulrich Rietdorf²⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg, Im
Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg
Eingegangen am 22. Oktober 1981

Es wird über die Darstellung und einige physikalische Eigenschaften neuer Azapseudophenalenone –
der 1,2-Dimethyl-6*H*-pyrrolo[3.2.1-*ij*]chinolin-6-one **5a–5f** berichtet.

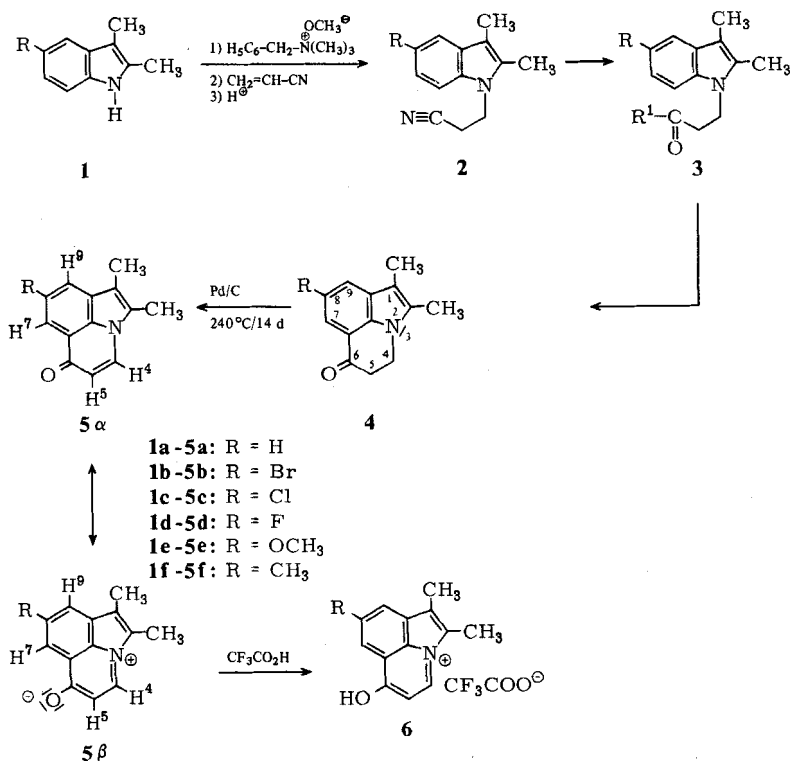
Syntheses and Physical Properties of New Azapseudophenalenones: 1,2-Dimethyl-6*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ones

The syntheses and some physical properties of new azapseudophenalenones, the 1,2-dimethyl-6*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-6-ones **5a–5f**, are reported.

Die als Ausgangsverbindungen zur Darstellung neuer Azapseudophenalenone erforderlichen substituierten Indole **1a–1f** wurden nach den in der Literatur beschriebenen einschlägigen Verfahren hergestellt^{3,4,5)}, wobei für unsere Zwecke vor allen Dingen der Weg nach Janetzky und Verkade⁴⁾ in

Frage kam. In Fortführung unserer Untersuchungen über neue Azapseudophenalenone^{6,7)}, ihre chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften⁸⁻¹⁶⁾ synthetisierten wir neue Azapseudophenalenone, welche in Stellung 8 des tricyclischen Ringsystems entsprechend substituiert waren.

Zunächst wurden unter den Bedingungen einer *Michael-Addition* in Gegenwart von N,N,N-Trimethylbenzolzolmethanaminiummethoxid in wasserfreiem 1,4-Dioxan 2-Propensäurenitril an die substituierten Indole **1a-1f** addiert unter Bildung der cyanethylierten Indole **2a-2f**, die ihrerseits zu den entsprechenden Carbonsäuren **3e-3f** hydrolysiert wurden. Im Falle **3a** (R = H; R¹ = NH₂) war das entsprechende Säureamid entstanden.



Zur Cyclisierung der 2,3-Dimethyl-1H-indol-1-propionsäuren **3a-3f** wurden die nachfolgenden Methoden versucht: 1) Schwefelsäure¹⁷⁾, 2) Phosphorsäure¹⁸⁾, 3) Polyphosphorsäure¹⁹⁾, 4) Phosphor-pentoxid in siedendem Benzol, Methylbenzol und Dimethylbenzol²⁰⁾, 5) Chlorierung der Carbonsäure mit SOCl₂, Phosphor-trichlorid oder PCl₅ mit daran anschließender Umsetzung des Säurechlorids in Gegenwart von AlCl₃ bzw. SnCl₄²¹⁾²²⁾ sowie 6) am Wasserabscheider bei verschiedenen Temperaturen unter katalytischer Wirkung verschiedener organischer Säuren²³⁾. Die Verfahren 1), 2), 3) und 6) lieferten nur teerartige Produkte, welche keinen Hinweis auf die erwünschten Ketone **4a-4f** lieferten, lediglich im Falle der Methoden 3) und 4) wurden die erwünschten Produkte nachgewiesen. Im Falle der Methode 3) – Cyclisierung in Polyphosphorsäure – waren trotz peinlichst eingehaltener Bedingungen keine reproduzierbaren Ausbeuten zu erzielen. Durch Variation der

Reaktionstemperatur von 20 bis 200°, der Reaktionsdauer von 10 min bis 70 Std. und des unterschiedlichen Gehalts an Phosphorpentoxid konnten wir schließlich bei im Bereich von 100 bis 120°, 2 Std. Reaktionsdauer und einem Gehalt von 50 g Diphosphorpentoxid, das man in 100 ml 85proz. Phosphorsäure löst, eine Ausbeute von 40–60 % an **4a–4f** erhalten. Der wesentlich problemlosere Reaktionsweg 4 bestand darin, daß in gut getrocknetem Dimethylbenzol die Säure gelöst, bei Rückflußtemperatur und heftigem Rühren in kleinen Portionen Diphosphorpentoxid zugegeben wurde.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Cyclisierungsprodukte **4a–4f** differierten die chemischen Verschiebungen der CH_3 -Signale sowie der Methylenprotonen H-4 und H-5 um maximal 0.04 ppm. Im Falle der Protonen H-7 und H-9 sind hingegen die Unterschiede in der Größenordnung bis zu 0.50 ppm. Dies scheint nicht ungewöhnlich zu sein, sondern sollte sogar erwartet werden, denn in Position 8 des Tricyclus **4a–4f** sind die Substituenten R, deren Einfluß untersucht werden sollte. Nach Günther²⁴⁾ sind für Benzol die folgenden Inkremente für die Orthosubstitution zu der chemischen Verschiebung des Wasserstoffatoms zu addieren: Br = 0.22, Cl = 0.02, F = –0.30, OCH_3 = 0.43, CH_3 = –0.17. Werden diese Inkremente für den Tricyclus **4** in Betracht gezogen, so sind die Unterschiede der chemischen Verschiebungen der Protonen H-7 sowie H-9 geringer, wie Tab. 1 zu entnehmen ist:

Tab. 1: Chemische Verschiebungen der Protonen H-7 sowie H-9 in den Verbindungen **4**

R		H	Br	Cl	F	OCH_3	CH_3
Verbindungen		4a	4b	4c	4d	4e	4f
H-7	Ber. ²⁷⁾	–	7.85	7.65	7.33	7.20	7.46
	Gef.	7.63	7.72	7.58	7.37	7.22	7.46
	Diff.		0.13	0.07	–0.03	–0.02	0
H-9	Ber. ²⁷⁾	–	7.82	7.62	7.30	7.17	7.43
	Gef.	7.60	7.66	7.55	7.26	7.22	7.46
	Diff.	–	0.16	0.07	0.04	–0.05	–0.03

Sieht man von der Bromverbindung **4b** ab, so ist die maximale Abweichung ± 0.07 ppm. Bei der Berechnung nach Hickmott und Meth-Cohn²⁵⁾, die für Br den Wert 0.10 als Inkrement angeben, ist auch für **4b** die Abweichung des gemessenen vom berechneten Wert kleiner als 0.04 ppm, so daß man für alle Verbindungen **4** ein einheitliches $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhält.

Die Dehydrierung der Dihydro-azapseudophenalenone **4a–4f** erwies sich im Gegensatz zu früheren Erfahrungen mit entsprechenden Dihydro-hetero-pseudophenalenonen als der schwierigste Syntheseschritt. Die Dehydrierungen zu **5a–5f** mit Chloranil^{26/27)}, mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanocyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (DDQ)²⁸⁾, mit Triphenylmethyltetrafluoroborat²⁹⁾, mit Triphenylmethylperchlorat³⁰⁾, α -Halogenierung mit angeschlossener Halogenwasserstoffeliminierung³¹⁾, mit elementarem Schwefel, Selendioxyd³²⁾, mit aktiviertem Mangandioxyd³³⁾, waren ohne Erfolg trotz Variation von Temperatur, Lösungsmittel und Reaktionszeiten. Die Dehydrierungen von **4a–4f** waren möglich mit Pd/C³⁴⁾ durch vierzehntägiges Erhitzen der Verbindungen unter Rückfluß in 1-Methyl-naphthalin als Lösungsmittel.

Das Dipolmoment von **5a** beträgt 3.7 Debye, was auf eine starke Polarisierung des Moleküls hinweist. Größenordnungsmäßig liegt das Dipolmoment im Falle des 1H-Phenalen-1-ons³⁵⁾ bei $\mu = 3.99$ Debye

und im Falle des 2-Methyl-3*H*-naphtho[1,8-*bd*]thiophen-3-ons³⁶⁾ bei $\mu = 3.96$ Debye. Die UV-Spektren der Azapseudophenalenone **5a–5f** sind erwartungsgemäß sehr ähnlich, da das Elektronensystem des Tricyclus nur geringe Unterschiede aufweist; auch 1*H*-Phenalen-1-on weist ähnliche Bandenlagen auf, die Extinktion ist jedoch wesentlich verschieden. Ein Vergleich der Bandenlagen der in Methanol gemessenen UV-Spektren ist in Tab. 2 zusammengestellt.

Tab. 2: Vergleich der UV-Spektren der Azapseudophenalenone **5a–5f** und 1*H*-Phenalen-1-on

Ketone						
1 <i>H</i> -Phenalen-1-on	225			247	261	341 358
5a	219	234	239sh		265	345sh 359sh
5b	222		240sh	245	266	357
5c	225		239	246	266	359
5d	220	232	240sh		265	354
5e	219		243		270	357
5f	222		238sh	244	266	359

Weitere Aspekte der UV-spektroskopischen Untersuchungen waren die Fragen der Solvatochromie. Im Falle des 3*H*-Naphtho[1,8-*bc*]thiophen-3-ons³⁷⁾, 5*H*-Naphtho[1,8-*bc*]thiophen-5-ons³⁸⁾ sowie 1*H*-Phenalen-1-ons³⁷⁾ wurde eine positive Solvatochromie – also eine Rotverschiebung der längstwelligsten Absorption beim Übergang zu polareren Lösungsmitteln, festgestellt. Für die Azapseudophenalenone **5a–5f** fiel dieser Effekt viel kleiner aus, im Falle der Verbindung **5a** beträgt die Verschiebung in *n*-Hexan/Methanol nur 6 nm, für die Chlorverbindung **5c** ist in diesen Lösungsmitteln keine Rotverschiebung feststellbar; im Falle des Thia-pseudophenalen-3-ons³⁷⁾ beträgt die Verschiebung dagegen 16 nm³⁷⁾, beim Thia-pseudophenalen-5-on³⁸⁾ sogar 18 nm. Beim Übergang zu Trifluoressigsäure ist zwar eine starke Rotverschiebung meßbar, jedoch ändert sich der Verlauf des Spektrums derart, daß eine Zuordnung der Absorptionsmaxima nicht mehr eindeutig zu treffen ist. Es ist dies auch zu erwarten, denn durch die Protonierung der Carbonylgruppe spricht man besser von 5-Hydroxy-1,2-dimethylpyrrolo[3,2,1-*ij*]chinoliniumtrifluoracetaten **6a–6f**, wobei gerade das π -System total geändert wird; ähnliches ist auch für 1*H*-Phenalen-1-on zu entnehmen, wobei dieses Keton in Cyclohexan und konzentrierter Schwefelsäure vermessen wurde.

Über weitere Ergebnisse spektroskopischer Untersuchungen werden wir demnächst berichten.

Der BASF AG, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. A. Hotzel, Herrn Apotheker R. Lörwald und Herrn F. Beran für die Anfertigung der Massenspektren, den Herren Dr. W. Kramer, Dr. G. Schäfer und G. Beutel für die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren, Frau B. Gotta, Frau B. Weingärtner und Herrn D. Holzmänn für die Elementaranalysen, den Herren Prof. Dr. E. U. Franck und Dr. Geiger, Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie der Universität Karlsruhe (TH), für die Unterstützung zur Durchführung der Dipolmomentmessungen, der BAYER AG und der HOECHST AG für die Lieferung von Chemikalien. –

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht kor.; Schmelzpunktmikroskop Reichert, Wien und automat. Schmelzpunktbestimmungsgerät FP 6, Mettler, Gießen/Lahn bei Angabe des Temperaturanstiegs. – **MS:** Varian MAT 311 A – Ionisationsenergie 63 eV. – $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: HX 90E und teilweise T-60-A, TMS als int. Stand. – **IR-Spektren:** Perkin-Elmer 325. – **UV-Spektren:** DMR 10 Carl Zeiss, Oberkochen. – **Elementaranalysen:** C, H, N – Analysator Heraeus, Hanau, **Halogen** nach Schöniger. **Dielektrizitätskonstanten:** DK 03, Meßzelle MFL 1/s, Wissenschaftlich-technische Werkstätten Weilheim/Oberbayern.

2.3-Dimethyl-1H-indol-1-propannitril (2a)

Eine Lösung von 145 g (1 mol) 2,3-Dimethyl-1H-indol (**1a**) in 500 ml wasserfreiem 1,4-Dioxan wird mit ca. 100 mg Benzol-1,4-diol versetzt. Nach Zugabe von 5 ml N,N,N-Trimethylbenzylmethanaminiummethoxid (40proz. Lösung in Methanol) erwärmt man auf 35° und tropft 150 ml (2.50 mol) frisch dest. 2-Propennitril so zu, daß die Temp. zwischen 35 und 40° bleibt. Man läßt über Nacht rühren und verdünnt mit 1 l 10proz. Essigsäure. Die wässrige Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und über MgSO_4 sicc. getrocknet. Nach Zugabe von 800 g Kieselgel (0.2–0.5 nm) zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab: mit Cyclohexan gewinnt man am Soxhlet farblose Nadeln. Ausb.: 125 g (63 %); Schmp.: 83.2° bei 0.2 K/min (Lit.³⁹ 80°). IR (KBr): 3060 (aromat. CH), 2925, 2870 (CH), 2255 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1628, 1578, 1570, 1468, 1416, ($\text{C}=\text{C}$), 1384, 1360, 1339, 1263, 1236, 1207, 1183, 1155, 1129, 1048, 1013, 1000, 958, 920, 900, 870, 858, 810, 770, 730, 628 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.19 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.28 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.48 (t, $J_{\alpha,\beta}$ = 6.7 Hz, 2H, β - CH_2), 4.14 (t, 2H, α - CH_2), 7.11 (mc, 3H, Aromaten-H), 7.40–7.51 (m, 1H, Aromaten-H). – MS (100 eV, 35°): m/e (%) = 199 (18), 198 (100, M^+), 159 (35), 158 (95), 143 (18), 128 (8), 115 (18). – CAS-Registry-Nummer: 26016-47-6. – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (198.26) Ber. C 78.8 H 7.12 N 14.1, Gef. C 78.6 H 7.01 N 14.2.

Die Darstellung von 2b–2f erfolgte analog 2a

2b: farblose Nadeln. – Ausb.: 75 %. – Schmp.: 98.2°. – IR (KBr): 2942, 2920, 2852 (CH), 2250 (CN), 1878, 1608, 1571, 1462, 1405 ($\text{C}=\text{C}$), 1389, 1358, 1329, 1287, 1229, 1198, 1171, 1140, 1055, 1042, 955, 895, 870, 818, 799, 786, 743, 630, 605 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.19 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.38 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.70 (t, $J_{\alpha,\beta}$ = 6.9 Hz, 2H, β - CH_2), 4.36 (t, 2H, α - CH_2), 7.05 (d, $J_{6,7}$ = 8.5 Hz, 1H, H-7), 7.25 (dd, $J_{4,5}$ = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.61 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 75°): m/e (%) = 278 (52, $^{81}\text{Br-M}^+$), 276 (54, $^{79}\text{Br-M}^+$), 238 (98), 236 (100), 157 (62). – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$ (271.2) Ber. C 56.3 H 4.73 N 10.1 Gef. C 56.4 H 4.82 N 10.3.

2c: farblose Nadeln. – Ausb.: 53 %. – Schmp.: 84°. – IR (KBr): 3073, 2985, 2955, 2922, 2868 (CH), 2251 (CN), 1612, 1576, 1476, 1410, 1358, 1329, 1289, 1258, 1246, 1208, 1184, 1135, 1070, 1039, 958, 902, 876, 815, 802, 788, 742, 699, 628, 610 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.12 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 0.5 Hz, 3H, C-3- CH_3), 2.28 (q, 3H, C-2- CH_3), 2.53 (t, $J_{\alpha,\beta}$ = 6.7 Hz, 2H, β - CH_2), 4.14 (t, 2H, α - CH_2), 7.00 (s, 2H, H-6, H-7), 7.37 (s, 1H, H-4). – MS (100 eV, 75°): m/e (%) = 234 (33, $^{37}\text{Cl-M}^+$), 232 (100, $^{35}\text{Cl-M}^+$), 195 (18), 194 (81), 193 (35), 192 (54), 190 (20), 177 (13), 157 (22). – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (232.71) Ber. C 67.1 H 5.63 N 12.0 Gef. C 67.0 H 5.75 N 12.0.

2d: farblose Kristalle. – Ausb.: 30 %. – Schmp.: 83.6°. – IR (KBr): 2970, 2920, 2860 (CH), 2258 (CN), 1625, 1585, 1482, 1460, 1420 ($\text{C}=\text{C}$), 1384, 1365, 1310, 1280, 1240, 1210, 1192, 1142, 1038, 960, 910, 850, 840, 800, 763, 728, 700, 635, 612 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.17 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.35 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.64 (t, $J_{\alpha,\beta}$ = 6.7 Hz, 2H, β - CH_2), 4.29 (t, 2H, α - CH_2), 6.17–7.15 (3H, Aromaten-H). – MS (62 eV, 74°): m/e (%) = 216 (89, M^+), 176 (100), 175 (95), 161 (50), 133 (48). – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2$ (216.25) Ber. C 72.3 H 6.06 N 13.0 Gef. C 72.3 H 6.06 N 13.2.

2e: farblose Nadeln. – Ausb.: 81 %. – Schmp.: 90–93°, Lit.⁴⁰⁾: 93°. – IR (KBr): 2992, 2955, 2994, 2825, 2246 (CN), 1619, 1578, 1482, 1453, 1414 (C=C), 1389, 1370, 1352, 1291, 1258, 1234, 1201, 1181, 1160, 1128, 1046, 992, 961, 921, 878, 818, 786, 700, 690, 640, 605 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.21 (s, 3H, C-3-CH₃), 2.38 (s, 3H, C-2-CH₃), 2.68 (t, J_{α,β} = 6.9 Hz, 2H, α-CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (t, 2H, α-CH₂), 6.81 (dd, J_{4,6} = 2.2 Hz, J_{6,7} = 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.96 (d, 1H, H-4), 7.09 (d, 1H, H-7). – MS (100 eV, 70°): m/e = 228 (72, M⁺), 189 (20), 188 (100). C₁₄H₁₆N₂O (228.3) Ber. C 73.7 H 7.06 N 12.3 Gef. C 73.4 H 7.01 N 12.4.

2f: farblose Nadeln. – Ausb.: 79 %. – Schmp.: 92–93°. – IR(KBr): 3030, 2962, 2920, 2862 (CH), 2250 (CN), 1585, 1478, 1460, 1418 (C=C), 1368, 1352, 1328, 1299, 1260, 1229, 1218, 1189, 1168, 1140, 1040, 995, 918, 876, 803, 780, 749, 705, 685, 630 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.17 (s, 3H, C-3-CH₃), 2.29 (s, 3H, C-2-CH₃), 2.43 (s, 3H, C-5-CH₃), 2.51 (t, J_{α,β} = 7.0 Hz, 2H, β-CH₂), 4.18 (t, 2H, α-CH₂), 6.98 (s, 2H, H-6, H-7), 7.25 (s, 1H, H-4). – MS (100 eV, 30°C): m/e = 212 (46, M⁺), 173 (14), 172 (100). – C₁₄H₁₆N₂ (212.29) Ber. C 79.2 H 7.60 N 13.2 Gef. C 79.2 H 7.54 N 13.2.

2,3,5-Trimethyl-1H-indol-1-propanamid (3a, R¹ = NH₂)

10.6 g (50 mmol) **2a** werden in 50 ml konz. Schwefelsäure **2d** bei Raumtemp. gerührt, dann auf Eiswasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und nach Waschen mit Wasser über Magnesiumsulfat sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das zurückbleibende, gelbe Öl durch Zugabe von Petrolether 40/60 zur Kristallisation gebracht; farblose Nadeln (Ligroin). – Ausb.: 9.6 g (83 %). – Schmp.: 124–127°. – IR (KBr): 3410, 3218 (NH), 3033, 2992, 2865 (CH), 1660 (C=O), 1478, 1465, 1415 (C=C), 1369, 1350, 1305, 1282, 1260, 1245, 1230, 1215, 1203, 1185, 1168, 1138, 1046, 1000, 960, 938, 910, 863, 785, 750, 628 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.18 (s, 3H, C-3-CH₃), 2.29 (s, 3H, C-2-CH₃), 2.43 (s, 3H, C-5-CH₃), 2.48 (t, J_{α,β} = 6.9 Hz, 2H, β-CH₂), 4.31 (t, 2H, α-CH₂), 5.35 (s, 1H, NH), 5.84 (s, 1H, NH), 6.92 (dd, J_{4,6} = 1.5 Hz, J_{6,7} = 8.3 Hz, 1H, H-6), 7.12 (d, 1H, H-7), 7.23 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 130°): m/e (%) = 230 (31, M⁺), 212 (29), 183 (14), 173 (15), 172 (100), 155 (23), 105 (13). – C₁₄H₁₈N₂O₂ (230.3) Ber. C 73.0 H 7.88 N 12.2 Gef. C 73.1 H 7.95 N 11.9.

2,3-Dimethyl-1H-indol-propansäure (3a, R¹ = OH)

100 g (0.5 mol) **2a** werden in 500 ml 10proz. Natronlauge 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, säuert mit 10proz. Schwefelsäure bis zu pH 4 an, extrahiert die Säure mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser neutral, trocknet die organische Phase mit MgSO₄ sicc. und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.; farblose Kristalle aus Ethanol/Wasser (1:1), die sich unter Lichteinwirkung rosa verfärben. – Ausb.: 97 g (89 %). – Schmp.: 96.5° bei 1K/min. (Lit.³⁹⁾ 96–97°. – IR (KBr): 3300–2500 (OH), 3060 (aromat. CH), 2920, 2860 (CH), 1706 (C=O), 1618, 1559, 1470, 1452, 1432, 1418 (C=C), 1390, 1365, 1338, 1322, 1275, 1241, 1222, 1118, 1128, 1050, 1011, 935, 800, 772, 735, 673, 620, 600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, C-3-CH₃), 2.34 (s, 3H, C-2-CH₃), 2.74 (t, J_{α,β} = 7.3 Hz, 2H, β-CH₂), 4.36 (t, 2H, α-CH₂), 7.06–7.53 (m, 4H, Aromaten-H), 10.93 (s, 1H, COOH). – MS (100 eV, 40°): m/e (%) = 217 (18, M⁺), 158 (49), 45 (100). CAS-Registry-Nummer: 40313-28-8. – C₁₃H₁₅NO₂ (217.26) Ber. C 71.9 H 7.00 N 6.5 Gef. C 72.1 H 7.01 N 6.5.

Die Darstellung von **3b–3f** erfolgte analog **3a**.

3b: beige Kristalle. – Ausb.: 81 %. – Schmp.: 140.2°. – IR (KBr): 3260–2800 (OH), 2918 (CH), 1705 (C=O), 1610, 1570, 1470, 1442, 1412 (C=C), 1380, 1355, 1295, 1270, 1223, 1182, 1138, 1056, 1038, 955, 928, 878, 856, 830, 802, 790, 742, 706, 628, 600 cm⁻¹. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.16 (s, 3H, C-3-CH₃), 2.32 (s, 3H, C-2-CH₃), 2.71 (t, J_{α,β} = 7.3 Hz, 2H, β-CH₂), 4.31 (t, 2H, α-CH₂),

ABX-System (3H, H-4, H-6, H-7), 7.09 ($J_{4,7} = 0.3$ Hz, $J_{6,7} = 8.7$ Hz, H-7), 7.18 ($J_{4,6} = 2.0$ Hz, H-6), 7.57 (H-4), 10.44 (s, 1H, COOH). – MS (100 eV, 100°): m/e (%) = 297 (90, $^{81}\text{Br-M}^+$), 295 (90, $^{79}\text{Br-M}^+$), 238 (97), 236 (100). – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ (296.2) Ber. C 52.7 H 4.76 N 4.7 Gef. C 53.1 H 4.51 N 4.6.

3e: farbloses Pulver. – Ausb.: 89 %. – Schmp.: 144–145°. – IR (KBr): 3300–2600 (OH), 2918 (CH), 1700 (C=O), 1572, 1469, 1410 (C=C), 1380, 1353, 1293, 1270, 1222, 1178, 1133, 1068, 953, 929, 879, 855, 832, 813, 790, 742, 708 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.18 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.33 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.73 (t, $J_{\alpha,\beta} = 7.3$ Hz, 2H, β - CH_2), 4.33 (t, 2H, α - CH_2), ABX-System (3H, H-6, H-7, H-4), 7.01 ($J_{6,7} = 8.8$ Hz, $J_{4,6} = 2.2$ Hz, H-6), 7.14 ($J_{4,7} = 0.6$ Hz, H-7), 7.42 (H-4), 10.32 (s, 1H, COOH). – MS (100 eV, 220°) m/e (%) = 253 (13, $^{37}\text{Cl-M}^+$), 251 (41, $^{35}\text{Cl-M}^+$), 210 (5), 208 (17), 194 (30), 192 (89), 66 (100). – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (251.7) Ber. C 62.0 H 5.61 N 5.6 Gef. C 62.0 H 5.36 N 5.5.

3d: farblose Kristalle. – Ausb.: 28 %. – Schmp.: 150.2°. – IR (KBr): 3400–2200 (CH), 3060, 2920 (CH), 1708 (C=O), 1624, 1585, 1482, 1460, 1415 (C=C), 1390, 1369, 1310, 1275, 1238, 1220, 1210, 1188, 1150, 1135, 1038, 968, 920, 905, 860, 820, 790, 735, 728, 705, 669, 632, 600 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.18 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.34 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.74 (t, $J_{\alpha,\beta} = 7.3$ Hz, 2H, β - CH_2), 4.36 (t, 2H, α - CH_2), 6.75–7.24 (3H, Aromaten-H), 9.39 (1H, CO_2H). – MS (62 eV, 92°): m/e (%) = 235 (85, M^+), 176 (100), 175 (66), 161 (46). – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ (235.25) Ber. C 66.4 H 6.00 N 6.0 Gef. C 66.1 H 5.80 N 5.9. –

3e: farblose Kristalle. – Ausb.: 95 %. – Schmp. 119°. – IR (KBr): 3500–2800 (OH), 3080, 3040, 3020, 2960, 2925, 2860 (CH), 1738 (C=O), 1615, 1583, 1480, 1455, 1440, 1418 (C=C), 1388, 1360, 1350, 1303, 1270, 1240, 1220, 1190, 1175, 1155, 1125, 1039, 1018, 999, 953, 939, 882, 857, 840, 805, 784, 703, 690, 630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.18 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.29 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.68 (t, $J_{\alpha,\beta} = 7.4$ Hz, 2H, β - CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (t, 2H, α - CH_2), 6.78 (dd, $J_{6,7} = 8.7$ Hz, $J_{4,6} = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.93 (dd, 1H, H-4), 7.12 (d, 1H, H-7), 11.19 (s, 1H, CO_2H). – MS (100 eV, 90°): m/e (%) = 248 (10, $\text{M}^+ + 1$), 247 (65, M^+), 229 (100), 228 (27), 214 (60), 200 (5), 188 (79), 186 (27), 158 (24). – $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.88) Ber. C 68,0 H 6.33 N 5.7 Gef. C 67.8 H 7.08 N 5.5.

3f: Ausb.: 78 %. – Schmp.: 119–121°. – IR (KBr): 3300–2400 (OH), 2920 (CH), 1705 (C=O), 1588, 1486, 1452, 1438, 1412 (C=C), 1385, 1365, 1305, 1240, 1210, 1176, 1170, 1138, 1056, 1040, 1020, 950, 922, 885, 872, 783, 750, 702, 680, 640, 622 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H, C-3- CH_3), 2.32 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.44 (s, 3H, C-5- CH_3), 2.72 (t, $J_{\alpha,\beta} = 7.4$ Hz, 2H, α - CH_2), 4.33 (t, 2H, α - CH_2), 6.95 (dd, $J_{4,6} = 1.5$ Hz, $J_{6,7} = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 7.14 (d, 1H, H-7), 7.28 (d, 1H, H-4), 10.89 (s, 1H, CO_2H). – MS 100 eV, 175°: m/e (%) = 232 (46, $\text{M}^+ + 1$), 231 (58, M^+), 230 (40), 216 (11), 183 (13), 173 (44), 172 (65), 158 (23), 43 (100). – $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (231.3) Ber. C 72.6 H 7.35 N 6.1 Gef. C 72.8 H 7.57 N 6.1.

4,5-Dihydro-1,2-dimethyl-6H-pyrrolo[3.2.1-ij]chinolin-6-on (**4a**)

Zu einer 100° heißen Lösung von 21.7 g (0.1 mol) 2,3-Dimethyl-1H-indol-1-propansäure (**3a**) in 200 ml trockenem Dimethylbenzol werden unter heftigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 30 min 28 g (0.2 mol) P_2O_5 gegeben. Man hält bei dieser Temp. noch 2 h, hydrolysiert die Reaktionslösung mit Eiswasser und trennt die organische Phase ab. Nach Ausetern der wäßrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen mit 5proz. Natronlauge und Wasser gewaschen. Die über Magnesiumsulfat sicc. getrocknete Lösung wird i. Vak. eingedampft und sc über Kieselgel mit Trichlormethan/Propanon (95:5) gereinigt. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert man aus Petrolether 50–70° um; gelbe Kristalle. – Ausb.: 4.6 g (23 %). – Schmp.: 97.3° bei 0.2 K/min. (Lit.³⁹⁾ 98–99°. – IR (KBr): 3062, 2919, 2860 (CH), 1675 (C=O), 1589, 1495, 1471, 1462, 1410 (C=C),

1370, 1348, 1310, 1278, 1232, 1190, 1170, 1119, 1065, 1050, 975, 845, 791, 748, 710 cm^{-1} . – UV (Methanol): λ_{max} (lge) = 238 sh (4.08), 252 (4.15), 345 nm (3.79). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.24 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.33 (s, 3H, C-2- CH_3), 3.01 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 4.23 (t, 2H, H-5), 7.09 (t, $J_{7,8} = J_{8,9} = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.60 (d, 1H, H-9), 7.63 (d, 1H, H-7). – MS (100 eV, 50°): m/e (%) = 199 (100, M^+), 198 (88), 184 (41), 170 (31), 156 (17). – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199.25) Ber. C 78.4 H 6.58 N 7.0, Gef. C 78.3 H 6.61 N 7.1.

8-Brom-4,5-dihydro-1,2-dimethyl-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-6-on (4b)

Eine Lösung von 36 g (0.25 mol) P_2O_5 in 75 ml 85 proz. Phosphorsäure werden auf $100\text{--}120^\circ$ erhitzt. Unter heftigem Rühren gibt man 1.5 g (5 mmol) **3b** zu, hält 2 h bei dieser Temp., gibt die Reaktionslösung nach dem Erkalten auf 500 g Eis, extrahiert mit Dichlormethan und wäscht mit Wasser neutral. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat sicc. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und aus Ligroin umkristallisiert; orangefarbene Kristalle. – Ausb. 420 mg (30 %). – Schmp.: 136.0° bei 0.2 K/min. – IR (KBr): 2920, 2865 (CH), 1678 (C=C), 1570, 1493, 1440 (C=C), 1405, 1372, 1342, 1302, 1250, 1218, 1188, 1150, 1135, 1060, 978, 864, 848, 810, 790, 758, 625 cm^{-1} . – UV (Methanol): λ_{max} (lge) = 254 (4.24), 352 nm (3.82). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.35 (s, 3H, C-2- CH_3), 3.05 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 4.25 (t, 2H, H-5), 7.66 (d, $J_{7,9} = 1.6$ Hz, 1H, H-9), 7.72 (d, 1H, H-7). – MS (62 eV, 103°): m/e (%) = 279 (8, $^{81}\text{Br-M}^+$), 278 (8), 277 (10, $^{79}\text{Br-M}^+$), 276 (8), 262 (6), 168 (21), 154 (26), 115 (100). – $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (278.15) Ber. C 56.1 H 4.35 Br 28.7 N 5.0, Gef. C 56.1 H 4.43 Br 29.2 N 4.9.

Die Darstellung von 4c–4f erfolgte analog 4a

4c: hellgelbe Kristalle. – Ausb.: 38–60 %. – Schmp.: 143.2° , Lit.⁴¹⁾: $137\text{--}144^\circ$. – IR (KBr): 2920 (CH), 1678 (C=O), 1405 (C=C), 1372, 1340, 1300, 1249, 1212, 1190, 1148, 978, 950, 820, 792, 650, 632 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.21 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.36 (s, 3H, C-2- CH_3), 3.04 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 4.27 (t, 2H, H-5), 7.55 (d, $J_{7,9} = 1.8$ Hz, 1H, H-9), 7.58 (d, 1H, H-7). – MS (100 eV, 30°): m/e (%) = 235 (30, $^{37}\text{Cl-M}^+$), 234 (35), 233 (90, $^{35}\text{Cl-M}^+$), 232 (78), 220 (15), 218 (35), 206 (11), 204 (28), 192 (20), 190 (19), 45 (100). – $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ (233.69) Ber. C 66.8 H 5.18 N 6.0, Gef. C 66.4 H 5.21 N 6.0.

4d: gelbe Kristalle. – Ausb.: 18 %. – Schmp.: 119.7° . – IR (KBr): 3060, 2922, 2865 (CH), 1680 (C=O), 1630, 1590, 1570, 1498, 1465, 1420, 1410 (C=C), 1385, 1349, 1310, 1248, 1217, 1150, 1138, 1050, 995, 980, 952, 908, 870, 835, 798, 758, 700, 635, 605 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.22 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.37 (s, 3H, C-2- CH_3), 3.05 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 4.27 (t, 2H, H-5), 7.26 (s, 1H, H-9), 7.37 (s, 1H, H-7). – MS (62 eV, 53°): m/e (%) = 217 (100, M^+), 216 (97), 202 (45), 188 (57). – $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$ (217.24) Ber. C 71.9 H 5.57 N 6.5, Gef. C 72.2 H 5.19 N 6.5.

4e: gelbe Kristalle. – Ausb.: 6.6 %. – Schmp.: 103.7° . – IR (KBr): 3005, 2960, 2940, 2905 (CH), 1673 (C=O), 1592, 1570, 1490, 1460, 1405 (C=C), 1381, 1347, 1309, 1250, 1218, 1190, 1162, 1139, 1058, 1031, 980, 937, 895 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.22 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.34 (s, 3H, C-2- CH_3), 3.04 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (t, 2H, H-5), 7.22 (s, 2H, H-7, H-9). – MS (100 eV, 50°): m/e (%) = 230 (16, $\text{M}^+ + 1$), 229 (100, M^+), 228 (28), 214 (61), 200 (5), 186 (25), 158 (18). – $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229.3) Ber. C 73.3 H 6.59 N 6.1, Gef. C 73.5 H 6.54 N 6.0.

4f: gelbe Kristalle. – Ausb.: 26 %. – Schmp.: 135.5° . – IR (KBr): 2921, 2865 (CH), 1692 (C=O), 1683, 1678, 1670, 1598, 1576, 1500, 1468, 1442, 1412 (C=C), 1387, 1348, 1312, 1259, 1228, 1212, 1200, 1150, 1060, 1039, 975, 865, 838, 800, 761, 748, 700, 635 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.23 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3} = 0.7$ Hz, 3H, C-1- CH_3), 2.34 (q, 3H, C-2- CH_3), 2.47 (t, $J = 0.7$ Hz, 3H, C-8- CH_3), 3.04 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 4.25 (t, $J_{4,5} = 7.0$ Hz, 2H, H-5), 7.46 (s, 2H, H-7, H-9). – MS (100 eV, 30°):

m/e (%) = 214 (17), 213 (100, M⁺), 212 (73), 198 (22), 184 (12). – C₁₄H₁₅NO (213.3) Ber. C 78.8 H 7.09 N 6.6, Gef. C 79.1 H 7.05 N 6.5.

1,2-Dimethyl-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]chinolin-6-on (5a)

Zu einer siedenden Lösung von 8 g (40 mmol) **4a** in 200 ml absol. 1-Methylnaphthalin gibt man im Abstand von jeweils 12 h ca. 50 mg 10proz. Pd/C. Nach ca. 14 d ist der Edukt mehr nachzuweisen. Man zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, löst in Dichlormethan, trennt den Katalysator ab und wäscht mehrmals mit Dichlormethan. Die vereinigten Lösungen extrahiert man mit 6 N-HCl. Die vereinigten salzsauren Lösungen werden i. Vak. zur Trockne eingedampft, in Wasser gelöst und mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Mit Dichlormethan extrahiert man das Produkt, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat sicc., zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisiert aus Ligroin um; gelbe Kristalle. – Ausb.: 1.3 g (22 %). – Schmp.: 153.0° bei 0.2 K/min. – IR (KBr): 3045 (aromat. CH), 2915, 2858 (CH), 1640 (C=O), 1613, 1589, 1554, 1492, 1462, 1444 (C=C), 1389, 1372, 1339, 1276, 1206, 1182, 1154, 1118, 1090, 992, 934, 841, 820, 796, 762, 710, 608 cm⁻¹. – UV (Methanol): λ_{max} (lge) = 219 (4.31), 234 (4.27), 239 sh (4.24), 265 (3.58), 345 (4.08), 359 sh nm (3.74). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lge) = 220 (4.31), 233 (4.24), 239 sh (4.20), 263 (3.58), 336 (3.94), 360 nm (3.90). – UV (n-Hexan): λ_{max} (lge) = 219 (4.33), 231 (4.22), 239 (4.18), 258 sh (3.61), 329 sh (3.90), 353 (4.00), 365 sh (3.95), 385 sh nm (3.53). – UV (CF₃COOH): λ_{max} (lge) = 311 (4.15), 331 (4.18), 339 sh (4.11), 347 (4.13), 365 sh (3.73), 440 sh nm (3.53). – Dipolmoment: 3.7 D. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.27 (q, J_{CH₃-CH₃} = 0.7 Hz, 3H, C-1-CH₃), 2.43 (q, 3H, C-2-CH₃), 6.24 (d, J_{4,5} = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.69 (d, 1H, H-4), ABX-System (3H, H-7, H-9, H-8), 7.38 (J_{7,8} = 7.5 Hz, J_{8,9} = 7.6 Hz, H-8), 7.63 (J_{7,9} = 0.9 Hz, H-9), 7.99 (H-7). – ¹H-NMR (90 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 2.62 (s, 3H, C-1-CH₃), 2.71 (s, 3H, C-2-CH₃), 7.49 (d, J_{4,5} = 7.0 Hz, 1H, H-5), 8.00 (t, J_{7,8} = J_{8,9} = 7.8 Hz, 1H, H-8), 8.32 (d, 1H, H-9), 8.50 (d, 1H, H-7), 8.88 (d, 1H, H-4). – ¹³C-NMR (22.625 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.77 (s, C-1-CH₃, C-2-CH₃), 114.54 (d), 115.68 (s), 121.29 (d), 121.94 (s), 123.88 (d), 124.23 (d), 131.00 (s), 131.43 (s), 131.97 (d), 134.12 (s, Aromaten-C), 180.29 (C=O). – ¹³C-NMR (22.625 MHz, CF₃COOD): δ (ppm) = 8.82, 9.17 (CH₃), 118.37, 122.72, 125.44, 127.03, 132.11, 132.83, 134.24, 135.26, 137.04, 140.39 (Aromaten-C), 173.65 (C=O). – MS (100 eV, 70°): m/e (%) = 197 (100, M⁺), 196 (75), 182 (87). – C₁₃H₁₁NO (197.23) Ber. C 79.2 H 5.62 N 7.1, Gef. C 79.4 H 5.27 N 7.2.

Die Darstellung von 5b–5f erfolgte analog 5a

5b: gelbe Kristalle. – Ausb.: 20 %. – Schmp.: 193°. – IR (KBr): 3070, 2920 (CH), 1645 (C=O), 1615, 1592, 1567, 1556, 1489, 1430, 1340 (C=C), 1390, 1375, 1351, 1336, 1279, 1212, 1186, 1136, 1095, 1055, 900, 939, 869, 840, 821, 799, 755, 625 cm⁻¹. – UV (CH₃OH): λ_{max} (lge) = 222 (4.25), 240 sh (4.23), 245 (4.25), 266 (3.52), 357 nm (3.87). – UV (CH₃CN): λ_{max} (lge) = 224 (4.28), 233 (4.22), 244 (4.23), 265 sh (3.59), 360 nm (3.81). – UV (CF₃CO₂H): λ_{max} (lge) = 243 (4.22), 264 sh (3.50), 357 nm (3.87). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.26 (s, 3H, C-1-CH₃), 2.48 (s, 3H, C-2-CH₃), 6.35 (d, J_{4,5} = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.84 (d, 1H, H-4), 7.86 (d, J_{7,9} = 1.6 Hz, 1H, H-9), 8.20 (d, 1H, H-7). CF₃CO₂D: δ (ppm) = 2.45 (q, J_{CH₃-CH₃} = 1.0 Hz, 3H, C-1-CH₃), 2.65 (q, 3H, C-2-CH₃), 7.50 (d, J_{4,5} = 7.0 Hz, 1H, H-5), 8.30 (d, J_{7,9} = 1.3 Hz, 1H, H-9), 8.56 (d, 1H, H-7), 8.78 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 120°): m/e (%) = 277 (98, ⁸¹Br-M⁺), 276 (61), 275 (100, ⁷⁹Br-M⁺), 274 (49), 262 (55), 260 (54), 196 (17), 195 (10). – C₁₃H₁₀BrNO (276.9) Ber. 276.9925, Gef. 276.9927 (ms).

5c: karminrote Kristalle. – Ausb.: 28 %. – Schmp.: 203–206°. – IR (KBr): 3070, 2920 (CH), 1642 (C=O), 1618, 1595, 1550, 1488, 1430 (C=C), 1386, 1350, 1332, 1278, 1210, 1133, 1100, 1058, 998, 868, 852, 820, 812, 758, 662, 620 cm⁻¹. – UV (CH₃OH): λ_{max} (lge) = 225 (4.37), 239 (4.33), 246 (4.37), 266 sh (3.52), 359 nm (402). – UV (CH₃CN): λ_{max} (lge) = 223 (4.34), 236 (4.28), 243 (4.27), 266 (3.58), 355 nm (3.88). – UV (n-Hexan): λ_{max} (lge) = 221 (4.32), 235 (4.23), 243 (4.24), 260 sh (3.62),

336 sh (3.83), 359 (4.00), 366 sh (3.06), 390 sh nm (3.56). – UV ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): λ_{max} (lge) = 295 (4.05), 313 (4.09), 343 (4.15), 359 (4.12), 379 sh (3.80), 427 sh nm (3.62). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.21 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 0.8 Hz, 3H, C-1- CH_3), 2.44 (q, 3H, C-2- CH_3), 6.26 (d, $J_{4,5}$ = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.59 (d, $J_{7,9}$ = 1.8 Hz, 1H, H-9), 7.75 (d, 1H, H-4), 7.92 (d, 1H, H-7). – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$: δ (ppm) = 2.49 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 0.8 Hz, C-1- CH_3), 2.70 (q, 3H, C-2- CH_3), 7.51 (d, $J_{4,5}$ = 6.8 Hz, 1H, H-5), 8.23 (d, $J_{7,9}$ = 1.4 Hz, 1H, H-9), 8.44 (d, 1H, H-7), 8.89 (d, 1H, H-4). – $[\text{D}_6]$ -Benzol: δ (ppm) = 1.47 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 0.9 Hz, 3H, C-1- CH_3), 1.65 (q, 3H, C-2- CH_3), 6.03 (d, $J_{4,5}$ = 7.9 Hz, 1H, H-5), 6.50 (d, 1H, H-4), 7.25 (d, $J_{7,9}$ = 1.7 Hz, 1H, H-9), 8.28 (d, 1H, H-7). – CD_3CN : δ (ppm) = 2.22 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 1.0 Hz, 3H, C-1- CH_3), 2.43 (q, 3H, C-2- CH_3), 6.21 (d, $J_{4,5}$ = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.76 (d, $J_{7,9}$ = 1.8 Hz, 1H, H-9), 7.81 (d, 1H, H-7), 8.02 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 90°): m/e (%) = 233 (33, $^{37}\text{Cl-M}^+$), 232 (33), 231 (100, $^{35}\text{Cl-M}^+$), 230 (59), 218 (23), 216 (70). – $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (231.7) Ber. C 67.4 H 4.35 N 6.1, Gef. C 67.3 H 4.33 N 6.0.

5d: blaßgelbe Kristalle. – Ausb.: 7 %. – Schmp.: 173.1° . – IR (KBr): 3035, 2925, 2870 (CH), 1654 (C=O), 1625, 1610, 1565, 1495, 1445 (C=C), 1390, 1345, 1290, 1235, 1230, 1170, 1160, 1135, 1060, 1005, 950, 925, 870, 860, 810, 770, 710, 630 cm^{-1} . – $^{13}\text{C-NMR}$ a): (22.625 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.98 (s, C-1- CH_3 , C-2- CH_3), 114.68 (d), 115.38 (s), 120.94 (d), 122.23 (s), 124.20 (d), 130.78 (s), 132.18 (s), 132.73 (s), 133.13 (s, Aromaten-C), 179.42 (s, C=O); b): (22.625 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ (ppm) = 9.06 (C-1- CH_3 , C-2- CH_3), 118.91, 122.80, 124.26, 126.68, 133.64, 134.42, 135.32, 135.94, 139.01, 139.71, 141.01 (Aromaten-C), 173.52 (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.22 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 0.9 Hz, 3H, C-1- CH_3), 2.41 (q, 3H, C-2- CH_3), 6.24 (d, $J_{4,5}$ = 7.8 Hz, 1H, H-5), ABX-System (2 H, H-7, H-9, F), 7.44 ($J_{7,9}$ = 2.2 Hz, $J_{9,F}$ = 24.6 Hz, H-9), 7.54 ($J_{7,F}$ = 25.3 Hz, H-7) oder 7.49 ($J_{7,9}$ = 2.2 Hz, $J_{9,F}$ = 16.1 Hz, H-9), 7.49 ($J_{7,F}$ = 33.8 Hz, H-7), 7.76 (d, 1H, H-4). – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$: δ (ppm) = 2.50 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.71 (s, 3H, C-2- CH_3), 7.51 (d, $J_{4,5}$ = 8.8 Hz, 1H, H-5), 8.02 (s, 1H, H-9), 8.11 (s, 1H, H-7), 8.88 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 80°): m/e (%) = 215 (100, M^+), 214 (79), 200 (98). – $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FNO}$ (215.07) Ber. 215.0746, Gef. 215.0748 (ms).

5e: blaßgelbe Kristalle. – Ausb.: 11 %. Schmp.: 139.2° . – IR (KBr): 3120, 3033, 2920, 2858 (CH), 1446 (C=O), 1592, 1550, 1495, 1435 (C=C), 1386, 1379, 1360, 1339, 1290, 1246, 1225, 1200, 1186, 1170, 1132, 1078, 1039, 992, 945, 912, 852, 820, 762, 702, 640, 628 cm^{-1} . – UV (CH_3OH): λ_{max} (lge) = 219 (4.34), 243 (4.30), 270 sh (3.61), 357 (4.12), 372 sh nm (4.03). – UV (CH_3CN): λ_{max} (lge) = 223 (4.34), 239 sh (4.21), 244 (4.23), 266 sh (3.60), 359 (4.02), 369 sh nm (4.01). – UV ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): λ_{max} (lge) = 302 sh (3.85), 314 (3.94), 338 (4.00), 353 (3.99), 370 sh nm (3.65). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.25 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.43 (s, 3H, C-2- CH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.30 (d, $J_{4,5}$ = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.31 (d, $J_{7,9}$ = 2.1 Hz, 1H, H-9), 7.52 (d, 1H, H-7), 7.76 (d, 1H, H-4). – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$: δ (ppm) = 2.51 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.70 (s, 3H, C-2- CH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 7.48 (d, $J_{4,5}$ = 6.9 Hz, 1H, H-5), 7.96 (s, 1H, H-9), 8.05 (s, 1H, H-7), 8.88 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 25°): m/e (%) = 227 (19, M^+), 226 (7), 212 (28). – $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (227.03) Ber. 227.0346, Gef. 227.0338 (ms).

5f: gelbe Kristalle. – Ausb.: 20 %. – Schmp.: 173.0° . – IR (KBr): 2920, 2860 (CH), 1644 (C=O), 1618, 1595, 1556, 1490, 1435 (C=C), 1372, 1336, 1290, 1220, 1172, 1130, 992, 910, 872, 812, 765, 702, 625 cm^{-1} . – UV (CH_3OH): λ_{max} (lge) = 222 (4.33), 238 sh (4.29), 244 (4.36), 266 (3.66), 359 nm (4.14). – UV ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): λ_{max} (lge) = 302 sh (4.10), 313 (4.13), 338 (4.18), 353 (4.13), 378 sh (3.80), 430 nm (3.63). – UV (n-Hexan): λ_{max} (lge) = 221 (4.27), 236 (4.20), 244 (4.21), 260 sh (3.61), 336 sh (3.88), 355 (4.09), 364 sh (3.95), 387 sh nm (3.55). – UV (CH_3CN): λ_{max} (lge) = 221 (4.32), 235 (4.25), 243 (4.25), 266 (3.51), 355 nm (4.04). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.24 (s, 3H, C-1- CH_3), 2.42 (s, 3H, C-2- CH_3), 2.55 (s, 3H, C-8- CH_3), 6.30 (d, $J_{4,5}$ = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.53 (s, 1H, H-9), 7.77 (d, 1H, H-4), 7.87 (s, 1H, H-7). – $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$: δ (ppm) = 2.50 (q, $J_{\text{CH}_3-\text{CH}_3}$ = 1.0 Hz, 3H, C-1- CH_3), 2.68 (q, 3H, C-2- CH_3), 2.78 (s, 3H, C-8- CH_3), 7.44 (d, $J_{4,5}$ = 6.7 Hz, 1H, H-5), 8.17 (s, 1H, H-9), 8.27 (s, 1H, H-7), 8.80 (d, 1H, H-4). – MS (100 eV, 75°): m/e (%) = 212 (21), 211 (100, M^+), 210 (76), 197 (25), 195 (69). – $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (211.1) Ber. 211.0997, Gef. 211.0996 (ms).

Literatur

- 1 51. Mitt. Heterocyclische 12- π - und 14- π -Molekülsysteme, 50. Mitt.: R. Neidlein und W. Kramer, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 1760.
- 2 Dissertation U. Rietdorf, Heidelberg 1981.
- 3 H.J. Roth und P. Lepke, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 159 (1972).
- 4 E.F.J. Janetzky und P.E. Verkade, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 65, 961 (1946).
- 5 J.T. Fitzpatrick und R.D. Hiser, J. Org. Chem. 22, 1703 (1957).
- 6 R. Neidlein und W. Kramer, J. Chem. Res. (S) 1977, 77; J. Chem. Res. (M) 1977, 885.
- 7 Dissertation F. Moller, Heidelberg 1979.
- 8 R. Neidlein und F. Moller, Synthesis 1978, 685.
- 9 R. Neidlein und F. Moller, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 977 (1980).
- 10 R. Neidlein und M.H. Salzl, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 685 (1977); Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 1938; Chem.-Ztg. 101, 357 (1977).
- 11 R. Neidlein und W. Kramer, Chem.-Ztg. 102, 454 (1978).
- 12 R. Neidlein und L. Seguil-Camargo, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1789; Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 965.
- 13 R. Neidlein und E. Bernhard, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 959.
- 14 R. Neidlein und G. Humburg, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1974.
- 15 R. Neidlein und K.F. Cepera, Chem. Ber. 111, 1824 (1978).
- 16 A. Hotzel, R. Neidlein, R. Schulz und A. Schweig, Angew. Chem. 92, 751 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 739 (1980).
- 17 E.C. Kornfeld, E.J. Fornefeld, G.B. Kline, M.J. Mann, D.E. Morrison, R.C. Jones und R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. 78, 3987 (1956).
- 18 R. Neidlein und N. Kolb, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 338 (1979).
- 19 J.M. Kamenenka und M.N. Alam, J. Heterocycl. Chem. 10, 459 (1973).
- 20 P. Müller, N.P. Buu-Hoi und R. Rips, J. Org. Chem. 24, 1699 (1959).
- 21 R. Neidlein und H. Seel, Angew. Chem. 88, 810 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 775 (1976).
- 22 W.E. Bachmann und J.R. Dice, J. Org. Chem. 12, 881 (1947).
- 23 R. Neidlein und W. Kramer, Chem. Ztg. 102, 454 (1978).
- 24 H. Günther in NMR-Spektroskopie, S. 104, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 25 P. W. Hickmott und O. Meth-Cohn in F. Scheinmann, An Introduction to Spectroscopic Methods for the Identification of Organic Compounds, Vol. 1, S. 65, Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig 1970.
- 26 L.M. Jackman, Adv. Org. Chem. 2, 329 (1960).
- 27 A. P. Terent'ev, M. N. Preobrazhenskaja, A. S. Bobkov und G. M. Sorokina, Zh. Obshch. Khim. 29, 2541 (1959); C. A. 54, 10991d (1960).
- 28 D. Walker und J.D. Hiebert, Chem. Rev. 67, 153 (1967).
- 29 R. Neidlein und H. Heid, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 801 (1979).
- 30 A. Schönberg und G. Schütz, Chem. Ber. 93, 1466 (1960).
- 31 R. E. Bowman, D. D. Evans, J. Guyett, J. Weale und D. J. Weyell, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 438.
- 32 F. Gatta, M. Tomasetti, V. Zaccori und R. L. Vittori, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 9, 133 (1974).
- 33 A.B.A. Jansen, J.M. Johnson und J.R. Surtees, J. Chem. Soc. 1964, 5573.
- 34 U. Franke und E. Röder, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 185 (1976).
- 35 V. A. Kogan und O. A. Osipov, Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 128, 719 (1959); C. A. 54, 11321 (1960).
- 36 R. Neidlein und K.F. Cepera, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 627.

- 37 Dissertation K.F. Cepera, Heidelberg 1977.
 38 Dissertation G. Humburg, Heidelberg 1978.
 39 C.Y. Almond und F.G. Mann, J. Chem. Soc. 1952, 1870.
 40 I.G. Farbenindustrie, D.R.P. 641597 (1935); Beilstein E III/IV 21, 791.
 41 H.P. Harter, U. Strauss, J.H. Osiecki und O. Schindler, *Chimia* 30, 50 (1976).

[Ph 515]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 912–918 (1982)

Ein neuer Typ von analgetischen Antiphlogistica, 2. Mitt.¹⁾

Benzo[b]thienyl-piperazine**

Fritz Sauter*, Peter Stanetty, Ulrich Jordis, Ernst Hetzl und Dimitrios Konstantinou

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9,
 A-1060 Wien, Österreich

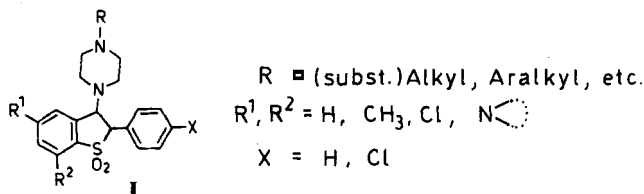
Eingegangen am 26. Oktober 1981

In Fortsetzung unserer Arbeiten über antiphlogistische Benzo[b]thiophen-1,1-dioxide wurden neue Strukturvarianten vom Typ I durch Addition von Piperazin (-Derivaten) an 2-Phenyl-benzo[b]thiophen-1,1-dioxide und durch fallweise anschließende Substitutionen erhalten. Der basische Rest in der 3-Stellung solcher Verbindungen ist unter Ausnützung der Reversibilität der Additionsreaktion gegen einen anderen in den Zielverbindungen gewünschten basischen Rest austauschbar.

A Novel Type of Analgesic Antiphlogistics, II: Benzo[b]thienyl-piperazines

In continuation of our work on antiphlogistic benzo[b]thiophene 1,1-dioxides novel compounds of type I were synthesized by the addition of piperazine(s) onto 2-phenylbenzo[b]thiophene 1,1-dioxides and (in some cases) by subsequent substitutions. Utilizing the reversibility of the addition reaction, the basic substituent at position 3 of such compounds can be replaced by other groups.

Da pharmakologische Untersuchungen verschiedener basisch substituierter 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen-1,1-dioxide^{1,2)} gezeigt hatten³⁾, daß Verbindungen dieses Formeltyps vor allem dann die angestrebten analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften aufweisen, wenn ein Phenylrest in 2-Stellung und ein (N'-substituierter) Piperazinrest in 3-Stellung gleichzeitig vorliegen, wurde eine größere Zahl von Substanzen der allgemeinen Formel I



** Herrn Apotheker Th. Mayrhofer, dem Initiator und Förderer vieler Grundlagenforschungen, zum 75. Geburtstag gewidmet.