

F. Eiden und J. Dusemund

Benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazoline

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 19. November 1973)

Ausgehend von 1-Amino-thioxanthonen (1) wurden Benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazoline (3), ihre S-Dioxide (5), S,N-Trioxide (6 bzw. 9) und -chinazolin-2-one (10 bzw. 7) synthetisiert.

Benzothiopyrano [4.3.2-de]quinazolines

Starting from 1-amino-thioxanthonen (1), benzo-thiopyrano[4.3.2-de]quinazolines (3), their S-dioxides (5), S,N-trioxides (6 and 9) and -quinazoline-2-ones (10 and 7) are synthesized.

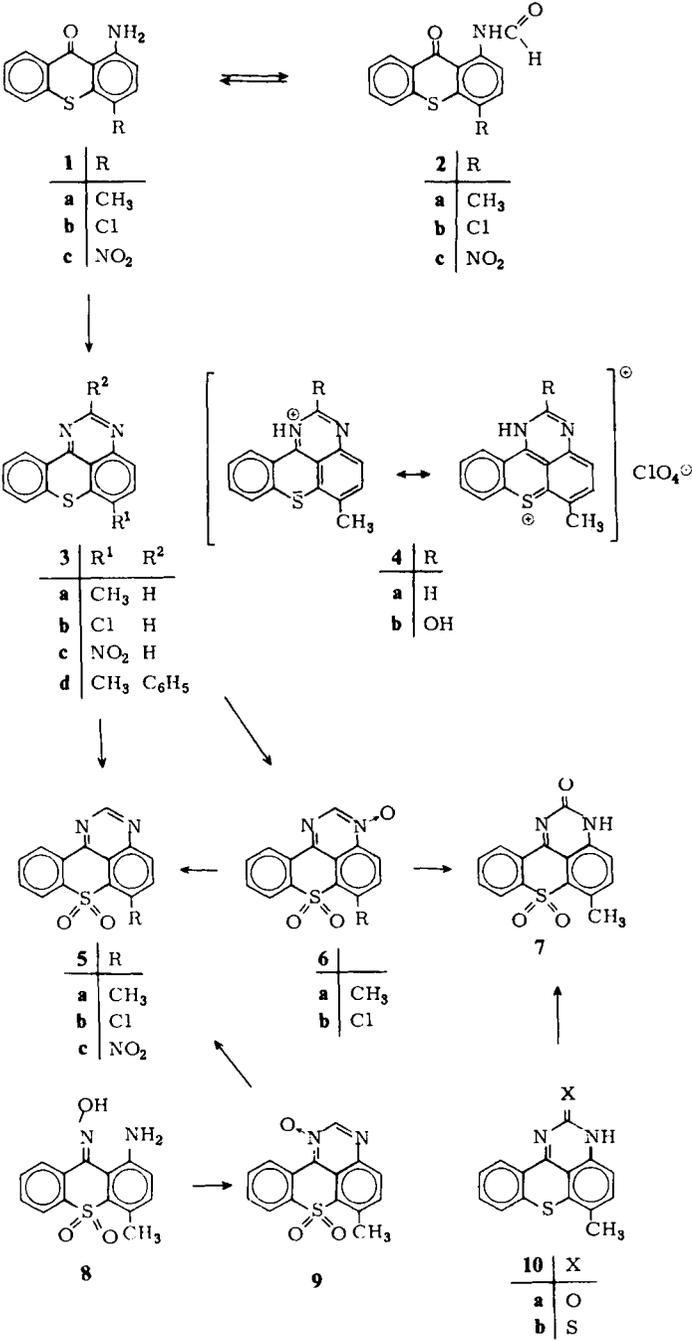
Durch Erhitzen der 1-Amino-thioxanthane **1a** – **c** in einem Formamid-Ameisensäure-Gemisch auf 150° erhielten wir die Formamido-thioxanthane **2a** – **c**, bei 200° entstanden die Benzothiopyrano-chinazoline **3a** – **c**¹⁾. Das Formamid-Derivat **2a** ließ sich in guten Ausbeuten auch durch Erhitzen von **1a** in Ameisensäure herstellen, die Chinazoline **3a** bzw. **b** waren besser durch Reaktion von **1a** bzw. **b** mit Formamid zu erhalten. Das Nitro-Derivat **3c** entstand auch aus 1-Chlor-4-nitro-thioxanthon beim Erhitzen mit Formamid.

Praktisch quantitativ und in reiner Form erhielten wir **3a** bzw. **b** durch Umsetzen von **1a** bzw. **b** mit Formamidiniumacetat in Alkohol. Benzamidiniumchlorid, das unter gleichen Bedingungen nicht reagierte, setzte sich mit **1a** durch Zusammenschmelzen um, wobei **3d** in geringer Ausbeute entstand. Die Formamid-Derivate **2a** – **c** ließen sich durch Erwärmen in verdünnter Säure zu **1a** – **c** hydrolysieren.

Bei den NMR-Spektren der Chinazolin-Derivate (3) sind zwei Signale zwischen 8.8 – 9.5 ppm bemerkenswert, die wir den Protonen in 2- und 11-Stellung zuordnen (Tabelle).

Die Chinazoline **3a**, **b** und **d**, die in einigen Lösungsmitteln (z. B. Aceton, Chloroform und Ligroin) intensiv grün fluoreszieren, setzten sich mit Säuren zu tiefroten, gut kristallisierenden Salzen um. So entstand aus **3a** mit Perchlorsäure ein Perchlorat, das wir nach **4a** formuliert haben.

1 Über die Synthese von Chinazolinen aus Aminoketonen durch Reaktion mit Formamid/Ameisensäure: S. Palazzo, Boll. redute accad. Gioenia sci nat. Catania 71, 75 (1959), C. A. 55, 12412i (1961).



Das NMR-Spektrum eines solchen Perchlorats unterscheidet sich deutlich vom Spektrum der Base. So zeigt das Spektrum von **4a** (in CF_3COOD) für die 6-Methylgruppe ein Singulett bei 2.9 ppm, für das Proton in 2-Stellung ein Multipllett bei 9.0 ppm (Werte für **3a** siehe Tabelle). Das UV-Spektrum von **3a** zeigt, in Dioxan gemessen, ein Hauptmaximum bei 414 nm, während in Schwefelsäure im langwelligen Bereich zwei Maxima bei 580 und 540 nm zu sehen sind.

Die Benzothiopyrano-chinazoline **3a**, **b** und **c** reagierten mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure bei Raumtemperatur zu den Sulfonen **5a**, **b** und **c**; in der Siedehitze entstanden die N-Oxide **6a** und **b**.

Der N-Oxid-Charakter der Verbindungen ließ sich durch ihre Massenspektren [(M - 16)-Peak] und die Reaktion von **6a** und **b** mit Phosphortrichlorid, die zu den Sulfonen **5a** und **b** führte, beweisen. Die Bildung der isomeren N-1-Oxide ist durch Vergleich mit der Verbindung **9**, die durch Umsetzen des Oxims **8** mit Ameisensäure dargestellt wurde, auszuschließen. **6a** und **9** unterscheiden sich deutlich in ihren IR- und NMR-Spektren. In den NMR-Spektren (in CF_3COOD) fällt der Einfluß der N-Oxid-Gruppe auf die Signale der Protonen in 2- und 11-Stellung auf. Erwartungsgemäß entsteht auch aus **9** durch Reaktion mit Phosphortrichlorid **5a**.

Beim Bestrahlen einer Benzol-Lösung von **9** mit UV-Licht entstand eine Reihe nicht identifizierter Verbindungen, **6a** lieferte unter gleichen Bedingungen nach dem Aufarbeiten in brauchbaren Ausbeuten das 2-Oxo-chinazolin-Derivat **7**²⁾. Die Struktur dieser Verbindung ließ sich durch eine unabhängige Synthese beweisen: **1a** reagierte mit Harnstoff zum Benzothiopyrano-2-oxo-chinazolin **10a**, das dann mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure zum Sulfon **7** umgesetzt werden konnte. Mit Thioharnstoff entstand aus **1a** das 2-Thioxo-chinazolin **10b**. Wie bei den Benzothiopyrano-

Tabelle: NMR-Daten von [1]Benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-Derivaten (δ ppm, TMS)

Substanz	Lösungsmittel	2-H	4.5.8.9.10-H	6-CH ₃	11-H
3a	CDCl_3	9.0 (s)	7.2–7.6 (m)	2.3 (s)	8.8 (m)
b	$\text{CDCl}_3/3$ Tr.	9.2 (s)	7.4–8.4 (m)	–	9.0 (m)
	CF_3COOH				
c	CF_3COOH	9.4 (s)	7.8–8.2 (m); 9.2 (s)	–	9.5 (m)
5a	CF_3COOH	9.8 (s)	8.0–8.6 (m)	3.3 (s)	9.3 (m)
b	CDCl_3	9.5 (s)	7.7–8.4 (m)	–	9.0 (m)
c	CF_3COOD	10.0 (s)	6.0–7.0 (m)	–	9.3 (m)
6a	CF_3COOD	10.2 (s)	8.5–9.3 (m)	3.4 (s)	9.5 (m)
7	DMSO-d_6	–	7.4–8.3 (m)	2.8 (s)	8.7 (m)
9	CF_3COOH	9.6 (s)	8.0–8.7 (m)	3.3 (s)	10.1 (m)
10a	CF_3COOD	–	7.4–8.3 (m); 7.6 (d, 5Hz)	2.8 (s)	9.0 (m)

2 Über die Photochemie von N-Oxiden: G. F. Field und L. H. Sternbach, J. org. Chemistry 33, 4438 (1968).

chinazolinen (3) fielen aus den wiederum gelbgrün fluoreszierenden Lösungen der Oxo- bzw. Thioxochinazoline (10a bzw. b) bei Säurezusatz tiefrote Salze aus; das Sulfon 7 zeigte dieses Verhalten nicht.

Die in Dioxan bzw. Schwefelsäure gemessenen UV-Spektren von 10a sind den Spektren von 3a hinsichtlich der Lage der Maxima [(λ max 10a: 412 nm (Dioxan) bzw. 560 sowie 525 nm (H_2SO_4)] und der Kurvenform ähnlich. Das spricht für eine Formulierung der Base als 2-Hydroxychinazolin-Derivat (3, $R^1 = CH_3$, $R^2 = OH$), des Salzes nach 4b.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Benutzte Geräte³⁾

*1-Amino-4-methyl- bzw. 1-Amino-4-chlor-thioxanthone (1a bzw. b)*⁴⁾
1-Amino-4-nitro-thioxanthon (1c)

In eine Lösung von 15.0 g 1-Chlor-4-nitro-thioxanthon⁵⁾ in 40.0 ml Dimethylsulfoxid wurde 1 h bei 80° Ammoniak eingeleitet. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf Eis gegossen, der gebildete Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Aus Chlorbenzol unter Zusatz von Aktivkohle gelbe Nadeln vom Schmp. 281°. Ausb. 92% d. Th.

$C_{13}H_8N_2O_3S$ Ber.: C 57.34, H 2.96, N 10.29, Mol.-Masse 272.3; Gef.: C 57.63, H 2.68, N 9.97
Mol.-Masse 272 (ms).

1-Formamido-4-methylthioxanthon (2a)

A: Eine Lösung von 1.0 g 1a in 20.0 ml eines Formamid/Ameisensäuregemischs (10 : 3) wurde 30 Min. auf 150° erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde auf Eis gegossen, der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 175°. Ausb. 68% d. Th. IR (KBr): 1695 u. 1685 (C=O); 1615, 1600, 1515 cm^{-1} . NMR (DMSO- d_6): 8.2 – 8.8 (2.9-H und Formyl-H); 7.4 – 7.8 (3.6.7.8-H,m); 2.33 (s, CH_3); 12.6 ppm (m, NH, austauschbar).

$C_{15}H_{11}NO_2S$ Ber.: 66.89, H 4.11, N 5.21, S 11.93, Mol.-Masse 269.3; Gef.: C 66.97, H 4.42, N 5.12, S 11.61, Mol.-Masse 269 (ms).

B: 0.3 g 1a und 3.0 ml Ameisensäure wurden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es bildete sich eine feste gelbe Masse, die mit Wasser versetzt, abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert wurde. Schmp. 176°. Ausb. 93% d. Th.

3 F. Eiden und J. Dusemund, Arch. Pharmaz. 304, 729 (1971).

4 F. Eiden und J. Dusemund, Arch. Pharmaz. 304, 317 (1971).

5 S. Archer und C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. 74, 4296 (1952).

1-Formamido-4-chlorthioxanthon (2b)

Herstellung wie unter **2a** beschrieben. Aus Chloroform gelbe Kristalle vom Schmp. 226°. Ausb. 70 % d. Th.

C₁₄H₈ClNO₂S Ber.: C 58.04, H 2.78, Mol.-Masse 289.7; Gef.: C 57.86, H 3.01, Mol.-Masse 289 (ms).

1-Formamido-4-nitrothioxanthon (2c)

Herstellung wie unter **2a** beschrieben. Aus Ameisensäure gelbe Nadeln vom Schmp. 237 – 241°. Ausb. 60 % d. Th.

C₁₄H₈N₂O₄S Ber.: C 56.0, H 2.69, Mol.-Masse 300.3; Gef.: C 55.73, H 2.91, Mol.-Masse 300 (ms).

[1]Benzothioapyrano[4.3.2-de]chinazolin-Derivate (3a – c)

A: 1,0 g Amino-thioxanthon (**1**) und 10,0 ml Formamid wurden 1 h auf 180 – 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

B: Je 0.5 g Amino-thioxanthon (**1**) und Formamidinium-acetat wurden in 10.0 ml wasserfreiem Dioxan 4 h rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingeeengt, der kristalline Rückstand in Wasser suspendiert, abgenutscht, gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

6-Methyl-[1]benzothioapyrano[4.3.2-de]chinazolin (3a)

Nach Methode A: Aus Ligroin gelbe Nadeln. Schmp. 164°. Ausb. 88 % d. Th.

C₁₅H₁₀N₂S Ber.: C 71,98, H 4,03, N 11,19, S 12,81, Mol.-Masse 250,3; Gef.: C 71,85, H 3,96, N 11,7, S 12,74, Mol.-Masse 250 (ms).

6-Methyl-[1]benzothioapyrano[4.3.2-de]chinazolinium-perchlorat (4a)

Aus einer Aceton- oder Chloroform-Lösung von **3a** durch Zusatz von Perchlorsäure in Essigsäure. Rote Nadeln, Schmp. 280° (Zers.).

C₁₅H₁₁ClN₂O₄S (350,8) Ber.: C 51.36, H 3.16, Cl 10,11, N 7.99, S 9.14; Gef.: C 51.22, H 3.21, Cl 9.77, N 8.29, S 9.27.

6-Chlor-[1]benzothioapyrano[4.3.2-de]chinazolin (3b)

Nach Methode A: Gelbe Nadeln (Ligroin). Schmp. 204°. Ausb. 80 % d. Th.

C₁₄H₇ClN₂S Ber.: C 62.11, H 2.61, Cl 13.09, N 10.35, Mol.-Masse 270.7; Gef.: C 61.85, H 2.73, Cl 12.85, N 10.16, Mol.-Masse 270 (ms).

6-Nitro-[1]benzothioapyrano[4.3.2-de]chinazolin (3c)

Nach Methode A: Gelbe Nadeln (Eisessig). Schmp. 284°. Ausb. 58 % d. Th.

Durch Istdg. Erhitzen von 1-Chlor-4-nitrothioxanthon mit Formamid bei 200°. Ausb. 30 % d. Th.

C₁₄H₇N₃O₂S Ber.: C 59.78, H 2.61, N 14.93, Mol.-Masse 281.3; Gef.: C 59.73, H 2.80, N 15.11, Mol.-Masse 281 (ms).

2-Phenyl-6-methyl-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin (3d)

0.25 g **1a** und 1.0 g Benzamidinium-chlorid wurden 1 h auf 160° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde mit Wasser versetzt, der Rückstand abgenutscht, getrocknet und so gereinigt (Aluminiumoxid neutral "Woelm", Elution mit Chloroform). Die erste Fraktion lieferte auf Zugabe von Petroläther **3d** in gelben Nadeln. Schmp. 180° (Ligroin). Ausb. 5 % d. Th.

C₂₁H₁₄N₂OS Ber.: C 77.27, H 4.32, Mol.-Masse 326.4; Gef.: C 77.41, H 4.18, Mol.-Masse 326 (ms).

[1]Benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-7.7-dioxid-Derivate (5a – c)

Jeweils 1 mMol der Chinazolin-Derivate **3a**, **b** oder **c** wurde in 30 ml Eisessig gelöst bzw. suspendiert und nach Zusatz von 3 ml H₂O₂ (30 %) 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der nach Zusatz von Wasser sich bildende blaßgelbe Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (neutral "Woelm", Elution mit Chloroform) erhielt man **5a – c**.

6-Methyl-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-7.7-dioxid (5a)

Aus Chloroform/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 223°; Ausb. 65 % d. Th.

C₁₅H₁₀N₂O₂S Ber.: C 63.82, H 3.57, N 9.92, Mol.-Masse 282.3; Gef.: C 63.79, H 3.60, N 9.62, Mol.-Masse 282 (ms)

6-Chlor-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-7.7-dioxid (5b)

Aus Dioxan/Wasser nach längerem Stehen farblose Nadeln vom Schmp. 219 – 221°. Ausb. 51 % d. Th.

C₁₄H₇ClN₂O₂S Ber.: C 55.54, H 2.33, N 9.25, Mol.-Masse 302.7; Gef.: C 55.83, H 2.19, N 9.02, Mol.-Masse 302 (ms).

6-Nitro-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-7.7-dioxid (5c)

Aus Aceton/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 226°. Ausb. 10 % d. Th.

C₁₄H₇N₃O₄S Ber.: C 53.67, H 2.25, Mol.-Masse 313.3; Gef.: C 53.34, H 2.55, Mol.-Masse 313 (ms).

6-Methyl-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-3.7.7-trioxid (6a)

0.2 g **3a** wurden mit 2.0 ml H₂O₂ (30 %) in Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend fügte man weiter 2.0 ml Wasserstoffperoxid hinzu und ließ die Lösung 12 h bei Raumtemp. stehen. Der nach Wasserzusatz entstehende Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Reinigung über Aluminiumoxid neutral "Woelm" mit Chloroform als Elutionsmittel. Gelbe Nadeln (Chloroform/Äther). Schmp. 253 – 255°. Ausb. 39 % d. Th.

C₁₅H₁₀N₂O₃S Ber.: C 60.39, H 3.37, N 9.39, Mol.-Masse 298.3; Gef.: C 60.65, H 3.54, N 9.71, Mol.-Masse 298 (ms).

6-Chlor-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-3.7.7-trioxid (6b)

Herstellung wie unter **6a** beschrieben. Gelbe Kristalle aus Chloroform/Äther vom Schmp. 237°. Ausb. 18 % d. Th.

C₁₄H₇ClN₂O₃S Ber.: C 52.76, H 2.21, Mol.-Masse 318.7; Gef.: C 53.09, H 2.51, Mol.-Masse 318 (ms).

6-Methyl-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-1.7.7-trioxid (9)

Eine Suspension von 2.0 g 1-Amino-4-methylthioxanthoxim-10.10-dioxid⁴⁾ (Isomerenmisch) in 20.0 ml Ameisensäure wurde 3 h rückfließend erhitzt. Anschließend destillierte man i. Vak. die Hälfte des Lösungsmittels ab und neutralisierte unter Kühlen mit 5proz. Natronlauge. Es wurde abgesaugt und der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach der sc Reinigung (Aluminiumoxid neutral "Woelm", Elution mit Chloroform) bzw. nach Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther braungelbe Nadeln vom Schmp. 228 – 229°. Ausb. 25 % d. Th. UV (Äthanol): λ_{\max} : 316 nm.

C₁₅H₁₀N₂O₃S Ber.: C 60.39, H 3.37, N 9.39, Mol.-Masse 298.3; Gef.: C 60.37, H 3.43, N 9.30, Mol.-Masse 298 (ms).

6-Methyl-2.3-dihydro-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-2-on-7.7-dioxid (7)

A: Eine Lösung von 0.1 g **6a** in 20.0 ml Benzol wurde 1 h mit einer Quarzlampe (Firma Hanau, Typ 2346) bestrahlt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Bläufgelbe Nadeln, die sich ab 300° zersetzen. Ausb. 38 % d. Th.

C₁₅H₁₀N₂O₃S Ber.: C 60.39, H 3.37, N 9.39, Mol.-Masse 298.3; Gef.: C 60.24, H 3.64, N 9.04, Mol.-Masse 298 (ms).

B: Nach der für **6a** beschriebenen Methode aus **10a**.

Die IR-Spektren der nach A und B erhaltenen Produkte sind identisch.

6-Methyl-2.3-dihydro-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-2-on (10a)

Eine Verreibung von 1.0 g **1a** und 5.0 g Harnstoff wurde so lange auf 180° erhitzt, bis eine feste Masse entstanden war. Diese wurde in Wasser suspendiert, abgesaugt, getrocknet und aus Dimethylformamid/Aceton umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. über 350° (Zers.). Ausb. 36 % d. Th.

UV (Dioxan): λ_{\max} : 412 nm.

C₁₅H₁₀N₂OS Ber.: C 67.65, H 3.79, N 10.51, Mol.-Masse 266.3; Gef.: C 67.55, H 4.05, N 10.57, Mol.-Masse 266 (ms).

6-Methyl-2.3-dihydro-[1]benzothiopyrano[4.3.2-de]chinazolin-2-thion (10b)

Aus **1a** und Thioharnstoff nach dem für **10a** beschriebenen Verfahren. Umkristallisiert aus Dimethylformamid unter Zusatz von Aktivkohle. Gelbe Kristalle, die oberhalb 280° unter Zers. schmelzen. Ausb. 16 % d. Th.

C₁₅H₁₀N₂S₂ Ber.: C 63.81, H 3.57, S 22.71, Mol.-Masse 282.4; Gef.: C 64.10, H 3.32, S 22.21, Mol.-Masse 282 (ms).