

- 4 J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 288, 469 (1955).
- 5 W. Schneider und K. Lehmann in Methodicum Chemicum (Herausg. F. Zymalkowski) Bd. 6, S. 531, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
- 6 C. G. Chavdarian, D. Karashima, N. Castagnoli jr. und H. K. Hundley, J. Med. Chem. 21, 548 (1978).
- 7 E. Fourneau, E. Benoit und R. Firmenich, Bull. Soc. Chim. Fr. 47, 894 (1930).
- 8 E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani und L. Mariani, Helv. Chim. Acta 42, 2370 (1959).
- 9 C. Metzger und R. Wegler, Chem. Ber. 101, 1120 (1968).
- 10 W. Eschweiler, Chem. Ber. 38, 880 (1905).
- 11 H. T. Clarke, H. B. Gillespie und S. Z. Weisshaus, J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933).
- 12 S. H. Pine und B. L. Sanchez, J. Org. Chem. 36, 829 (1971).
- 13 Antonio Gallardo S. A., Erf. R. G. W. Spickett, A. Vega Noverola und J. Prieto Soto, Engl. Pat. 1434826 (5. 5. 1976); C. A. 85, 142852h (1976).
- 14 R. F. Borch und A. I. Hassid, J. Org. Chem. 37, 1673 (1972).
- 15 C. F. Huebner und H. A. Troxell, J. Org. Chem. 18, 736 (1953).
- 16 E. Fourneau, G. Benoit und R. Firmenich, Bull. Soc. Chim. Fr. 47, 858 (1930).
- 17 A. Vecchi, G. Melone und G. Maffii, Farmaco Ed. Sci. 14, 697 (1959); C. A. 54, 11038a (1960).
- 18 E. Testa, L. Fontanella, G. Cristiani und G. Gallo, J. Org. Chem. 24, 1928 (1959).
- 19 Lepetit S. p. A., Erf. A. Vecchi und G. Maffii, Engl. Pat. 863223 (22. 3. 1961); C. A. 55, 19864g (1961).
- 20 E. M. Hancock, E. M. Hardy, D. Heyl, M. E. Wright und A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 66, 1747 (1944).
- 21 F. Zymalkowski und F. Koppe, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 453 (1961).
- 22 E. D. Bergmann, Chem. Rev. 53, 309 (1953).
- 23 B. Witkop, J. P. Patrick und H. M. Kissman, Chem. Ber. 85, 949 (1952).
- 24 J. H. Billman und A. C. Diesing, J. Org. Chem. 22, 1068 (1957).
- 25 G. N. Walker und M. A. Moore, J. Org. Chem. 26, 432 (1961).
- 26 G. W. Gribble, J. M. Jasinski, J. T. Pellicone und J. A. Panetta, Synthesis 1978, 766.

[Ph 952]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 735–743 (1985)

Zur Reaktion von Phthalaldehyd mit Anthranilsäureestern

Klaus Görlitzer* und Dietrich Buß

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 7. Mai 1984

In Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel wurden bei der Titelreaktion die (1+1)-Addukte **3**, die (2+1)-Produkte **5** und die (2+2)-Spirane **7** erhalten. Phthalaldehyd reagiert mit 4-Aminobenzoesäureestern zu den Amidinen **19**. Die Strukturen werden durch chemische und spektroskopische Methoden bewiesen.

Reaction of Phthalaldehyde with Esters of Anthranilic Acid

Depending on the solvent used in the title reaction the (1+1)-adducts **3**, the (2+1)-products **5** or the (2+2)-spiranes **7** are obtained. Phthalaldehyde reacts with esters of 4-aminobenzoic acid to yield the amidines **19**. The structures are elucidated by chemical and spectroscopic methods.

Bei der Umsetzung von Phthalaldehyd mit 2-Amino-acetophenon waren ein Isoindolin, ein Benzo[*d*]isoindolo[1,2-*b*]-1,3-oxazin und als Nebenprodukt ein Indeno[1,2-*b*]chinolin erhalten worden¹⁾. Wir haben daraufhin die Reaktion von Phthalaldehyd (**1**) mit den Anthranilsäureestern **2b** und **2c** näher untersucht, da auch hier mit Nachbargruppeneffekten gerechnet werden mußte.

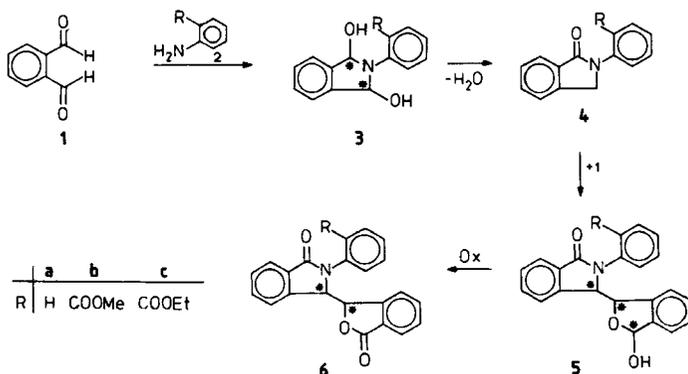
Diethylether als Solvens

Setzt man äquimol. Mengen von **1** und **2b** bzw. **2c** in Et₂O bei 0° um, so läßt sich ein (1+1)-Addukt isolieren, das aufgrund der ¹H-NMR-Daten (Tab. 1) als Diastereomeren-Gemisch der 1,3-Dihydroxy-isoindoline **3A** und **3B** im Verhältnis 3:2 vorliegt. Eine Trennung der Diastereomere ist uns nicht gelungen. **3b** und **3c** sind nur bei niedrigen Temperaturen unter Ausschluß von Feuchtigkeit stabil. Bewahrt man **3b** 14 d bei Raumtemp. auf, so ist aus der farblosen kristallinen Substanz eine bräunlich amorphe Masse entstanden, aus der sich mit Et₂O das Phthalimidin **4b** extrahieren läßt. Beim Versuch, **3c** unter Anwendung von Ac₂O/NaOAc zu dehydratisieren, wurde neben wenig **4c** als Hauptprodukt 2-Acetylamino-benzoessäureethylester erhalten.

Bei der Reaktion von **1** mit überschüssigem Anilin (**2a**) in Et₂O isolierte Jones²⁾ als Hauptprodukt **3a**. Aus dem Filtrat wurde in geringer Menge ein gelber Feststoff isoliert, der aus einem Gemisch von **4a**³⁾ und 2-Phenyl-1-phenylimino-isoindolin³⁾ bestand.

Aceton als Solvens

Jones²⁾ erhielt bei der Umsetzung von 1.5 mol **1** mit 1 mol Anilin (**2a**) in Aceton unter Eliminierung von 1 mol Wasser das (2+1)-Reaktionsprodukt **5a**, das sich mit CrO₃ in Pyridin zum Lacton **6a** oxidieren ließ. Das Filtrat von **5a** enthielt **4a**.

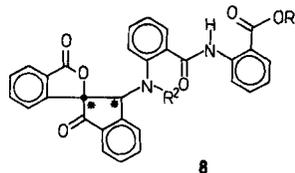
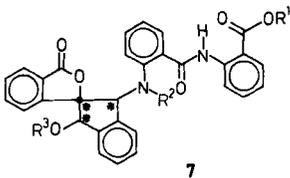


Mit Anthranilsäuremethylester (**2b**) erhält man unter gleichen Bedingungen ein Rohprodukt, aus dem sich durch fraktionierte Kristallisation drei Substanzen isolieren lassen. Neben wenig **3b** fällt auch **5b** an, das zu **6b** oxidiert werden konnte. Hauptprodukt ist jedoch eine Verbindung, die aus 2 mol **1** und 2 mol **2b** unter Eliminierung von je 1 mol Wasser und Methanol entstanden sein muß. Für ein derartiges (2+2)-Derivat (s.u.) findet sich in der Literatur unter den zahlreichen Untersuchungen zur Reaktion von **1** mit N-Nucleophilen kein Beispiel.

Ethanol als Solvens

Durch Erhitzen von **1** mit den Anthranilsäureestern **2b** bzw. **2c** in Ethanol läßt sich das (2+2)-Derivat optimal darstellen. Gleichzeitig wird die Bildung von Produkten der Typen **3**, **4** und **5** vermieden.

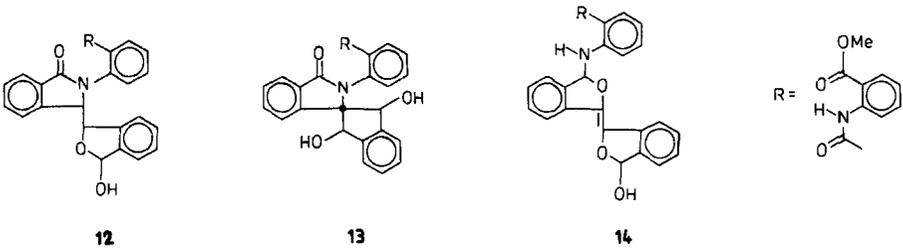
Das (2+2)-Derivat läßt sich analog zu **5** zu einer Substanz dehydrieren, die zwei Wasserstoffatome weniger besitzt. Vorsichtige Verseifung liefert eine Carbonsäure. Mit Acetanhydrid in Pyridin wird eine Bisacetyl-Verbindung, aus dem Oxidationsprodukt eine einfach acetylierte Substanz erhalten. Da das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des (2+2)-Derivates drei austauschbare Protonen – ein Singulett und zwei Dubletts – ausweist, scheidet das Aminolyseprodukt von **5b** mit **2b**, die Substanz **12**, aus. Auch die Spiroverbindung **13** kommt nicht infrage, da bei der Dehydrierung ein Indan-1,3-dion-Derivat resultieren müßte. Als weitere alternative Strukturvorschläge sind **7a** und **14** zu diskutieren. Eine Unterscheidung ist durch die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zweifelsfrei möglich, da neben acht quartären aromatischen C-Atomen im Falle von **7a** nur ein zusätzliches Singulett erwartet wird, während bei **14** zwei weitere Signale für quartäre C-Atome auftreten müssen. Da das off resonance Spektrum außerhalb des Aromaten-Bereichs nur ein quartäres C bei 88,2 ppm zeigt und das Dehydrierungsprodukt nur eine Keton-Resonanz bei 198 ppm ausweist, dürfte aufgrund der chemischen Charakterisierung die Struktur der Verbindungen **7–11** hinreichend bewiesen sein (Tab. 1). Die Bildung von **7** erfolgt offenbar diastereoselektiv, da weder im ^1H - noch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum Verdopplungen der Resonanzsignale auftreten. Die Konfiguration läßt sich jedoch aufgrund der bisher durchgeführten Experimente nicht ableiten.



	7	9	10
R ¹	Alk	H	Alk
R ²	H	H	Ac
R ³	H	H	Ac

	a	b
Alk	Me	Et

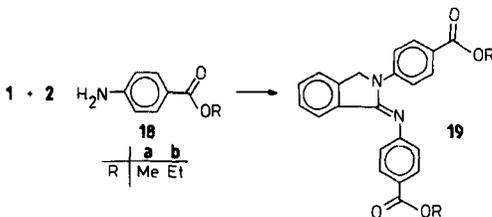
	8	11
R ¹	Alk	Alk
R ²	H	Ac



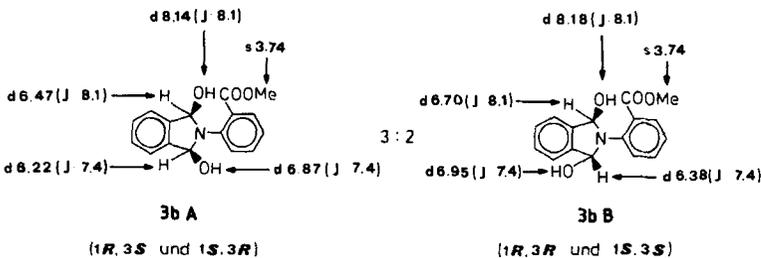
Um die Bildung von Isobenzofuran-Derivaten auszuschließen, wurde zu spektroskopischen Vergleichszwecken die Umsetzung von **1** mit Benzamid⁴⁾ nachgearbeitet. Wir erhielten **15** in praktisch quantitativer Ausbeute, und zwar als ein Diastereomeren-Gemisch im Verhältnis 1:4. Aufgrund der ¹H-NMR-Daten ist die von Reynolds⁴⁾ beschriebene Verbindung dem in niedrigerer Konzentration vorliegenden **15A** zuzuschreiben. Zusätzlich wurden die ebenfalls beschriebenen Derivate **16**⁴⁾ und das Dehydrierungsprodukt von **15**, die Substanz **17**⁴⁾, hergestellt.

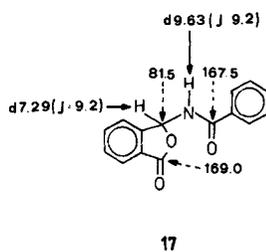
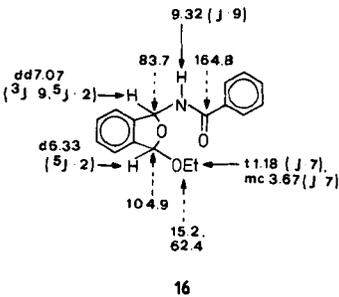
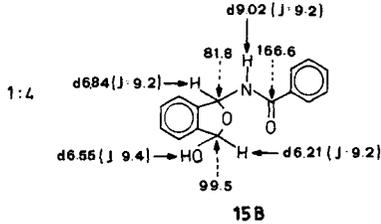
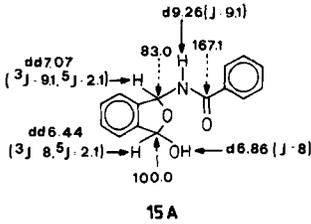
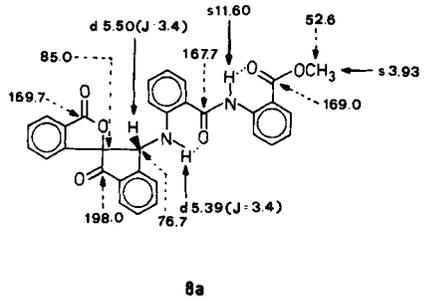
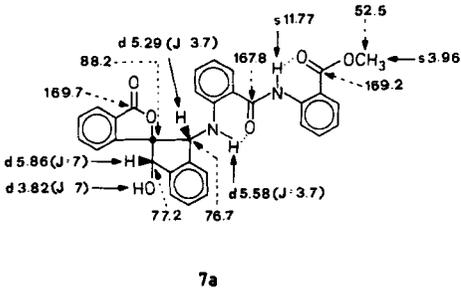
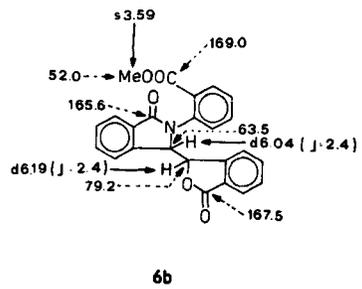
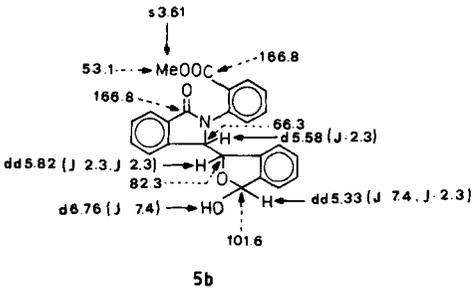
Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten dieser Verbindungen (Tab. 1) zeigen, daß für die (2+2)-Derivate die Struktur **7** am besten paßt. Die Synthese und NMR-spektroskopische Charakterisierung von Modellsubstanzen der Isobenzofuran-Reihe hielten wir für unbedingt erforderlich, weil die IR-Spektren von **7** nicht die erwartete Lacton-Absorptionsbande um 1750 cm⁻¹ zeigen. Statt dessen wird eine breite, intensive Bande mit einem Schwerpunkt bei 1680 cm⁻¹ gemessen. Wir führen dies auf sterische Effekte zurück.

Die Umsetzung der 4-Aminobenzoesäureester **18** mit **1** in Alkoholen führte dagegen, wie bei den 4-Amino-acetophenonen beschrieben¹⁾, zu den Amidinen **19**.



Tab. 1: 250-MHz-¹H- (→) und 62.89-MHz-¹³C-NMR-Daten (---→)





Wir danken Herrn Dr. Ph. Fresenius, Karlsruhe, für seine Hilfe bei der Benennung der isolierten Substanzen nach IUPAC und Frau D. Sieker für das Zeichnen der Strukturformeln.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben¹⁾. NMR-Spektren: Bruker WM-250.

2-(2,3-Dihydro-1,3-dihydroxy-1H-isoindol-2-yl)-benzoesäuremethylester (3b)

Zu einer Lösung von 10 mmol Phthalaldehyd in 30 ml Et₂O wird eine Lösung von 10 mmol Anthranilsäuremethylester in 30 ml Et₂O unter Eiskühlung zugetropft. Nach 12 h bei 0° wird abgesaugt und 2mal aus Et₂O/Petrolether umgefällt. Feine farblose Nadeln, Schmp. 100°. Ausb. 76 % d.Th. – IR (KBr): 1605 (C=C), 1690 (CO), 3350, 3390 cm⁻¹ (OH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 220 (4.52), 250 (4.05), 332 nm (3.71). – C₁₆H₁₅NO₄ (285.3) Ber. C 67.4 H 5.30 N 4.9 Gef. C 67.2 H 5.16 N 4.8 Mol.-Masse: 285 (ms).

2-(2,3-Dihydro-1,3-dihydroxy-1H-isoindol-2-yl)-benzoesäureethylester (3c)

Mit Anthranilsäureethylester, wie bei 3b beschrieben. Feine farblose Nadeln, Schm. 83°. Ausb. 70 % d.Th. – IR (KBr): 1605 (C=C), 1685 (CO), 3350, 3410 cm⁻¹ (OH). UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 214 (4.46), 248 (3.92), 335 nm (3.68). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) der Diastereomere **A** und **B** (3+2) = 1.27 (t, 3H, CH₃, J = 7), 4.19 (q, 2H, CH₂, J = 7), 6.23 und 6.38 (d, d, 1H, CH, J = 7.4), 6.47 und 6.69 (d, d, 1H, CH, J = 8.1), 6.72 und 6.74 (d, d, 1H, arom., J = 8), 6.86 und 6.94 (d, d, 1H, OH, J = 7.4), 7.14 und 7.22 (d, d, 1H, arom., J = 8.1) 7.3–7.6 (m, 5H, arom.), 7.82 (d, 1H, arom., J = 8.1), 8.14 und 8.19 (d, d, 1H, OH, J = 8.1). – C₁₇H₁₇NO₄ (299.3) Ber. C 68.2 H 5.73 N 4.7 Gef. C 67.8 H 5.64 N 4.6 Mol.-Masse: 299 (ms).

2-(2,3-Dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-benzoesäuremethylester (4b)

0.5 g rohes 3b, 14 d bei Raumtemp. aufbewahrt, werden gemörsert und mit Et₂O extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 140° (Et₂O). Ausb. 17 % d.Th. – IR (KBr): 1595 (C=C), 1680 (CO, Lactam), 1720 cm⁻¹ (CO, Ester). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.55 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (s, 2H, CH₂), 7.2–7.9 (m, 8H, arom.). – C₁₆H₁₃NO₃ (267.3) Ber. C 71.9 H 4.90 N 5.2 Gef. C 71.8 H 4.96 N 5.2 Mol.-Masse: 267 (ms).

2-(2,3-Dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-benzoesäureethylester (4c)

1 mmol 3c werden in 5 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 0.5 g Natriumacetat 5 min auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Gießen auf Eis/Wasser wird mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit wenig Et₂O angerieben und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 132° (EtOH). – Ausb. 5 % d.Th. – IR (KBr): 1600 (C=C), 1690 (CO, Lactam), 1720 cm⁻¹ (CO, Ester). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 202 (4.46), 222 (4.25), 370 (3.75), 375 nm (3.71). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.92 (t, 3H, CH₃), 4.05 (q, 2H, CH₂-CH₃), 4.94 (s, 2H, CH₂), 7.4–8.0 (m, 8H, arom.). – C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.6 H 5.37 N 5.0 Gef. C 72.4 H 5.24 N 4.9 Mol.-Masse: 281 (ms). Die Mutterlauge wird i. Vak. eingedampft. Nach Anreiben mit EtOH wird 2-Acetyl-amino-benzoesäureethylester abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. 68° (EtOH). – Ausb. 22 % d.Th.

2-[3-(1,3-Dihydro-3-hydroxy-isobenzofuran-1-yl)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl]-benzoesäuremethylester (5b)

Zu einer gerührten Lösung von 5 g (37 mmol) Phthalaldehyd in 75 ml Aceton wird tropfenweise die Lösung von 3 g (25 mmol) Anthranilsäuremethylester in 75 ml Aceton zugegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdest. des Lösungsmittels i. Vak. wird mit 25 ml Benzol versetzt. Unlösliches 3b (Ausb. 8 % d.Th.) wird abgesaugt. Nach Einengen erhält man 3 g eines (1+1)-Gemisches von 5b und 7a, das aus Toluol/Aceton fraktioniert kristallisiert wird. Ausb. 21 % d.Th. 5b und 27 % d.Th. 7a.

– Farblose Kristalle, Schmp. 210° (Toluol/Aceton). – IR (KBr): 1680 (CO, Lactam), 1720 (CO, Ester), 3280 cm⁻¹ (OH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 203 (4.62), 230^s (4.17), 268 nm (3.61). – C₂₄H₁₉NO₅ (401.4) Ber. C 71.8 H 4.77 N 3.5 Gef. C 71.5 H 4.90 N 3.5 Mol.-Masse: 383 (M-18) (ms).

2-[3-(1,3-Dihydro-3-oxo-isobenzofuran-1-yl)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl]-benzoesäuremethylester (6b)

Zu einer gerührten Suspension von 10 mmol **5b** in 20 ml Pyridin werden in kleinen Portionen über 15 min 0.5 g CrO₃ zugegeben. Es wird 2 d bei Raumtemp. gerührt, auf Wasser gegossen, und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit EtOH angerieben und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 202° (Et₂O). Ausb. 22 % d.Th. – IR (KBr): 1710 (CO, Ester und Lactam, breit), 1750 cm⁻¹ (CO, Lacton). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 203 (4.66), 224 (4.35), 278 nm (3.56). – C₂₄H₁₇NO₅ (399.4) Ber. C 72.2 H 4.29 N 3.5 Gef. C 72.0 H 4.16 N 3.6 Mol.-Masse: 399 (ms).

2-(2-{3-Hydroxy-3'-oxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]1-ylamino}-benzoylamino)-benzoesäuremethylester (7a)

A 10 mmol Phthalaldehyd und 10 mmol Anthranilsäuremethylester, in 20 ml EtOH gelöst, werden 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach 24 h bei 0° wird abgesaugt. Ausb. 67 % d.Th.

B 20 mmol Phthalaldehyd und 10 mmol Anthranilsäuremethylester, in 20 ml EtOH gelöst, werden 5 d bei Raumtemp. stehengelassen. Ausb. 39 % d.Th. Farblose Kristalle, Schmp. 275° (MeOH/CHCl₃). – IR (KBr): 1585, 1605 (C=C), 1660 (CO, Amid, assoz.). 1680 (CO; Amid, Ester, Lacton; breit), 3250, 3350 cm⁻¹ (NH, OH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 205 (4.86), 264 (4.26), 307 nm (3.99). – C₃₁H₂₄N₂O₆ (520.5) Ber. C 71.5 H 4.65 N 5.4 Gef. C 71.3 H 4.77 N 5.3 Mol.-Masse: 520 (ms).

2-(2-{3-Hydroxy-3'-oxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]1-ylamino}-benzoylamino)benzoesäureethylester (7b)

Mit Anthranilsäureethylester, wie bei **7a** beschrieben. **A** Ausb. 42 % d.Th.; **B** 36 % d.Th. – Farblose Kristalle, Schmp. 271° (EtOH/CHCl₃). – IR (KBr): 1585, 1605 (C=C), 1660 (CO, Amid, assoz.), 1680 (CO; Amid, Ester, Lacton; breit), 3250, 3360 cm⁻¹ (NH, OH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 204 (4.89), 263 (4.29), 306 nm (4.03). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, 3H, CH₃, J = 7), 3.72 (d, 1H, OH, J = 7.7), 4.43 (q, 2H, CH₂, J = 7), 5.27 (d, 1H, CH-N, J = 3.2), 5.60 (d, 1H, NH, J = 3.2), 5.87 (d, 1H, CH-O, J = 7.7), 6.32 (d, 1H, arom., J = 7), 7.1–7.6 (m, 11H, arom.), 7.64 (dd, 1H, arom., J = 7.7, J = 2), 7.86 (dd, 1H, arom., J = 7.2, J = 1.8), 8.12 (dd, 1H, arom., J = 8, J = 1.4), 8.59 (d, 1H, arom., J = 8.2), 11.84 (s, 1H, Amid-NH). – C₃₂H₂₆N₂O₆ (534.6) Ber. C 71.9 H 4.90 N 5.2 Gef. C 71.8 H 5.00 N 5.1 Mol.-Masse: 534 (ms).

2-(2-{3,3'-Dioxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]1-ylamino}-benzoylamino)benzoesäuremethylester (8a)

Aus **7a**, wie bei **6b** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 269° (EtOH/CHCl₃). Ausb. 61 % d.Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1655 (CO, Amid, assoz.), 1685 (CO, Amid, frei), 1710 (CO, Ester), 1720 (CO; Keton, Lacton; breit), 3440 cm⁻¹ (NH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 207 (4.80), 235^s (4.51), 255^s (4.40), 300 nm (4.01). – C₃₁H₂₂N₂O₆ (518.5) Ber. C 71.8 H 4.28 N 5.4 Gef. C 71.9 H 4.51 N 5.3 Mol.-Masse: 518 (ms).

2-(2-{3,3'-Dioxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]-1-ylamino}-benzoylamino)benzoesäureethylester (**8b**)

Aus **7b**, wie bei **6b** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 273–275° (EtOH/CHCl₃). Ausb. 38 % d. Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1655 (CO, Amid, assoz.), 1680 (CO, Amid, frei), 1710 (CO, Ester), 1720 (CO; Keton, Lacton; breit), 3440 cm⁻¹ (NH). – UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 207 (4.79), 231^s (4.50), 253^s (4.38), 299 nm (3.98). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, 3H, CH₃, J = 7), 4.42 (q, 2H, CH₂, J = 7), 5.43 (d, 1H, NH, J = 3.2), 5.53 (d, 1H, CH, J = 3.2), 6.60 (m, 1H, arom.), 6.9–8.2 (m, 14H, arom.), 8.58 (d, 1H, arom., J = 8.2), 11.73 (s, 1H, Amid-NH). – C₃₂H₂₄N₂O₆ (532.6) Ber. C 72.2 H 4.54 N 5.3 Gef. C 71.9 H 4.67 N 5.1 Mol.-Masse: 532 (ms).

2-(2-{3-Hydroxy-3'-oxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]-1-ylamino}-benzoylamino)benzoesäure (**9**)

1 mmol **7b**, in 250 ml EtOH suspendiert, werden mit 100 ml 10proz. NaOH versetzt und 2 d bei Raumtemp. gerührt. Die klare gelbe Lösung wird mit 3 N-HCl angesäuert und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 270° (Zers.) (DMSO/H₂O). Ausb. 90 % d. Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1680 (Amid, Säure, Lacton; breit), 3400, 3450 (NH, OH). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4.0 (s, 2H, OH), 5.12 (s, 1H, CH-N), 5.73 (s, 1H, CH-O), 6.16 (d, 1H, arom., J = 8), 7.25–7.8 (m, 12H, arom.), 7.76 (s, 1H, NH), 7.95 (d, 1H, arom., J = 8), 8.03 (d, 1H, arom., J = 8), 8.29 (d, 1H, arom., J = 8), 11.79 (s, 1H, Amid-NH). – C₃₀H₂₂N₂O₆ · 2H₂O (542.5) Ber. C 66.4 H 4.83 N 5.2 Gef. C 66.3 H 4.49 N 4.9 Mol.-Masse: 506 (ms).

3-{[2-(N-{3-Acetoxy-3'-oxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]-1-yl}-N-acetyl)aminobenzoyl]amino}benzoesäuremethylester (**10a**)

1 mmol **7a**, in 15 ml Pyridin gelöst, wird mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemp. wird auf Eis gegossen und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 275° (MeOH). Ausb. 86 % d. Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1680 (CO, Amid), 1705, 1715 (CO, Amid, Ester), 1740, 1755 (CO, Lacton, OAc), 3300, 3430 cm⁻¹ (NH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.75 (s, 3H, OAc, br.), 1.90 (s, 3H, NAc, br.), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 6.40 (d, 1H, CH-N, br.), 6.62 (d, 1H, arom., J = 8), 6.90 (s, 1H, CH-O, br.), 7.07 (t, 1H, arom., J = 7), 7.2–7.6 (m, 11H, arom.), 7.91 (d, 1H, arom., J = 7), 8.04 (d, 1H, arom., J = 8), 8.59 (d, 1H, arom., J = 8), 11.51 (s, 1H, NH). – C₃₅H₂₈N₂O₈ (604.6) Ber. C 69.5 H 4.67 N 4.6 Gef. C 69.5 H 4.56 N 4.5 Mol.-Masse: 604 (ms).

2-{[2-(N-{3-Acetoxy-3'-oxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]-1-yl}-N-acetyl)aminobenzoyl]amino}benzoesäureethylester (**10b**)

Aus **7b**, wie bei **10a** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 252° (EtOH). – Ausb. 72 % d. Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1680, 1695 (CO, Amid), 1710 (CO, Ester), 1745 (CO, Lacton, OAc), 3280, 3430 cm⁻¹ (NH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (t, 3H, CH₃, J = 7), 1.86 (s, 6H, OAc, NAc, br.), 4.38 (q, 2H, CH₂, J = 7), 6.40 (s, 1H, CH-N, br.), 6.63 (d, 1H, arom., J = 8), 6.90 (s, 1H, CH-O, br.), 7.07 (t, 1H, arom., J = 7), 7.2–7.6 (m, 11H, arom.), 7.91 (d, 1H, arom., J = 7 Hz), 8.06 (d, 1H, arom., J = 8), 8.59 (d, 1H, arom., J = 8), 11.55 (s, 1H, NH). – C₃₆H₃₀N₂O₈ (618.6) Ber. C 69.9 H 4.89 N 4.5 Gef. C 70.1 H 5.04 N 4.4 Mol.-Masse: 618 (ms).

2-{[2-(N-{3,3'-Dioxo-spiro[indan-2,1'-(1',3'-dihydroisobenzofuran)]-1-yl}-N-acetyl)aminobenzoyl]amino}benzoesäuremethylester (**11a**)

0.5 mmol **8a**, in 50 ml Pyridin gelöst, werden nach Zusatz von 10 ml Acetanhydrid 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann 1 h auf 100° erhitzt. Nach Gießen auf Eis wird abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 260° (MeOH). Ausb. 65 % d. Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1670, 1685 (CO, Amid), 1725 (CO,

Ester, Keton), 1755 (Lacton), 3250, 3430 cm^{-1} (NH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.99 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 6.57 (s, 1H, CH), 6.73 (d, 1H, arom., $J = 7$), 7.06 (t, 1H, arom., $J = 7$), 7.35–8.1 (m, 13H, arom.), 8.57 (d, 1H, arom., $J = 8$), 11.54 (s, 1H, NH). – $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ (560.6) Ber. C 70.7 H 4.32 N 5.0 Gef. C 70.4 H 4.13 N 5.0 Mol.-Masse: 560 (ms).

2-[2-(*N*-{3,3'-Dioxo-spiro[indan-2,1'(1',3'-dihydroisobenzofuran)]1-yl}-*N*-acetyl)aminobenzoyl]amino}benzoesäureethylester (**11b**)

Aus **8b**, wie bei **11a** beschrieben. Farblose Kristalle, Schmp. 285° (EtOH). Ausb. 43 % d. Th. – IR (KBr): 1590, 1605 (C=C), 1680, 1690 (CO, Amid), 1715, 1730, 1750° (CO, Ester, Keton, Lacton), 3250 cm^{-1} (NH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.42 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$), 2.01 (s, 3H, CH_3), 4.40 (q, 2H, CH_2 , $J = 7$), 6.59 (s, 1H, CH), 6.74 (d, 1H, arom., $J = 7$), 7.07 (t, 1H, arom., $J = 7$), 7.4–8.1 (m, 11H, arom.), 7.94 (d, 1H, arom., $J = 8$), 8.07 (d, 1H, arom., $J = 8$), 8.59 (d, 1H, arom., $J = 8$), 11.60 (s, 1H, NH). – $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ (574.6) Ber. C 71.1 H 4.56 N 4.9 Gef. C 70.9 H 4.76 N 4.7 Mol.-Masse: 574 (ms).

4-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yliden]amino}benzoesäuremethylester (**19a**)

Eine Lösung von 10 mmol Phthalaldehyd und 20 mmol 4-Aminobenzoessäuremethylester in 40 ml MeOH wird 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt. Fast farblose Nadeln, Schmp. 220–221° ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). – Ausb. 68 % d. Th. – IR (KBr): 1580 (C=C), 1645 (C=N), 1700°, 1710 cm^{-1} (CO, Ester). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.92 (s, 3H, CH_3), 3.95 (s, 3H, CH_3), 5.00 (s, 2H, CH_2), 6.7–7.6 (m, 6H, arom.), 8.0–8.2 (m, 6H, arom.). – $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (400.4) Ber. C 72.0 H 5.03 N 7.0 Gef. C 71.8 H 5.14 N 7.1 Mol.-Masse: 400 (ms).

4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yliden]amino}benzoesäureethylester (**19b**)

Mit 4-Aminobenzoessäureethylester in EtOH, wie bei **19a** beschrieben. Fast farblose Kristalle, Schmp. 165–168° ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$). Ausb. 76 % d. Th. – IR (KBr): 1580 (C=C), 1630 (C=N), 1700 cm^{-1} (CO, Ester). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.40 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$), 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J = 7$), 4.39 (q, 2H, CH_2 , $J = 7$), 4.44 (q, 2H, CH_2 , $J = 7$), 5.00 (s, 2H, CH_2), 6.75–7.6 (m, 6H, arom.), 8.0–8.25 (m, 6H, arom.). – $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (428.5) Ber. C 72.9 H 5.64 N 6.5 Gef. C 72.7 H 5.81 N 6.5 Mol.-Masse: 428 (ms).

Literatur

- 1 K. Görlitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 356 (1976).
- 2 T. DoMinh, A. L. Johnson, J. E. Jones und P. P. Senise, Jr., J. Org. Chem. 42, 4217 (1977).
- 3 J. Thiele und J. Schneider, Justus Liebigs Ann. Chem. 369, 287 (1909).
- 4 R. D. Reynolds, D. L. Arendsen, D. F. Guanci und R. Wickman, J. Org. Chem. 35, 3940 (1970).