

## Tetracyclische Derivate des Diltiazems aus Auronen und Thioauronen

K. GÖRLITZER, M. WICHERS

Eingegangen am 6. September 2002, angenommen am 3. Oktober 2002

Prof. Dr. K. Görlitzer, Institut für Pharmazeutische Chemie, Beethovenstraße 55, D-38106 Braunschweig  
k.goerlitzer@tu-bs.de

Pharmazie 58: 177–180 (2003)

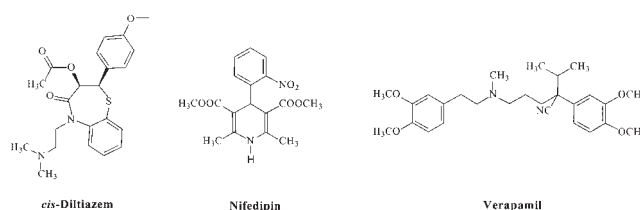
Beim Erhitzen der Aurone **1a, b** und der Thioaurone **1c, d** mit 2-Aminothiophenol in Polyphosphorsäure (PPA) unter Stickstoff werden die 6,12-Dihydrobenzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine **3a, b** und die Schwefelanalogen **3c, d** gebildet. Die Umsetzung der anellierten Benzofurane **3a, b** mit 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumchlorid und Kaliumcarbonat führt unter *S*-Alkylierung und Ringaufspaltung zu den 3-Imino-auronen **5**. Die Tetracyclen **3** reagieren mit Natriumhydrid in DMF unter Ringverengung zu den Benzofuro- und Benzothieno[3,2-*b*]chinolinen **6**. Die Stabilität der partiell gesättigten Tetracyclen **3** wird durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode mittels Differenz-Puls-Voltammetrie untersucht. Die für die 1,4-Dihydropyridin-Teilstruktur von **3** gemessenen Halbstufenpotentiale werden mit dem von Nifedipin verglichen.

## Tetracyclic derivatives of diltiazem from aurones and thioaurones

Heating the aurones **1a, b** and the thioaurones **1c, d** with 2-aminothiophenol in polyphosphoric acid (PPA) under nitrogen yields the 6,12-dihydrobenzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepines **3a, b** and the sulfur analogues **3c, d**, respectively. Reaction of the annulated benzofuranes **3a, b** with 2-chloroethyl-*N,N*-dimethylammonium chloride and potassium carbonate leads to *S*-alkylation and ring opening forming the 3-imino-aurones **5**. The tetracycles **3** react with sodium hydride in DMF under ring contraction to afford the benzofuro- and benzothieno[3,2-*b*]quinolines **6**. The stability of the partially saturated tetracycles **3** is investigated by anodic oxidation using the rotating platinum electrode by means of differential pulse voltammetry. The measured half wave potentials of the 1,4-dihydropyridine partial structure in compounds **3** are compared with that of nifedipine.

## 1. Einleitung

Die therapeutisch eingesetzten Calciumkanalblocker gehören dem Diltiazem-, Nifedipin- und Verapamil-Typ an. Uns interessierten die Diltiazem-Derivate (*S*)-**4**, bei denen ein [1]Benzofuran bzw. ein [1]Benzothiophen mit dem 1,5-Benzothiazepin verknüpft sind. Analog zur Darstellung der Indeno[2,1-*c*][1,5]benzothiazepine [1] sollten durch Michael-Addition von 2-Aminothiophenol an die (*Z*)-2-Benzyliden-3(2*H*)-benzofuranone (Aurone) **1a, b** [2, 3] bzw. (*Z*)-2-Benzyliden-benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-one (Thioaurone) **1c, d** [4] und anschließende Cyclisierung unter Wasser-Eliminierung die tetracyclischen Grundkörper **3** zugänglich sein.



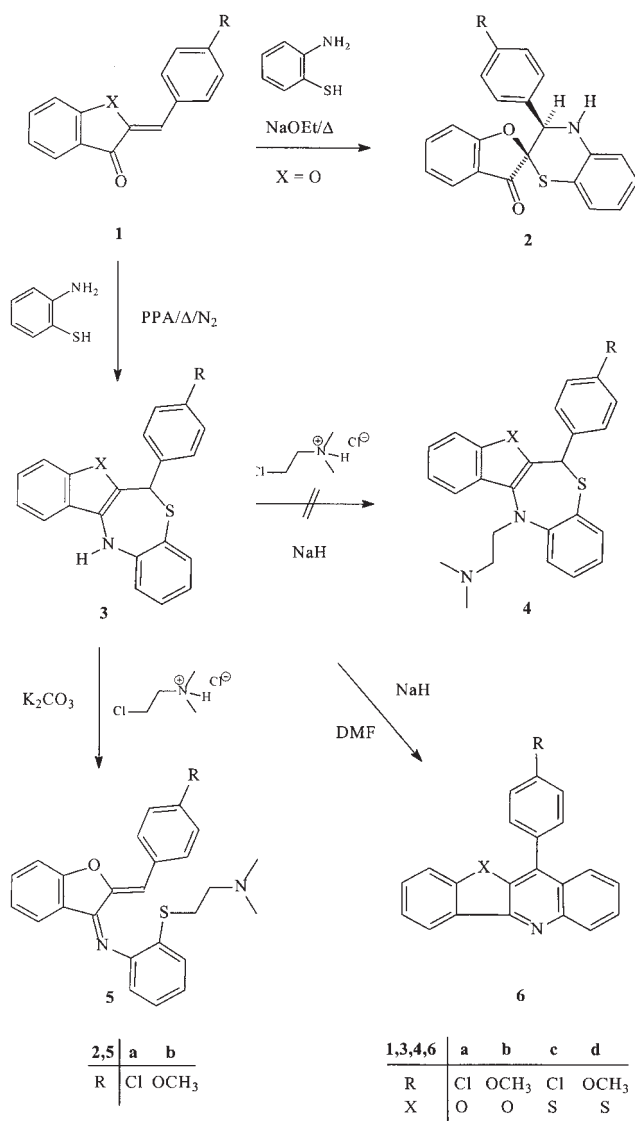
## 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Bei der Umsetzung von **1a, b** mit 2-Aminothiophenol und Natriumethanolat in Ethanol wurden überraschenderweise die Spiroverbindungen **2** isoliert, deren Entstehung auf eine [4 + 2]-Cycloaddition des aus 2-Aminothiophenol durch Luftsauerstoff intermediär gebildeten 1,2-Benzochinon-2-imin-1-thions an das Auron zurückgeführt wurde [5]. Die Thioaurone **1c, d** reagierten unter diesen Bedingungen jedoch nicht. Bei der Umsetzung der Komponenten **1** mit 2-Aminothiophenol und Trifluoressigsäure (TFA) in Toluol am Wasserabscheider wurden nach Aufarbeitung nur die Edukte **1** zurückgewonnen.

Wurde die Reaktion dagegen unter Erhitzen in Polyphosphorsäure (PPA) unter Inertgas durchgeführt, so wurden die 6,12-Dihydrobenzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine **3a, b** und die 6,12-Dihydro[1]benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepine **3c, d** in guter Ausbeute erhalten.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Tetracyclen beweisen, dass diese im Gegensatz zu den Carba-analogen Indeno[2,1-*c*][1,5]benzothiazepinen [1] nicht in der Imin-Form, sondern in der tautomeren Enamin-Form **3** vorliegen. Das Methin-Proton an C-6 tritt als Singulett bei δ = 5.9 auf und es wird ein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton bei δ = 8.5 registriert.

Schema 1

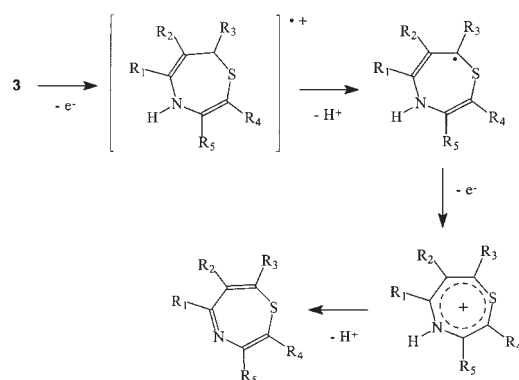


In Analogie zur Darstellung von Diltiazem [6, 7] wurden die Tetracyclen **3** zunächst mit 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumchlorid und Kaliumcarbonat in Ethylacetat umgesetzt. Die anellierte Benzofurane **3a, b** reagierten zu orange gefärbten Produkten, deren UV/Vis-Spektren Ähnlichkeit mit denen der Aurone zeigten. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren findet man ein Singulett für ein Methin-Proton, das aufgrund seiner Resonanz bei  $\delta = 7.1$  an einem sp<sup>2</sup>-hybridisierten Kohlenstoff stehen muss. Die Signale einer Methylen-Gruppe passen nicht zu einem am Stickstoff, sondern zu einem am Schwefel substituierten Produkt. Es sind daher nicht die Diltiazem-Analoga **4a, b**, sondern durch *S*-Alkylierung und Aufspaltung des 7-Rings die Imino-aurone **5a, b** gebildet worden. Die anellierte

Tabelle: Halbstufenpotentiale der Tetracyclen 3

Substanz	E <sub>1/2</sub> (V)
Nifedipin	1.15
<b>3a</b>	0.75; 1.10
<b>3b</b>	0.74; 1.10
<b>3c</b>	0.74; 1.01
<b>3d</b>	0.75; 1.04

Schema 2



Benzothiophene **3c, d** blieben unter den genannten Bedingungen intakt. Deshalb wurden die Tetracyclen **3** mit Natriumhydrid in Dimethylformamid (DMF) deprotoniert und mit dem basisch-substituierten Alkylhalogenid versetzt. Die Reaktionsprodukte waren orangerot gefärbt. Die UV/Vis-Spektren unterschieden sich deutlich von denen der Edukte sowie der Aurone und Thioaurone. Anstelle einer Alkylierung wurde nach den Massenspektren und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren Schwefelwasserstoff unter Ringkontraktion zu den anellierten Chinolinen **6** entfernt.

Im Gegensatz zu Diltiazem besitzen die Tetracyclen **3** als Strukturelement ein 1,4-Dihydropyridin (DHP). Es war daher von Interesse, die Stabilität der Dihydro-[1,5]benzothiazepine (DHBT) **3** im Vergleich mit dem DHP Nifedipin gegenüber Oxidationsmitteln zu prüfen. Durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode wurden mittels Differenz-Puls-Voltammetrie die Halbstufenpotentiale (E<sub>1/2</sub>) des Redoxpaares DHBT/BT ermittelt. Im Gegensatz zu Nifedipin wiesen die DHBT **3** jeweils zwei Spitzenpotentiale (E<sub>p</sub>) auf, eines um 0.75 V, das zweite bei etwa 1.10 V.

Dies spricht für eine zweistufige, jeweils einelektronige Oxidation über ein semistabiles Radikalkation nach einem ECE-Mechanismus (elektrochemische, chemische und elektrochemische Reaktion).

Für Nifedipin und weitere DHP ist die zweielektronige Oxidation zu den korrespondierenden Pyridinen nach dem ECE-Mechanismus bewiesen [8–10]. Die Referenzsubstanz Nifedipin ist mit E<sub>1/2</sub> = 1.15 V stabiler als die Tetracyclen **3** mit [1,5]Benzothiazepin-Teilstruktur.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [5]. Differenzpuls-Voltammetrie (DPV): anodische Oxidation. Messgeräte: Polarecord E 506, Polarographierstand E 505, Titriergefäß EA 875-5. Bezugsselektrode: Gesättigte Kalomelektrode (GKE) EA 404. Arbeitselektrode: Rotierende Platinscheibenelektrode (RPE) E 628, 4 mm Scheibendurchmesser, 1500 U/min. (Alle Geräte Fa. Metrohm). Pulsamplitude (ΔE): –100 mV. Auswertung: Graphische Ermittlung des Spitzenpotentials (E<sub>p</sub>), Berechnung des Halbstufenpotentials nach E<sub>1/2</sub> = E<sub>p</sub> + ΔE/2. Grundlösung: 0,05 mol LiClO<sub>4</sub>/l MeCN. Probenvorbereitung: Konzentration ca. 0,5 mmol/l LiClO<sub>4</sub>-Lösung.

#### 3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tetracyclen 3 (AAV 1)

2 g PPA und 1 ml AcOH werden in 60 ml EtOH gelöst. Dann werden 2 mmol **1** und 2.1 mmol 2-Aminothiophenol dazugegeben. Man erhitzt 5 h am Rückfluss unter N<sub>2</sub>. Nach Abkühlen wird das Lösemittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt und kräftig geschüttelt. Dann wird mit 30 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit 30 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Dann wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet

und das  $\text{CHCl}_3$  i. Vak. abdestilliert. Man versetzt den Rückstand mit 5 ml EtOH und lässt über Nacht stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit EtOH gewaschen und getrocknet.

### 3.2.1. (6*RS*)-6-(4-Chlorphenyl)-6,12-dihydro-benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (**3a**)

Darstellung nach 3.2. mit 1,48 g **1a**. Ausbeute: 21,5%. Fast farblose Kristalle. Schmb. 151–155 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3348$  (NH), 1610 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 (4.48), 290 (3.91).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 5.96 (s, 6-H), 6.76 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2-H), 7.00 (dd,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 4-H), 7.07 (ddd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.24 (ddd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 3',5'-H), 7.28–7.40 (5 Ar-H), 8.15 (m, 1-H), 8.54 (s, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 47.23 (C-6), 110.98 (CH), 119.21 (CH), 119.43 (C), 120.21 (CH), 121.27 (CH), 122.21 (CH), 123.26 (C), 123.56 (C), 125.12 (CH), 128.22 (C-2',6'), 129.20 (C-3',5'), 129.83 (CH), 131.78 (C), 134.69 (C), 136.44 (CH), 140.40 (C), 150.28 (C), 151.08 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 363 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 2.72$  min.  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$  (369.9)

### 3.2.2. (6*RS*)-6-(4-Methoxyphenyl)-6,12-dihydro-benzofuro[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (**3b**)

Darstellung nach 3.2. mit 1,00 g **1b**. Ausbeute: 36,7%. Gelbliche Kristalle. Schmb. 139–141 °C (EtOH). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3345$  (NH), 1612 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 (4.52), 284 (4.00).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 3.67 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.81 (s, 6-H), 6.75 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.05 (dd,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 4-H), 7.25–7.40 (mc, 5H, arom.), 8.15 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1-H), 8.47 (s, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 47.31 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.97 (C-6), 110.50 (CH), 113.46 (C-3',5'), 119.00 (CH), 119.89 (CH), 119.93 (C), 120.89 (CH), 121.91 (CH), 122.67 (C), 123.57 (C), 124.71 (CH), 128.57 (C-2',6'), 129.42 (CH), 132.98 (C), 135.57 (CH), 136.1 (C), 150.11 (C), 150.82 (C), 158.22 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 359 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 1.41$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  (359.4)

### 3.2.3. (6*RS*)-6-(4-Chlorphenyl)-6,12-dihydro-benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (**3c**)

Darstellung nach 3.2. mit 1,45 g **1c**. Ausbeute: 48,5%. Farblose Kristalle. Schmb. 149–151 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3381$  (NH), 1580 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 (4.45), 257 (4.44), 324 (3.95).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 5.91 (s, 6-H), 6.75 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2-H), 6.98 (dd,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.13 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.23 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3',5'-H), 7.25–7.80 (m, 4 Ar-H), 8.41 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1-H), 8.53 (s, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 48.47 (C-6), 113.74 (C), 120.74 (CH), 121.02 (CH), 121.07 (CH), 121.10 (C), 122.37 (CH), 123.84 (CH), 124.94 (CH), 127.87 (C-2',6'), 129.08 (CH), 129.25 (C-3',5'), 131.43 (C), 131.66 (C), 133.94 (C), 135.16 (C), 135.20 (CH), 140.96 (C), 146.79 (C), 147.57 (C), 151.66 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 379 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 2.17$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNS}_2$  (379.9)

### 3.2.4. (6*RS*)-6-(4-Methoxyphenyl)-6,12-dihydro-benzothieno[2,3-*c*][1,5]benzothiazepin (**3d**)

Darstellung nach 3.2. mit 0,35 g **1d**. Ausbeute: 21,6%. Gelbliche Kristalle. Schmb. 72–75 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 3406$  (NH), 1607 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 (4.48), 258 (4.32), 287 (3.83), 324 (3.91).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 3.69 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.72 (s, 6-H), 6.76 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2-H), 6.77 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 3',5'-H), 7.07 (dd,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.12 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.23–7.77 (m, 5 Ar-H), 8.38 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1-H), 8.47 (s, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 50.00 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.98 (C-6), 113.36 (C-3',5'), 115.97 (C), 120.66 (CH), 120.80 (CH), 120.93 (CH), 121.89 (C), 122.30 (CH), 123.75 (CH), 124.73 (CH), 128.85 (C-2',6'), 131.07 (C), 131.67 (C), 133.71 (C), 134.04 (C), 135.03 (CH), 135.13 (C), 147.28 (C), 158.22 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 375 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 2.32$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$  (375.5)

## 3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 5 (AAV 2)

2,8 mmol **3**, 3,1 mmol 2-Chlorethyl-*N,N*-dimethylammoniumchlorid, 6,2 mmol wasserfreies  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 2 Tropfen  $\text{H}_2\text{O}$  werden in 60 ml EtOAc vorgelegt. Man erhitzt 3 h am Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch in einem Scheidetrichter mit dreimal 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. abdestilliert.

### 3.3.1. *N*-[2-[(*Z*)-((2*Z*)-2-[(4-Chlorphenylmethyliden)-1-benzofuran-3(2*H*)-yliden)-methyl]phenyl]sulfany]ethyl]-*N,N*-dimethylamin (**5a**)

Darstellung nach 3.3. mit 1,02 g **3a**. Ausbeute: 8,6%. Orange Kristalle. Schmb. 141–143 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 1675$  (C=N), 1622 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 264 (4.30), 274 (4.28), 295 (4.28), 371

(4.32), 388 (4.41).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 2.09 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.42 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , S-CH<sub>2</sub>), 2.98 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , N-CH<sub>2</sub>), 6.50 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 7'-H), 6.94–6.97 (m, 2 Ar-H), 7.03 (s,  $\alpha$ -H), 7.23–7.58 (m, 5 Ar-H), 7.57 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2'', 6''-H), 7.99 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3'',5''-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 28.74 (S-CH<sub>2</sub>), 44.39 (N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.65 (N-CH<sub>2</sub>), 105.95 ( $\alpha$ -C), 112.56 (CH), 118.25 (CH), 123.26 (CH), 124.96 (CH), 125.08 (CH), 126.31 (CH), 126.49 (C), 127.83 (CH), 128.95 (C-2'',6''), 131.78 (C-3'',5''), 131.93 (C), 133.08 (C), 134.80 (CH), 148.99 (C), 156.89 (C), 161.73 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 363 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 4.11$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OS}$  (434.9)

### 3.3.2. *N*-[2-[(*Z*)-((2*Z*)-2-[(4-Methoxyphenylmethyliden)-1-benzofuran-3(2*H*)-yliden)-methyl]phenyl]sulfany]ethyl]-*N,N*-dimethylamin (**5b**)

Darstellung nach 3.3. mit 1,01 g **3b**. Ausbeute: 15,6%. Orange Kristalle. Schmb. 72–76 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 1670$  (C=N), 1620 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 258 (4.33), 294 (4.08), 317 (4.00), 397 (4.37).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 2.09 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , S-CH<sub>2</sub>), 2.97 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , N-CH<sub>2</sub>), 3.83 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.49 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 7'-H), 6.93–6.96 (m, 2 Ar-H), 7.00 (s,  $\alpha$ -H), 7.07 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 3'',5''-H), 7.23–7.55 (m, 5 Ar-H), 7.94 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2'',6''-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 28.60 (S-CH<sub>2</sub>), 44.61 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.27 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.62 (N-CH<sub>2</sub>), 107.52 ( $\alpha$ -C), 112.51 (CH), 114.52 (3'',5''-C), 118.41 (CH), 118.56 (C), 122.93 (CH), 124.73 (CH), 125.06 (CH), 125.57 (C), 126.30 (CH), 126.60 (C), 127.74 (CH), 131.95 (CH), 134.51 (CH), 147.42 (C), 149.27 (C), 156.87 (C), 159.66 (C), 161.71 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 359 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 2.34$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (430.6)

## 3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der anellierten Chinoline 6 (AAV 3)

2,8 mmol **3** und 8,4 mmol NaH werden in 50 ml wasserfreiem DMF 3 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf 500 ml Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Das Rohprodukt löst man in 5 ml  $\text{Me}_2\text{CO}$  und lässt 8 h stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit  $\text{Me}_2\text{CO}$  gewaschen und getrocknet.

### 3.4.1. 11-(4-Chlorphenyl)[1]benzofuro[3,2-*b*]chinolin (**6a**)

Darstellung nach 3.4. mit 0,3 g **3a**. Ausbeute: 17,7%. Orange Kristalle. Schmb. 220–225 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 1638$  (C=N), 1595 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 261 (4.34), 327 (4.22), 340 (3.94).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 7.56 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 7-H), 7.58 (dd,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 9-H), 7.64 (t,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2-H), 7.66 (t,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3-H), 7.76 (s, 2',6',3',5'-H), 7.84 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 8-H), 7.85 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1-H), 8.32 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 6-H), 8.38 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 4-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 112.59 (CH), 122.00 (CH), 122.37 (C), 124.15 (CH), 125.02 (CH), 125.25 (C), 128.14 (C), 128.99 (C-2',6'), 129.36 (CH), 131.57 (CH), 132.32 (C-3',5'), 133.98 (C), 158.95 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 329 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 4.34$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClNO}$  (329.8)

### 3.4.2. 11-(4-Methoxyphenyl)[1]benzofuro[3,2-*b*]chinolin (**6b**)

Darstellung nach 3.4. mit 0,3 g **3b**. Ausbeute: 14,0%. Orange Kristalle. Schmb. 216–217 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 1639$  (C=N), 1598 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 262 (4.53), 324 (4.00), 337 (4.03), 360 (3.69).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 3.91 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.25 (dd,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3',5'-H), 7.55 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 7-H), 7.64 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 9-H), 7.66 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.74 (t,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2-H), 7.78 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 9-H), 7.83 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , 8-H), 7.98 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1-H), 8.30 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 6-H), 8.37 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 4-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 55.32 ( $\text{OCH}_3$ ), 112.52 (C), 114.13 (C), 114.37 (C3',5'), 121.94 (CH), 123.99 (CH), 124.31 (C), 125.31 (CH), 125.66 (CH), 126.36 (C), 127.30 (C), 127.96 (CH), 129.29 (CH), 129.57 (C), 131.38 (CH), 131.82 (C-2',6'), 146.08 (C), 159.79 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 325 ( $[\text{M}]^+$ , 100). HPLC:  $t_{\text{S}} = 4.39$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (325.4)

### 3.4.3. 11-(4-Chlorphenyl)[1]benzothieno[3,2-*b*]chinolin (**6c**)

Darstellung nach 3.4. mit 0,3 g **3c**. Ausbeute: 16,2%. Gelb-Orange Kristalle. Schmb. 186–188 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu = 1639$  (C=N), 1597 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 277 (4.43), 323 (3.68), 338 (3.79), 361 (3.52), 379 (3.57).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 7.65 (t,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 8-H), 7.66 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1-H), 7.72 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2',6'-H), 7.74 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 7-H), 7.76 (t,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2-H), 7.77 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3',5'-H), 7.88 (dt,  $J = 1\text{ Hz}$ ,  $J = 8\text{ Hz}$ , 3-H), 8.06 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 9-H), 8.32 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 4-H), 8.59 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 6-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , ppm): 123.54 (CH), 123.58 (CH), 124.38 (CH), 124.47 (CH), 125.61 (CH), 126.89 (CH), 129.24 (CH), 129.30 (CH), 129.37 (CH), 130.44 (CH), 131.17 (C-3',5'), 131.25 (CH), 133.82 (C), 134.12 (C),

134.64 (C), 140.01 (C), 140.62 (C), 146.52 (C), 152.69 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 345 ( $[M]^+$ , 100). HPLC:  $t_S$  = 4.32.  
 $C_{21}H_{12}ClNS$  (345.9)

#### 3.4.4. 11-(4-Methoxyphenyl)[1]benzothieno[3,2-*b*]chinolin (**6d**)

Darstellung nach 3.4. mit 0,3 g **3d**. Ausbeute: 15,7%. Orange Kristalle. Schmb. 169–171 °C. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  = 1640 (C=N), 1598 (C=C). UV (Dioxan, nm):  $\lambda_{max}$  ( $\log \epsilon$ ) = 277 (4.39), 307 (3.63), 323 (3.63), 339 (3.72), 362 (3.46), 379 (3.52).  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ , ppm): 3.91 (s,  $OCH_3$ ), 7.25 (dd,  $J$  = 2 Hz,  $J$  = 7 Hz, 3',5'-H), 7.62 (d,  $J$  = 9 Hz, 2',6'-H), 7.65 (t,  $J$  = 2 Hz,  $J$  = 9 Hz, 8-H), 7.66 (t,  $J$  = 2 Hz,  $J$  = 8 Hz, 7-H), 7.72 (t,  $J$  = 1 Hz,  $J$  = 8 Hz, 2-H), 7.85 (d,  $J$  = 9 Hz, 1-H), 7.87 (t,  $J$  = 1 Hz,  $J$  = 7-Hz, 3-H), 8.05 (d,  $J$  = 8 Hz, 9-H), 8.29 (dd,  $J$  = 1 Hz,  $J$  = 8 Hz, 4-H), 8.59 (d,  $J$  = 7 Hz, 6-H).  $^{13}C$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ , ppm): 55.31 ( $OCH_3$ ), 114.60 (C-2',6'), 123.54 (CH), 124.68 (CH), 125.48 (CH), 126.58 (CH), 127.83 (C), 129.07 (CH), 129.31 (CH), 130.28 (CH), 130.64 (C-3',5'), 134.00 (C), 140.79 (C), 146.69 (C), 159.85 (C). MS (EI):  $m/z$  (%) = 341 ( $[M]^+$ , 100). HPLC:  $t_S$  = 6.23.  
 $C_{22}H_{15}NOS$  (341.4)

#### Literatur

- 1 Lévai, A.: Sci. Pharm. **64**, 523 (1996)
- 2 v. Auwers, K.; Anschütz, L.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **54**, 1588, 3331 (1921)
- 3 Hastings, J. S.; Heller, H. G.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2128 (1972)
- 4 Kucharczyk, N.; Horak, V.: Collect. Czech. Chem. Commun. **33**, 92 (1968)
- 5 Görlitzer, K.; Wichers, M.; Jones, P. G.: Pharmazie **56**, 303 (2001)
- 6 Schwartz, A.; Mardan, P. B.; Mohacsi, E.; O'Brien, J. P.; Todaro, L. J.; Coffen, D. L.: J. Org. Chem. **57**, 851 (1992).
- 7 Yamada, S.; Yoshioka, R.; Shibatani, F.: Chem. Pharm. Bull. **45**, 1922 (1997)
- 8 Ludvik, J.; Turecek, J.; Volke, J.: J. Electroanal. Chem. **188**, 105 (1985)
- 9 Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: J. Electroanal. Chem. **215**, 179 (1986)
- 10 Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: Electrochim. Acta **32**, 1063 (1987)