

4H-3,1-BENZOXAZINONE-(4)—VIII*

ÜBER DIE REAKTION VON N-METHYLANTHRANILSÄURE MIT BROMCYAN†

G. DOLESCHALL und K. LEMPERT

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest

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

Zusammenfassung—Die Umsetzung von N-Methylantranilsäure (2) mit Bromcyan führt neben 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolindion-(2,4) (6) zu N-Methyl-N-(2- α -methylureidobenzoyl)-anthranilsäure (8) und über 8 zu N-Methyl-N-(2-oxo-1-methyl-1,2-dihydrochinazolinyl-4)-anthranilsäure (12) und zu 13a-Hydroxy-5,13-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-chinazolino[4,3-b]chinazolindion-(6,8) (15). 12 wird durch sukzessive Behandlung mit Dicyclohexylcarbodiimid und Wasser zu 15 umgelagert; Einwirkung von Acetanhydrid überführt 12 in 1-Methyl-2-[α -(N-acetyl-methylamino)-phenyl]-1,4-dihydro-chinazolinon-(4) (21). Phosphorylchlorid überführt 15 in 6,8-Dioxo-5,13-dimethyl-5,8-dihydro-6H-chinazolino-[4,3-b]chinazolinium-(13)-chlorid (18); dieses wird durch Wasser leicht zu 15 hydrolysiert und liefert mit Methanol den Methyläther 20 von 15. Nucleophile Reagentien (NaOH, Benzylamin) spalten 15 in 6 und das entsprechende Derivat (Na-Salz, bzw. Benzylamid) von 2.

Abstract—Treatment of N-methylantranilic acid (2) with cyanogen bromide yields in addition to 1-methyl-2,4(1H,3H)chinazolinedione (6) N-methyl-N-(2- α -methylureidobenzoyl)-anthranilic acid (8) and, by dehydration of the latter, N-methyl-N-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-4-quinazolinyl)anthranilic acid (12) and 13,13a-dihydro-13a-hydroxy-5,13-dimethyl-8H-quinazolino[4,3-b]quinazoline-6(5H), 8-dione (15). Successive treatment with dicyclohexylcarbodiimide and water isomerized 12 into 15 while, by treatment with acetic anhydride, 12 became transformed into 2-[2-(N-acetyl-methylamino)-phenyl]-1-methyl-4(1H)-quinazolinone (21). Treatment of 15 with phosphoryl chloride gave 5,8-dihydro-5,13-dimethyl-6,8-dioxo-6H-quinazolino[4,3-b]quinazolin-13-iium chloride (18) the latter being easily reconverted into 15 by hydrolysis, while methanolysis furnished the methyl ether 20 of 15. 15 is cleaved by nucleophiles (NaOH, benzyl amine) into 6 and a derivative (the sodium salt and benzylamide, respectively) of 2.

VOR einiger Zeit haben wir in der Umsetzung von Anthranilsäuren (z.B. 1 und 2) mit Bromcyan ein günstiges Verfahren zur Darstellung von 1,2,4,4-Tetrahydrochinazolindionen-(2,4) (5 bzw. 6) gefunden. Im Falle der unsubstituierten Anthranilsäure konnte das Benzoxazinon 3 als stabiles Zwischenprodukt gefasst und nachträglich in 5 umgelagert werden, während, ausgehend von N-substituierten Anthranilsäuren, die Isolierung analoger Zwischenprodukte, etwa 4 nicht gelang.²

Bei der Nacharbeitung unserer Vorschrift für die Darstellung des 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolindions-(2,4) (6) wurde nun die Bildung einer höhermolekularen gelben Verbindung vom Schmp. 235–237° beobachtet.³ Aus der molekularen Zusammensetzung $C_{17}H_{15}N_3O_3$ sowie dem Resultat ihres alkalischen Abbaus folgte, dass sich die Substanz aus 2 Molekülen N-Methyl-antranilsäure

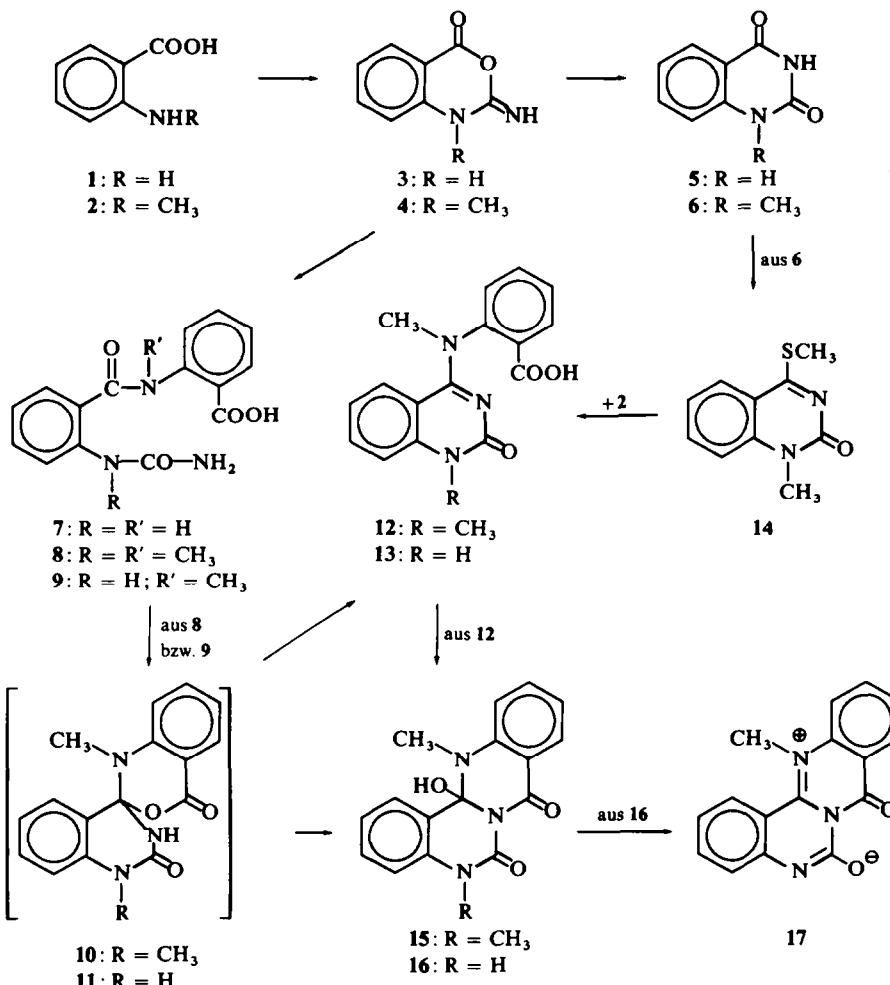
* Mitteilung VIII.: s.,¹ voranstehend.

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

und einer Molekel Bromcyan unter Abspaltung von je einer Molekel Bromwasserstoff und Wasser gebildet hatte. Die Hydrolyse der "gelben Verbindung" mit wässr.-alkohol. Natronlauge führte nämlich unter Reaktionsbedingungen, wo **6** stabil ist, zu einem Gemisch von **6** und N-Methyl-antranilsäure (**2**).³

Für die Ableitung der Konstitution der "gelben Verbindung" war die Kenntnis des Verhaltens des Benzoxazinons **3** gegenüber Aminen massgebend. **3** reagiert mit Aminen leicht zu 2-Ureidobenzamiden.⁴ so z.B. mit Anthranilsäure zur N-(2-Ureidobenzoyl)-antranilsäure **7**.⁵ Nimmt man für das Methylhomologe **4** eine analoge Reaktionsmöglichkeit an, dann muss die "gelbe Verbindung" aus **8** durch Abspaltung einer Molekel Wasser durch Bromcyan entstanden sein (s. Schema 1).

SCHEMABECKE 1



Für die Berechtigung der Annahme dieses Reaktionsverlaufes sprach auch die Beobachtung, dass sich die Reaktion von N-Methylanthranilsäure mit Bromcyan durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen nach Belieben in Richtung der

Bildung von **6** oder der "gelben Verbindung" lenken liess: in verdünnter Lösung und beim Einsatz äquivalenter Mengen der Ausgangsstoffe—unter Bedingungen also, die die Umlagerung von **4** zu **6** begünstigen sollten—entsteht **6** als Hauptprodukt. Unter Bedingungen hingegen, welche die bimolekulare Reaktion von **4** mit einer zweiten Molekel N-Methylantranilsäure fördern—Arbeiten in konzentrierter Lösung—entsteht **8** oder die "gelbe Verbindung". Dabei war **8** das Reaktionsprodukt, wenn **2** im zweifachen molaren Überschuss eingesetzt wurde; und die "gelbe Verbindung" entstand, nebst einem farblosen Isomeren, aus einem äquimolaren Gemisch der Ausgangsverbindungen.

Ausserdem liess sich **8** mit Bromcyan (oder durch Dicyclohexyl-carbodiimid (DCC) in DMF) zur "gelben Verbindung" dehydratisieren. Diese Wasserabspaltungsreaktionen verliefen nicht einheitlich, sonder lieferten neben der "gelben Verbindung" das bereits erwähnte isomere, farblose Produkt.

Die Aufklärung der Konstitution der beiden isomeren Wasserabspaltungsprodukte der N-Methyl-N-(2- α -methylureidobenzoyl)-anthranilsäure **8** wurde durch die Ausführung der in der vorangehenden Mitteilung¹ beschriebenen Modellversuche sehr erleichtert.

Insbesondere war hier der Befund von Bedeutung, dass sich die N-Methyl-N-(2-ureidobenzoyl)-anthranilsäure **9** zum instabilen Spiran **11** dehydratisieren lässt, welches sich anschliessend entweder zum stabilen **13** oder zum instabilen **16** umlagert; letzteres spaltet schliesslich noch eine Molekel Wasser unter Bildung von **17** ab.¹ Wenn man für die N-Methyl-N-(2- α -methylureidobenzoyl)-anthranilsäure **8** ein analoges Verhalten annimmt, so sollten ihren beiden Dehydratationsprodukten die Konstitutionen **12** und **15** zukommen, da sich aus **15** wegen R = CH₃ im Gegensatz zu **16** kein Wasser abspalten lässt (s. Schema 1).

Beim "farblosen Isomeren" handelte es sich in der Tat um die N-Methyl-N-(2-oxo-1-methyl-1,2-dihydro-chinazolinyl-4)-anthranilsäure **12**. Diese Konstitution folgt aus der Bildung eines Methylesters mit Diazomethan und aus der Ähnlichkeit der UV- und IR-Spektren mit denen des früher beschriebenen **13**.¹ Ausserdem liess sich **12** aus **14** (zugänglich aus **6**) durch Kondensation mit N-Methylantranilsäure (**2**) synthetisieren (s. Schema 1).

Die für die "gelbe Verbindung" nunmehr allein in Frage kommende Konstitution **15** wird durch die folgenden Befunde gestützt:

(a) Im IR-Spektrum (in KBr gepresst) erscheint eine Bande bei 3380 cm⁻¹ (tertiäre Hydroxylgruppe); zwei weitere Banden bei 1720 und 1670 cm⁻¹ können der gekoppelten Schwingung der Gruppierung O=C—N—C=O zugeordnet werden.

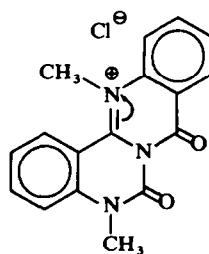
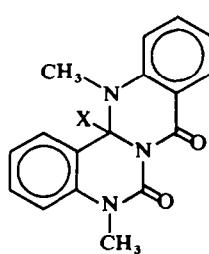
(b) Die "gelbe Verbindung" ist nicht sauer, denn sie lässt sich mit Diazomethan nicht methylieren.³

(c) Durch aufeinanderfolgende Behandlung mit DCC in DMF und Wasser wird **12** in die gelbe Verbindung überführt. Der Ablauf dieser Reaktion kann durch Formelschema 2 erläutert werden.

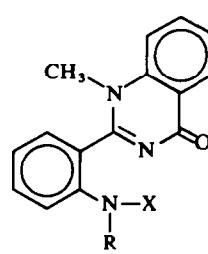
(d) Reaktionen der "gelben Verbindung" mit nucleophilen Reagentien: diese greifen, wie im Schema 3 dargestellt, am Carbonyl-C-Atom in Stellung 8 an, und die Reaktion führt neben **6** zum Benzylamid der N-Methylantranilsäure, wenn Benzylamin als Reagens eingesetzt wird, bzw. bei der alkalischen Hydrolyse³ zu **6** und N-Methylantranilsäure.

(e) Reaktion der "gelben Verbindung" mit Phosphorylchlorid: Diese Reaktion führte zu einem chlorhaltigen Produkt, das zwar nicht analysenrein erhalten werden konnte, das aber trotzdem wertvolle Einblicke in ihre Konstitution ermöglichte. Zunächst wurde beobachtet, dass das Chlorierungsprodukt durch Hydrolyse in die Ausgangsverbindung zurückverwandelt wurde. Im IR-Spektrum fehlte die Bande von **15** bei 3380 cm^{-1} , die Anzahl der Carbonylbanden hingegen blieb unverändert und lediglich ihre Lage wurde nach höheren Wellenzahlen (1775 und 1715 cm^{-1}) verschoben. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass die Bande bei 3380 cm^{-1} von **15** tatsächlich einer OH-Gruppe und nicht etwa der NH-Schwingung einer Säureamidgruppierung zuzuordnen ist; denn eine solche wäre unter der

Wirkung von POCl_3 in $\text{Cl}-\overset{\text{Cl}^{\ominus}}{\underset{\text{C}=\text{N}}{\overset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{N}$ übergegangen und somit hätte parallel mit dem Verschwinden der Bande bei 3380 cm^{-1} auch eine Carbonylbande verschwinden müssen.

**18**

19: $\text{X} = \text{Cl}$
20: $\text{X} = \text{CH}_3\text{CO}$



21: $\text{R} = \text{CH}_3, \text{X} = \text{CH}_3\text{CO}$
22: $\text{R} = \text{X} = \text{H}$
23: $\text{R} = \text{CH}_3, \text{X} = \text{H}$
24: $\text{R} = \text{CH}_3, \text{X} = p\text{-CH}_3\text{---C}_6\text{H}_4\text{---SO}_2\text{---}$

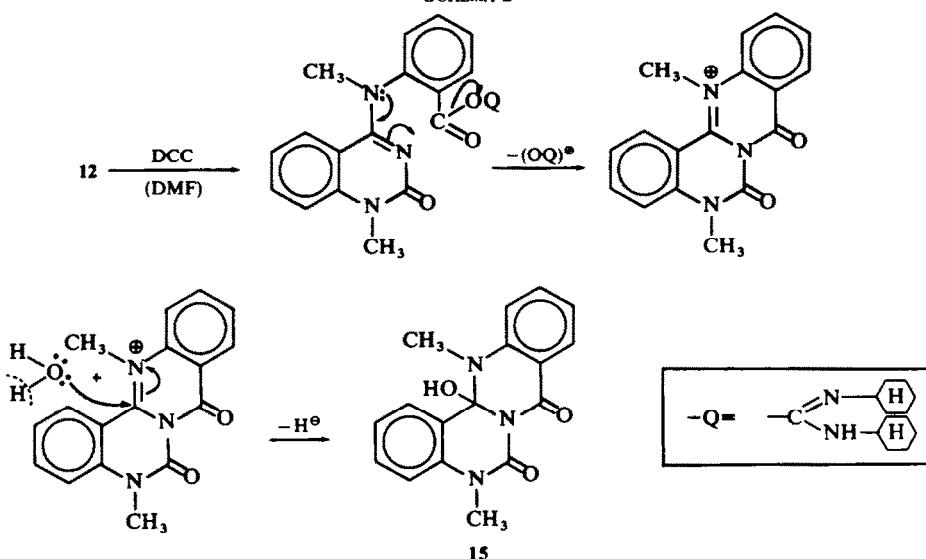
Für das Chlorierungsprodukt von **15** kommt wahrscheinlich die ionische Struktur **18** zu. Für diese Formulierung gegenüber der kovalenten Struktur **19** spricht die erwähnte hypsochrome Verschiebung der Carbonylbanden beim Übergang von **15** zum Chlorierungsprodukt.

Dies lässt auch die besonders leichte Hydrolyse zu **15** verstehen (entsprechend der zweiten Zeile im Schema 2). Auch die Methanolyse verläuft analog und führt zum O-Methylderivat **20**, welches bereits beim Stehen an der Luft zu **15** hydrolysiert wird.

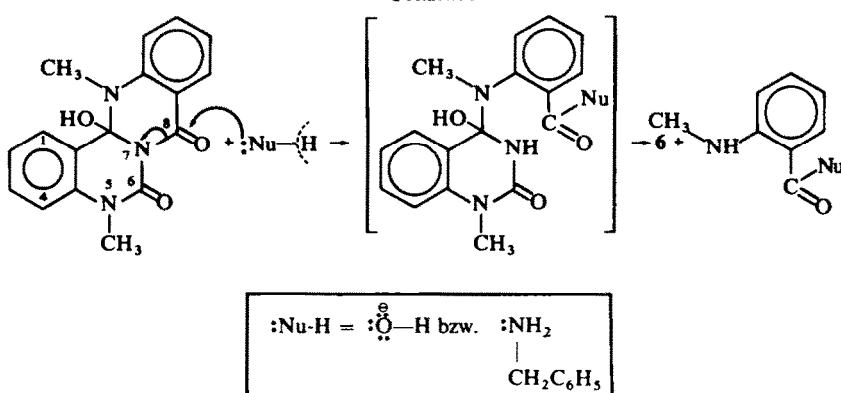
Etwas verschieden wie gegenüber Bromcyan oder DCC als Wasserabspaltungs-mitteln verhält sich **8** gegenüber Acetanhydrid (für sich allein oder in Gegenwart von Pyridin). Zwar bildet sich die gelbe Verbindung **15** auch hier, aber anstatt des farblosen Isomeren **12**—welches in Gegenwart von Acetanhydrid instabil ist—konnte nur sein Abbauprodukt **21** isoliert werden. Aus diesem Grunde lässt sich auch **12** durch sukzessive Behandlung mit Acetanhydrid und Wasser nicht zu **15** isomerisieren, denn bereits im ersten Schritt wird **12** unter CO_2 -Abspaltung zu **21** abgebaut. Schliesslich lässt sich **21** auch aus **18** durch Kochen mit Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat erhalten.

Die Konstitution **21** folgt aus der grossen Ähnlichkeit der UV- und IR-Spektren mit denen des früher beschriebenen **22**.¹ Außerdem konnte **21** reversibel in sein Entacetylierungsprodukt **23** umgewandelt werden, welches durch thermischen

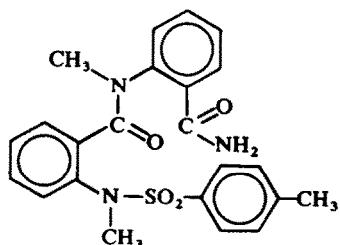
SCHEMA 2



SCHEMA 3



Ringschluss des Amids **25** (zugänglich aus dem N-Tosyl-Derivat von **2**) zu **24** und anschliessende Enttosylierung synthetisch erhalten werden konnte.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

Reaktion von N-Methylanthranilsäure (2) mit Bromcyan

(a) Eine eisgekühlte Mischung von 3.9 g (37 mMol) Bromcyan und 10 ml Wasser wurde unter Röhren langsam mit einer Lösung von 5.0 g (33 mMol) **2** und 1.3 g (33 mMol) NaOH in 20 ml Wasser versetzt, und anschliessend 30 Min. bei 0° und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergeführt. Während der Zugabe des Na-Salzes von **2** bildete sich ein farbloser Niederschlag, der aber später grösstenteils in Lösung ging. Es hinterblieben 0.18 g (3%) **6** ungelöst, Schmp.: 271° (aus Äthanol); Identifizierung durch Mischschmp. mit authent. Material² und IR-Spektrum.

Die wässrige Mutterlauge wurde mit Eisessig angesäuert, 1 Stde. im Kühlschrank stehen gelassen, anschliessend der ergiebige gelbliche Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. (4.9 g). Hernach wurde mit 20 ml Aceton ausgekocht und das Ungelöste heiss abgesaugt. (4.0 g, Fraktion A).

Das acetonische Filtrat der Fraktion A wurde mit 40 ml Wasser versetzt, der gelbe Niederschlag nach kurzem Stehenlassen abgesaugt und mit Wasser gewaschen. 0.26 g (5%) **15**, gelbes Kristallpulver, Schmp.: 236° (aus Nitromethan). $C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309.3). Ber: C, 66.01; H, 4.89; N, 13.59; O, 15.51. Gef: C, 66.30; H, 4.72; N, 13.62; O, 15.87%; UV (Äthanol), λ_{max} (log ϵ): 220 (4.84); 234 (4.52), Schulter; 267 (4.06); 316

(4.06); 399 (3.98); IR (in KBr gepresst): v OH 3380, v O=C—N—C=O 1720 und 1670 cm^{-1} .

Fraktion A wurde mit 20 ml Äthanol heiss ausgezogen. Es hinterblieben 0.31 g (6%) **12** ungelöst. Farbloses Pulver; nach Umkrist. aus 5 ml 50 proz. wässr. DMF 0.25 g (5%), Schmp.: 239° (zers.). Identifiziert mit authent. Produkt (s.w.u.) durch das IR-Spektrum.

Aus der alkoholischen Mutterlauge von **12** kristallisierten beim Erkalten 2.8 g (52%) **8**, Schmp.: 171–172° (zers.); nach dem IR Spektrum identisch mit unter (b) dargestelltem Material.

(b) Eine eisgekühlte Lösung von 40 g (0.26 Mol) **2** und 14.7 g (0.26 Mol) NaOH in 80 ml Wasser wurde bei 0° unter energischem Röhren in eine eisgekühlte Suspension von 13.8 g (0.13 Mol) BrCN in 20 ml Wasser gegossen und die Mischung unter Eiskühlung 2 Stdn. weitergeführt, worauf man die entstandene braune Lösung mit 50 ml 10 proz. Salzsäure ansäuerte. Es schied sich ein ölicher Körper ab, von dem man die wässrige Lösung dekantierte und den man anschliessend gründlich mit 200 ml Wasser verrieb, wobei er zu einem bräunlichen Pulver (32 g) erstarnte. Dieses wurde mit 100 ml Aceton verrieben, ausgekocht, wobei aus der vorübergehend gebildeten Lösung das Produkt sich bereits in der Hitze in farblosen Kristallen abzuscheiden begann. 29 g (68%) rohes **8**, Schmp. 162–163°. Völlig rein erhielt man das Produkt durch Umkristallisieren aus 130 ml Äthanol; 15 g (35%), Schmp.: 173° (zers.). $C_{17}H_{15}N_3O_4$ (327.3). Ber: C, 62.37; H, 5.24; N, 12.84. Gef: C, 61.86; H, 5.36; N, 12.89, 12.72%.

Methylester. Mit Diazomethan in Methanol/Äther und Umfällen des Produktes aus Aceton mit Petroläther. 72% Ausb. Schmp.: 138–140° (zers.). $C_{18}H_{19}N_3O_4$ (341.4). Ber: C, 62.33; H, 5.61; N, 12.31. Gef: C, 62.85; H, 5.57; N, 12.25%.

(c) Eine Lösung von 15.2 g (0.1 Mol) **2** und 4.0 g (0.1 Mol) NaOH in 100 ml Wasser wurde bei 0° zu einer Suspension von 11.7 g (0.11 Mol) BrCN in 200 ml Wasser zugetropft und die erhaltene Suspension 15 Min. bei Zimmertemperatur weitergeführt. Anschliessend versetzte man sie mit einer Lösung von 10 g (0.25 Mol) NaOH in 60 ml Wasser, kochte 10 Min. und säuerte die braune Lösung nach dem Erkalten mit konz. Salzsäure auf Kongo an. 16 g (93%) **6**, Schmp.: 272–274°; nach Mischschmp. und IR Spektrum identisch mit authent. Material.²

Reaktionen der N-Methyl-N-(2- α -methylureidobenzoyl)-anthranilsäure (8)

(a) *Hydrolyse.* Je 1.0 g **8** (3 mMol) und NaOH wurden in 15 ml Wasser gelöst, die Lösung kurz ausgekocht und nach dem Erkalten mit konz. Salzsäure auf Kongo angesäuert. Der Niederschlag (0.52 g, 96%, Schmp.: 260–261°, nach Umkrist. aus Äthanol: 266–267°) erwies sich nach Mischschmp. und IR Spektrum als **6**.

Das saure Filtrat von **6** wurde mit 30 proz. wässr. Natronlauge bis zu pH \approx 8 alkalisiert, anschliessend mit Eisessig angesäuert. Es wurden 0.42 g (91%) **2** abgeschieden, Schmp. und Mischschmp.: 179° (aus 50 proz. wässr. Äthanol).

(b) *Reaktion mit Bromcyan.* Eine Lösung von 1.5 g (4.6 mMol) **8** und 0.4 g (4.6 mMol) NaHCO₃ in 15 ml Wasser wurde $\frac{1}{2}$ Stde. bei 0° und anschliessend 1 Stde. bei Zimmertemperatur mit 0.53 g (5 mMol) Bromcyan gerührt. Die erhaltene gelbe Suspension wurde mit Eisessig angesäuert, 1 Stde. im Kühlschrank stehen gelassen, anschliessend der Niederschlag abgesaugt und mit 5 ml Aceton ausgekocht. Aus der heißen acetonischen Lösung konnten durch Versetzen mit 15 ml Wasser 0.21 g (15%) **15**, Schmp.: 236° (aus

* Alle Schmp.-e unkorrigiert.

Nitromethan) gefällt werden. IR identisch mit dem des nach (a) (S. presently „006“) gewonnenen Produktes; UV (Äthanol), λ_{max} (log ϵ): 221 (4.82); 267 (4.01); 315 (3.61); 398 (3.96).

Die in Aceton unlösliche Fraktion des ursprünglichen Niederschlag wurde zuerst mit 10 und anschliessend mit 5 ml Äthanol ausgekocht, wonach 0.15 g (10%) **12** ungelöst zurückblieben. Schmp. und Mischschmp. mit authent. Produkt (s.w.u.): 239° (aus 50 proz. wässr. DMF). Auch die IR Spektren waren identisch.

(c) *Reaktion mit DCC*. 2.0 g (6.1 mMol) **8** wurden durch Erwärmen in 10 ml wasserfreiem DMF gelöst und die Lösung nach Abkühlen auf 20° mit 1.25 g (6.1 mMol) DCC versetzt und 1 Stde. an der Maschine geschüttelt. Die gelbe Lösung wurde anschliessend vom ungelösten N,N'-Dicyclohexylharnstoff (1.3 g, 95%); Schmp. und Mischschmp. 228° abgesaugt und i. Vak. zur Trockene verdampft. Die Fraktionierung des teils ölichen, teils festen gelben Rückstandes erfolgte durch Auskochen mit 30 ml Aceton wie unter (b). Man erhielt so 0.27 g (14%) **12**, farblose Kristalle, Schmp. und Mischschmp. mit authent. Material (s.w.u.): 239° (aus 50 proz. wässr. DMF). $C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309.3). Ber: C, 66.01; H, 4.84; N, 13.59. Gef: C, 66.14; H, 5.14; N, 13.81%, und 0.79 g (42%) **15**, gelbes Kristallpulver. Schmp.: 236° (aus Nitromethan).

Ber der Wiederholung des Versuches bei einer Reaktionstemperatur von 100° wurden 1.3 g (95%) Dicyclohexylharnstoff, 0.51 g (27%) **12** und 0.66 g (35%) **15** erhalten.

(d) *Reaktion mit Acetanhydrid und Pyridin*. Ein Gemisch von 2.0 g (6.1 mMol) **8**, 30 ml Acetanhydrid und 3 ml Pyridin wurde etwa 3 Stdn. gerührt, bis eine klare Lösung entstand und anschliessend beiseite gestellt. Am nächsten Morgen entgeg man i. Vak. bis auf etwa 3–4 ml ein und versetzte mit 20 ml trocknem Äther. Der gelbe Niederschlag (1.6 g) wurde in 20 ml Aceton heiss gelöst, die Lösung mit 20 ml Petroläther versetzt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. 0.96 g (51%) **21**, nach nochmaliger Kristallisation aus Aceton–Petroläther Schmp.: 201°. $C_{18}H_{17}N_3O_2$ (307.3). Ber: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.07. Gef: C, 70.27; H, 5.70; N, 13.74%.

Die aceton–petrolätherische Mutterlauge des rohen **21** wurde mit weiteren 70 ml Petroläther versetzt, der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit 5 ml trocknem Äthanol ausgekocht. Es hinterblieben 0.41 g (22%) **15** ungelöst, Schmp.: 236°.

(e) *Reaktion mit Acetanhydrid*. 1.5 g (4.6 mMol) **8** wurden mit 5 ml Acetanhydrid 2 Min. gekocht und die unter CO_2 -Entwicklung entstandene braune Lösung nach dem Erkalten in 50 ml trocknen Äther gegossen. 1.0 g (72%) schwach gelbliches **21**, Schmp.: 201° (aus Aceton–Petroläther).

Aus der Mutterlauge des rohen **21** konnte kein **15** isoliert werden.

Synthese der N-Methyl-N-(2-oxo-1-methyl-1,2-dihydro-chinazolinyl-4)-anthranilsäure (12)

(a) Ein Gemisch von 6.5 g (37 mMol) **6**, 8.3 g (37 mMol) P_2S_5 und 50 ml trocknem Pyridin wurde $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht, die braune Lösung anschliessend in 100 ml Wasser gegossen und der gelbliche Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt löste man in 200 ml 4 proz. wässr. Natronlauge in der Wärme, entsärbte die Lösung mit Aktivkohle und säuerte mit Eisessig an. 4.5 g (63%) 4-Thioxo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinon-(2), Schmp.: 222–224°. Umkristallisation aus 45 ml Eisessig lieferte 3.5 g (49%) zitronengelbe Nadeln,* Schmp.: 231°. $C_9H_8N_2OS$ (192.2). Ber: C, 56.23; H, 4.19; N, 14.57; S, 16.68. Gef: C, 56.65; H, 4.30; N, 14.50; S, 16.81%.

Nach dem DC war die Substanz frei von 2-Thioxo-4-oxo-isomeren.

(b) 5.0 g (26 mMol) 4-Thioxo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinon-(2) und 1.7 g (30 mMol) KOH wurden in 10 ml Wasser durch Erwärmen gelöst und die Lösung nach dem Erkalten mit 30 ml Methanol und—ungeachtet der hierbei erfolgten Kristallabscheidung—anschliessend mit 2.0 g (30 mMol) Methyljodid versetzt. Man rührte $\frac{1}{2}$ Stde., wobei die Kristalle alsbald wieder in Lösung gingen, dampfte i. Vak. zur Trockene eine, wiederholte diese Operation nach Zugabe von 30 ml trocknem Benzol und kochte den Rückstand dreimal mit je 20 ml trocknem Benzol aus. Die vereinigten benzolischen Lösungen wurden mit 180 ml Petroläther versetzt und der farblose Niederschlag abgesaugt. 3.0 g (56%) 4-Methylmercapto-1-methyl-1,2-dihydrochinazolinon-(2) (**14**), Schmp.: 146° (aus trocknem Benzol). Die gedrungenen farblosen Kristalle lösen sich in Wasser ausgezeichnet. $C_{10}H_{10}N_2OS$ (206.3). Ber: C, 58.22; H, 4.88; N, 13.58. Gef: C, 58.65; H, 5.11; N, 13.67%.

(c) Ein Gemisch von 0.5 g (2.4 mMol) **14** und 0.66 g (3.5 mMol) des i. Vak. über P_2O_5 gründlich getrockneten Kaliumsalzes von **2** wurde auf dem Ölbad geschmolzen (Abzug!) und die Schmelze 3 Stdn. erhitzt (Badtemperatur: 180–190°). Nach dem Erkalten wurde die braune Masse in 5 ml Wasser gelöst, die Lösung mit Eisessig angesäuert und der anfangs ölige, jedoch alsbald erstarrende Niederschlag nach $\frac{1}{2}$ stdig.

* Die Substanz lässt sich auch aus Äthanol leicht kristallisieren.

Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt, mit Wasser gewaschen, anschliessend mit 5 ml Aceton ausgekocht und der ungelöst le Rückstand mit 2 ml heissem Aceton auf der Nutsche gewaschen. 0-11 g (15%) **12**, Schmp. 239° (aus 50 proz. wässr. DMF).

Methylester. in 73 proz Ausbeute durch Methylieren mit Diazomethan in Äther. Schmp.: 180° (aus 30 proz. wässr. Methanol). $C_{18}H_{17}N_3O_3$ (323-3). Ber: C, 66-86; H, 5-30; N, 13-00. Gef: C, 66-99; H, 5-41; N, 13-27%.

Reaktionen der N-Methyl-N-(2-oxo-1-methyl-1,2-dihydrochinazolinyl-4)-anthranilsäure (12)

(a) *Isomerisierung zu 15.* 0-5 g (1-6 mMol) **12** und 0-33 g DCC (1-6 mMol) wurden durch Erwärmen in 3-5 ml trocknem DMF gelöst und die Lösung unter Feuchtigkeitsausschluss über Nacht stehen gelassen. Nun versetzte man mit 1 ml Wasser, dampfte i. Vak. zur Trockene ein, kochte den gelblichen festen Rückstand mit 3 ml Nitromethan auf, saugte den ungelösten Dicyclohexylbarnstoff (0-29 g, 80%, Schmp. und Mischschmp.: 228°) nach dem Erkalten ab und wusch zweimal mit je 3 ml Äther nach. Aus dem mit der Waschflüssigkeit vereinigten Filtrat wurde das gebildete **15** durch Zugabe von 6 ml Petroläther gefällt. 0-22 g (44%), Schmp. und Mischschmp.: 236°.

(b) *Acetylise.* 200 mg (0-65 mMol) **12** wurden mit 1 ml Acetanhydrid 2 Min. gekocht und die Lösung nach dem Erkalten mit 10 ml Äther versetzt, wodurch 170 mg (86%) **21**. Schmp. und Mischschmp.: 210° gefällt werden.

Man erhielt ebenfalls **21** (0-34 g, 69%, Schmp.: 201°), wenn man eine Lösung von 0-5 g (1-6 mMol) **12** in 8 ml Acetanhydrid mit 1 ml Pyridin über Nacht stehen liess und die Lösung mit 30 ml Äther und 10 ml Petroläther versetzte.

Reaktionen des 13a-Hydroxy-5,13-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-chinazolino[4,3-b]chinazolindions- (6,8) ("gelbe Verbindung", **15**)

(a) *Benzylaminolyse.* 0-50 g (1-62 mMol) **15** wurden in 10 ml trocknem Dioxan mit 1 ml (9 mMol) Benzylamin 1 Stde. unter Rückfluss gekocht, wobei die gelbe Farbe der Ausgangsverbindung allmählich verschwand. Nach dem Erkalten wurde mit 40 ml Äther versetzt. Es kristallisierten 0-27 g (96%) **6**, Schmp.: 267° (aus Äthanol), nach Mischschmp. und IR Spektrum identisch mit authent. Material.²

Die dioxan-ätherische Mutterlauge wurde i. Vak. zur Trockene egedampft und der ölige Rückstand mit 20 ml Wasser verrieben, worauf er erstarrte. Aus 15 ml Benzin umkristallisiert, 0-28 g (72%) N-Methyl-anthranilsäure-N-benzylamid, Schmp., Lit.-Schmp.⁶ und Mischschmp. mit authent. Material (s.u.): 93°.

Authent. Benzylamid der N-Methylanthranilsäure. 20 g (11 mMol) N-Methylisatoesäure-anhydrid⁷ wurden in 30 ml Äthanol mit 6 ml (55 mMol) Benzylamin 1 Stde. unter Rückfluss gekocht, die Lösung anschliessend i. Vak. zur Trockene verdampft und der braune ölige Rückstand wie oben mit Wasser zum Erstarren gebracht. Rohprodukt 2-6 g (95%), Schmp.: 85-87°. Nach Umkrist. aus Benzin farblose Nadeln, Schmp. und Lit.-Schmp.⁶: 93°. $C_{15}H_{16}N_2O$ (240-3). Ber: C, 74-97; H, 6-71; N, 11-66. Gef: C, 74-76; H, 6-80; N, 11-55%.

(b) *Reaktion mit Phosphorylchlorid.* 3-0 g (9-7 mMol) chemisch reines **15** wurden 1 Stde. mit 20 ml frisch destillierten Phosphorylchlorid gekocht. Es entstand zuerst vorübergehend eine homogene Lösung, aus welcher nach etwa $\frac{1}{2}$ Stde. sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden begann. Dieser wurde nach dem Erkalten abgesaugt, dreimal mit je 20 ml Petroläther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und Paraffinspänen

getrocknet. 2-0 g (62%) **18**, Schmp.: 198-199°, (zers.), unbeständig; IR (in KBr gepresst): $\nu O=C-N-C=O$ 1755 und 1715 cm^{-1} .

Reaktionen des 6,8-Dioxo-5,13-dimethyl-5,8-dihydro-6H-chinazolino[4,3-b]chinazolinium-(13)-chlorids (18)

(a) *Hydrolyse.* 200 mg (0-6 mMol) **18** wurden mit 5 ml Wasser 2 Min. gekocht. Nach dem Erkalten wurde der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit Wasser Cl^- -frei gewaschen. 170 mg (90%) **15**, Schmp.: 236° (aus Nitromethan). Identifiziert durch Mischschmp. und IR-Spektrum.

(b) *Methanolysen.* 20 g (6-1 mMol) **18** wurden bei Zimmertemperatur in 30 ml, 0-28 g (12 mg-Atom) Na enthaltendem wasserfreien Methanol gelöst, die Lösung mit 60 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P_2O_5 i. Vak. getrocknet. 1-2 g (62%) **20**, Schmp. 182-183°. Die Substanz lässt sich aus Aceton Petroläther (1:2) umkristallisieren, wenn man das Aceton vorher mit

einigen Tropfen trocknem Triäthylamin versetzt.* Farbloses Pulver, Schmp.: 186–187°. $C_{18}H_{11}N_3O_3$ (323-3). Ber: C, 66-86; H, 5-30; N, 13-00. Gef: C, 67-11; H, 5-28; N, 13-24, 13-27%.

(c) *Acetolyse.* 200 mg (0-6 mMol) **18** wurden in Gegenwart von 200 mg wasserfreiem Natriumacetat 2 Min. mit 5 ml Acetanhydrid gekocht, die Lösung nach dem Erkalten filtriert und mit je 20 ml Äther und Petroläther versetzt. Der flockige Niederschlag wurde in 3 ml trocknem Aceton durch Erwärmen gelöst, die Lösung nach dem Erkalten filtriert, erneut erwärmt und warm mit 3 ml Petroläther versetzt. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. 80 mg (43%) 6-Methyl-7-[o-(N-acetyl-methylamino)-phenyl]-1,4-dihydrochinazolinon-(4) (**21**), Schmp.: 201°; nach Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit authent. Material (s.w.u.).

*Hydrolyse des 13a-Methoxy-5,13-dimethyl-5,8,13,13a-tetrahydro-(6H)-chinazolino[4,3-b]chinazolinions-(6,8) (**20**)*

Verbindung **20** (200 mg, 0-62 mMol) wurde mit einem Gemisch von 5 ml Wasser und 1 ml Eisessig 15 Min. bei Zimmertemperatur gerührt, wobei die anfangs farblose ungelöste Substanz sich allmählich gelb färbte. 170 mg (89%) **15**, Schmp.: 236°, identifiziert durch Mischschmp. und IR-Spektrum.

*Gegenseitige Umwandlung des 1-Methyl-2-[o-(N-acetyl-methylamino)-phenyl]-1,4-dihydrochinazolinons-(4) (**21**) und seines Entacytylierungsproduktes (**23**)*

(a) Verbindung **21** (0-7 g, 2-3 mMol) wurde 7 Stdn. mit 10 ml verd. (1:1) Salzsäure unter Rückfluss gekocht, die erhaltene grünliche Lösung nach dem Erkalten mit 50 proz. wässr. Kalilauge alkalisiert, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. 0-59 g (98%) **23**, Schmp.: 248°, der sich bei der Kristallisation aus Äthanol nicht mehr ändert. $C_{16}H_{15}N_3O$ (264-3). Ber: C, 72-43; H, 6-03; N, 15-84. Gef: C, 72-20; H, 5-67; N, 15-41%.

(b) Verbindung **23** (130 mg, 0-5 mMol) wurde mit 1 ml Acetanhydrid 2 Min. erhitzt und die gelbe Lösung nach dem Erkalten mit je 10 ml Äther und Petroläther versetzt. Es wurden so 85 mg (56%) **21** gefällt. Schmp.: 201°.

*Strukturbeweis des 1-Methyl-2-(o-methylaminophenyl)-1,4-dihydrochinazolinons-(4) (**23**)*

(a) Eine Lösung von 5-5 g (33 mMol) **2** und 1-4 g (34 mMol) NaOH in 20 ml Wasser wurde bei 60–80° unter Röhren portionsweise mit 7-6 g (40 mMol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt, wobei nach der Zugabe etwa der Hälfte des Sulfonchlorids noch einmal 1-4 g (34 mMol) NaOH, gelöst in 20 ml Wasser, und nach Beendigung der Zugabe des Sulfonchlorids weitere 0-7 g (17 mMol) NaOH, gelöst in 10 ml Wasser, hinzugefügt wurden. Man kochte anschliessend auf und säuerte nach dem Erkalten mit konz. Salzsäure auf Kongo an. Der ölig ausfallende Niederschlag erstarrte alsbald, 9-5 g (93-5%) N-(*p*-Toluolsulfonyl)-N-methylanthranilsäure, die sich aus Isopropanol–Petroläther (1:3) oder Äthanol–Wasser (1:2) umkristallisieren lässt. Schmp.: 167°, farbloses Kristallpulver. $C_{15}H_{15}NO_4S$ (305-28). Ber: N, 4-58; S, 10-50. Gef: N, 4-70; S, 10-42%.

(b) Die Tosylverbindung (18 g, 60 mMol) wurde auf dem Dampfbade mit 25 ml Thionylchlorid und 100 ml trocknem Benzol ½ Stde. gekocht und die erhaltene gelbe Lösung i. Vak. zur Trockene eingedampft. Das als öiger Rückstand anfallende rohe N-(*p*-Toluolsulfonyl)-N-methylanthranoylchlorid wurde in 100 ml trocknem Dioxan gelöst, mit 8-0 g (53 mMol) N-Methylanthranilsäureamid⁸ und 8-0 g wasserfreiem K_2CO_3 versetzt, 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt und das Gemisch anschliessend i. Vak. zur Trockene verdampft, der ölige Rückstand mit 300 ml Wasser aufgekocht, das Wasser nach dem Erkalten abgegossen und diese Operation wiederholt. Beim Trocknen des Öles i. Vak. über P_2O_5 zerfiel es zu einem gelben Pulver. 20-5 g **25**.

(c) Das Amid **25** wurde ohne weitere Reinigung 30 Min. auf dem Ölbade erwärmt (Badtemperatur: 180–190°). In dieser Zeit hörte die Dampfentwicklung auf. Das beim Erkalten erstarrende 1-Methyl-2-[2-N-*p*-toluolsulfonyl-N-methylamino)-phenyl]-1,4-dihydrochinazolinon-(4) (**24**) wurde in 60 ml konz. H_2SO_4 gelöst, über Nacht stehen gelassen und am anderen Morgen auf 400 g Eis gegossen. Die erhaltene, wenig ungelöste Verunreinigungen enthaltende Lösung wurde mit Tierkohle behandelt, anschliessend mit 40 proz. Natronlauge schwach alkalisiert und mit einigen Tropfen Eisessig angesäuert. Das abgeschiedene rote Öl erstarrte allmählich und wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 100 ml Äthanol unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert. Eine nochmalige Kristallization lieferte 4-2 g (30%, berechnet auf das eingesetzte **2**) reines **23**, Schmp.: 248°.

* Das Triäthylamin—ebenso wie der bei der Darst. angewandte Naturiummethylest-Uberschuss—dient der Erhöhung der Stabilität von **20**. Reines **20** hydrolysiert bereits beim Stehen an der Luft allmählich zu **15**, erkennbar an der Gelbfärbung der Substanz.

Danksagung—Für die Ausführung der Mikroanalysen danken die Autoren Frl. K. Ósfalvi, Frau S. Viszt-Simon und Frau I. Zauer-Csüllög, für die Aufnahme der IR Spektrum Frau Gy. Karsai-Sas und Frau M. Szirányi-Kiss.

LITERATUR

- ¹ G. Doleschall und K. Lempert, *Tetrahedron* **24**, 5529 (1968).
- ² K. Lempert und G. Doleschall, *Monatsh. Chem.* **95**, 950 (1964).
- ³ Privatmitteilung von Professor Dr. O. Schindler, Bern.
- ⁴ G. Doleschall und K. Lempert, *Monatsh. Chem.* **95**, 1068 (1964).
- ⁵ G. Doleschall und K. Lempert: *Ibid.* **95**, 1083 (1964).
- ⁶ P. A. Pet'juniss und Ju. W. Kozewnikow, *Ž. Obschtsch. Him. (J. Allg. Chem. USSR)* **30**, 2453 (1960).
- ⁷ Yasuhiko Asahina und Tatsuo Ohta, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 319 (1928).
- ⁸ I. M. Heibron, F. N. Kitchen, E. B. Parkes und G. D. Sutton, *J. Chem. Soc.* **127**, 2171 (1925).