

## Zur Synthese des 6,7-Dihydro-15-hydroxy-7,7-dimethylbenzo[2,3] (1,6)-naphthyridino[5,6-b]chinazolin-9-ons

Über Heterocyclen, 66. Mitteilung

Gustav Zigeuner\*, Klaus Schweiger und Monika Baier

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz,  
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 2. Mai 1980. Angenommen 7. August 1980)

*Syntheses of 6,7-dihydro-15-hydroxy-7,7-dimethyl-benzo[2,3](1,6)-naphthyridino[5,6-b]chinazolin-9-one*

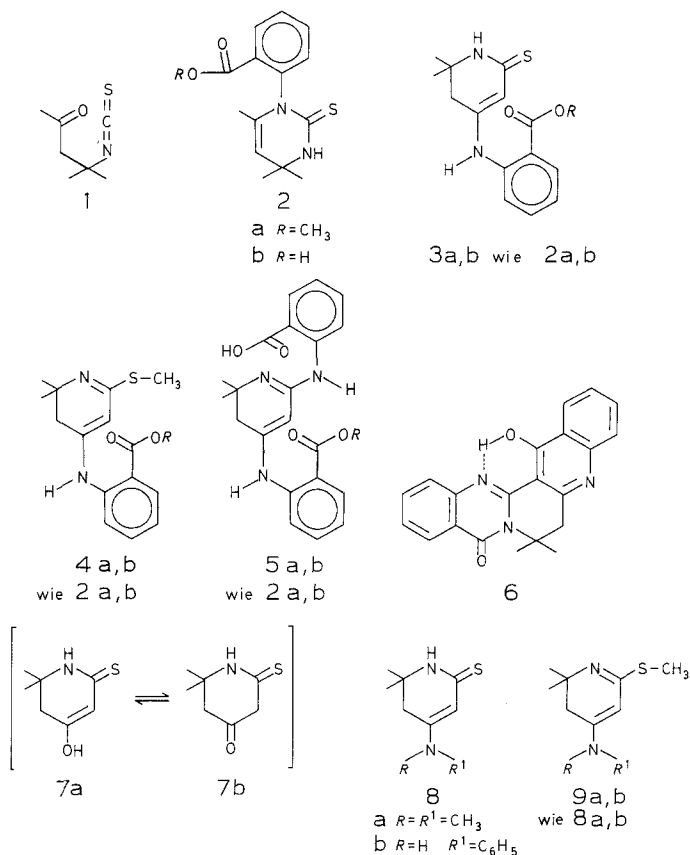
The reaction of 1,1-dimethyl-3-oxobutylisothiocyanate **1** with methyl anthranilate takes place via the 2-(2-thioxopyrimidine-1)-benzoic methylester **2a**, which is rearranged to the methyl thioxopyridineanthranilate **3a**. **3a** is alkylated by methyl anthranilate to the corresponding methylthio-product **4a**, which reacts with anthranilic acid via **5a** to the benzo [1,6]naphthyridino[5,6-b]-chinazoline **6**. **6** can also be synthesized by condensation of 2-methylthiopyridines **9a, b** with anthranilic acid and 4-dimethylaminopyridine-2-thione **8a** with methyl anthranilate resp.

(*Keywords:* 4-Amino-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-2(1H)pyridinethiones, reaction with methyl anthranilate; 4-Amino-6,6-dimethyl-2-methylthio-5,6-dihdropyridines, reaction with anthranilic acid; Anthranilic acid, reactions of —; Benzo[2,3] (1,6)-naphthyridino[5,6-b]chinazolin-9-one, 6,7-dihydro-15-hydroxy-7,7-dimethyl—, synthesis; 1,1-Dimethyl-3-oxobutylisothiocyanate; reaction with methyl anthranilate; Methyl anthranilate, reactions of—)

Im Rahmen der Untersuchungen über die Methylpyrimidin-Pyridin-Umlagerung<sup>1, 2, 3</sup> wurde auch das 1,1-Dimethyl-3-oxobutylisothiocyanat **1** mit Anthranilsäuremethylester zum 2-Thioxopyrimidinbenzoesäuremethylester **2a** und dieser durch Erhitzen in siedendem Dimethylformamid zum *N*-(2-Thioxo-4-pyridyl)anthranilsäureester **3a** umgesetzt. Läßt man jedoch das Isothiocyanat mit dem Anthranilsäuremethylester längere Zeit bei Siedehitze reagieren, so entsteht das Dihydrohydroxydimethyl-benzo[2,3] (1,6)-naphthyridino[5,6-b]-chinazolin-9-on **6**, ein Trisazapentaphenderivat.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Aufklärung des Bildungsmechanismus von **6**. Aus den hier erhaltenen Ergebnissen kann abgeleitet werden, daß das Trisazapentaphen **6** über den Pyrimidinbenzoesäuremethylester **2a** sowie den Pyridylanthranilsäuremethylester **3a** entsteht. **3a** reagiert mit noch vorhandenem Anthranilsäuremethylester zur entsprechenden Methylthioverbindung **4a**, die sich ihrerseits mit Anthranilsäure unter Ersatz der Methylthiogruppe durch ein Molekül Anthranilsäure zum Zwischenprodukt **5a** umsetzt; **5a** wird schließlich zum Trisazapentaphen **6** cyclisiert. Für diese Aussage spricht folgendes:

Der *N*-(2-Thioxopyridyl)anthranilsäuremethylester **3a**, der auch in hohen Ausbeuten durch Umsetzung des Hydroxypyridinthions **7a** bzw. seiner tautomeren Verbindung **7b** mit Anthranilsäuremethylester erhalten werden kann, reagiert mit Anthranilsäure weder beim Erhitzen in Xylol noch in der Schmelze bei 140° zum Trisazapentaphen **6**; hingegen kann **6** in 52%iger Ausbeute beim Erhitzen von **3a** mit



Anthranilsäuremethylester erhalten werden. In 48%iger Ausbeute entsteht das Trisazapentaphen **6** bei Umsetzung des *N*-(Methylthiopyridyl)-anthranilsäuremethylesters **4a** mit Anthranilsäure in der Hitze; mit Anthranilsäuremethylester entstehen bei gleicher Behandlung von **4a** nur chromatographisch nachweisbare Spuren von **6**.

Das [2,3]Benzo[1,6]naphthyridino[5,6-*b*]chinazolinon **6** bildet sich auch bei Hitzebehandlung der *N*-(Methylthiopyridyl)anthranilsäure **4b** mit Anthranilsäure; mit Anthranilsäuremethylester reagieren zwar die Thioxopyridylanthranilsäure **3b** (wohl über **5b**), nicht aber die Methylthioverbindungen **4a**, **4b** zum Trisazapentaphen **6**.

Eine einfache Darstellungsmethode von **6** stellt die Umsetzung des aus **8a** bzw. **b** erhaltenen 4-Dimethylamino-2-methylthiodihydropyridins **9a** bzw. 2-Methylthio-4-phenylamino-5,6-dihydropyridins **9b** mit Anthranilsäure in siedendem Xylol über das Zwischenprodukt **5b** dar. Das 4-Amino-2-pyridinthion **8a** reagiert mit Anthranilsäuremethylester bei direktem Erhitzen in 34%iger Ausbeute zu **6**. Die Umsetzung von **8a** mit Anthranilsäuremethylester verläuft ebenfalls über eine Methylthioverbindung (**9a**, **4a**), die dann unter Ersatz der Methylthiogruppe durch Anthranilsäure\* bzw. zusätzlichem Abtausch der Dimethylaminogruppe von **9a** durch Anthranilsäuremethylester über das Zwischenprodukt **5a** zum Trisazapentaphen **6** reagiert.

Als Beweis der intermediären Ausbildung von Methylthioverbindungen (**4a**, **b**, **9a**) bei Überführung von **3a**, **b**, **8a** mit Anthranilsäuremethylester in **6** kann der gaschromatographische Nachweis von Methylmercaptan bei diesen Umsetzungen angesehen werden.

Erhärtet werden unsere Aussagen durch breit angelegte Studien<sup>7</sup> über die Einwirkung von Aminen auf 4-Aminodihydro-2-methylthiopyridine und die entsprechenden Dihydro-2(1*H*)-pyridinthione; nur *S*-Methylverbindungen geben mit Aminen unter Ersatz sowohl der 4-Aminogruppe als auch der Methylthiogruppe 2,4-Diaminodihydropyridine; 4-Aminodihydro-2(1*H*)-pyridinthione werden lediglich zu anderen Aminopyridinthionen umaminiert.

Im NMR-Spektrum von **6** findet man Signale für die 8 aromatischen Protonen bei  $\delta = 8,40$  bzw.  $7,20$  ppm (Multiplett), ferner für die  $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 6 bei  $3,25$  ppm sowie für die geminalen Methylene in Position 7 bei  $1,80$  ppm. Das OH-Proton in Position 14 erfährt infolge Beeinflussung durch den Stickstoff in Position 13 eine Tieffeldverschiebung nach  $\delta = 17,0$  ppm.

Im Massenspektrum erscheint der parent-peak in Übereinstimmung mit der postulierten Struktur bei  $m/e = 343$ .

---

\* Ein analoger Ringschluß eines cyclischen *S*-Methylthioamides mit Anthranilsäure ist bekannt. K. Lempert und G. Doleschall<sup>6</sup> erhielten aus dem *S*-Methyl-2-thiohydantoin das 2,5(1*H*, 3*H*)-Imidazo(2,1-*b*)chinazolindion.

## Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunktsbestimmungen erfolgten im Schmelzpunktsapparat nach Tottoli. Die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme erfolgte auf Fertigplatten Polygram SIL G/UV<sub>254</sub> der Fa. Macherey Nagel & Co. Als Fließmittel dienten Gemische von Chloroform-Benzol-Ethanol 45:15:3 und Chloroform-Benzol-Ethanol 40:40:20. Zur Vermessung der NMR-Spektren diente das Kernresonanzspektrometer Perkin-Elmer Modell R 32 (90 MHz); die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben und beziehen sich auf 3-Trimethylsilylpropionsäure- $d_4$ -Na-Salz (*DMSO*) bzw. Tetramethylsilan ( $CDCl_3$ ) als inneren Standard.

### *6,7-Dihydro-15-hydroxy-7,7-dimethyl-benzo[2,3] (1,6)-naphthyridino[5,6-b]-chinazolin-9-on 6*

#### *Variante A*

15,7 g 1,1-Dimethyl-3-oxobutylisothiocyanat (**1**) und 15,1 g Anthranilsäuremethylester werden in 150 ml Xylol 48 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man die Lösung, dampft im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in Ethanol auf. Ausb. 3,1 g **6**.

#### *Variante B*

Die angegebene Menge der entsprechenden Dihydrodimethyl-2-methylthiopyridine\* wird mit der fünffach molaren Menge Anthranilsäure (*ANTH*) in 50 ml Xylol 18 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit 70 ml Chloroform versetzt und mit 2 *N*-Natriumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Chloroform im Vakuum und reibt den ölig-amorphen Rückstand mit Ethanol durch, wobei **6** kristallin anfällt.

- a) 0,35 g **4a**, 0,78 g *ANTH*, Ausb. 0,18 g **6**.
- b) 0,35 g **4b**, 0,82 g *ANTH*, Ausb. 0,13 g **6**.
- c) 0,36 g **9b**, 0,89 g *ANTH*, Ausb. 0,22 g **6**.
- d) 1,00 g **9a**, 3,46 g *ANTH*, Ausb. 0,9 g **6**.

#### *Variante C*

Das entsprechende Pyridinthion bzw. die entsprechenden *N*-(Pyridil)-anthranilsäurederivate werden mit der zehnfach molaren Menge Anthranilsäuremethylester (*AME*) die angegebene Zeit unter Rühren auf 240 °C erhitzt. Hierauf wird der überschüssige Anthranilsäureester im Hochvakuum entfernt und der ölig-amorphe Rückstand durch Behandeln mit Ethanol zur Kristallisation gebracht.

- a) 0,5 g **3b**; 2,7 g *AME*; 18 h; Ausb. 0,3 g **6**.
- b) 1,5 g **3a**; 7,7 g *AME*; 10 h; Ausb. 0,9 g **6**.
- c) 0,5 g **8a**; 3,9 g *AME*; 18 h; Ausb. 0,3 g **6**.

---

\* Die Darstellung der Methylthiopyridine **4a**, **b**, **9a**, **b** aus den entsprechenden Hydrojodiden erfolgt durch Zugabe der äquimolaren Menge 0,1 *N*-NaOH zur wäßrigen Lösung der Hydrojodide und Extraktion der freigesetzten Basen mit Chloroform. Nach Abdampfen des Chloroforms wird die kristallin bzw. ölig-amorph anfallende Base ohne weitere Reinigung direkt mit Anthranilsäuremethylester umgesetzt.

Schmp. 252—254 °C; Nadeln aus Ethanol.

$C_{21}H_{17}N_3O_2 \cdot$  Ber. C 73,45, H 4,99, N 12,24.  
Gef. C 73,11, H 5,15, N 12,28.

Das bei diesen Umsetzungen entstehende Methylmercaptan wurde gas-chromatographisch nachgewiesen.

*N*-(5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-2-methylthio-4-pyridyl)anthranilsäure **4b** · HI bzw. -methylester **4a** · HI

Man fügt 0,02 mol Methyljodid unter Rühren zu einer Lösung bzw. Suspension von 0,01 mol **3a** bzw. **3b** in 60 ml abs. Aceton und erhitzt 10 h unter Rühren zum Sieden. Sodann werden das Lösungsmittel und überschüssiges Methyljodid im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ether angerieben und umkristallisiert.

*N*-(5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-2-methylthio-4-pyridyl)anthranilsäure Hydrojodid **4b** · HI

Schmp. 186—188 °C (hygroskopisch); Nadeln aus Ethanol/Ether.

$C_{15}H_{19}N_2O_2SI$ . Ber. C 43,07, H 4,58, N 6,70 S 7,66.  
Gef. C 43,20, H 5,01, N 6,23, S 7,83.

*N*-(5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-2-methylthio-4-pyridyl)anthranilsäuremethylester Hydrojodid **4a** · HI

Schmp. 157—159 °C; Nadeln aus Aceton/Ether.

$C_{16}H_{21}N_2O_2SI$ . Ber. C 44,46, H 4,90, N 6,48, S 7,42, I 29,35.  
Gef. C 44,52, H 4,88, N 6,34, S 7,33, I 29,23.

*N*-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)anthranilsäuremethylester **3a**

1,57 g 4-Hydroxypyridinthion **7a** bzw. **7b** und 1,66 g Anthranilsäuremethylester werden in 60 ml Benzol 5 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der kristallin angefallene *N*-(Pyridyl)-anthranilsäureester abgenutscht und aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 2,7 g **3a** (93%).

Der so synthetisierte Pyridylanthranilsäureester **3a** ist nach IR- und NMR-Spektren sowie Schmp. identisch mit schon vorher<sup>4</sup> dargestelltem **3a**.

NMR-Spektren [ $\delta$ -Werte in ppm bezogen auf 3-Trimethylsilylpropionsäure- $d_4$ -Na-Salz (*DMSO*) bzw. *TMS* ( $CDCl_3$ ) als innerer Standard].

**4a** · HI:  $(CH_3)_2$  1,45 (s); S—CH<sub>3</sub> 2,50 (s); 2,70 CH<sub>2</sub> (s); 5,10 =C—H (s); 7,30—8,00 4 arom. H (m).

**4b** · HI:  $(CH_3)_2$  1,40 (s); 2,52 CH<sub>2</sub> (s); 2,85 CH<sub>2</sub> (s); 5,40 =C—H (s); 7,50—8,10 4 arom. H (m, b).

## Literatur

- <sup>1</sup> Zigeuner, G., Lintschinger, W.-B., Fuchsgruber, A., Kollmann, K., Mh. Chem. **107**, 155 (1976).
- <sup>2</sup> Zigeuner, G., Lintschinger, W.-B., Fuchsgruber, A., Kollmann, K., Mh. Chem. **107**, 171 (1976).

- <sup>3</sup> Zigeuner, G., Kollmann, K., Lintschinger, W.-B., Fuchsgruber, A., Mh. Chem. **107**, 183 (1976).
- <sup>4</sup> Zigeuner, G., Schweiger, K., Baier, M., Fuchsgruber, A., Mh. Chem. **109**, 113 (1978).
- <sup>5</sup> Zigeuner, G., Schweiger, K., Fuchsgruber, A., Über Heterocyclen, 60. Mitt., Mh. Chem., im Druck.
- <sup>6</sup> Lempert, K., Doleschall, G., Experientia **18**, 401 (1962); Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **37**, 457 (1963).
- <sup>7</sup> Schweiger, K., Zigeuner, G., Über Heterocyclen, 67. Mitt., Mh. Chem., im Druck.