

J. Dusemund

Synthese von [1]Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-6,6-dioxiden

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 21. Mai 1974)

Der Thioxanthenyl-glycinester **2b** cyclisiert in Acetanhydrid/Natriumacetat zu den Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indolen **4c** und **4d**, in Äthanol/Natriumalkoholat zu dem Indolin **3** und dem Indol **4e**. Aus **4c** und **4e** entsteht nach Hydrolyse und Decarboxylierung das Indol **4a**, das identisch ist mit dem aus **1a** und Formamid erhaltenen Produkt.

Synthesis of [1]Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indole-6,6-dioxides

The thioxanthenyl-glycine-ester **2b** cyclises in acetic anhydride/sodium acetate to the benzothiopyrano[4,3,2-cd]indoles **4c** and **4d**, in ethanol/sodium alcoholate to the indoline **3** and the indole **4e**. After hydrolysis and decarboxylation **4c** and **4e** form the indole **4a**, which is identical with the product obtained from **1a** and formamide.

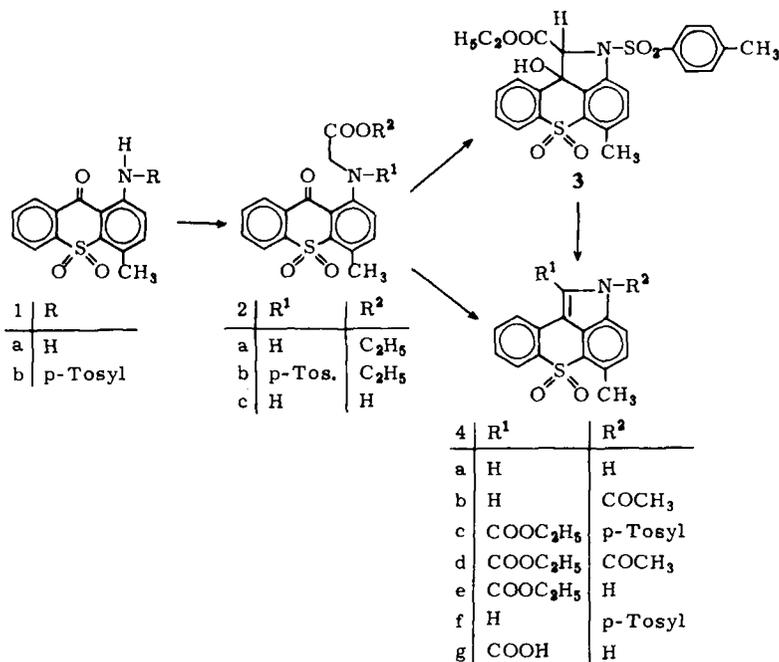
Zur Sicherung der Struktur des aus **1a** bzw. **1b** und Formamid erhaltenen Indol-Derivates **4a**¹⁾ sowie zur Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzklasse, versuchte ich Benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-Derivate **4** aus 1-Amino-thioxanthon-10,10-dioxiden **1** durch Reaktion mit Jodessigester zu gewinnen²⁾. Versuche, **1a** mit Jodessigester zu **2a** zu alkylieren, scheiterten. Ohne Schwierigkeiten ließ sich dagegen aus **1b** der Glycinester **2b** gewinnen, der beim Erwärmen in konz. Schwefelsäure zu **2c** hydrolysierte. Die Carbonsäure **2c** cyclisierte beim Erhitzen in Acetanhydrid unter Zusatz von Natriumacetat zu dem Benzothiopyrano-indol-6,6-dioxid **4b**. Diese Verbindung war nach DC und dem IR-Spektrum mit der aus **4a** und Acetylchlorid gewonnenen Verbindung identisch¹⁾. Unter gleichen Bedingungen wurde aus **2b** ein Substanzgemisch erhalten, das nach fraktionierter Kristallisation die Benzothiopyrano-indole **4c** und **4d** lieferte.

In Übereinstimmung mit der Struktur **4c** zeigt das NMR-Spektrum Signale bei δ 1,5 und 4,7 ppm (t und q, OC₂H₅), 2,78 ppm (s, 5-CH₃), 2,33 ppm (s, Tosyl-CH₃) und 7,3 – 8,4 ppm (m, 10 arom. Prot.). Das Massenspektrum liefert für das Molekülion einen Peak bei m/e 495. Durch Abspaltung der Tosylgruppe unter gleichzeitiger Wanderung eines Wasserstoffatoms entsteht das Fragment bei m/e 341 und daraus durch Äthanol-Eliminierung der Basispeak bei m/e 295.

1 J. Dusemund, Arch. Pharmaz., im Druck.

2 Nach C. D. Jones, J. org. Chemistry **37**, 3624 (1972) lassen sich nach der gleichen Methode aus o-Aminobenzophenonen Indol-Derivate herstellen.

Im NMR-Spektrum von **4d** erscheinen Singulets bei δ 2,88 ppm ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) und 2,78 ppm (5-CH_3), sowie Multipletts im Bereich von 7,5 – 8,3 ppm (6 arom. Prot.). Die Signale der Äthoxycarbonyl-Protonen sind im Vergleich zu **4c** um 0,2 ppm diamagnetisch verschoben. Das Massenspektrum von **4d** (m/e 383, M^+) zeigt nach Abspaltung von Keten die gleiche Fragmentierung wie bei **4c**.



Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen **2b** und Natriumalkoholat in Äthanol wurde vorwiegend das Additionsprodukt **3**, bei der Reaktion im Molverhältnis 1 : 2 das Kondensationsprodukt **4e** gebildet. Bei beiden Reaktionen entstand als Nebenprodukt das Aminoketon **1a**.

Das IR-Spektrum des Indolins **3** zeigt intensive Absorptionsbanden bei 3400 cm^{-1} (OH) und 1745 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), das Massenspektrum einen Peak bei m/e 513 (M^+). Strukturbeweisend ist das NMR-Spektrum: δ 2,26 ppm (s, Tosyl- CH_3), 2,58 ppm (s, 5-CH_3), 5,33 ppm (s, 1-H), 1,33 und 4,35 ppm (t und q, OC_2H_5), 7,23 – 8,3 ppm (m, 10 arom. Prot.) und 7,2 ppm (s, OH, austauschbar). Das Massenspektrum: m/e 295 (M^+) und das NMR-Spektrum: δ 7,4 – 8,2 ppm (m, 3,4,8,9-H), 8,03 – 8,23 ppm (m, 7-H), 9,13 – 9,33 ppm (m, 10-H), 12,7 ppm (m, NH, austauschbar), 1,48 und 4,53 ppm (t und q, OC_2H_5) und 2,8 ppm (s, 5-CH_3) beweisen die Struktur **4e**.

Das Indolin **3** ließ sich durch Erhitzen in Eisessig zu **4c** dehydratisieren. Diese Reaktion wurde durch Zusatz von Acetanhydrid beschleunigt, als Nebenprodukt entstand dann **4d**. Durch Einwirkung alkoholischer Natronlauge entstand aus **3** neben **1a** das 2-p-Tosyl-5-methyl-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-6,6-dioxid (**4f**)¹. Aus den Indolestern **4c** und **4e** erhielt man unter gleichen Bedingungen die Carbonsäure **4g**, die beim Erhitzen in einem Gemisch aus Eisessig und konz. Salzsäure zum gewünschten 5-Methyl-2H-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-6,6-dioxid (**4a**)¹ decarboxylierte.

Die Struktur der Carbonsäure **4g** ist durch Analysen und Spektren eindeutig belegt.

Das NMR-Spektrum von **4g** zeigt außer einem Singulett bei δ 2,88 ppm (5-CH₃) Multiplets bei 7,34 – 7,9 ppm (3,4,8,9-H), 8,0 – 8,2 ppm (2-H), 9,2 – 9,4 ppm (10-H) und 12,5 ppm (NH, austauschbar). Im Massenspektrum von **4g** wird ein intensiver Molpeak bei m/e 313 registriert, aus dem durch Abspaltung von H₂O der Basispeak bei m/e 295, durch CO₂-Eliminierung ein Peak bei m/e 269 entsteht. Der Zerfall m/e 313 \longrightarrow 295 wird zusätzlich durch einen metastabilen Peak bei m* 278 belegt.

Beschreibung der Versuche

Benutzte Geräte¹⁾: NMR-Spektren in DMSO-d₆ (δ -Skala); IR-Spektren als KBr-Preßlinge; UV-Spektren in Dioxan.

N-p-Tosyl-N-(4-methyl-9-oxo-10,10-dioxid-thioxanthenyl-1)-aminoessigsäureäthylester (2b)

Zu einer Lösung von 0,25 g Na in 50 ml Methanol wurden 4,3 g **1b** gegeben und das Gemisch 10 Min. auf 40° erwärmt. Anschließend engte man i. Vak. bis zur Trockne ein, löste den Rückstand unter Erwärmen in 50 ml Dimethylformamid, fügte 5 g Jodessigsäureäthylester hinzu und rührte 12 h bei Raumtemp.. Dann wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Wasser suspendiert, abgesaugt, mit kaltem Äthanol gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 186°. Ausbeute: 80 % d. Th.

NMR: 7,1 – 8,2 (m, 10 arom. Prot.); 4,63 (AB, J=10 Hz, CH₂); 3,95 (q, OCH₂); 2,62 (s, 5-CH₃); 2,1 (s, CH₃); 1,0 ppm (t, Ester-CH₃).

C₂₅H₂₃NO₇S₂ (513,6) Ber.: C 58,47, H 4,52, N 2,73; Gef.: C 58,51, H 4,46, N 2,54.

N-(4-Methyl-9-oxo-10,10-dioxid-thioxanthenyl-1)aminoessigsäure (2c)

400 mg **2b** wurden in 10 ml konz. Schwefelsäure 20 Min. auf 70–80° erwärmt. Die tiefrote Lösung wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und in 10proz. Natriumcarbonat-Lösung suspendiert. Die Suspension wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert, die wäßrige Phase abgetrennt, mit Salzsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag aus wäßrigem Aceton umkristallisiert. Rote Nadeln vom Zers.-P. 240°. Ausbeute: 40 % d. Th.

C₁₆H₁₃NO₅S Ber.: C 58,00, H 3,95, Mol-Masse 331,3; Gef.: C 57,68, H 4,13, Mol-Masse 331 (ms).

*2-Acetyl-5-methyl-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-6,6-dioxid (4b)*¹

100 mg **2c** und 50 mg Natriumacetat in 10 ml Acetanhydrid wurden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat mit Wasser versetzt und 10 Min. gerührt. Der entstan-

dene Niederschlag wurde mehrmals aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 274–276°. Ausbeute: 10 % d. Th.

2-p-Tosyl-5-methyl-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-1-carbonsäureäthylester-6,6-dioxid (4c)

A) 0,5 g **2b** und 50 mg Natriumacetat in 30 ml Acetanhydrid wurden 12 h unter Rückfluß erhitzt und wie bei **4b** beschrieben aufgearbeitet. Der Niederschlag wurde mehrmals mit Äthanol extrahiert und dann aus wäßrigem Aceton umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 248°. Ausbeute: 40 % d. Th.

UV: λ_{\max} (log ϵ): 220 (4,61); 252 (s, 4,13); 318 (4,3) nm.

C₂₅H₂₁NO₆S₂ Ber.: C 60,59, H 4,27, N 2,83, S 12,94, Mol.-Masse 495,6; Gef.: C 60,72, H 4,32, N 2,76, S 12,91, Mol.-Masse 495 (ms).

B) Eine Lösung von 0,1 g **3** in 20 ml Essigsäure und 1 ml Acetanhydrid wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und wie unter A) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 70 % d. Th.

2-Acetyl-5-methyl-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-1-carbonsäureäthylester-6,6-dioxid (4d)

Aus den bei der Isolierung von **4c** nach Methode A erhaltenen Äthanolextrakten kristallisierte rohes **4d** aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Aktivkohle erhielt man 40 mg **4d** in farblosen Nadeln vom Schmp. 219–220°.

C₂₀H₁₇NO₅S Ber.: C 62,65, H 4,47, Mol.-Masse 383,4; Gef.: C 62,36, H 4,63, Mol.-Masse 383 (ms).

5-Methyl-2H-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-1-carbonsäure-6,6-dioxid (4g)

0,1 g **4c** bzw. **4e**, 5 ml 2proz. Natronlauge und 30 ml Äthanol wurden 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure entfärbte sich die intensiv grüne Lösung und **4g** kristallisierte aus. Aus Äthanol farblose Nadeln, die sich ab 340° zersetzen. Ausbeute: 80 % d. Th. UV: λ_{\max} (log ϵ): 235 (4,6); 331 (4,23) nm

C₁₆H₁₁NO₄S Ber.: C 61,33, H 3,54, S 10,23, Mol.-Masse 313,3; Gef.: C 61,33, H 3,76, S 10,29, Mol.-Masse 313 (ms).

5-Methyl-2H-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-6,6-dioxid (4a)¹⁾

0,1 g Carbonsäure **4g** wurden in einem Gemisch von je 10 ml Eisessig und konz. Salzsäure 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit 1 N NaOH alkalisiert und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand aus wäßrigem Aceton unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. 15 mg **4a** vom Zers.-P. 288°.

5-Methyl-2H-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-1-carbonsäureäthylester-6,6-dioxid (4e)

2,6 g **2b** wurden zu einer Lösung von 0,23 g Na in 100 ml Äthanol gegeben und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Dabei verfärbte sich die Lösung über Gelb und Grün braunrot. Nach 24stdg. Stehen im Kühlschrank wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und kaltem Methanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 208° (zers.); Ausbeute: 10 % d. Th.

C₁₈H₁₅NO₄S Ber.: C 63,33, H 4,43, Mol.-Masse 341,4; Gef.: C 63,45, H 4,47, Mol.-Masse 341 (ms)

2-p-Tosyl-5-methyl-10b-hydroxy-1,10b-dihydro-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-1-carbonsäure-äthylester-6,6-dioxid (3)

1,03 g **2b** wurden zu einer Lösung von 0,046 g Na in 50 ml Äthanol gegeben und 12 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach 24stdg. Stehen im Kühlschrank wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 270°. Ausbeute: 30 % d. Th.

UV: λ_{\max} (log ϵ): 210 (4,58); 245 (s, 4,12); 313 (3,58) nm.

C₂₅H₂₃NO₇S₂ Ber.: C 58,47, H 4,51, N 2,73, S 12,49, Mol.-Masse 513,6; Gef.: C 58,62, H 4,50, N 2,54, S 12,38, Mol.-Masse 513 (ms).

2-p-Tosyl-5-methyl-benzothiopyrano[4,3,2-cd]indol-6,6-dioxid (4f)¹⁾

Eine Lösung von 50 mg **3** in 20 ml Äthanol und 1 ml 2proz. Natronlauge wurde 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei die anfangs farblose Lösung schnell grün gefärbt wurde. Nach dem Ansäuern erhielt man eine gelbe Lösung, aus der sich **4f** als feinkristalliner Niederschlag abschied. Aus Chlorbenzol farblose Kristalle vom Zers.-P. 288°. Ausbeute: 12 mg.

Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt, in Chloroform suspendiert und über Aluminiumoxid neutral mit Chloroform als Elutionsmittel chromatographiert. Die erste Fraktion lieferte 5 mg reines **1a**.

Anschrift: Dr. J. Dusemund, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4

[Ph 439]

P. Da Re, P. Roveri, A. Ferdenzi und W. Murmann

β -Rezeptoren-blockierende Substanzen der Flavon-Gruppe

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Bologna, 40126 Bologna, Italien (Eingegangen am 28. Mai 1974)

Die Synthese und die β -sympatholytischen Eigenschaften einiger Flavon-Derivate mit einer am Ring B befindlichen propranololartigen, basischen Seitenkette wird beschrieben.

β -Adrenergic Blocking Agents of the Flavone Group.

The preparation and the β -adrenergic blocking activity of some flavone derivatives bearing the basic chain of the propranolol type on the ring B are described.

Dieser Teil unseres Forschungsprogramms befaßt sich mit einigen propranololartigen Derivaten der Flavon-Gruppe, in welchen die N-substituierte 1-Amino-2-hydroxypropoxy-Kette mit dem Ring B des Heterocyclus verknüpft wurde (1–4).