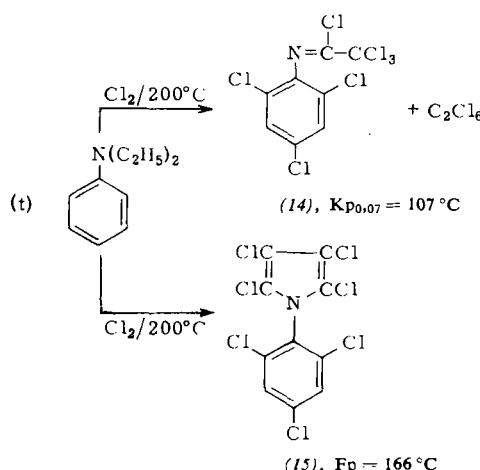


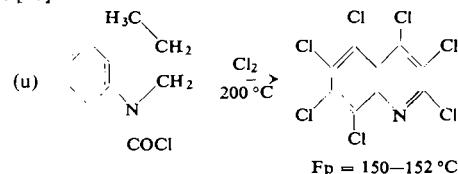
chloräthan), sondern überraschenderweise tritt auch eine C-C-Verknüpfung der Äthylreste ein unter Ringschluß zum N-(2,4,6-Trichlorphenyl)-2,3,4,5-tetrachlorpyrrol (15), Ausbeute: 38 %.



C-C-Verknüpfungen unter radikalischen Chlorierungsbedingungen sind in einigen Fällen beschrieben worden [39]. Diäthylanilin ist durch die Möglichkeit zur Bildung eines fünfgliedrigen Ringes und dessen Aromatisierung ein besonders

günstiger Fall. Zur präparativen Darstellung von (15) ist es jedoch vorteilhafter, das N-Phenyl-pyrrolidin einer Hochtemperatur-Chlorierung zu unterwerfen. Die Ausbeute an (15) beträgt dann 60–70 %.

Ein weiteres Beispiel einer Ringschlußreaktion unter gleichzeitiger Aromatisierung ist die Hochtemperatur-Chlorierung des N-Chlorcarbonyl-N-(n-propyl)-anilins, die mit einer Ausbeute von etwa 50 % zum bisher unbekannten Heptachlorchinolin führt [40]:



Dr. Dankert, Dr. Degener, Dr. Kühle, Dr. Tarnow und Dr. Zecher danke ich für ihre Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. M. Pestemer für zahlreiche spektroskopische Untersuchungen.

Eingegangen am 16. Mai 1962 [A 240]

[39] W. Protzer, DAS 1116647 (6. März 1959), Farbwerke Hoechst.

[40] H. Tarnow, H. Holtschmidt u. O. Bayer, Deutsches Patent angemeldet.

Synthesen in der Reihe des 3-Aminochinazol-4-ons und des 3-Aminobenzotriazin-4-ons

VON PROF. DR. S. PETERSEN, DR. H. HERLINGER, DR. E. TIETZE UND DR. W. SIEFKEN

WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM DER FARBENFABRIKEN BAYER AG,
LEVERKUSEN

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Dr. e.h. Dr. h.c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Unter den Derivaten des 3-Amino-chinazol-4-ons und des 3-Amino-benzotriazin-4-ons finden sich Verbindungen mit narkotischer, sedativer, analgetischer und muskelrelaxierender Wirkung. Besonderes Interesse verdienen Verbindungen, die einmal oder mehrfach eine Urethan-Gruppe tragen und solche, die in 3-Stellung durch den Morphinrest substituiert sind.

Einleitung

Viele pharmakologisch oder chemotherapeutisch wirksame Verbindungen können als Derivate des Hydrazins aufgefaßt werden. Sie besitzen eine $-\text{N}=\text{N}-$ -Gruppe in einem heterocyclischen Ring (Pyrazolone, Antipyrin, Pyramidon, Butazolidin, Sulfa-pyridazin, Sulfa-thiadiazole, Hydrazino- und Dihydrazino-phthalazin, Cyclopentamethylen-tetrazol) oder als Bestandteil einer Seitenkette (Isonicotinsäurehydrazid, Aldehyd-thiosemicarbazone, Chinoguanylhydrazon-thiosemicarbazone) [1].

Seltener befaßte man sich in der Arzneimittelsynthese mit Hydrazin-Derivaten, in denen nur ein Stickstoffatom heterocyclisch festgelegt ist,

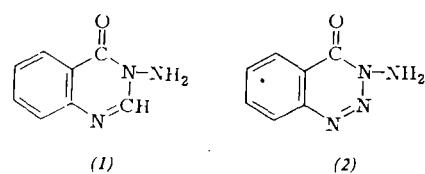


[1] E. Jucker, Angew. Chem. 71, 321 (1959), Tabelle 1.

das andere dagegen als N-Aminogruppe zur Seitenkette gehört [2]. Diese kann ihrerseits heterocyclisch aufgebaut sein, so daß man zu Verbindungen des Typs



gelangt. Unter den zahlreichen Verbindungen, die diesen allgemeinen Formeln genügen, interessierten wir uns besonders für Derivate des 3-Amino-chinazol-4-ons (1)

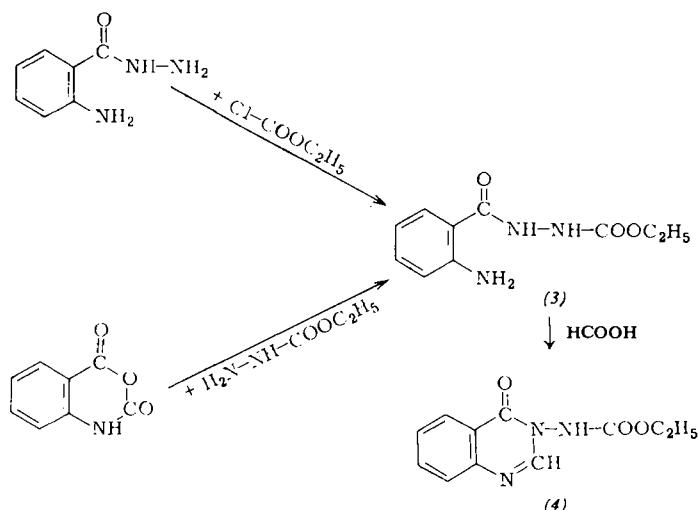


[2] Zu diesem Typ gehören die von E. Jucker beschriebenen Derivate des 1-Amino-acetidindions; Angew. Chem. 71, 331 (1959); A. H. Beckett u. J. V. Greenhill, J. med. pharm. Chem. 4, 423 (1961).

und des 3-Amino-benzotriazin-4-ons (2), also für Verbindungen, die sowohl die Strukturelemente einer o-Amino-arylcarbonsäure (Anthranilsäure) enthalten, als auch die eines Hydrazins, das mit einem Stickstoffatom in den Heteroring eingebaut ist. Einige der untersuchten Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften.

3-Aminochinazolone

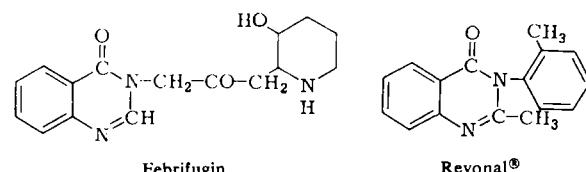
Acylierte 3-Aminochinazolone wurden schon von G. Heller [3] auf dem Wege (3) → (4) synthetisiert:



Ein anderes bisher nicht beschriebenes Verfahren zur Herstellung von (3) besteht in der Umsetzung von Isatosäureanhydrid mit Hydrazin-monocarbonsäure-äthylester. Diese Reaktion verläuft besonders übersichtlich und in hoher Ausbeute und kann, wie im folgenden gezeigt wird, auf zahlreiche andere monoacylierte Hydrazine übertragen werden.

Schon bei dem einfachen und bekannten 3-(Äthoxycarbonylamino)-chinazol-4-on (4) wurde in unseren Elberfelder Laboratorien eine sedative Wirkung festgestellt (M. Bock), siehe Tabelle 2, a.

Chinazolone mit pharmakologischer Wirkung sind schon länger bekannt. Die Strukturaufklärung des gegen Malaria wirksamen Alkaloids Febrifugin [4] gab in verschiedenen Laboratorien Anlaß zu systematischen Untersuchungen des Chinazolone-Systems. So wurde bei der Suche nach verbesserten Antimalariamitteln auch ein Schlafmittel [5] gefunden, das unter der Bezeichnung Melsedin® oder Revonal® in den Handel gebracht wurde. Diese Arbeiten wurden uns erst im Laufe unserer eigenen Untersuchungen bekannt.



[3] G. Heller, J. prakt. Chem. (2) 116, 1 (1927).

[4] J. A. Brockman u. J. Moffat, J. Amer. chem. Soc. 72, 3323 (1950); B. R. Baker, J. org. Chemistry 17, 35 (1952); O. Ju Magidson u. Zu Jui-Chua, J. prakt. Chem. (russ.) 29, 2843, 3299 (1959).

[5] J. Kacker u. S. H. Zaheer, J. ind. chem. Soc. 28, 344 (1951); American Cyanamid US.-Patente 2621162, 2625549, 2648665, 2651632, 2651633, 2694711, 2796417, 2811524, Erf.: B. R. Baker.

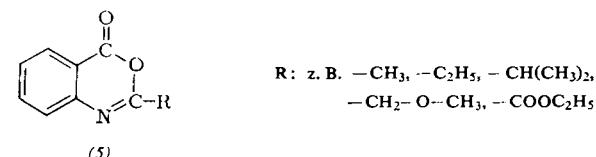
Auf Grund der ersten pharmakologischen Befunde beim 3-(Äthoxycarbonylamino)-chinazol-4-on beschäftigten wir uns systematisch mit den 3-Aminochinazolonen.

Die Substituenten an N-3 des Chinazolone-Ringes können in einfacher Weise dadurch variiert werden, daß man verschiedene Hydrazine oder Hydrazide mit Isatosäureanhydrid zu o-Aminoaryl-carbonsäurehydraziden umsetzt und dann den Ring zum Chinazolon schließt. Einige der von uns eingesetzten Hydrazin-Derivate zeigt Tabelle 1.

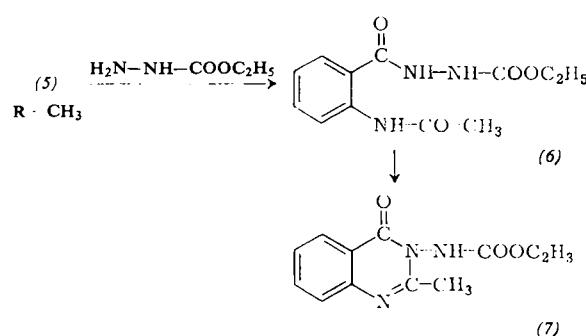
Tabelle 1. Zur Chinazolon-Synthese verwendete Hydrazine und Hydrazide

Hydrazide	Hydrazine
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}$ (- OR: verschiedene Alkoholreste)	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_1\text{H}_2\text{z}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
$\text{H}_2\text{N}-\text{HN}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CN}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$	$\text{H}_2\text{N}-\text{N}-\text{CH}_3$
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$ (R, z. B.: $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$)	$\text{H}_2\text{N}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$

Der Chinazolone-Ring wurde mit Ameisensäure oder ihren Äquivalenten (z. B. Formamid) geschlossen. Der direkte Ringschluß mit höheren Fettsäuren gelingt schlecht oder überhaupt nicht. Daher verwendet man zur Einführung von Substituenten an C-2 „Acylanthranilsäure-anhydride“, d. h. an C-2 substituierte 6-Oxo-4,5-benzo-1,3-oxazine (5), die man mit den in Tabelle 1 angeführten Hydrazin-Derivaten umsetzt.



So erhält man beispielsweise aus Anthranilsäure und Essigsäureanhydrid das einfache Acetylanthranilsäure-anhydrid, (5) $\text{R} = \text{CH}_3$, das mit Hydrazin-monocarbonsäureester zum 2-Acetamino- ω -äthoxycarbonyl-benzosäurehydrazid (6) aufspaltet; bei längerem Erhitzen oder bei Umsetzung der Komponenten in Eisessig entsteht sofort das 2-Methyl-3-äthoxycarbonylamino-chinazol-4-on (7), siehe Tabelle 2, b. Dieses Verfahren



läßt sich auf alle in Tabelle 1 aufgeführten Hydrazin-Derivate übertragen. Es ist bemerkenswert, daß sich diese für Hydrazine bekannte Reaktionsfolge auch auf Acylhydrazine übertragen läßt.

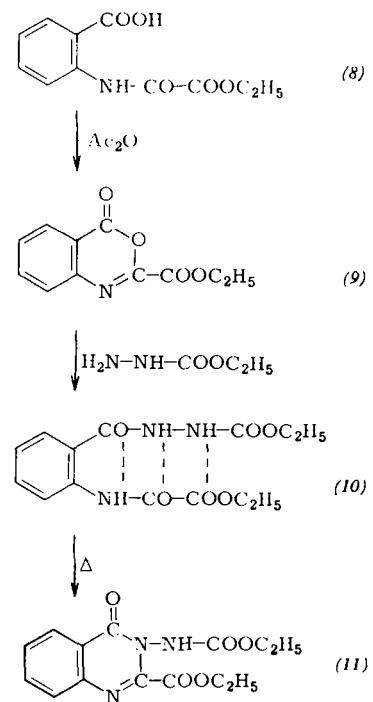
Tabelle 2. 3-Aminochinazolone

X	Z	$\text{Fp} [\text{ }^\circ\text{C}]$	Wirkung
$\text{Y} = \text{NH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$			
a	—H	181—182	tranquillisierend
b	—CH ₃	127—128	narkotisch, Muskelspasmen
c	—C ₂ H ₅	114—117	narkotisch, Muskel- spasmen, schwach analgetisch
d	—COOC ₂ H ₅	108	narkotisch
e	—CH ₃ (7)	207	narkotisch, Muskelspasmen
f	—Cl (5)	151—153	narkotisch, Muskelspasmen
g	—COOC ₂ H ₅ (7)	117	kurzzeitig narkotisch
h	—SO ₂ N(CH ₃) ₂ (6)	190—191	ohne Wirkung
$\text{Y} = \text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$			
i	—H	133—134	langdauernd narkotisch Muskelspasmen
$\text{Y} = \text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CN}$			
k	—H	227—230	ohne Wirkung
$\text{Y} = \text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$			
l	—H	202—204	schwach hypnotisch
$\text{Y} = \text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$			
m	—Cl (6)	228 (Acetyl- verb. 259)	keine Sulfonamid- Wirkung
$\text{Y} = \text{N}(\text{O})$			
n	—CH ₃	300—303 (Hydro- chlorid)	analgetisch
o	—COOC ₂ H ₅	121—122	analgetisch und hypnotisch

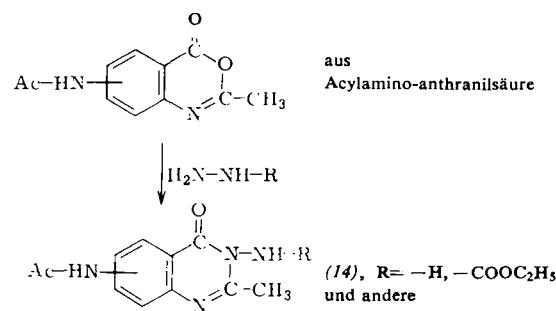
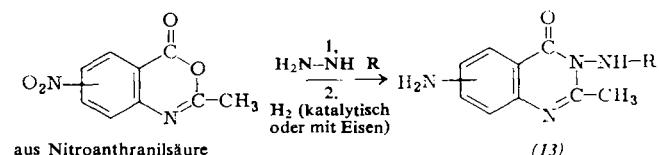
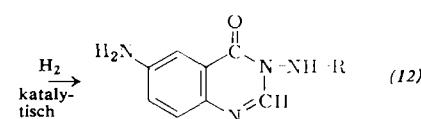
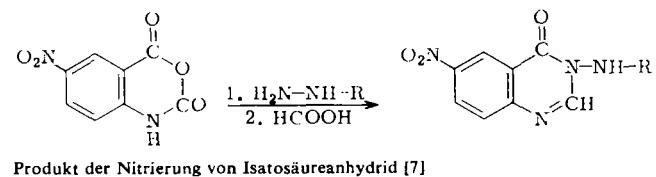
Ein interessantes Ausgangsmaterial für unsere Synthesen ist ein „Acyl-anthraniäure-anhydrid“ der Formel (5), bei dem R eine Äthoxycarbonylgruppe bedeutet (9). Man gewinnt es durch Erhitzen von (2-Carboxyphenyl)-oxamidsäure-äthylester (8) mit Essigsäureanhydrid [6]. Die Umsetzung von (9) mit Hydrazin-monocarbonsäureester bleibt in diesem Falle bei der offenkettigen Verbindung (10) stehen, die das ultraviolette Licht gut absorbiert und einen scharfen Extinktionsabfall zum Gebiet des sichtbaren Lichtes aufweist (*M. Pestemer*). Vielleicht bilden sich zwischen den Seitenketten Wasserstoffbrücken, die für diesen Effekt verantwortlich sind. Erst beim Schmelzen im Vakuum verliert (10) ein Mol Wasser und geht in das gewünschte Chinazolon (11) über, siehe Tabelle 2, d.

Wir synthetisierten zahlreiche Chinazolone, die am Benzolring weitere Substituenten tragen. Man führt diese Substituenten am besten bereits auf der Stufe der Anthraniäure bzw. des Isatosäureanhydrids ein (siehe Tabelle 2, e-h, m).

[6] M. T. Bogert u. R. A. Gortner, J. Amer. chem. Soc. 32, 119 (1910).



Wichtig wurden vor allem 3-Aminochinazolone, die am Benzolring eine weitere Aminogruppe tragen, z. B. (12—14) [7,8], siehe Tabelle 3 (S. 858).



Verbindungen dieser Art zeigen gegenüber Acylierungsmitteln ein unterschiedliches Verhalten. Sind beide

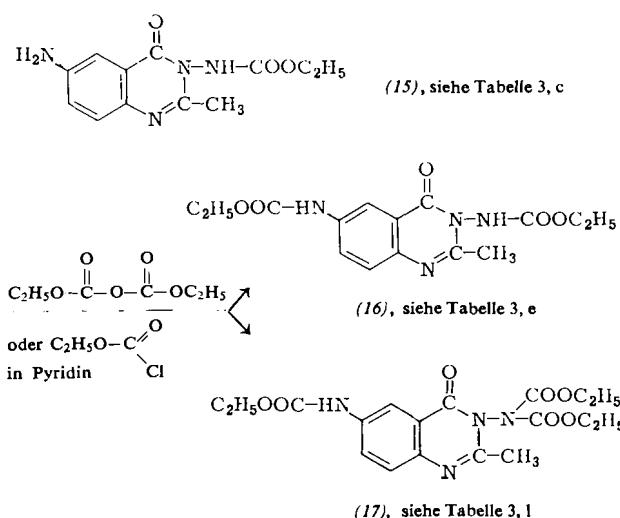
[7] Nitrierung von Isatosäureanhydrid: H. Kolbe, J. prakt. Chem. (2) 30, 477 (1884).

[8] Nitroacyl-anthraniäureanhydride: M. T. Bogert, J. Amer. chem. Soc. 27, 649, 1305, 1327 (1905); 28, 208, 884, 1449 (1906); 30, 807 (1908).

Tabelle 3. Diaminochinazolone (Formel siehe Tabelle 2)

	X	Z	Fp [°C]	Wirkung
$Y := \text{NH}_2$				
a	-NH ₂ (6)	-CH ₃	232	ohne Wirkung
b	-NH-COOC ₂ H ₅ (6)	-CH ₃	234	muskelrelaxierend
$Y = -\text{NH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$				
c	-NH ₂ (6)	-H	200-202	schwach narkotisch und muskelrelaxierend
d	-NH-COOC ₂ H ₅ (5)	-CH ₃	169-170	hypnotisch, muskelrelaxierend
e	-NH-COOC ₂ H ₅ (6)	-CH ₃	193-195	hypnotisch, muskelrelaxierend
f	-NH-COOC ₂ H ₅ (7)	-CH ₃	195-196	schwach hypnotisch, muskelrelaxierend
g	-NH-COOC ₂ H ₅ (8)	-CH ₃	170-171	hypnotisch, muskelrelaxierend
h	-NH-COCH ₃ (6)	-CH ₃	191-193	ohne Wirkung
$Y = -\text{NHCOOCH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$				
i	-NH-COOC ₂ H ₅ (6)	-CH ₃	194-195	hypnotisch, muskelrelaxierend
k	-NH-CO-NH-CH ₂ -COOC ₂ H ₅ (6)	-CH ₃	192	muskelrelaxierend
$Y = -\text{N}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$				
	-NH-COOC ₂ H ₅ (6)	-CH ₃	156-157	sedierend, muskelrelaxierend
$Y = -\text{N}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{H}$				
m	-NH ₂ (6)	-H	218-220	analgetisch

Aminogruppen frei, so wird zunächst und stark bevorzugt die am Benzolkern stehende acyliert, siehe Tabelle 3, b. Ist die am Heteroring stehende NH₂-Gruppe acyliert, wie in (15) oder in isomeren Aminen, welche die Aminogruppe an C-5, C-7 oder C-8 tragen, so wird bei weiterer Acylierung nicht nur die freie aromatische Aminogruppe acyliert (16), sondern mit einem Überschuß an Acylierungsmittel tritt auch leicht eine weitere Acylgruppe an die 3-ständige Aminogruppe (17).



Die in wässrigem Alkali löslichen Urethane des Typs (16) werden dabei unlöslich.

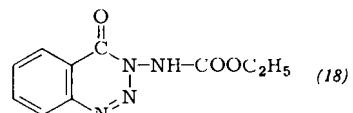
Besonders das Bisurethan (16) zeigt im Tierversuch eine ausgeprägte sedative und muskelrelaxierende Wirkung [9]. Die Kombination dieser beiden Eigenschaften dürfte auch klinisch interessant sein. Viele Schlafmittel – vor allem die Barbiturate – führen über Erregungszustände zum Schlaf; dagegen erfolgt bei diesem Präparat eine Muskelentspannung wie beim natürlichen Einschlafen.

[9] K. Stoepel u. G. Kroneberg, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 241, 512 (1961).

Für die biologische Wirksamkeit ist die Urethangruppe am Benzolring wesentlich. (15), bei dem sie fehlt, wirkt kaum. (17) und die (16) entsprechende Verbindung mit freier 3-Aminogruppe kommen in ihrer Wirkung fast an (16) heran. Die Urethangruppe am Benzolring kann ohne wesentliche Wirkungsänderung verschoben werden, siehe Tabelle 3, d-g.

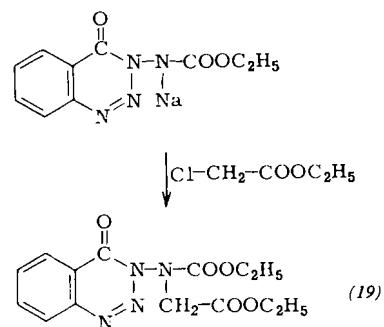
3-Aminobenzotriazinone

Die ersten Derivate des 3-Aminobenzotriazinons hat G. Heller [3] hergestellt. Aus Anthranilsäure-N²-äthoxy-carbonylhydrazid (3) erhielt er mit salpetriger Säure das 3-(Äthoxycarbonylamino)-benzotriazinon (18).



In unseren Elberfelder Laboratorien fanden W. Wirth und F. Hoffmeister, daß diese schon lange bekannte Verbindung im Tierversuch eine ausgeprägte kurznarkotische Wirkung zeigt [10]. Für eine klinische Verwendung ist aber die gleichzeitig vorhandene, stark emetische Wirkungskomponente hinderlich, siehe Tabelle 4, e.

Das Wasserstoffatom der 3-Acylaminogruppe kann durch Alkali ersetzt werden, eine Eigenschaft, die auch den oben



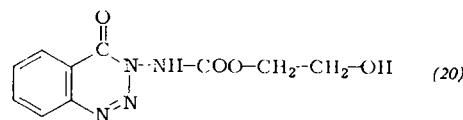
[10] Der Grundkörper, das Benzotriazinon, soll eine sedative Wirkung besitzen: S. M. Gadekar u. E. Ross, J. org. Chemistry 26, 613 (1961).

beschriebenen acylierten 3-Aminochinazolonen zukommt. Die stabilen Alkalalze eignen sich zur Herstellung injizierbarer Zubereitungen. Sie sind ferner günstige Ausgangsmaterialien zu Alkylierungen und Acylierungen an der NH-Gruppe der Seitenkette, z. B. (19); siehe Tabelle 4, q-t.

Die Veränderung des alkoholischen Antils der Urethangruppe in (18) führt im allgemeinen nicht zu verträglicheren Benzotriazinonen, siehe z. B. Tabelle 4, i. Erst die Einführung einer Hydroxylgruppe in die Seitenkette gibt ein verwendbares Präparat (20). Man setzt Hydrazin-monocarbonsäure-hydroxyäthylester (aus Glykolcarbonat und Hydrazin [11]) mit Isatosäureanhydrid

um und schließt den Triazinon-Ring mit salpetriger Säure, siehe Tabelle 4, l.

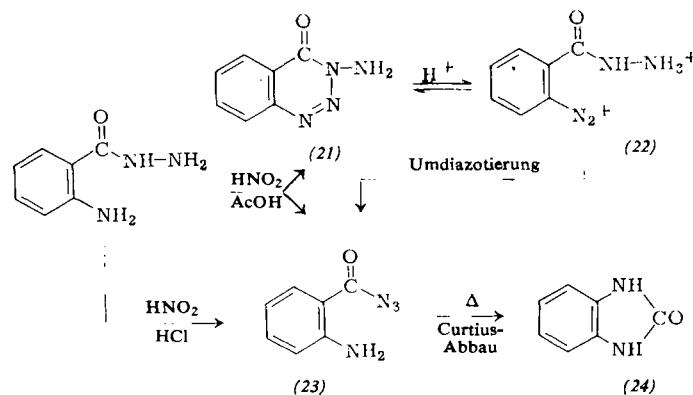
Durch den Einbau der hydrophilen Gruppe ist zwar die kurznarkotische Wirkung verloren gegangen; jedoch liegt nun ein gut wirksames Muskelrelaxans vor, das bei



Spannungszuständen und auch bei einigen psychischen Erkrankungen eingesetzt werden kann (W. Wirth, F. Hoffmeister).

Alle Anthranilsäure-N²-acyl-hydrazide schließen mit salpetriger Säure den Triazinon-Ring in glatter Reaktion und guter Ausbeute. Komplikationen treten dagegen bei Anthranilsäure-hydraziden auf, die sich vom freien Hydrazin oder von Mono-alkyl- oder -aryl-hydrazinen ableiten.

So liefert das freie Anthranilsäurehydrazid, dessen Diazotierung schon G. Heller [12] untersuchte, mit salpetriger Säure je nach Säurekonzentration entweder nur o-Aminobenzazid (23) oder eine Mischung dieser Verbindung mit 3-Aminobenzotriazin-4-on (21).



(21) steht in stark saurer Lösung mit dem Diazoniumhydrazid (22) im Gleichgewicht. Durch Umdiazotierung erhält man aus (22) das Azid (23) und aus diesem bei 100 °C unter Curtius-Abbau zum Isocyanat und Ringschluß mit der o-Aminogruppe das Benzimidazon (24).

Die Aldehyd- und Ketonderivate des 3-Aminobenzotriazin-4-ons besitzen ebenso wie die Hydrazone von 3-Aminochinazolonen [13] keine muskelrelaxierende, sedative oder narkotische Eigenschaften und bleiben daher hier außer Betracht.

Anthranilsäurehydrazide, die sich von aliphatisch oder aromatisch monosubstituierten Hydrazinen ableiten, bieten ein anderes Bild: Selbst mit nur 1 Mol salpetriger Säure oder weniger entsteht z. B. aus Anthranilsäure-phenylhydrazid (25) das 3-Nitrosanilino-benzotriazin-4-on (26). Gleichzeitig mit dem Schluß des Triazinon-Ringes hat also eine Nitrosierung an der NH-Gruppe der Seitenkette stattgefunden.

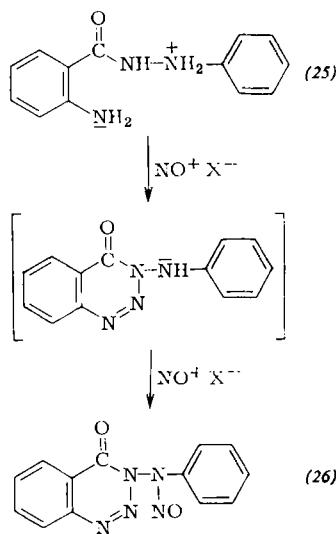
[12] G. Heller, J. prakt. Chem. (2) 111, 36 (1925); 116, 9 (1927).
[13] C. Thode, J. prakt. Chem. (2) 69, 100 (1904).

Tabelle 4. 3-Aminobenzotriazinone

	Y und X	Fp [°C]	Wirkung
a	—NH ₂	152—153	schwach hypnotisch
b	—NH—CO—CH ₃	199—200	fast ohne Wirkung
c	—NH—CO—	225 (Hydrochlorid)	schwach hypnotisch
d	—NH—CO—CH ₂ —	230 (Zers.)	schwach blutdrucksteigernd
e	—NH—COOC ₂ H ₅	150—151	kurzdauernd stark narkotisch, jedoch stark emetisch
f	X = —CH ₃ (7)	172—173	narkotisch Muskelspasmen
g	X = —SO ₂ —NH ₂ (6)	223—225	ohne Wirkung
h	X = NH—COOC ₂ H ₅ (6)	191—192	narkotisch und muskelrelaxierend, schwach diuretisch
i	—NH—COO—CH ₂ —CH=CH ₂	98—99	narkotisch und muskelrelaxierend, jedoch stark emetisch
k	X = —Br (6)	102—103	narkotisch, leicht analgetisch, Muskelpasmen
l	—NH—COO—CH ₂ —CH ₂ —OH	137—138	muskelrelaxierend, antikonvulsiv, analgetisch
m	—NH—COO—CH ₂ —CH ₂ —OCH ₃	84—86	langdauernd narkotisch
n	—NH—CS—OC ₂ H ₅	150—152	fast ohne Wirkung
o	—NH—CS—NH—CH ₂ —CH=CH ₂	173	langdauernd narkotisch
p	—NH—SO ₂	220—222	schwach antikonvulsiv
q	—N—COOC ₂ H ₅ CH ₃	95—96	narkotisch
r	—N—COOC ₂ H ₅ CH ₂ —COOC ₂ H ₅	111—112	narkotisch, Muskelpasmen
s	—N—SO ₂ —CH ₃ CH ₃	158—159	narkotisch, schwach diuretisch und antikonvulsiv
t	—N(CH ₃) ₂	117	analgetisch
u	—N—	146—147	analgetisch
v	—N—	118—119	schwach analgetisch
w	—N—	199—200	gut analgetisch, antipyretisch
x	X = —CH ₃ (7)	149—150	analgetisch
y	—N—	180—181	schwach analgetisch
z	—N—	158—159	schwach analgetisch

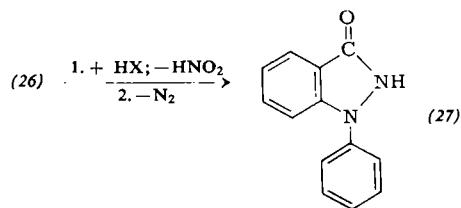
[11] R. Delaby, R. Damiens u. M.-L. Capnau, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 246, 3353 (1958).

Die Anthranilsäurehydrazide reagieren mit nitrosierenden Agentien in saurer Lösung sicher primär an der aromatischen Aminogruppe, denn diese ist im sauren Reaktionsgemisch am wenigsten protoniert. Durch innermolekularen Ringschluß der Diazoniumgruppe mit der Hydrazidgruppierung wird die



Basizität des nicht an die Carbonylgruppe gebundenen N-Atoms des Hydrazinrestes stark herabgesetzt. 3-Aminobenzotriazinone sind keine Basen mehr; ihre 3-Aminogruppe ist infolge ihrer schwächeren Basizität weniger protoniert, so daß sofort eine weitere Reaktion an der 3-Alkylamino- oder an der 3-Arylamino-Gruppe mit Nitrosyl-Ionen stattfindet. Demgemäß konnten sowohl bei 3-Alkylamino- als auch bei 3-Arylamino-benzotriazinonen nur Produkte vom Typ (26) isoliert werden.

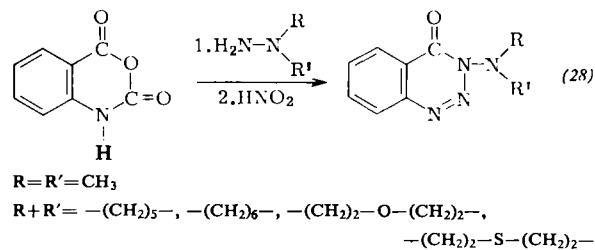
Die Nitrosamino-benzotriazinone sind relativ stabile Verbindungen. Sie konnten durch Lösen in kaltem Dimethylformamid und Fällen mit Wasser analysenrein erhalten werden. Sie besitzen die recht seltene Anordnung von sechs miteinander verbundenen Heteroatomen. In saurer Lösung oder auch beim Kochen mit Alkohol spalten sie salpetrige Säure ab; die Produkte lagern sich unter innermolekularer nukleophiler Substitution und Stickstoff-Eliminierung zu 1-substituierten Indazolonen, z. B. (27), um [14].



Die Nitrosierung der 3-Aminobenzotriazinone findet nicht statt, wenn das freie Elektronenpaar der 3-Aminogruppe durch induktive oder mesomere Wechselwirkung mit elektronenanziehenden Gruppen, z. B. mit Acyl-, Nitrophenyl- oder Pyridiniumresten, beansprucht wird. Auch bei Anthranilsäure-hydraziden, die sich von α-disubstituierten Hydrazinen H₂N-NR₂ ableiten, ist eine weitere Nitrosierung nach dem Triazinon-Ringschluß unmöglich. So erhält man aus den N-Amino-

[14] A. König u. A. Reissert, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 782 (1899); C. Thode, J. prakt. Chem. (2) 69, 92 (1904).

verbindungen sekundärer Basen, Isatosäureanhydrid und salpetriger Säure die 3-Dialkylamino-benzotriazinone (28). Zu dieser Reaktion können auch N-Amino-Verbindungen cyclischer Basen verwendet werden, siehe Tabelle 4, t-z.



Aus dieser Substanzreihe zeigte das 3-Morpholino-benzotriazin-4-on, (28) mit

R + R' = -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, im Tierversuch und bei klinischen Untersuchungen eine gute analgetische Wirkung (W. Wirth, F. Hoffmeister), siehe Tabelle 4, u. Die Verbindung gehört nicht zu der Gruppe der „starken“ Analgetica vom Typ des Morphins, sondern ist als „Gebrauchsanalgeticum“ – gegebenenfalls in Kombination mit anderen schmerzlindernden Komponenten – gedacht. Ihre gute Verträglichkeit ist hervorzuheben.

Der Nachweis des 3-Morpholino-benzotriazinons im Blut und in Gewebeflüssigkeiten ist einfach, da es sich um eine „innere“ Diazoaminoverbindung handelt: In Umkehrung der Ringschlußreaktion werden die Benzotriazinone durch starke Säuren gespalten und kuppeln mit aromatischen Aminen zu kolorimetrierbaren Farbstoffen (J. Pütter). Da das 3-Morpholino-benzotriazinon nicht wasserlöslich ist, hängt der erreichbare Blutspiegel von der Konfektionierung ab.

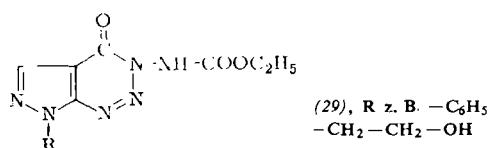
Die Substitution des 3-Morpholino-benzotriazinons am Benzolkern gelang in zahlreichen Fällen, doch boten die Produkte pharmakologisch keine bemerkenswerten Vorteile gegenüber der unsubstituierten Verbindung, siehe z. B. Tabelle 4, x.

Zur Herstellung des 3-Morpholino-benzotriazinons benötigt man N-Aminomorpholin. Üblicherweise werden die N-Aminoverbindungen sekundärer Amine durch Nitrosierung der Amine und nachträgliche Reduktion dargestellt. Im Verlaufe unserer Untersuchungen erschienen mehrere Arbeiten über die cancerogene Wirkung von N-Nitroso-dialkylaminen [15], so daß diese Zwischenprodukte bei einer technischen Synthese umgangen werden mußten. In Zusammenarbeit mit der Anorganisch-Wissenschaftlichen Abteilung unseres Werkes (H. Kohnen, H.-J. Abendroth) fanden wir, daß die kontinuierliche Umsetzung von Natriumhypochlorit, Ammoniak und Morpholin nach Art einer Raschig-Synthese zu wäßrigen Lösungen des N-Aminomorpholins führt. Diese Lösungen können ohne Isolierung der Base zur Synthese des 3-Morpholino-benzotriazin-4-ons verwendet werden.

Die hier beschriebenen Reaktionen lassen sich auf heterocyclische α-Aminocarbonsäuren übertragen. So erhält man Verbindungen vom Typ (29) aus 1-Aryl- oder 1-Alkyl-5-amino-pyrazol-4-carbonsäurehydrazid durch

[15] H. Druckrey et al., Naturwissenschaften 48, 134 (1961); dort weitere Literatur.

Umsetzung mit Diäthylpyrocarbonat und Ringschluß mit salpetriger Säure.



In den Tabellen 2–4 haben wir einige charakteristische Vertreter der von uns hergestellten Chinazolone und

Benzotriazinone aufgeführt. Im ganzen wurden über 200 Verbindungen dieser Stoffklassen untersucht.

Unser besonderer Dank gilt den pharmakologischen Prüfern unseres Werkes Elberfeld, insbesondere Fräulein Dr. M. Bock, sowie den Herren Professor Dr. W. Wirth, Professor Dr. H. G. Kroneberg, Dr. F. Hoffmeister und Dr. K. Stoepel.

Eingegangen am 16. Mai 1962 [A 237]

Kohlensäurederivate aus Formamiden

von DR. E. KÜHLE

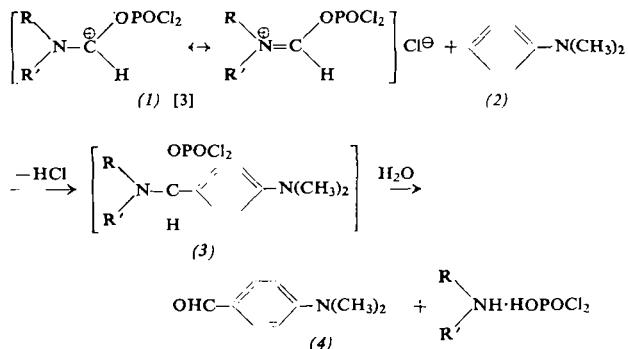
WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM DER FARBENFABRIKEN BAYER AG.,
LEVERKUSEN

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Dr. e.h. Dr. h.c. Otto Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Ausgehend von einigen bekannten Synthesen auf Basis der Formamid-Säurechlorid-Addukte oder der hieraus zugänglichen Formamidchloride werden neue Wege gezeigt, die zur Herstellung von aromatischen Isocyaniddichloriden, Imino-kohlensäurethioester-chloriden und organischen Rhodaniden geeignet sind. Der Reaktionsmechanismus wird jeweils kurz diskutiert.

Einleitung

In jüngster Zeit sind zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, die sich mit den Additionsprodukten von Phosgen, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Carbonsäurebromiden und p-Toluolsulfochlorid an Formamide, insbesondere an Dimethylformamid, beschäftigen. Diese Untersuchungen gehen z. T. auf die schon lange bekannte Vilsmeier-Haack-Reaktion [1] zurück, bei der das Addukt von Phosphoroxychlorid an disubstituierte Formamide (1) [2] mit nucleophilen aromati-



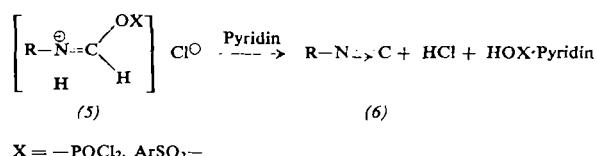
[1] A. Vilsmeier u. A. Haack, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 119 (1927); vgl. auch O. Bayer in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*. 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1954, Bd. 7, Teil 1, S. 29.

[2] Moderne Formulierung von H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm u. H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 (1959).

[3] Von den beiden mesomeren Grenzformeln wird im folgenden nur noch die Immoniumstruktur dargestellt.

schen Verbindungen, z. B. mit N,N-Dimethylanilin (2), unter Knüpfung einer C-C-Bindung reagiert. Das Anlagerungsprodukt (3) kann hydrolytisch zum 4-Dimethylamino-benzaldehyd (4) gespalten werden.

Die Additionsverbindungen (5) aus monosubstituierten Formamiden und p-Toluolsulfochlorid [4] oder Phosphoroxychlorid [5] gehen in Gegenwart von Pyridin oder Kalium-tert.butylat unter α -Eliminierung in Isocyanide (6) über.



Eine Übersicht über Darstellung, Eigenschaften und Reaktionen der aus den Primäraddukten von Formamiden an Säurechloride entstehenden Amidchloride gaben Eilingsfeld et al. [6]. Von den in dieser Arbeit beschriebenen Umsetzungen der Amidchloride sei als Überleitung zu eigenen Untersuchungen die zu Formamidinen führende Reaktion mit primären Aminen [7]

[4] W. R. Hertler u. E. J. Corey, J. org. Chemistry 23, 1221 (1958), vgl. auch J. Hagedorn u. U. Tönjes, Pharmazie 12, 570 (1957).

[5] I. Ugi u. R. Meyr, Angew. Chem. 70, 702 (1958); Chem. Ber. 93, 239 (1960); vgl. auch I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer u. K. Offermann, Chem. Ber. 94, 2814 (1961).

[6] H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger, Angew. Chem. 72, 836 (1960); dort weitere Literaturangaben.

[7] Vgl. auch A. J. Hill u. I. Rabinowitz, J. Amer. chem. Soc. 48, 732 (1926).