

4H-3,1-BENZOXAZINONE-(4)—VII*†

ÜBER WASSERABSPALTUNGSREAKTION AUS N-(2-UREIDOBENZOYL)-ANTHRANILSÄUREN

von G. DOLESCHALL und K. LEMPERT

Institut für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest

(Received in Germany 18 March 1968; Received in the UK for publication 25 March 1968)

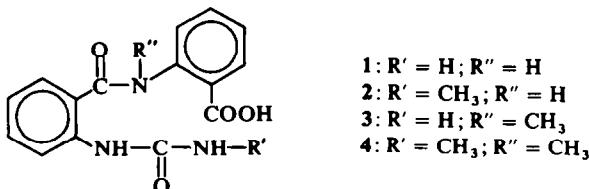
Zusammenfassung—Wasserabspaltung aus den N-unsubstituierten-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilsäuren 1 und 2 führt primär zu Derivaten 10a, bzw. 10b des 4H-3,1-Benzoxazinons-(4), die sich anschliessend zu den Chinazolinonen-(2) 16, bzw. 19 isomerisieren lassen. Aus 16 lässt sich ein zweites Mol Wasser unter Bildung des Chinazolino[4,3-b]chinazolindions-(6,8) 17 abspalten.

Die Wasserabspaltung aus den N-Methyl-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilsäuren 3 und 4 führt zu den Spiranen 35, bzw. 40. Während letzteres ein stabiles Endprodukt darstellt, unterliegt 35 im Reaktionsgemisch teils einer Isomerisierung zu 25, teils aber einer unter Umlagerung verlaufenden Wasserabspaltung zu 28.

Abstract—Dehydration of N-unsubstituted-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilic acids 1 and 2 furnishes derivatives (10a and b), of 4H-3,1-benzoxazin-4-one. The latter may subsequently be isomerized into quinazolin-2-ones 16 and 19, respectively. The former may be further dehydrated to yield the quinazolino[4,3-b]quinazoline-6,8-dione (17).

Dehydration of the N-methyl-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilic acids 3 and 4 yields spiranes 35 and 40, respectively, the latter being a stable product, while the former becomes partly isomerized into 25 and partly dehydrated under rearrangement into 28.

IM ZUSAMMENHANG mit der Strukturaufklärung eines bei der Einwirkung von Bromcyan auf N-Methylantranilsäure gebildeten anomalen Produktes‡ haben wir die Wasserabspaltung aus den N-(2-Ureidobenzoyl)-anthranilsäuren 1–4 untersucht.



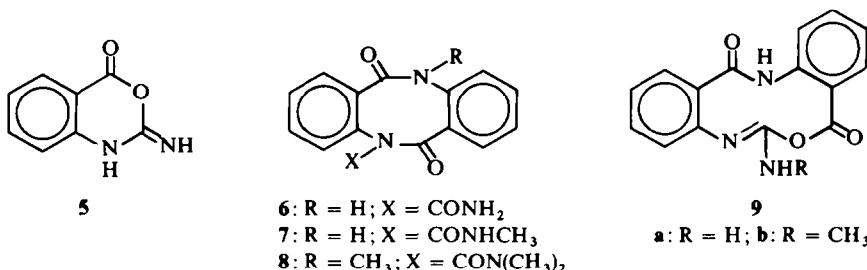
Von den Verbindungen 1–4 war nur 1 bekannt.² 2 liess sich durch Reaktion von Anthranoyl-antranilsäure³ mit Methylisocyanat erhalten. Analog lieferte N-Anthranoyl-N-methyl-antranilsäure⁴ 4. Für die Darstellung von 3 endlich wurde

* VI. Mitteilung s.¹

† In gekürzter Form vorgetragen auf dem Internationalen Symposium über Heterocyclische Verbindungen in Reinhardtsbrunn, Thüringen, DDR am 9. Oktober 1967.

‡ S. G. Doleschall und K. Lempert, *Tetrahedron* **24**, 5547 (1968).

1,2-Dihydro-2-imino-4*H*-3,1-benzoxazinon-(4) (**5**)⁵ mit dem Kaliumsalz der N-Methylantranilsäure umgesetzt.



Acetanhydrid oder Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Dimethylformamid (DMF) entziehen der Grundverbindung **1** ein Mol Wasser zum gleichen Produkt. Wie sich aus der Ähnlichkeit der IR-Spektren folgern liess, nimmt die Reaktion bei *kurzem* Kochen des ω -Methylderivates **2** einen ähnlichen Verlauf. Für die Ableitung der Konstitution der Reaktionsprodukte war von Bedeutung, dass ihre IR-Spektren (in KBr gepresst) nur zwei Carbonylbanden, bei 1780 und 1675 cm^{-1} , enthielten, wodurch die meisten der denkbaren, auch abgesehen von potentiellen tautomeren Formen, mehr als 10 Strukturalternativen bereits ausgeschlossen werden konnten.*

Die bei grösseren Wellenzahlen liegende Absorption musste einer Ester- oder esterähnlichen Funktion entsprechen, die offenbar aus der Carboxyl- und einer Carbonylgruppe der Ausgangsverbindungen entstanden war. Diese Funktion war beim Dehydrationsprodukt der Grundverbindung **1** der Butylaminolyse zugänglich. Hierbei entstand das Butylamid **11** von **1**, das beim Kochen mit Pyridin das auch durch Butylaminolyse von **13**⁶ zugängliche **12** lieferte. Der unter Ammoniakabspaltung verlaufende Ringschluss von **11** zu **12** entspricht der von uns bereits früher⁷ beobachteten allgemeinen Reaktionsweise von 2-Ureidobenzamiden.

Von den mit diesen Beobachtungen allein vereinbaren beiden Strukturalternativen für die Dehydrationsprodukte, nämlich der Dibenzo-oxadiazecindion- (**9a, b**) und der Benzoxazinonformel (**10a, b**) konnte durch die Synthese von **10b**, ausgehend von der N-(2-Nitrobenzoyl)-anthranilsäure **14**⁴ durch dehydratisierenden Ringschluss zu **15**, anschliessende Reduktion und Umsetzung mit Methylisocyanat, die letztere als die richtige erkannt werden (s. Schema 1).

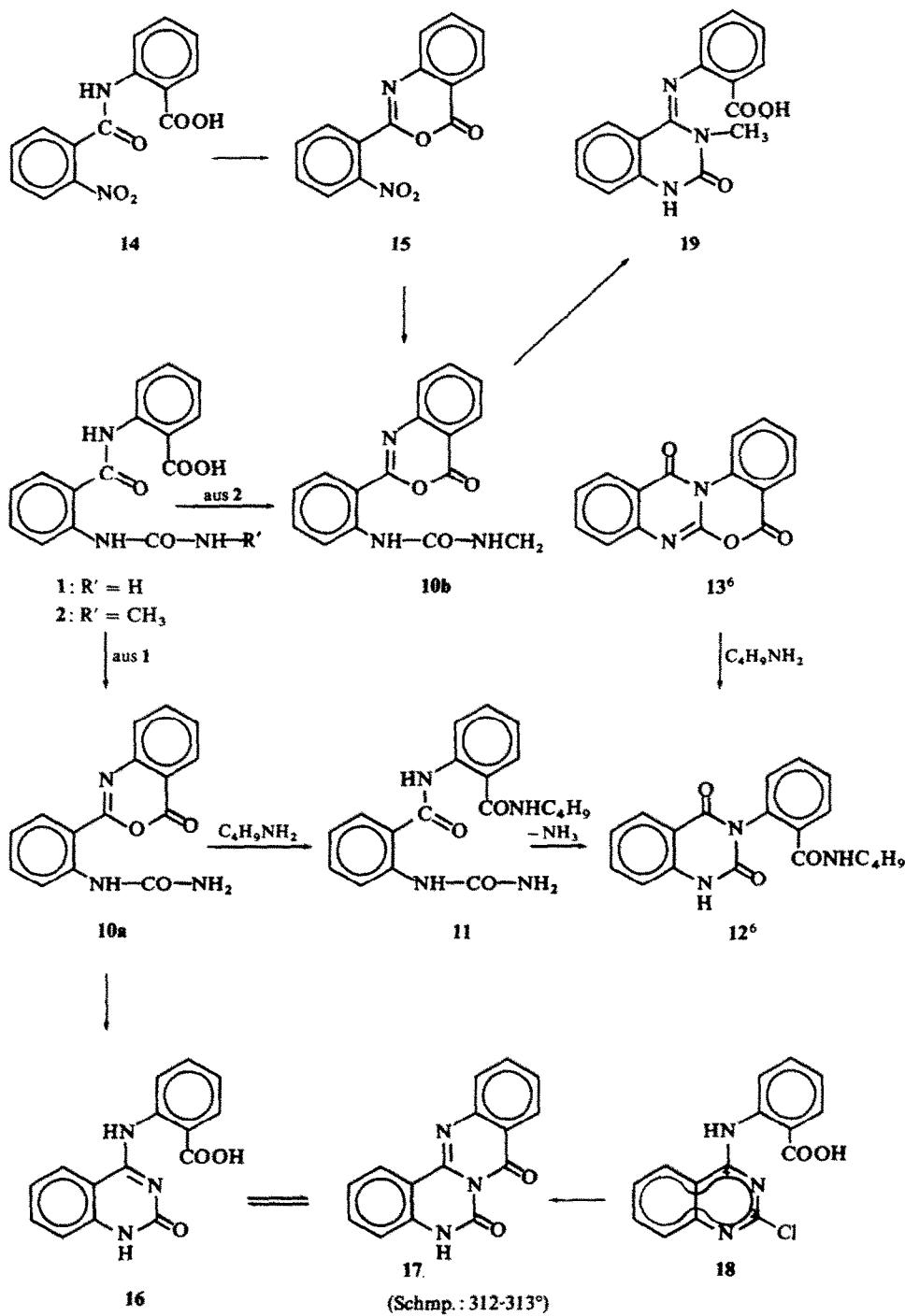
Die Ureidobenzoylantranilsäuren **1** und **2** verhalten sich demnach bei der Wasserabspaltung analog den anderen N-Acyl-antranilsäuren,⁸ z.B. **14**.

Verbindung **10a** kann mit Chlorwasserstoff in Dioxan oder durch Kochen in trocknem Pyridin in **16** umgelagert werden. Wasserentziehende Agentien wie konz. H_2SO_4 in Eisessig oder Acetanhydrid in Pyridin führt **16** in das Chinazolino-[4.3-b]chinazolindion **17** über. **17** konnte auch aus **10a** direkt mit konz. H_2SO_4 in Eisessig oder mit Bortrifluoridätherat erhalten werden; ebenso resultierte **17**,

* Eine der in Erwägung gezogenen Strukturalternativen waren die Dibenzodiazocindione **6** bzw. **7**. Das zum Vergleich herangezogene **8** zeigt jedoch im IR-Spektrum (in KBr gepresst) *drei* Carbonylbanden (1690, 1660 und 1640 cm^{-1}).†

† Privatmitteilung von Professor O. Schindler, Bern.

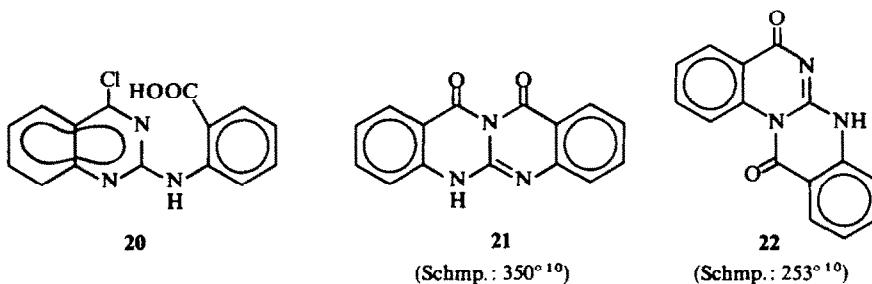
SCHEMA I



wenn **1** mit Thionylchlorid zur Reaktion gebracht wurde. Andrerseits liess sich **17** alkalisch zu **16** hydrolysierten.

Als Konstitutionsbeweis für **17**—und somit auch für **16**—diente dessen Synthese aus N-(2-Chlorchinazoliny-4)-anthranilsäure **18** (zugänglich aus 2,4-Dichlorchinazolin und dem K-Salz der Anthranilsäure) in kochendem Acetanhydrid (s. Schema 1).

Dass in der ersten Stufe dieser Synthese tatsächlich **18** und nicht die isomere N-(4-Chlorchinazoliny-2)-anthranilsäure **20** entsteht, folgt aus der bekannten⁹ grösseren Reaktionsfähigkeit des Chloratoms in Stellung 4 gegenüber der Stellung 2. Ausserdem müssten aus **20** die bereits bekannten¹⁰ Chinazolinochinazolindione **21** und/oder **22** entstehen, die jedoch beide nur isomer mit **17** sind.



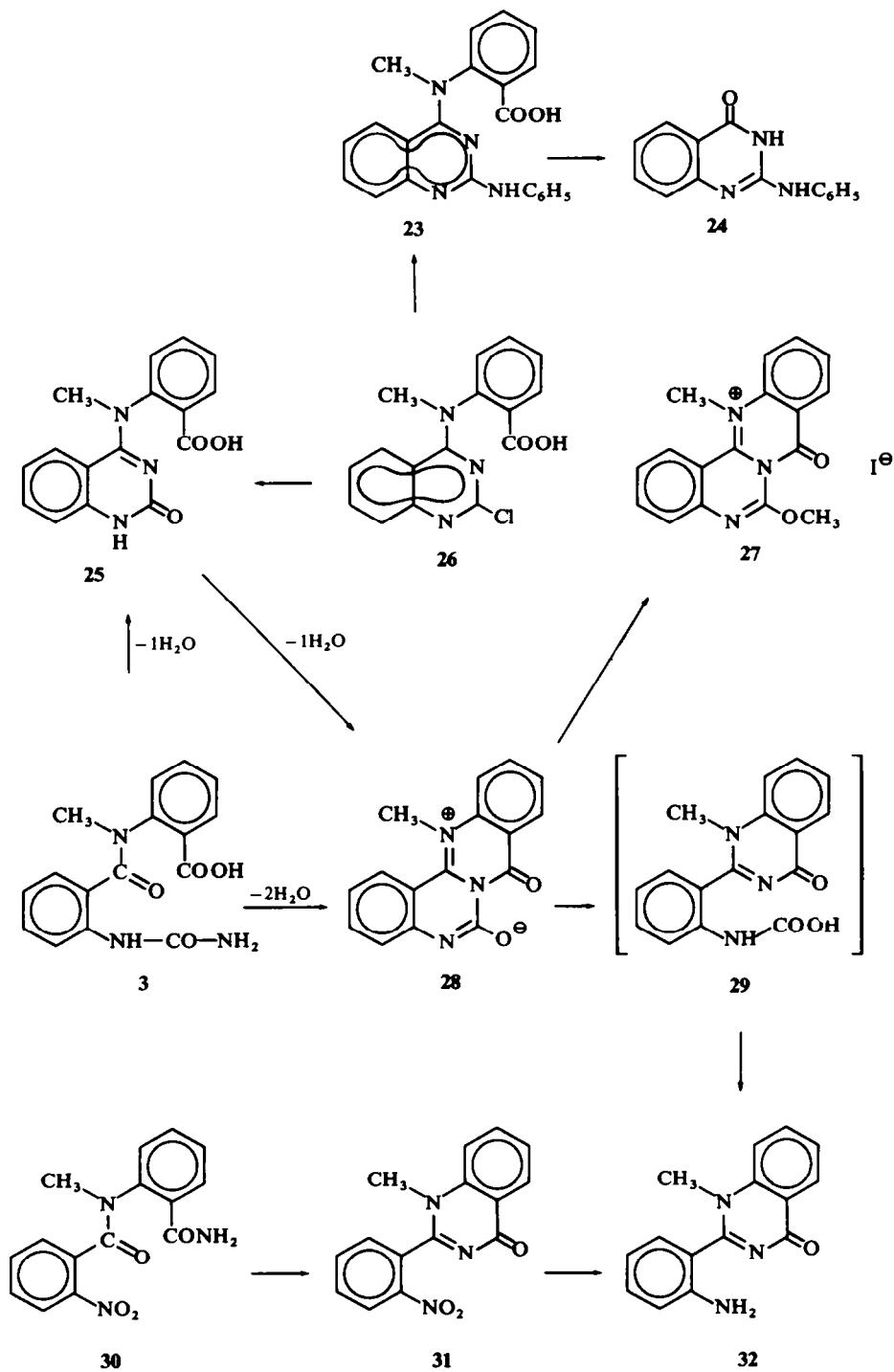
Es wurde versucht, durch Hydrolyse von **18** direkt zu **16** zu gelangen, um auf diese Weise einen zusätzlichen Strukturbeweis für **16** zu erreichen. Die selektive Hydrolyse gelang jedoch nicht. Man darf deshalb annehmen, dass bei der Behandlung von **18** mit Acetanhydrid zuerst ein acylierender Ringschluss am N-3 erfolgt, wodurch die Beweglichkeit des Chloratoms soweit gefördert wird, dass es im folgenden Schritte selektiv abgespalten werden kann.

Eine analoge Umlagerung, wie sie für das Benzoxazin-Derivat **10a** zu **16** erwähnt wurde, geht das Methyl-Homologe **10b** ein; mit trocknem Pyridin oder Dioxan-HCl bildet sich **19** (s. Schema 1). Saure Hydrolyse von **19** liefert 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolindion-(2,4) (**41**). Im Unterschied zu **16** hat **19** nicht die Möglichkeit, mit Acetanhydrid unter Wasserabspaltung zu reagieren, sondern es bildet sich ein im IR-Spektrum (zwischen 4000–1900 cm⁻¹) völlig identisch mit dem des Methylesters von **17**; $\nu_{C=O}$: 1800 und 1730/1715 cm⁻¹, Dublett; in KBr gepresst) erkenntliches gemischtes Anhydrid. Dieses entsteht auch direkt beim längeren Kochen von **2** mit Acetanhydrid. Butylaminolyse des Anhydrids und anschliessende Behandlung des Produktes mit Essigsäure führt zurück zu **19**.

Ein anderes Verhalten als **1** und **2** zeigte **3** unter den Bedingungen der Wasserabspaltung. Dies war auch zu erwarten, da es in diesem Falle offenbar nicht zur Bildung eines stabilen Benzoxazinons vom Typ **10** kommen kann. Mit Acetanhydrid oder mit mindestens zwei Äquivalenten DCC in DMF verliert **3** 2 Mol Wasser.

Für die Konstitutionsermittlung des in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer- oder unlöslichen, jedoch in verd. Salzsäure leicht löslichen Bis-anhydroproduktes war die Beobachtung von Bedeutung, dass es sich beim Kochen mit 20 proz. Salzsäure unter Kohlensäureabspaltung in ein Abbauprodukt überführen lässt, für welches die Analysenresultate sowie die IR- und UV-Spektren die Struktur **32**

SCHEMA 2



nahelegten.* Diese Struktur konnte durch eine eindeutige Synthese, nämlich thermischen Ringschluss† des Amids **30** zu **31** und anschliessende Reduktion gesichert werden. (s. Schema 2).

Die Kohlensäureabspaltung bei der Bildung von **32** aus dem Bisanhydroprodukt lässt sich durch Annahme eines unbeständigen Zwischenproduktes, der Carbaminsäure **29** verstehen, in Anbetracht dessen für das Bisanhydroprodukt kaum eine andere als die Struktur **28** mehr in Frage kommt.‡

Um die Struktur **28** für das Bisanhydroprodukt zu beweisen, wurde versucht, ein Monoanhydroprodukt von **3** als Zwischenprodukt zu fassen. Bei Verwendung von nur 1 Äquivalent DCC in DMF resultierten neben dem Bisanhydroprodukt in der Tat auch geringe Mengen des gesuchten Monoanhydroproduktes, dessen Struktur sich aus den UV- und IR-Spektren als analog zu **16**, d.h. als **25** ergab. Für die eindeutige Synthese von **25** wurde 2,4-Dichlorchinazolin mit dem K-Salz der N-Methylanthranilsäure zu **26** umgesetzt und dieses anschliessend alkalisch hydrolysiert. Die Konstitution von **26** folgt weitgehend aus der oben beschriebenen unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der beiden Chloratome des 2,4-Dichlorchinazolins. Außerdem liess sich **26** mit Anilin in **23** überführen, welches durch saure Hydrolyse in N-Methylanthranilsäure und das bekannte^{11,12} 2-Anilino-3,4-dihydrochinazolinon-(4) (**24**) gespalten wurde (s. Schema 2).

Verbindung **25** lässt sich mit DCC in DMF oder durch Kochen mit Acetanhydrid zu **28** dehydratisieren. Eine weitere Stütze für die Struktur **28** ist die Beobachtung, dass dieses Bisanhydroprodukt ein (äußerst hygroskopisches) HCl-Salz und mit Methyljodid ein *O*-Methylderivat (**27**) bildet.

Es erscheint als zweckmässig, an dieser Stelle eine *Diskussion der bisher besprochenen Reaktionsverläufe einzuschalten.*

Der Reaktionsweg, der bei der Wasserabspaltung der (Ureidobenzoyl)-anthranilsäuren **1** und **2** zu **10a** bzw. **10b** beschritten wird, lässt sich an Hand der in Formel 33 wiedergegebenen Elektronenumordnungen leicht verstehen (s. Schema 3). Wenn an Stelle des aus **33** abgespaltenen Protons ein Alkylrest steht, wie im Falle des aus **3** primär gebildeten **34**, muss die Reaktion einen anderen Verlauf nehmen: es sollte sich das instabile Spiran **35** bilden, wobei diese Reaktion nicht unmittelbar zu sein braucht, sondern sehr wohl auch über **37** verlaufen kann. Anschliessend könnte sich das Spiran entweder durch Prototropie in **25** umwandeln oder durch O → N-Acylwanderung und darauf folgende spontane Wasserabspaltung über **36** zu **28** stabilisieren § (s. Schema 3). Für beide Umwandlungen des Spirans **35** ist offenbar die freie NH-Gruppe in Stellung 3' die notwendige Voraussetzung.

Die Annahme der Entstehung des instabilen Spirans **35**, m.a.W. die Annahme einer durch die in **25** scheinbar unverändert wiedergefundenen Carboxylgruppe

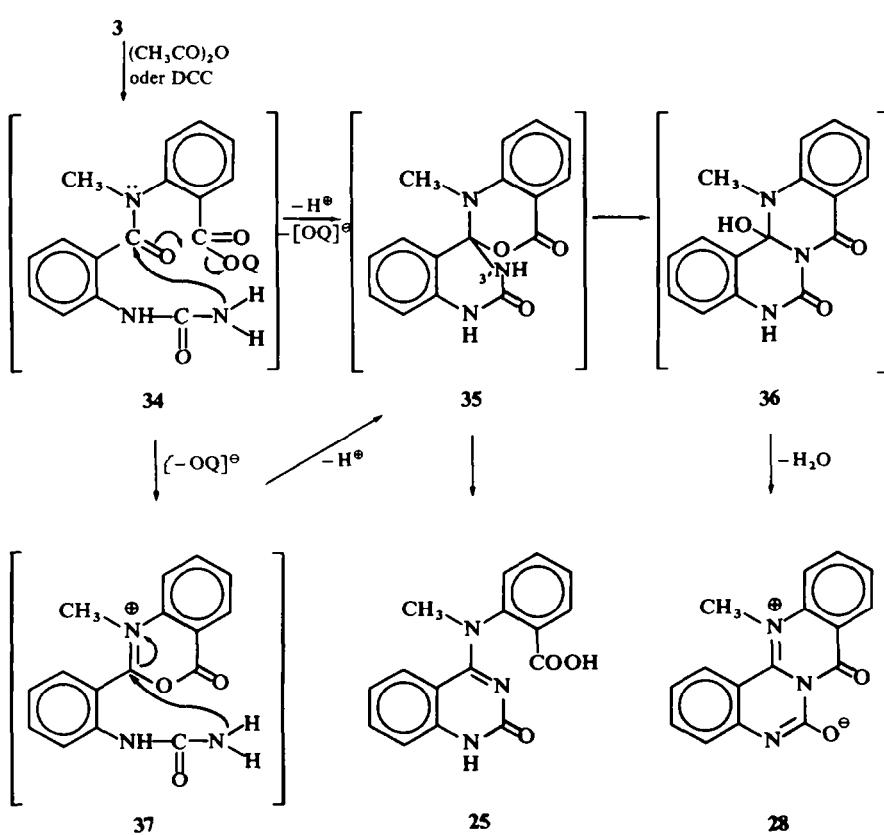
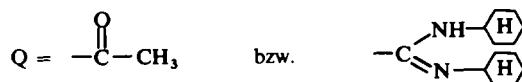
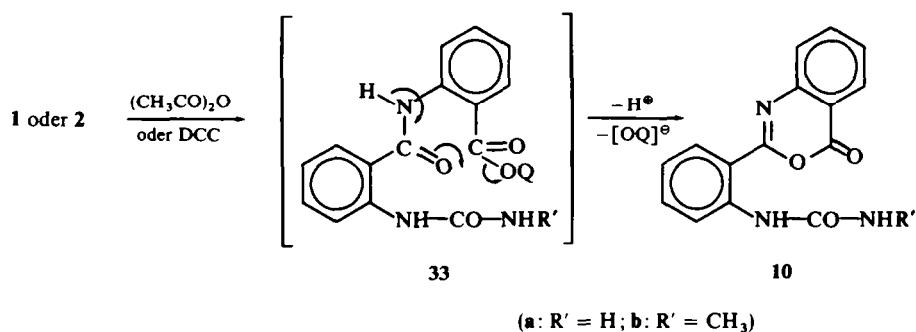
* Besonders bei längerem Kochen mit Salzsäure lagert sich das primär gebildete **32** in ein alkalilösliches Isomeres um, worüber ausführlich an anderer Stelle berichtet werden soll.

† Wenn die Wasserabspaltung mit Acetanhydrid versucht wurde, so bildete die primäre Säureamidgruppe von **31** das Nitril.

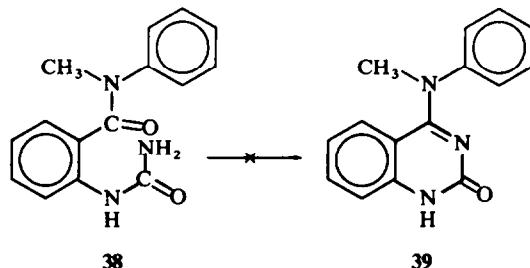
‡ Die Struktur **28** ist nur als mesomere Grenzstruktur anzusehen; in Wirklichkeit sind die Ladungen delokalisiert.

§ Das Monoanhydroprodukt **25** von **3** ist also kein notwendiges Intermediäres zur Bisanhydroverbindung **28**.

SCHEMA 3

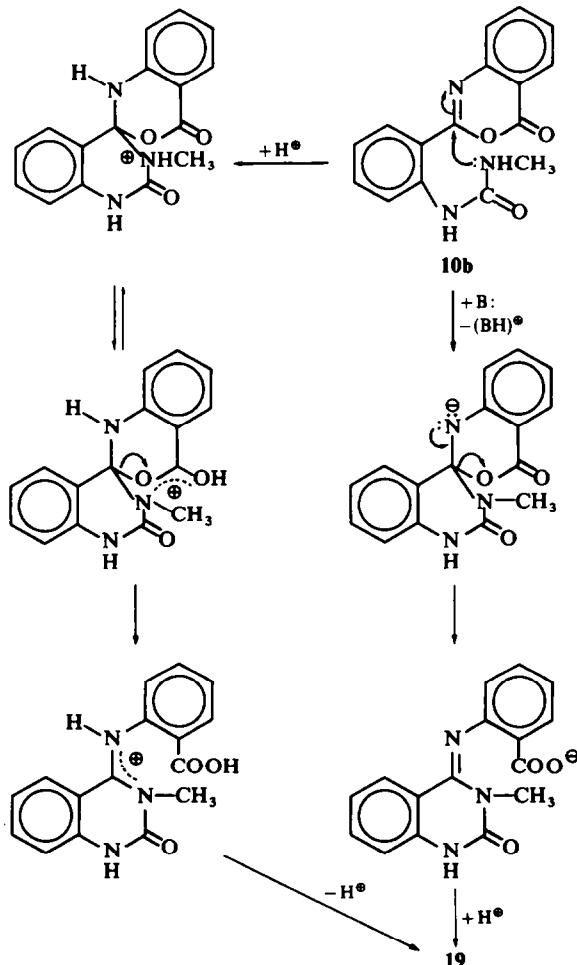


von 3 entfalteten Nachbargruppenwirkung lässt sich durch experimentelle Befunde stützen: einmal lässt sich das carboxylfreie Analogon **38** von 3 weder mit Acetanhydrid, noch mit DCC oder DCC + Benzoesäure in das zu erwartende Chinazolin-



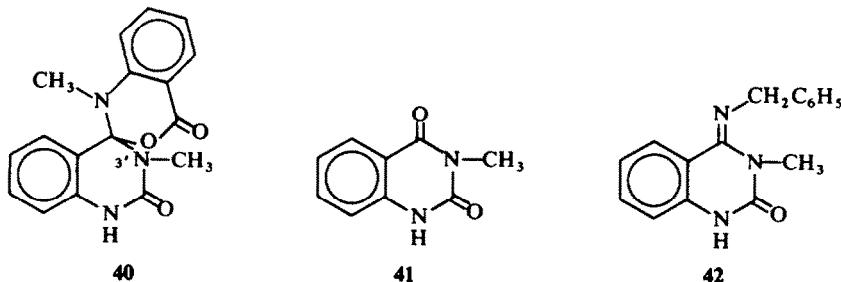
Derivat **39** überführen. Ausserdem lässt sich ausgehend von **4** ein mit **35** analoges, aber stabiles Spiran (**40**, s.w.u.) fassen.

SCHEMA 4

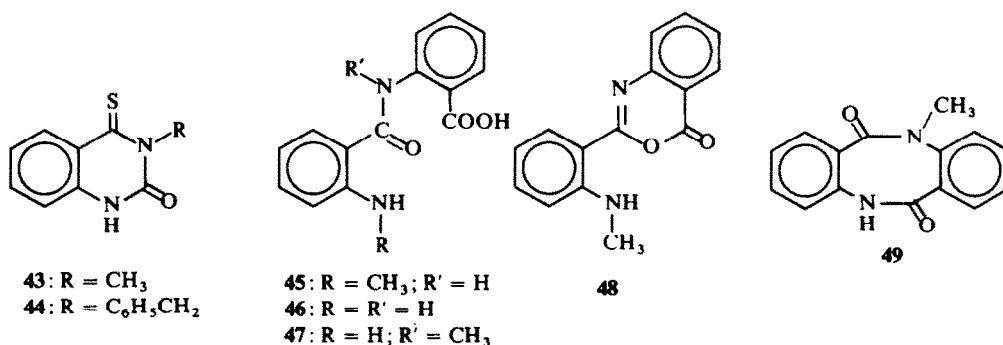


Als eine weitere Stütze für die Annahme des Spirans 35 kann die säure- bzw. basenkatalysierte Isomerisierung der Benzoxazinone **10** zu Chinazolinderivaten angesehen werden, die sich in Anlehnung an die bekannte Reaktionsweise der funktionell modifizierten Carboxylgruppe über zu 35 ähnlich gebaute Spirane als Zwischenprodukte,* wie im Schema 4 am Beispiel von **10b** dargestellt, leicht formulieren lässt.

Aus der Dimethyl-(ureidobenzoyl)-anthranilsäure (**4**) wird durch Acetanhydrid unter Bildung des am N-3' methylierten stabilen Spirans **40** wiederum nur 1 Mol Wasser abgespalten.



Für die Konstitution **40** sprechen einmal zwei Carbonyl-Banden im IR-Spektrum (bei 1735 und 1690 cm⁻¹ in KBr gepresst bzw. bei 1750 und 1710 cm⁻¹ in Dioxanlösung); außerdem wird mit Chlorwasserstoff in Dioxan 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolindion-(2,4) (**41**) und N-Methyl-anthransäure in äquivalentem Mengen erhalten,[‡] während—und dies ist der am meisten zwingende Konstitutionsbeweis—with Benzylamin in wasserfreiem Äthanol das Benzylimid **42** neben dem Benzylammoniumsalz der N-Methylanthransäure gebildet wird. Die Struktur des Benzylimids folgt aus seiner sauren Hydrolyse zu **41**.[§]



* Der bei der Bildung dieser Zwischenprodukte am C-2 des Benzoxazinonringes erfolgende intramolekulare nucleophile Angriff des ω -Stickstoffsatoms bildet eine Ausnahme von der Regel, dass 4H-3,1-Benzoxazinone-(4) durch Nucleophile i. Allg. am C-4 angegriffen werden.⁸⁺

↑ Im Isatoesäureanhydrid dagegen kann der Benzoxazinring durch Amine sowohl am C-4 als auch am C-2 angegriffen werden^{13,14}

† Auch 4 wird durch konz. HCl wohl über das hier nicht fassbare 40 zu 41 gespalten.

§ Der Syntheseversuch ausgehend von 43 mit Benzylamin schlug fehl, denn es bildete sich unter Austausch der Imidfunktion 44

Bei all diesen Abbaureaktionen erfolgt primär ein Angriff eines Nucleophils am Spiran-Kohlenstoffatom von **40**, vergleichbar mit dem zentralen Kohlenstoffatom von Orthosäure-Derivaten.

Abschliessend sollen noch einige Beobachtungen beschrieben werden, die für die Lösung des vorliegenden Problems belanglos sind, jedoch für spätere Arbeiten von Interesse sein könnten. Bei der Reaktion des K-Salzes der (N-Methylanthranoyl)-anthranilsäure **45** mit Bromcyan wirkte dieses nicht als Cyanüberträger, sondern als Wasser entziehendes Reagens, indem aus der Reaktion **48**¹⁵ resultierte. Das Bromcyan bewirkte also in diesem Falle eine O-Acylierung; hierfür ist in der Literatur ein Analogon beschrieben.¹⁶ Andersartig verhielt sich das K-Salz der Anthranoyl-anthranilsäure (**46**):³ in diesem Falle bildete sich neben anderen nicht aufgeklärten Produkten ein Isomeres des zu erwartenden N-Cyanderivates, nämlich **10a**. Liess man endlich auf N-Anthranoyl-N-methylanthranilsäure (**47**)⁴ DCC einwirken, so bildete sich das Dibenzodiazocin-Derivat **49**.⁴

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

N-(2- ω -Methylureido-benzoyl)-anthranilsäure (2)

Eine Lösung von 6,0 g (24 mMol) Anthranoyl-anthranilsäure³ in 60 ml Äthanol wurde mit 1,7 ml (30 mMol) frisch bereittem Methylisocyanat versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stdig. Stehenlassen wurde die Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluss gekocht, wobei eine Kristalabscheidung begann, die nach dem Erkalten durch Versetzen mit 200 ml Wasser vollständig gemacht wurde. 8,4 g (98%) **2**, Schmp.: 192–193° (Zers.; aus 50 proz. wässr. DMF). C₁₆H₁₅N₃O₄ (313,3). Ber: C, 61,33; H, 4,83; N, 13,41. Gef: C, 61,51; 61,60; H, 4,62; 4,86; N, 13,31, 12,99%.

N-Methyl-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilsäure (3)

Ein Gemisch von 5,5 g (34 mMol) **5**,⁵ 6,5 g (34 mMol) K-N-Methyl-anthranilat und 50 ml trocknem Dioxan wurde 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Das Kaliumsalz von **3** (10,5 g; 87%) wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit Aceton gewaschen, anschliessend in 100 ml Wasser gelöst, die kalte Lösung mit Aktivkohle behandelt und 3 durch tropfenweises Zufügen von konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion gefällt. 8,4 g (79%), Schmp.: 188–189° (Zers.; aus 50 proz. wässr. DMF). C₁₆H₁₅N₃O₄ (313,3). Ber: C, 61,33; H, 4,83; N, 13,41. Gef: C, 61,18; H, 4,76; N, 13,65; 13,48%.

Methylester durch Methylieren in methanol-ätherischer Lsg. mit Diazomethan. Ausb. 51%, Schmp.: 196–197° (aus Dioxan-Äther). C₁₇H₁₇N₃O₄ (327,3). Ber: C, 62,37; H, 5,24; N, 12,84. Gef: C, 62,51; H, 5,58; N, 12,81; 13,13%.

N-Methyl-N-(2- ω -methylureido-benzoyl)-anthranilsäure (4)

N-Anthranoyl-N-methyl-anthranilsäure⁴ (30 g; 11 mMole) wurde in 40 ml Äthanol in der Wärme gelöst und nach dem Erkalten—ungeachtet des sich eventuell bildenden Niederschlages—with 1,2 ml (20 mMol) Methylisocyanat versetzt, wobei unter Selbsterwärmung eine klare Lösung entstand. Diese wurde 1 Stde. stehen gelassen, anschliessend $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluss gekocht und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Bei zweimaligem Verreiben mit je 30 ml Wasser erstarrte der ölige Rückstand zu einer seiden glänzenden Kristallmasse, die über P₂O₅ i. Vak. getrocknet wurde und hierbei zu einem Kristallpulver zerfiel, das aus 30 ml warmen Aceton nach Behandlung mit Aktivkohle mit 60 ml Petroläther umgefällt wurde. 3,2 g (89%), Schmp.: 130–131°. C₁₇H₁₇N₃O₄ (327,3). Ber: N, 12,84. Gef: N, 12,72, 12,56%.

Hydrolyse zu 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-dion-(2,4) (41). (a) 0,5 g; (1,5 mMol) **4** wurden mit 20 ml konz. Salzsäure übergossen, die gelbe Lösung 1 Stde. stehen gelassen und anschliessend mit 40 ml Wasser verdünnt. 0,22 g (82%) **41**, Schmp., Mischschmp. mit authent. Präparat und Lit.-Schmp.¹⁷: 241°. C₉H₈N₂O₂ (176,2). Ber: C, 61,36; H, 4,58; Gef: C, 61,66; H, 4,62%.

(b) Verbindung **4** (0,5 g; 1,5 mMol) wurde mit 20 ml 5 proz. wässr. Natronlauge stehen gelassen, wobei

* Schmp.-e unkorrigiert.

allmähliche Lösung erfolgte. Das Produkt wurde mit Eisessig gefällt. 0·21 g (78%) **41**, Schmp.: 241°. Identisch mit dem nach (a) gewonnenen Produkt (Mischschmp., IR-Spektrum).

2-(2-Ureidophenyl)-4H-3,1-benzoxazinon-(4) (**10a**)

(a) 5·0 g (17 mMol) **1** wurden unter mechanischem Rühren 2 Min. mit 100 ml Acetanhydrid gekocht. Noch bevor **1** vollständig in Lösung ging, setzte die ergiebige Kristallisation des Produktes ein. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Acetanhydrid und anschliessend mit Äther gewaschen. 4·2 g (90%), Schmp.: 238–240° (aus DMF). C₁₅H₁₁N₃O₃ (281·3). Ber.: C, 64·05; H, 3·94; N, 14·91. Gef.: C, 63·99; H, 4·03; N, 14·52%.

(b) Eine Lösung von 3·0 g (10 mMol) **1** in 50 ml trocknem DMF wurde mit 3·1 g (15 mMol) DCC versetzt und 2 Stdn. an der Maschine geschüttelt. Der farblose Niederschlag wurde abgesaugt, mit 200 und anschliessend zweimal mit je 100 ml Aceton ausgekocht. 2·8 g (98%), Schmp.: 233–235°, noch mit DCU verunreinigtes Rohprodukt, das durch Auskochen mit Nitromethan—allerdings unter ziemlich grossen Verlusten—völlig rein erhalten wurde. Identisch mit dem nach (a) gewonnenen Produkt (Mischschmp., IR Spektrum; v_{C=O}: 1780 und 1675 cm⁻¹, in KBr gepresst).

2-(2- ω -Methylureido-phenyl)-4H-3,1-benzoxazinon-(4) (**10b**)

(a) 8·4 g (27 mMol) **2** wurden unter fortwährendem Schütteln mit 80 ml Acetanhydrid aufgekocht, das Gemisch sofort abgekühl, die farblosen Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. 4·1 (52%), Schmp.: 210° (aus DMF). C₁₆H₁₃N₃O₃ (295·3). Ber.: C, 65·08; H, 4·44; N, 14·23. Gef.: C, 64·89; H, 4·44; N, 14·15%; IR: v_{C=O} 1780 und 1675 cm⁻¹ (in KBr gepresst).

Nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit authentischem Material (s.u.).

(b) 8·5 g (30 mMol) **14^a** wurden bis zur völligen Auflösung mit 20 ml Acetanhydrid gekocht. Nach dem Erkalten wurde das farblose Produkt abgesaugt und mit Äther gewaschen. 4·5 g (56%) **15**, Schmp.: 197°, Lit.:⁴ 197°.

2·5 g (9·4 mMol) **15**, gelöst in 200 ml Dioxan wurden in Gegenwart von Pd-Kohle bei gewöhnlichem Druck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Einengen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung auf etwa 20 ml i. Vak. wurde mit 80 ml Wasser versetzt. 2·0 g (91%) gelbe Kristalle, Schmp.: 160–161° (aus Äthanol), Lit.:^{15,18} 162°.

2-(2-Aminophenyl)-4H-3,1-benzoxazinon-(4) (1 g; 4·2 mMol) wurde in 20 ml Äthanol gelöst, mit 1·0 ml (18 mMol) frisch bereitetem Methylisocyanat versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. stehen gelassen. 0·6 g (48%) **10b**, Schmp.: 210°.

*Hydrolyse zu 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinion-(2,4) (**41**)*. 2·0 g (6·8 mMol) **10b**, gelöst in 20 ml Eisessig wurden in Gegenwart von 2 ml konz. H₂SO₄ $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht, und das Produkt nach dem Erkalten mit 40 ml Wasser gefällt. 1·05 g (91%) **41**, Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material: 241°, Lit.¹⁷ 241°.

*Reaktion von **10a** mit Butylamin*. Ein Gemisch von 2·0 g (7·1 mMol) **10a**, 20 ml absol. Dioxan und 3 ml (30 mMol) n-Butylamin wurde 1 Stde. bei Zimmertemperatur gerührt, wobei auch vorübergehend keine homogene Lösung entstand. Das N-(2-Ureidobenzoyl)-anthranilsäure-n-butylamid, **11**, wurde mit Äther gewaschen. 2·3 g (91%), Schmp.: 195–196° (aus Nitromethan). C₁₉H₂₂N₄O₂ (354·4). Ber.: C, 64·39; H, 6·26; N, 15·81. Gef.: C, 64·29; H, 6·29; N, 15·90%.

*Reaktion von **10a** mit Benzylamin*. 3·0 g (10·7 mMol) **10a**, gelöst in 30 ml absol. Dioxan wurden 1 Stde. mit 6 ml (55 mMol) Benzylamin gekocht. Beim Erkalten schieden sich farblose Kristalle des N-(2- ω -Benzylureido-benzoyl)-anthranilsäure-benzylamids, 3·7 g (73%), Schmp. 213° (aus DMF-Äthanol, 1:1), ab. C₂₉H₂₆N₄O₃ (478·5). Ber.: C, 72·79; H, 5·48; N, 11·71. Gef.: C, 72·36; H, 5·64; N, 11·97%.

2-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinyl-3)-benzoësäure-n-butylamid (**12**)

Verbindung **11** (1·0 g; 2·8 mMol) in 30 ml trocknem Pyridin wurde 8 Stdn. unter Rückfluss gekocht, die Lösung anschliessend i. Vak. zur Trockene eingedampft, der feste Rückstand mit 20 ml Wasser verrieben und abgesaugt. 0·75 g (79%), Schmp.: 170–171° (aus Nitromethan). Nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material.⁶

Umlagerung von **10a** zu N-[1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-(4)]-anthranilsäure, **16**

(a) In eine mechanisch gerührte Lösung von 1·0 g (3·6 mMol) **10a** in 50 ml absol. Dioxan wurde 5 Min. ein Strom von trocknem Chlorwasserstoff eingeleitet. Der ergiebige kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. 1·1 g (95%) **16**. HCl, Zers. P. oberhalb 250°; nach dem IR Spektrum identisch mit dem aus **16** bereitbaren Hydrochlorid.

0.5 (1.6 mMol) des Salzes, suspendiert in 20 ml Wasser, wurden mit 10 ml 5 proz. wässr. Kalilauge verrieben, die erhaltene Lösung mit Eisessig angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen. 0.36 g (81%), Schmp.: 280–281° (aus DMF). Nach Schmp., Mischschmp. und IR Spektrum identisch mit authent. Material, s.u. (c)

(b) 6.0 g (21 mMol) **10a** wurden 5 Std. mit 150 ml trockenem Pyridin unter Rückfluss gekocht, wobei auch vorübergehend keine homogene Lösung entstand. 5.85 g (98%), Schmp.: wie unter (a) $C_{15}H_{11}N_3O_3$ (281.3). Ber.: C, 64.05; H, 3.94; N, 14.94. Gef.: C, 63.44; 63.38; H, 3.76; 4.15; N, 14.64; 14.74%.

(c) *Authent. Produkt.* 1.0 g (3.8 mMol) **17** wurden mit 20 ml 10 proz. wässr. Kalilauge bis zur völligen Auflösung (5 Min.) gekocht, die Lösung nach dem Erkalten von den wenigen ungelösten Verunreinigungen abfiltriert und das Produkt durch Neutralisieren mit konz. Salzsäure gefällt. Nach Umkristallisieren aus 60 ml DMF 0.27 g (25%) **16**, Zers. P wie oben.

8H-Chinazolino[4.3-b]chinazolin-5(6H), 8-dion (**17**)

*Durch Dehydratation von **16**.* (a) Ein Gemisch von 1.0 g (3.6 mMol) **16**, 20 ml Eisessig und 2 ml konz. H_2SO_4 wurde $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht und nach dem Erkalten mit 100 ml Wasser versetzt. 0.77 g (82%), Schmp.: 311–312° (aus 50 proz. wässr. DMF) $C_{15}H_9N_3O_2$ (263.2). Ber.: C, 68.43; H, 3.45; N, 15.96. Gef.: C, 68.92, 68.61; H, 3.44; 3.40; N, 15.95, 16.00%.

Identisch (Schmp., Mischschmp., IR Spektrum) mit dem nach (f) dargestellten authent. Material.

Das *Hydrochlorid*, dargestellt durch Einleiten von HCl-Gas in eine Suspension von **17** in Dioxan schmilzt nach vorherigem Sintern ab 230° bei 295–297° (Zers.).

(b) 1.0 g (3.6 mMol) **16** wurden mit einem Gemisch von je 10 ml Acetanhydrid und Pyridin 20 Min. unter Rückfluss gekocht, wobei allmähliche Auflösung erfolgte. Nach dem Erkalten wurde der hierbei gebildete kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Aceton gewaschen. 0.6 g (62%), Schmp.: 311–312° (aus 50 proz. wässr. DMF).

*Durch Wasserabspaltung aus **10a**.* (c) 1.0 g (3.6 mMol) **10a** wurden ebenso wie **16** unter (a) mit Eisessig-Schwefelsäure behandelt. Ausbeute: 0.77 g (82%) **17**. Schmp. (aus 50 proz. wässr. DMF) und Mischschmp. mit dem nach (a) gewonnenen Produkt: 311–312°. Auch die IR Spektren waren identisch.

(d) 1.0 g (3.6 mMol) **10a** wurden mit 20 ml Borfluorid-Ätherat aufgekocht. Es entstand zuerst eine gelbe Lösung, aus der jedoch sofort die Abscheidung farbloser Kristalle begann. 0.9 g (96%) **17**, in jeder Beziehung (Schmp., Mischschmp., IR Spektrum) identisch mit dem nach (a) gewonnenen Produkt.

*Durch Wasserabspaltung aus **1**.* (e) 1.0 g (3.3 mMol) **1** wurden mit 10 ml $SOCl_2$ 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das heterogene Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten auf 100 g Eis gegossen, das mit W. gewaschen und getrocknete Produkt aus 20 ml heissem DMF nach Behandlung mit Tierkohle mit 20 ml W. umgefällt, 0.61 g (70%) **17**, nach Schmp., Mischschmp. und IR Spektrum identisch mit dem nach (a) gewonnenen Produkt.

Authentliches Produkt. (f) 2.0 g (10 mMol) 2,4-Dichlorchinazolin wurden in 30 ml trockenem Methanol 1 Stde. mit 1.7 g (10 mMol) K-anthraniat verrührt. Der dicke Brei wurde abgesaugt, mit Methanol und Wasser gewaschen. 2.4 g (80%) N-[2-Chlor-chinazolinyl-(4)]-anthranilsäure, **18**, Schmp.: 308–310° (unter Sintern ab 290°; aus feuchtem DMF) $C_{15}H_{10}ClN_3O_2$ (299.7). Ber.: C, 60.11; H, 3.36; N, 14.02. Gef.: C, 60.46, 59.82; H, 3.73, 3.73; N, 14.00, 13.95%. 1.0 g (3.3 mMol) dieses Produktes wurden mit 20 ml Acetanhydrid 10 Min. gekocht, das kristalline Produkt nach dem Erkalten abgesaugt und mit Äther gewaschen. 0.7 g (80%), **17**, Schmp.: 311–312° (aus Acetanhydrid oder 50 proz. wässr. DMF).

Umlagerung von **10b** zu N-(3-Methyl-2-oxo-chinazolinyliden-4)-anthranilsäure **19**

(a) In eine mechanisch gerührte Lösung von 2.0 g (6.8 mMol) **10b** in 50 ml absol. Dioxan wurde 20 Min. ein Strom von trockenem Chlorwasserstoff eingeleitet. Der sich sofort bildende kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. 1.8 g (80%) **19**. HCl, Schmp.: 217–218° (Zers.); identisch mit dem aus **19** bereitbaren Hydrochlorid (Schmp., Mischschmp., IR-Spektrum).

Aus dem Salz wurde **19** analog **16** (s.o.) freigesetzt. Ausb.: 85%, zitronengelbes Kristallpulver, Schmp.: 253–254° (aus 50 proz. wässr. Essigsäure), identisch mit dem nach (b) gewonnenen Produkt (Schmp., Mischschmp., IR-Spektrum).

(b) 1.0 g (3.4 mMol) **10b** wurden mit 10 ml trockenem Pyridin 8 Std. gekocht, die Lösung i. Vak. zur Trockene eingeäuft und der ölige Rückstand mit 10 ml Wasser aufgekocht, worauf er erstarrte. 0.85 g (85%) **19**, Schmp.: 253–254° (aus 50 proz. wässr. Essigsäure). $C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295.3). Ber.: C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. Gef.: C, 64.90; H, 4.43; N, 14.43%.

Hydrolyse. 200 mg (0.68 mMol) **19** wurden mit 10 ml 20 proz. Salzsäure 1 Stde. gekocht, die kristalline

Abscheidung nach dem Erkalten abgesaugt und mit Wasser gewaschen. 112 mg (94%) **41**, Schmp. (aus Äthanol), Lit.-Schmp.¹⁷ und Mischschmp. mit authent. Material: 241°.

Methylester von 19. Durch Methylieren mit ätherischem Diazomethan 95%, Schmp.: 226–227° (aus Nitromethan). $C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309·3). Ber: C, 66·01; H, 4·89; N, 13·59; Gef: C, 66·31; H, 4·98; N, 13·76%.

Gemisches Anhydrid von 19 mit Essigsäure. (a) 1·0 g (3·4 mMol) **19** wurden mit 20 ml Acetanhydrid 10 Min. gekocht, das kristalline Produkt nach völligem Erkalten abgesaugt und mit Äther gewaschen. 0·80 g (70%), zitronengelbe Kristalle, Schmp.: 211–212° (aus Nitromethan). Identisch mit dem nach (b) gewonnenen Produkt.

(b) 1·0 g (3·2 mMol) **2** wurden wie vorstehend mit 20 ml Acetanhydrid behandelt. 0·81 g (75%), zitronengelbe Kristalle, Schmp.: 211–212° (aus Nitromethan). $C_{18}H_{15}N_3O_4$ (337·3). Ber: C, 64·04; H, 4·48; N, 12·46; Gef: C, 63·44; H, 4·37; N, 12·60, 12·75%.

Hydrolyse des Anhydrides zu 19. 3·0 g (8·9 mMol) des Anhydrids wurden bei Zimmertemperatur mit 30 ml 5 proz. wässr. Kalilauge gerührt, bis sich nach kurzer Zeit eine gelbe Lösung bildete, aus welcher **19** durch Eissessig gefällt wurde. 2·3 g (88%), Schmp.: 253–254° (aus 50 proz. wässr. Essigsäure).

Butylaminolyse des Anhydrides zu 19. Eine Suspension von 0·5 g (1·5 mMol) des Anhydrids in 5 ml trockenem Dioxan wurde mit 1 ml (10 mMol) Butylamin versetzt, worauf das Anhydrid sofort in Lösung ging und alsbald die Abscheidung des Butylammoniumsalzes von **19** (0·5 g, 91%, farblose Kristalle, Schmp.: 173–174°, aus Dioxan) begann. Beim Behandeln mit verd. (1:5) wässr. Essigsäure wurden aus dem Salz 0·32 g (80%) der Säure **19**, Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material 251–252°, freigesetzt.

Dehydrierung der N-Methyl-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilsäure (3)

(a) 47 g (0·13 Mol) des K-Salzes von **3** wurden in 200 ml Acetanhydrid über Nacht stehen gelassen, wobei das Gemisch während der ersten zwei Stunden von Zeit zu Zeit umgeschüttelt wurde. Am anderen Morgen wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt (32 g, Schmp.: 275–280°) in 200 ml verd. (1:3) Salzsäure in der Kälte, filtrierte und versetzte mit 30 proz. wässr. Kalilauge bis pH = 10–11. Das Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. 26 g (75%) **28**, Schmp.: 327–328° (Zers.; durch Umfällen aus Eissessig mit Äther). $C_{16}H_{11}N_3O_2$ (277·3). Ber: C, 69·30; H, 4·00; N, 15·16. Gef: C, 69·30; H, 4·47; N, 15·52%. Dasselbe Produkt entstand, wenn man die Wasserabspaltung mit heißem Acetanhydrid ausführte.

(b) 3·7 g (12 mMol) **3** wurden in 40 ml absol. DMF gelöst, mit 2·5 g (12 mMol) DCC versetzt, 1 Stde. geschüttelt und anschließend über Nacht stehen gelassen. Ungeachtet des abgeschiedenen DCU wurde auf dem Dampfbad i. Vak. zur Trockene eingedampft, der Rückstand einmal mit 24 ml und dann noch zweimal mit je 12 ml verd. (1:5) Salzsäure kalt ausgezogen und abgesaugt. 2·6 g (97%) DCU, Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material: 229°. Die vereinigten sauren Extrakte wurden bis pH = 11–12 mit 30 proz. wässr. Kalilauge versetzt und das abgeschiedene **28** (1·2 g = 37%, Schmp.: 326–327°) wie oben gereinigt. Aus der alkalischen Mutterlauge von **28** wurden mit Eissessig 1·7 g (49%) farbloses **25** gefällt, Schmp.: 233–234° (Zers.; durch Umfällen aus heißem Eissessig mit Wasser). $C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295·3). Ber: C, 65·08; H, 4·44; N, 14·23. Gef: C, 65·04; H, 4·35; N, 14·01%. Nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material (s.w.u.).

(c) Wenn die Menge des eingesetzten DCC auf das Doppelte erhöht wurde, erhielt man 97% DCU und 96% **28**, nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem nach (a) gewonnenen Produkt. Aus der alkalischen Mutterlauge von **28** liess sich kein **25** isolieren.

Authentische N-Methyl-N-[1,2-dihydro-2-oxo-chinazolinyl-(4)]-anthranilsäure (25)

Ein Gemisch von 11 g (55 mMol) 2,4-Dichlor-chinazolin, 100 ml trockenem Methanol und 12 g (63 mMol) Kalium-N-methyl-anthranilate wurde 4 Std. mechanisch gerührt, wobei keine homogene Lösung entstand. Nach dem Absaugen und gründlichem Waschen mit Wasser wurden 16 g (96%) **26**, Schmp.: 188–189° (Zers.; aus 50 proz. wässr. DMF) erhalten. $C_{16}H_{12}ClN_3O_2$ (313·7). Ber: C, 61·25; H, 3·86; N, 13·39. Gef: C, 61·70; H, 3·86; N, 13·57%. 6·0 g (19 mMol) **26** wurden mit einer Lösung von 12 g KOH in 60 ml Wasser 2 Std. gekocht. Nach dem Erkalten fällte man das Produkt durch Ansäuern mit Eissessig. 5·1 g (89%) **25**, Schmp.: 233–234°, (Zers.; aus 30 proz. wässr. Essigsäure).

Methylester. durch Methylieren mit äther. Diazomethan; 95%. Schmp.: 282–283° (aus Methanol). $C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309·3). Ber: N, 13·59; Gef: N, 13·31, 13·24%.

Überführung von **26** in 2-Anilino-4(3H)-chinazolinon (24)

Ein Gemisch von 5·0 g (16 mMol) **26**, 30 ml Äthanol und 2·9 ml (32 mMol) Anilin wurde 15 Min. gekocht,

wobei die Abscheidung des Produktes bereits in der Wärme begann. 5·4 g (91%) **22**, Schmp.: 296° (Zers.; durch Umlösen aus Eisessig mit Äther). $C_{22}H_{18}N_4O_2$ (370·4). Ber: C, 71·33; H, 4·90; N, 15·13. Gef: C, 71·22; H, 5·10; N, 15·37%. 2·0 g (5·4 mMol) **23** wurden mit einem Gemisch von je 20 ml Eisessig, Wasser und konz. Salzsäure 2 Stdn. gekocht, die erhaltene gelbe Lösung i. Vak. zur Trockene eingedampft, der feste, farblose Rückstand (1·8 g) mit einer Lösung von 3 g $NaHCO_3$ in 30 ml Wasser aufgekocht. Es hinterblieben als ungelöster Rückstand 1·1 g (86%) **24**, Schmp.: 257–258° (aus Aceton oder Eisessig). Nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material.^{11,12} Aus dem alkalischen Filtrat von **24** liessen sich durch Ansäuern mit Eisessig 0·61 g (74%) N-Methyl-antranilsäure, Schmp.: 179° (aus 50 proz. wässr. Äthanol) gewinnen.

*Dehydrierung von **25** zum Bisanhydroprodukt **28***

(a) Ein Gemisch von 2·0 g (6·8 mMol) **25**, 20 ml trockenem DMF und 1·4 g (7 mMol) DCC wurde 2 Stdn. geschüttelt, der abgeschiedene Niederschlag anschliessend abgesaugt, mit DMF gewaschen und das gebildete **28** vom DCU durch Herauslösen mit 24 ml verd. (1:5) Salzsäure getrennt. Aus dem sauren Filtrat wurde **28** wie oben durch Alkalisieren mit 30 proz. Kalilauge gewonnen und gereinigt. Ausbeute 1·3 g (71%), Schmp.: 327–328°.

(b) 1·0 g (3·4 mMol) **25** wurden 5 Min. mit 10 ml Acetanhydrid gekocht, das heterogene Gemisch anschliessend nach dem Erkalten in 50 ml Äther gegossen und das Bisanhydroprodukt wie oben isoliert und gereinigt. 0·55 g (61%), Schmp.: 327–328°.

(c) 2·0 g (6·8 mMol) **25** wurden mit 0·4 g (7 mMol) KOH in 50 ml Äthanol aufgekocht, das Kaliumsalz (1·5 g; 4·5 mMol) von **11c** nach dem Erkalten abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen.

Das Kaliumsalz wurde mit 20 ml Acetanhydrid übergossen und 2 Stdn. stehen gelassen, wobei in etwa 1 Stde. zuerst eine gelbe Lösung entstand, aus der alsbald das farblose **28** sich abzuscheiden begann. Reinigung wie oben durch Umlösen aus der salzauren Lösung mit 30 proz. Kalilauge. 0·6 g (48%) **24**, Schmp.: 327–328°.

*Salze des Bisanhydroproduktes **28***

Chlorhydrat. Durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in eine Suspension von reinem **28** in der 20-fachen Menge Acetanhydriids und Fällen des Salzes aus der erhaltenen Lösung mit Äther. Farblose Kristalle, getrocknet über P_2O_5 i. Vak., Ausbeute 75%, Schmp.: 200–203° (Zers.; nach vorherigem starken Sintern ab 150°); gut löslich in Wasser.

Jodmethylylat (27). 3·0 g (11 mMol) reines **28** wurden im Einschmelzrohr mit 10 ml Methyljodid 2 Stdn. auf 130° erhitzt. Die gelbbraunen Kristalle wurden nach dem Erkalten abgesaugt und mit 20 ml Aceton aufgekocht, wobei sie in ein gelbes Pulver (2·6 g) zerfielen, das zur Reinigung zweimal mit je 20 ml trockenem DMF und anschliessend noch viermal mit je 20 ml trockenem Äthanol ausgekocht wurde. Schmp.: 259–260°. $C_{17}H_{14}IN_3O_2$ (419·2). Ber: C, 48·70; H, 3·37; N, 10·02. Gef: C, 48·35; H, 3·64; N, 10·43%.

*Saure Hydrolyse des Bisanhydroproduktes **28***

Verbindung **28** (2·5 g, 9 mMol) wurde mit 10 ml verd. (1:1) Salzsäure 1 Stde. gekocht und das nicht umgesetzte **28** (41%) nach dem Erkalten mit 50 proz. wässr. Kalilauge gefällt und nach dem Trocknen zweimal mit je 20 ml Äthanol ausgekocht.

Die vereinigten äthanolischen Auszüge wurden mit 40 ml Wasser versetzt und—wenn die Reaktion alkalisch war—mit einigen Tropfen Eisessig angesäuert. Die wässrig-alkalische Mutterlauge des rohen **28** wurde ebenfalls mit Eisessig angesäuert. In beiden Fällen bildeten sich gelbe Niederschläge die *gesondert* abgesaugt und erst nacher vereinigt wurden. 0·1 g (4%) glänzende gedrungene gelbe Kristalle, Schmp.: 221° (aus Alkohol) des *Isomeren** von **32**, $C_{15}H_{13}N_3O$ (251·3). Ber: C, 71·69; H, 5·21; N, 16·72. Gef: C, 71·72; H, 5·12; N, 16·94%. Die wässrig-alkoholische Mutterlauge des rohen Isomeren wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus wenig (5–10 ml) Äthanol kristallisiert, 0·41 g (18%) **32**, farbloses Kristallpulver, Schmp.: 228°. $C_{15}H_{13}N_3O$ (251·3). Ber: C, 71·69; H, 5·21; N, 16·72. Gef: C, 71·95; H, 5·60; N, 16·74%. Nach Schmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Produkt.

Authentisches 1-Methyl-2-(2-aminophenyl)-1,4-dihydro-chinazolinon-(4) (32)

o-Nitrobenzoësäure (3·5 g, 20 mMol) wurde durch Kochen in Benzol mit frisch über Leinöl destilliertem Thionylchlorid in das Chlorid umgewandelt, welches durch Abjagen des Lösungsmittels i. Vak. isoliert

* Siehe Fussnote* auf Seite 5534.

und mit einer Lösung von 3·0 g (20 mMol) N-Methyl-antrhanilamid¹⁹ in 30 ml trocknem Dioxan und 3·0 g wasserfreiem K₂CO₃ versetzt und 1 Stde. auf dem Dampfbade erwärmt wurde. Man saugte anschliessend von den anorganischen Salzen ab, dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein, löste den braunen ölichen Rückstand in 20 ml Aceton, versetzte mit 60 ml Äther, wobei ein gelbes Öl abgeschieden wurde, welches im Eisschrank über Nacht erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Aceton 1·7 g (28%) **30**, Schmp.: 217–218°. C₁₅H₁₃N₃O₄ (299·3). Ber: C, 60·19; H, 4·38; N, 14·04. Gef: C, 60·43; H, 4·35; N, 13·83%. 2·0 g (6·7 mMol) des Amids **30** wurden im Ölbath geschmolzen und ½ Stde. auf 240–250° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dieser Zeit hörte die Dampfentwicklung aus der Schmelze auf. Beim Erkalten erstarrte die Schmelze und wurde in 10 ml warmem Eisessig gelöst und noch warm mit 30 ml Wasser versetzt. 1·3 g (71%) **31**, Schmp.: 264° (aus verd.—1:3—wässr. Eisigsäure). C₁₅H₁₁N₃O₃ (281·3). Ber: C, 64·05; H, 3·94. Gef: C, 64·17; H, 4·18%; IR: ν_{C=O} 1780 cm⁻¹ (in KBr gepresst). 1·0 g (3·6 mMol) **31** wurden in 20 ml Eisessig in Gegenwart von Palladium/Tierkohle katalytisch hydriert (30 Min.). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockene verdampft und der ölige gelbe Rückstand aus Äthanol (20 ml) kristallisiert. 0·61 g (69%) **32**, Schmp.: 228°.

N-Acetyl-Derivat durch kurzes Erwärmen mit Acetanhydrid und Fällen mit Äther 96% Schmp.: 279°. C₁₇H₁₅N₃O₂ (213·3). Ber: N, 14·33. Gef: N, 14·41, 14·32%.

N-Methyl-N-(2-nitrobenzyl)-anthranilonitril

Eine Lösung von 1·5 g (5 mMol) **30** in 10 ml Acetanhydrid wurde 10 Min. gekocht, anschliessend i. Vak. zur Trockene eingedampft und der teilweise erstarrte ölige braune Rückstand mit 20 ml Äther verrieben, wobei er kristallin wurde. 1·05 g (75%), Schmp.: 166° (aus Benzol). C₁₅H₁₁N₃O₃ (281·3). Ber: C, 64·05; H, 3·94; N, 14·94. Gef: C, 63·99; H, 3·83; N, 14·77%; IR: ν_{C≡N} 2230; ν_{C=O} 1655 cm⁻¹ (in KBr gepresst).

Dehydratation der N-Methyl-N-(2-ω-methylureido-benzoyl)-anthranilsäure (4)

Verbindung **4** (3·0 g; 9·2 mMol) wurde mit 5 ml Acetanhydrid kurz aufgekocht, wobei eine gelbe Lösung entstand, die sich nach einigen Sekunden rotbraun zu verfärbten begann. Man kühlte mit Leitungswasser rasch ab und goss in 50 ml Äther. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. 1·05 g (37%) **40**, Schmp.: 239° (nach vorhergehendem Sintern ab 220°, aus Äthanol). C₁₇H₁₅N₃O₃ (309·3). Ber: C, 66·01; H, 4·89; N, 13·59. Gef: C, 65·81; H, 4·75; N, 13·78%; IR: ν_{C=O} 1735 und 1690 cm⁻¹ in KBr gepresst), 1750 und 1710 cm⁻¹ (in Dioxanlösung).

Hydrolyse. 200 mg (0·65 mMol) **40** wurden bei Zimmertemperatur in 2 ml konz. Salzsäure gelöst und das Produkt durch sofortige Zugabe von 4 ml Wasser kristallinisch gefällt. 98 mg (86%) **41**, Schmp., Lit.-Schmp.¹⁷ und Mischschmp. mit authent. Material: 241°.

Die saure Mutterlauge wurde mit 30 proz. wässr. Kalilauge schwach alkalisiert und ein weiteres Spaltprodukt durch Ansäuern mit Eisessig gefällt. 67 mg (69%) N-Methyl-antrhanilsäure, identifiziert durch Mischschmp. und IR-Spektrum.

Benzylaminolyse. 200 mg (0·65 mMol) **40** wurden in 7 ml wasserfreiem Äthanol 1 Stde. mit 0·5 ml (5 mMol) Benzylamin gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 160 mg (93%) des Benzylimids **42**, Schmp.: 224° (aus Äthanol). C₁₆H₁₅N₃O₂ (265·3). Ber: C, 72·43; H, 5·70; N, 15·84. Gef: C, 72·28; H, 5·59; N, 15·92%. Die alkoholische Mutterlauge wurde i. Vak. zur Trockene verdampft, der farblose ölige Rückstand mit Äther (5 ml) verrieben, wobei er kristallin erstarrte. 145 mg (87%) des Benzylammoniumsalzes der N-Methyl-antrhanilsäure, Schmp.: 128–129°; durch Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum identifiziert mit durch Umsetzung der Komponenten in Äthanol dargestelltem und wie oben isoliertem authentischen Material. Beim Ansäuern der wässrigen Lösung (2 ml) des Salzes mit einigen Tropfen Eisessig konnten 75 mg (88%) N-Methyl-antrhanilsäure, Schmp.: 176° gewonnen werden.

Hydrolyse des Benzylimids 200 mg (0·76 mMol) **42** wurden mit 10 ml 20 proz. Salzsäure 1 Stde. gekocht. Nach dem Erkalten kristallisierten 127 mg (95%) **41**, Schmp.: 241°, Lit.:¹⁷ 241°, identifiziert mit authent. Material durch Mischschmp. und IR Spektrum.

4-Thioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinon-(2) (43)

Ein Gemisch von 12 g (62 mMol) 2-Thioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinon-(4)²⁰ 14 g P₂S₅ und 140 ml trocknem Tetralin wurde 1 Stde. auf dem Ölbath (Badtemperatur 180–190°) gerührt. Nach dem Erkalten wurde der gelbe Niederschlag (16 g) abgesaugt, mit Petroläther gewaschen, in 300 ml 4 proz. Natronlauge gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und die rohe Dithioxoverbindung durch Ansäuern mit Eisessig gefällt (16 g, Schmp.: 260–265°) und aus DMF (80 ml) umkristallisiert. 7·9 g (61%)

gelbe Plättchen, Schmp.: 288–290°. $C_9H_8N_2S_2$ (208.3). Ber.: C, 51.89; H, 3.87; N, 30.79. Gef.: C, 51.96; H, 4.03; N, 30.49 %. 7.0 g (33.6 mMol) der Dithioxoverbindung wurden in 50 ml 4 proz. Natronlauge (50 mMol) warm gelöst, nach dem Erkalten mit 150 ml Methanol und 3.3 ml (50 mMol) Methyljodid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Morgen hatten sich 4.3 g (58 %) 2-Methylmercapto-3-methyl-3,4-dihydro-chinazolinthion-(4) abgeschieden. Glänzende zitronengelbe Plättchen, Schmp. 107° (aus Methanol). $C_{10}H_{10}N_2O_2$ (222.3). Ber.: N, 12.60; S, 28.84. Gef.: N, 12.63; S, 28.74 %. 3.0 g (13.5 mMol) obiger Methylmercapto-Verbindung wurden 2 Stdn. mit einem Gemisch von 6 ml konz. Salzsäure und je 30 ml Wasser und Eisessig gekocht, wobei die Abscheidung von 43 unter Methylmerkaptan-Entwicklung bereits in der Wärme begann. 2.5 g (97 %) gelbe Kristalle, Schmp.: 289–290° (aus Eisessig). $C_9H_8N_2OS$ (192.2). Ber.: N, 14.57; S, 16.68. Gef.: N, 14.20; S, 16.98 %.

Benzylaminolyse zu 44. Ein Gemisch von 1.0 g (4.8 mMol) 43 und 5 ml Benzylamin wurde 8 Stdn. gekocht, nach dem Erkalten mit 20 ml Äthanol versetzt, der gelbliche Niederschlag abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 80° getrocknet. 0.63 g Rohprodukt, aus Äthanol umkristallisiert: 0.26 g (20 %) 44, zitronengelbe Plättchen, Schmp.: 243°. $C_{15}H_{12}N_2OS$ (268.3). Ber.: C, 67.14; H, 4.51; S, 11.95. Gef.: C, 67.28; H, 4.90; S, 11.74 %. Identisch (Mischschmp., IR-Spektrum) mit authent. Material (s.u.).

Authentisches 4-Thioxo-3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinon-(2) (44)

Analog der 3-Methylverbindung aus 2-Thioxo-3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolinon-(4),²⁰ 98 % Dithioxoverbindung, orangegelbes Kristallpulver. Schmp.: 285–286° (aus 50 proz. wässr. DMF); daraus 70 % S-2-Methylderivat, gelbliche Kristalle, Schmp.: 144° (aus Nitromethan). $C_{16}H_{14}N_2S_2$ (298.4). Ber.: N, 9.39; S, 21.49. Gef.: N, 9.47; S, 21.15 %. Daraus durch saure Hydrolyse 94 % 44, Schmp.: 242–243° (aus Äthanol).

N-(N-Methyl-antranoyl)-anthranilsäure (45)

Antranoyl-antranilsäure³ (3.0 g, 11.7 mMol) wurde mit 0.6 g (5.8 mMol) Na_2CO_3 in 40 ml Wasser warm gelöst, die Lösung mit 0.93 ml (15 mMol) Methyljodid versetzt und 3 Stdn. gekocht, wobei eine kristalline Abscheidung bereits in der Wärme begann. 2.0 g (63 %) 45, zitronengelbes Kristallpulver, Schmp.: 234° (aus 50 proz. wässr. Äthanol). $C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270.3). Ber.: C, 66.65; H, 5.22; N, 10.37. Gef.: C, 66.39; H, 5.16; N, 10.67 %.

2-(2-Methylaminophenyl)-4H-3,1-benzoxazinon-(4) (48)

N-(N-Methylanthranoyl)-anthranilsäure (2.5 g; 8.9 mMol) und 0.56 g (10 mMol) KOH wurden durch Erwärmen in 30 ml trocknem Äthanol gelöst. Das beim Erkalten auskristallisierende Kaliumsalz (2.2 g; 80 %, Schmp.: 293–295°) wurde abgesaugt, mit kaltem trocknen Äthanol und anschliessend mit Äther gewaschen.

2.0 g (6.2 mMol) des Salzes wurden in 40 ml kaltem trocknen Aceton gelöst, mit 20 ml ätherischer BrCN-Lösung (90 mg BrCN pro ml, insgesamt 15 mMol) versetzt, das Gemisch etwa 1½ Stdn. auf dem Wasserbad (Badtemperatur 50°) erwärmt, 1 Stde stehen gelassen, vom wenigen Ungelösten abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 30 ml Wasser aufgekocht, wobei er erstarnte (1.7 g). Das Rohprodukt wurde getrocknet und aus DMF (7 ml) umkristallisiert. 0.6 g (35 %), gelbe Nadeln, Schmp.: 176°, Lit.¹⁵: 172–173°. $C_{15}H_9N_2O_2$ (252.3). Ber.: C, 71.41; H, 4.80; N, 11.11. Gef.: C, 71.18; H, 5.13; N, 11.10 %.

Reaktion von Anthranoyl-antranilsäure mit Bromcyan

Anthranoyl-antranilsäure 46³ wurde analog ihrem Methylderivat (s.o.) in ihr Kaliumsalz umgewandelt (Ausb.: 61 %, Schmp.: 275–277° nach vorherigem Sintern ab 210°).

2.5 g (8.5 mMol) des Salzes wurden in einem Gemisch von 30 ml Aceton und 3 ml Wasser gelöst und mit 30 ml einer ätherischen BrCN Lösung (90 mg BrCN pro ml, insgesamt 22 mMol BrCN) versetzt und 2 Stdn. beiseite gestellt. Man verfuhr anschliessend wie bei der vorangehenden Verbindung und isolierte schliesslich 1.6 g (67 %) 10a, Schmp.: 238–240° (nach vorangehendem Sintern ab 230°), welches durch Mischschmp. und IR-Spektrum mit anders dargestelltem Material (s.o.) identifiziert wurde.

Dehydration der N-Methyl-N-antranoyl-antranilsäure (47)

Ein Gemisch aus 2.0 g (7.4 mMol) 47,⁴ 10 ml trocknem DMF und 1.7 g (8 mMol) DCC wurde 2 Stdn. mechanisch geschüttelt. Man saugte vom abgeschiedenen DCU (1.6 g; 91 %, Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material: 228°) ab, wusch zweimal mit je 5 ml DMF nach, dampfte die vereinigten Filtrate i.

Vak. zur Trockene ein, löste den Rückstand durch Aufkochen in 50 ml Äthanol. Beim Erkalten kristallisierten aus dem Filtrat 1·1 g (57%) **49**, Schmp.: 259° (aus Äthanol), Lit.⁴ 259°. C₁₅H₁₂N₂O₂ (252·3). Ber.: C, 71·41; H, 4·80; N, 11·11. Gef: C, 71·30; H, 4·81; N, 11·27%.

Danksagung—Bei der Aufnahme und Interpretation der UV und IR Spektren erfreuten sich die Autoren der Hilfe von Dr. L. Láng, bzw. Dr. P. Sohár. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium (Vorstand: Dr. I. Balogh-Batta) des Instituts für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest durch Fr. K. Ósalvi, Frau S. Viszt-Simon und Frau Dr. I. Zauer-Csüllög ausgeführt. Allen den genannten Kollegen sei auch an dieser Stelle der Dank der Autoren ausgesprochen.

LITERATUR

- ¹ G. Doleschall und K. Lempert, *Chem. Ber.* **99**, 1532 (1966).
- ² G. Doleschall und K. Lempert, *Monatsh. Chem.* **95**, 1083 (1964).
- ³ E. Mohr und Fr. Köhler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 1057 (1906).
- ⁴ G. Schroeter und O. Eisleb, *Liebigs Ann.* **367**, 101 (1909).
- ⁵ K. Lempert und G. Doleschall, *Monatsh. Chem.* **95**, 950 (1964). Hier auch Hinweise auf die frühere Literatur.
- ⁶ G. Doleschall und K. Lempert, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **48**, 77 (1966).
- ⁷ G. Doleschall und K. Lempert, *Monatsh. Chem.* **95**, 1068 (1964).
- ⁸ D. T. Zentmyer und E. C. Wagner: *J. Org. Chem.* **14**, 967 (1949). Hier auch Hinweise auf die frühere Literatur.
- ⁹ T. A. Williamson, *Heterocyclic Compounds* (Edited by R. C. Elderfield) Vol. 6; p. 361. Wiley, New York and London (1957).
- ¹⁰ K. Butler und M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.* 1512 (1959).
- ¹¹ R. J. Grout und M. W. Partridge, *Ibid.* 3543 (1960).
- ¹² K. Lempert und J. Breuer, *Magyar Kém. F.* [Ungar. Z. Chem.] **68**, 452 (1962).
- ¹³ R. P. Staiger und E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **13**, 347 (1948).
- ¹⁴ J. F. Bennett und M. B. Naff, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4001 (1966).
- ¹⁵ B. M. Bolotin, Yu. S. Ryabokobylko, D. A. Drapkina und V. G. Brudz, *Tr. Vses. Nauchn. Issled. Inst. Khim. Reaktivov i Osobo Chistkyh Khim. Veshchestv.* No. 27, 289 (1965); *Chem. Abstr.* **65**, 15371 (1966).
- ¹⁶ B. S. Thagarajan und K. Rajagopalan: *Tetrahedron Letters* 729 (1965).
- ¹⁷ R. P. Staiger und E. C. Wagner: *J. Org. Chem.* **18**, 427 (1953).
- ¹⁸ G. Schroeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40**, 1619 (1907).
- ¹⁹ I. M. Heilbron, F. N. Kitchen, E. B. Parkes und G. D. Sutton, *J. Chem. Soc.* **127**, 2171 (1925).
- ²⁰ C. Párkányi und A. Vystrcil, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **21**, 1007 (1956).