

Über die Synthese und Reaktionen von (*o*-Acylaminophenyl)-glyoxylsäureamiden

Albrecht Franke

Hauptlaboratorium und Sparte Pharma der BASF Aktiengesellschaft,
D-6700 Ludwigshafen (Rhein)

Eingegangen am 16. Oktober 1981

Über die Synthese einer Reihe von (*o*-Acylaminophenyl)glyoxylsäureamiden **2** und **3** aus *N*-Acylisatinen **1** und den daraus zugänglichen Folgeprodukten wird berichtet. Durch Reduktion mit NaBH_4 oder LiAlH_4 sind *o*-(Acylamino)mandelsäureamide **5** oder *o*-(Alkylamino)mandelsäureamide **7** sowie substituierte Phenethanolamine **9** zugänglich. Kondensation von **1a**, **2** und **3** mit primären Aminen führt zu den Iminoverbindungen **10**, deren katalytische Hydrierung einen Zugang zu den substituierten 3,4-Dihydrochinazolinen **12** oder Phenylglycinamiden **11** eröffnet. Auch die Piperazinon-Ringsysteme **15** und **16** lassen sich auf diesem Wege herstellen.

Synthesis and Reactions of (*o*-Acylamino)phenylglyoxylic Amides

The synthesis of several (*o*-acylamino)phenylglyoxylic amides **2** and **3** from *N*-acylisatines **1** as well as the reaction products thereof are described. Reduction with NaBH_4 or LiAlH_4 leads to the *o*-(acylamino)mandelic amides **5** or *o*-(alkylamino)mandelic amides **7** or phenethanolamines **9**. The condensation reaction of **1a**, **2**, and **3** with primary amines leads to the imino derivatives **10** which can be hydrogenated to give the substituted 3,4-dihydroquinazolines **12** or phenylglycine amides **11**. Piperazinones **15** and **16** are also available by this route.

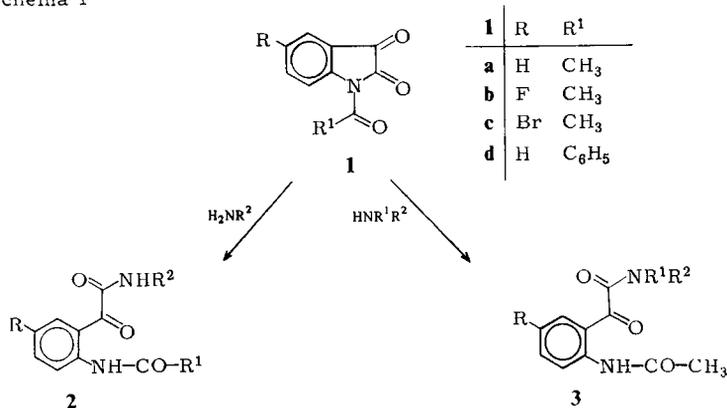
Über Reaktionen von *N*-Acetylisatin und Isatin-*N*-carboxamiden mit Nucleophilen – vor allem mit Aminen – ist in den letzten Jahren verschiedentlich berichtet worden, was Anlaß gibt, eigene Arbeiten zu diesem Themenkomplex zu publizieren.

Die Umsetzung von *N*-Acetylisatin (**1a**) mit Ammoniak¹⁾, primären Aminen²⁾ oder Hydroxylamin³⁾ liefert zunächst unter Ringöffnung (*o*-Acetylaminophenyl)glyoxylsäureamide vom Typ **2**. Daran kann sich unter bestimmten Bedingungen eine Recyclisierung zum Chinazolinringssystem anschließen. Auch die kürzlich veröffentlichte Synthese von 1,4-Benzodiazepinen aus *N*-Chloracetylisatin und Hexamethylenimin⁴⁾ beinhaltet als wesentlichen Zwischenschritt wohl diese Ringöffnungsreaktion. Desgleichen wird bei der Synthese von Tetrahydrochinazolinen aus Isatin-*N*-carboxamiden mit Wasser, Alkoholen oder Aminen^{5,6)} eine Ringöffnung als wahrscheinlich angenommen werden müssen. Kürzlich wurde auch über die Reaktion von Oxalyldiisatin mit Nucleophilen unter Ringöffnung berichtet⁷⁾.

Im Rahmen eigener Untersuchungen über Isatinderivate⁸⁾ galt unser Interesse deren Ringöffnungsreaktion. Ziel der Arbeiten war es, die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu überprüfen, die dabei gebildeten (*o*-Acylaminophenyl)glyoxylsäureamide auf ihre Brauchbarkeit als Vorstufen für interessante Folgeprodukte hin zu untersuchen und deren Potential als mögliche neue Wirkstoffe abzuklären.

N-Acylierte Isatine **1** reagieren nach unseren Beobachtungen sowohl mit primären als auch sekundären Aminen, die ihrerseits noch funktionalisiert sein können, in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Glyoxylsäureamiden **2** und **3**. Dabei erfolgt – bedingt durch die *N*-Acylgruppe – nucleophiler Angriff in 2-Stellung und nicht, wie üblicherweise beim Isatin, in 3-Stellung, d. h. auch mit Anilinen werden nicht β -Anile gebildet, sondern es wird ausschließlich Ringöffnung beobachtet.

Schema 1

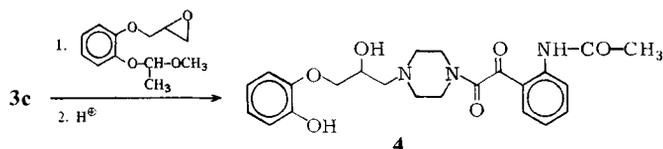


2	R	R ¹	R ²
a	H	CH ₃	CH ₃
b	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
c	H	CH ₃	C ₆ H ₁₁
d	H	CH ₃	-[CH ₂] ₃ -N-CH ₃
e	H	CH ₃	C ₆ H ₅
f	F	CH ₃	C ₆ H ₅
g	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
h	H	CH ₃	C ₆ H ₄ -F-(4)
i	H	CH ₃	C ₆ H ₄ -CO ₂ H-(3)
j	Br	CH ₃	C ₆ H ₄ -F-(4)
k	H	CH ₃	C ₆ H ₄ -OH-(4)

3	R	R ¹	R ²
a	H	CH ₃	CH ₃
b	H		-[CH ₂] ₅ -
c	H		-[CH ₂] ₂ -NH-[CH ₂] ₂ -
d	H		-[CH ₂] ₂ -NCH ₃ -[CH ₂] ₂ -
e	R'		-[CH ₂] ₂ -NCH ₃ -[CH ₂] ₂ -
f	H		-[CH ₂] ₂ -N-[CH ₂] ₂ - CH ₂ -CH ₂ -OH

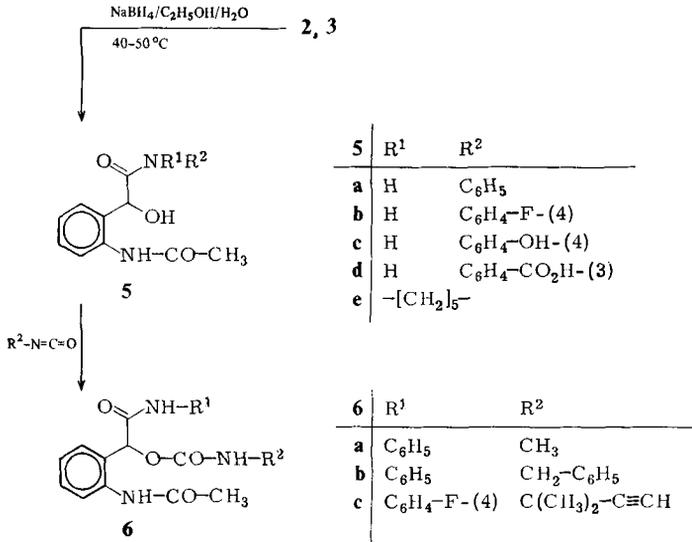
Das aus **1a** mit äquimolarer Menge Piperazin darstellbare Piperazid **3c** läßt sich als sekundäres Amin mit Oxirane beispielsweise glatt zu dem Glyoxylsäurepiperazid **4** umsetzen.

Schema 2

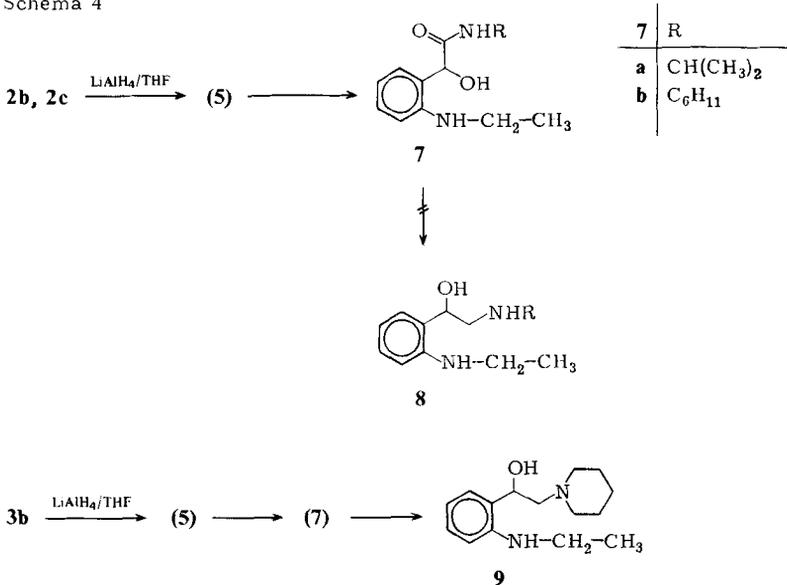


Durch Reduktion mit NaBH_4 in Ethanol/Wasser sind aus **2** oder **3** die (*o*-Acetamido)-mandelsäureamide **5** leicht zugänglich. Mit Isocyanaten läßt sich die sekundäre Carbinolfunktion unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten zu den Urethanen **6** acylieren, was für eine relativ geringe sterische Abschirmung der Carbinolgruppe spricht.

Schema 3

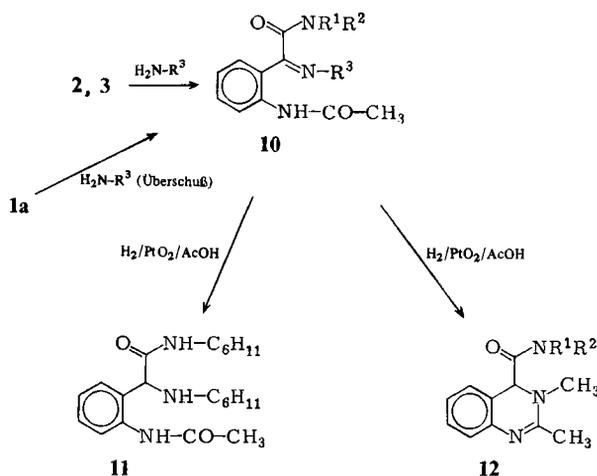


Schema 4



Von besonderem Interesse war die Reduktion der Verbindungen **2** mit LiAlH_4 , weil sie einen guten Zugang zu den *N*-Alkylphenethanolaminen **8** eröffnen sollte, die wegen ihres Substitutionsmusters als potentielle β -Sympathikomimetika in Frage kommen. Von Keck et al.⁹⁾ ist die Reduktion von (3,5-Dihalogen-2-aminophenyl)- bzw. (-4-aminophenyl)glyoxylsäuredialkylamiden mit LiAlH_4 zu den entsprechenden Aminoethanol beschrieben worden, allerdings ohne Ausbeuteangaben. In den vorliegenden Fällen gelingt die Reduktion des sekundären Amids **5** zu **9** ohne Schwierigkeiten, wobei die Stufen des (*o*-Acetamido)mandelsäureamids **5** und des *o*-(Ethylamino)mandelsäureamids **7** durchlaufen werden dürften; Versuche zur Isolierung der einzelnen Zwischenstufen wurden nicht unternommen. Dagegen führt die Reduktion der (*o*-Acetamidophenyl)glyoxylsäuremonoalkylamide **2b** und **2c** nur zu den (*o*-Ethylaminophenyl)glyoxylsäuremonoalkylamiden **7**; eine Weiterreaktion zu den gewünschten Aminoalkoholen **8** erfolgt hier nicht. Überschüssiges LiAlH_4 führt z. T. zu Amidhydrolyse nach der üblichen Aufarbeitung. Möglicherweise geht in diesen Fällen die Amid-NH-Gruppe der Seitenkette eine besonders stabile Komplexbildung mit dem komplexen Hydrid ein, wodurch eine weitere Reduktion verhindert wird. Diese Vor-

Schema 5



10	R ¹	R ²	R ³	12	R ¹	R ²
a	H	CH ₃	CH ₃	a	H	CH ₃
b	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	b	H	CH(CH ₃) ₂
c	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH ₂ -OH	c	CH ₃	CH ₃
d	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	d	-[CH ₂] ₂ -NCH ₃ -[CH ₂] ₂ -	
e	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁			
f	H	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₅ -N(CH ₃)			
g	CH ₃	CH ₃	CH ₃			
h	-[CH ₂] ₂ -NCH ₃ -[CH ₂] ₂ -		CH ₃			

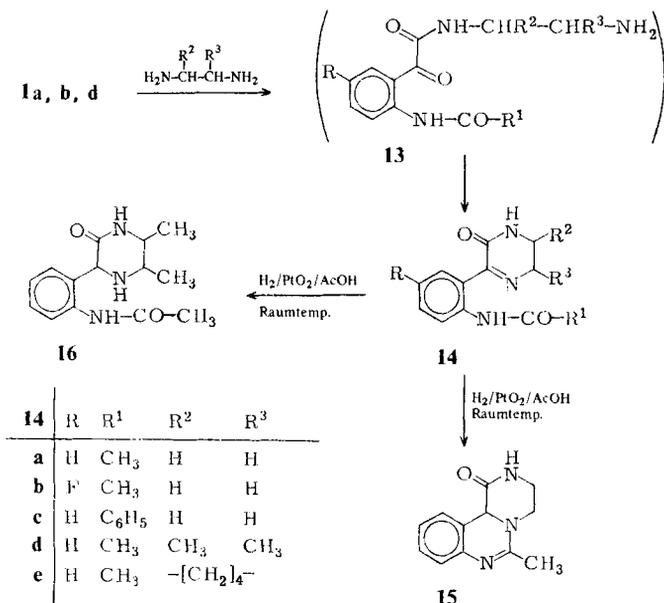
aussetzung ist bei den Dialkylamiden nicht gegeben, was das abweichende Reaktionsverhalten erklärt.

Die Carbonylgruppe in **2** bzw. **3** ist wegen der benachbarten Carboxamid- und Phenylgruppe besonders aktiviert, wozu sicher die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung nicht unwesentlich beiträgt, so daß mit primären Aminen, die noch weiter funktionalisiert sein können, in glatter Reaktion Iminbildung zu **10** erfolgt. Für eine Umamidierung ließen sich keine Hinweise finden. Im Falle von **10a** konnte im isolierten Reaktionsprodukt NMR-spektroskopisch die *syn*- und *anti*-Konfiguration des Imins nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß erfolgt die Bildung von **10** (wenn $R^1 = H$ und $R^2 = R^3$) auch, wenn man **1** mit einem großen Überschuß an primärem Amin reagieren läßt²⁾. In saurem Milieu tritt relativ leicht eine Hydrolyse der Iminogruppierung ein.

Katalytische Hydrierung in Gegenwart von PtO_2 in Eisessig führt zur Hydrierung der Imin-Doppelbindung in **10**. Allerdings bleibt die Reaktion nur im Falle von sterisch anspruchsvollen Substituenten am Iminstickstoff wie in **10e** auf der Stufe des substituierten Phenylglycinamids **11** stehen. In den anderen Fällen (**10** mit $R^3 = CH_3$) erfolgt unter den Reaktionsbedingungen sofort Wasserabspaltung zu den 3,4-Dihydrochinazolin-4-carboxamiden **12**, was sich unter anderem im NMR-Spektrum leicht an der Tieffeldverschiebung des Signals der 2-Methylgruppe gegenüber dem der *N*-Acetylgruppe zu erkennen gibt.

Die Leichtigkeit der Iminbildung legte auch die Verwendung von **1** als Edukt für Cyclisierungsreaktionen nahe. So werden aus **1** mit 1,2-Diaminen in guten Ausbeuten die 5,6-Dihydropyrazinone **14** gebildet, wobei **13** als Zwischenstufe anzunehmen ist.

Schema 6



Von Popp¹⁰⁾ ist die Umsetzung von *N*-Acetylisatin mit *o*-Phenylendiamin beschrieben worden und das Reaktionsprodukt zunächst als Spiro-*N*-acetyl-oxindol formuliert worden. Später ist von Knotz et al.¹¹⁾ die Verbindung korrekterweise als Chinoxalinon beschrieben worden, was ganz mit der Bildung von **14** in Einklang steht. Mit 1,3-Diaminopropan kommt es nicht zur Bildung eines Diazepins.

Bei der katalytischen Hydrierung von **14** mit PtO₂/Eisessig wird **14a** in das Chinazolin **15** übergeführt, während **14d** keine Ringschlußreaktion eingeht, sondern das 2-Piperazinon **16** liefert.

Über die Ergebnisse der biologischen Prüfung der neuen Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Daten beziehen sich auf TMS als inneren Standard. Die IR-Spektren stehen in Einklang mit den angegebenen Strukturen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Ausbeuten wurden nicht optimiert.

N-Acylisatine (**1**): *N*-Acetylisatin¹²⁾ (**1a**), *N*-Benzoylisatin¹³⁾ (**1d**), *N*-Acetyl-5-fluorisatin¹⁴⁾ (**1b**) und *N*-Acetyl-5-bromisatin¹⁵⁾ (**1c**) wurden nach literaturbekannten Methoden hergestellt.

(2-Acetamidophenyl)-*N*-methylglyoxylamid (**2a**): 10.0 g (0.05 mol) *N*-Acetylisatin (**1a**) werden in 150 ml Ethanol gelöst und mit 4.6 g 40proz. Methylaminlösung versetzt. Anschließend wird unter Rühren 2 h zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 6.9 g (63%) **2a** vom Schmp. 151–152°C erhalten. – ¹H-NMR (CDCl₃, 220 MHz): δ = 2.2 (s, CH₃), 3.1 (d, NCH₃), 7.2 (t, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.9 (d, 1H).

C₁₁H₁₂N₂O₃ (220.2) Ber. C 60.00 H 5.49 N 12.72 Gef. C 59.7 H 5.6 N 12.5

Die Verbindungen **2b–k** wurden analog hergestellt und sind in Tabelle 1 zusammengefaßt; (2-Acetamidophenyl)-*N*-isopropylglyoxylamid (**2b**), ...-*N*-cyclohexylglyoxylamid (**2c**), ...-*N*-[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]glyoxylamid (**2d**), ...-*N*-phenylglyoxylamid (**2e**), (2-Acetamido-5-fluorphenyl)-*N*-phenylglyoxylamid (**2f**), (2-Benzamidophenyl)-*N*-phenylglyoxylamid (**2g**), (2-Acetamidophenyl)-*N*-(4-fluorphenyl)glyoxylamid (**2h**), ...-*N*-(3-carboxyphenyl)glyoxylamid (**2i**), (2-Acetamido-5-bromphenyl)-*N*-(4-fluorphenyl)glyoxylamid (**2j**) und (2-Acetamidophenyl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)glyoxylamid (**2k**).

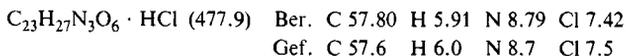
(2-Acetamidophenyl)-*N,N*-dimethylglyoxylamid (**3a**): Die Herstellung erfolgt analog **2a** aus 30.0 g (0.16 mol) *N*-Acetylisatin und 20 ml 40proz. Dimethylaminlösung; Ausb. 64%; Schmp. 117°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 100 MHz): δ = 2.2 (s, CH₃), 2.9 (s, NCH₃), 3.0 (s, NCH₃), 7.3 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.4 (d, 1H), 10.9 (s, NH).

C₁₂H₁₄N₂O₃ (234.2) Ber. C 61.53 H 6.02 N 11.96 Gef. C 61.8 H 5.8 N 12.3

Die Verbindungen **3b–f** wurden analog hergestellt und sind in Tabelle 2 zusammengestellt; (2-Acetamidophenyl)glyoxylsäurepiperidid (**3b**), ...glyoxylsäurepiperazid (**3c**), ...glyoxylsäure-4-methylpiperazid (**3d**), (2-Acetamido-5-fluorphenyl)glyoxylsäure-4-methylpiperazid (**3e**) und (2-Acetamidophenyl)glyoxylsäure-4-(2-hydroxyethyl)piperazid (**3f**).

(2-Acetamidophenyl)glyoxylsäure-4-[3-(2-hydroxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]piperazid (**4**): 9.2 g (0.03 mol) **3c** und 7.0 g (0.03 mol) 1-[2-(α-Methoxyethoxy)phenoxy]-2,3-epoxypropan wer-

den in 100 ml *n*-Propanol gelöst und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit etherischer Salzsäure angesäuert. Nach 2 h wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es werden 8,9 g 4 als Hydrochlorid (63%) vom Schmp. 200–202 °C isoliert. — ¹H-NMR ([D₆]DMSO), 100 MHz): δ = 2.1 (s, CH₃), 3.1–4.0 (m, 12H), 4.36 (m, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.2 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 10.8 (s, NH).



Tab. 1. (2-Acetamidophenyl)glyoxylsäuremonoamide 2

	Summenformel	(Mol- masse)	% Ausb.	Schmp. [°C]	Analyse				
					C	H	N	F	
2b	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	(248.3)	51	146–147	Ber.	62.89	6.49	11.28	
					Gef.	62.8	6.4	11.3	
2c	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	(288.4)	41	165–166.5	Ber.	66.65	6.99	9.71	
					Gef.	67.0	6.9	10.0	
2d	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₃	(346.4)	71	111.5–114	Ber.	62.41	7.56	16.17	
					Gef.	62.7	7.5	16.2	
2e	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	(282.3)	83	180–183	Ber.	68.08	5.00	9.92	
					Gef.	68.1	5.1	9.8	
2f	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₃	(300.3)	28	182–184	Ber.	64.00	4.36	9.33	6.33
					Gef.	63.9	4.7	9.1	6.3
2g	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	(344.4)	68	180–182	Ber.	73.24	4.68	8.13	
					Gef.	73.2	4.8	8.2	
2h	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₃	(300.3)	64	171–173	Ber.	64.00	4.36	9.33	6.33
					Gef.	63.9	4.4	9.0	6.3
2i	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₅	(326.1)	73	198–200	Ber.	62.58	4.32	8.58	
					Gef.	62.3	4.6	8.5	
2j	C ₁₆ H ₁₂ BrFN ₂ O ₃	(379.2)	49	206–208	Ber.	50.68	3.19	7.39	5.01
					Gef.	50.9	3.4	7.3	5.0
2k	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	(298.3)	76	199–202	Ber.	64.43	4.73	9.93	
					Gef.	64.1	4.8	9.6	

Tab. 2. (2-Acetamidophenyl)glyoxylsäurediamide 3

	Summenformel	(Mol- masse)	% Ausb.	Schmp. [°C]	Analyse					
					C	H	N	F	Cl	
3b	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	(274.3)	92	148–150	Ber.	65.69	6.61	10.21		
					Gef.	65.4	6.8	10.2		
3c	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	(275.3)	64	124–126	Ber.	61.07	6.22	15.26		
					Gef.	60.9	6.1	15.4		
3d	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	(189.3)	63	126–127	Ber.	62.27	6.62	14.52		
					Gef.	62.5	6.8	14.5		
3e	C ₁₅ H ₁₈ FN ₃ O ₃	(307.3)	77	139–141	Ber.	58.63	5.90	13.67	6.18	
					Gef.	58.7	6.2	13.9	6.4	
3f	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	(355.8)	50	148–150	Ber.	54.01	6.23	11.81		9.96
					Gef.	53.8	6.5	11.9		9.9

2'-Acetamidomandelsäureanilid (**5a**): 6.00 g (0.02 mol) (2-Acetamidophenyl)glyoxylsäureanilid (**2e**) werden in 75 ml Ethanol und 50 ml THF gelöst und mit 275 mg NaBH₄, gelöst in 50 ml Ethanol und 5 ml H₂O, versetzt, dann 4 h bei 50 °C gehalten und anschließend auf Raumtemp. ge-

bracht. Es wird mit 100 ml H₂O versetzt, mit 2 N H₂SO₄ angesäuert und mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet, anschließend wird eingeeignet und der verbleibende Rückstand aus Benzol/Methanol umkristallisiert. Es werden 5.3 g (91%) vom Schmp. 169–170°C isoliert. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 2.25 (s, CH₃), 5.6 (d, CH), 6.9 (d, OH), 7.4 (t, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 8.0 (m, 3H), 10.2 (s, NH), 10.5 (s, NH).

C₁₆H₁₆N₂O₃ (284.3) Ber. C 67.59 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.4 H 5.6 N 9.9

Die Verbindungen **5b–e** wurden analog synthetisiert und sind in Tabelle 3 zusammengefaßt; 2'-Acetamido-*N*-(4-fluorphenyl)mandelsäureamid (**5b**), . . . *N*-(4-hydroxyphenyl)mandelsäureamid (**5c**), . . . *N*-(3-carboxyphenyl)mandelsäureamid (**5d**) und . . . mandelsäurepiperidid (**5e**).

Tab. 3. (2-Acetamidophenyl)mandelsäureamide **5**

	Summenformel	(Mol- masse)	% Ausb.	Schmp. [°C]	Analyse			
					C	H	N	F
5b	C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ O ₃	(302.3)	72	174–176	Ber. 63.57	5.00	9.27	6.28
					Gef. 63.9	5.2	9.0	6.1
5c	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄	(300.3)	54	153–156	Ber. 63.99	5.37	9.33	
					Gef. 63.7	5.8	9.2	
5d	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅	(328.3)	81	164–167	Ber. 62.19	4.91	8.53	
					Gef. 62.5	5.1	8.6	
5e	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	(276.3)	75	128–130	Ber. 65.20	7.29	10.14	
					Gef. 65.4	7.6	10.1	

2'-Acetamido-*O*-(methylaminocarbonyl)mandelsäureanilid (**6a**): 5.0 g (17 mmol) **5a** werden in 50 ml THF und 10 ml DMF gelöst und mit 2 ml Methylisocyanat und einigen Tropfen Triethylamin versetzt. Anschließend wird kurz aufgekocht und nach dem Erkalten die Reaktionslösung auf 300 ml Eis/Wasser gegossen. Nach dem Anreiben fällt die gewünschte Substanz aus. Es wird abfiltriert und der Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Es werden so 4.1 g (68%) **6a** vom Schmp. 176–179°C isoliert. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 2.3 (s, CH₃), 2.85 (d, NCH₃), 6.4 (s, CH), 7.0 (q, NH), 7.3–7.7 (m, 5H), 7.75–8.0 (m, 3H), 8.1 (d, 1H), 10.3 (s, 2 NH).

C₁₈H₁₉N₃O₄ (341.4) Ber. C 63.33 H 5.61 N 12.31 Gef. C 63.2 H 5.8 N 12.2

2'-Acetamido-*O*-(benzylaminocarbonyl)mandelsäureanilid (**6b**): Die Herstellung erfolgte aus **5a** mit Benzylisocyanat analog **6a** in einem 0.05molaren Ansatz; Ausb. 92%; Schmp. 176–179°C. – ¹H-NMR (CDCl₃, 220 MHz): δ = 2.25 (s, CH₃), 4.4 (d, 2H), 6.2 (t, NH), 6.5 (s, CH), 7.3–7.7 (m, 11H), 7.8 (m, 3H), 8.0 (d, 1H), 9.5 (s, 2 NH).

C₂₄H₂₃N₃O₄ (417.5) Ber. C 69.05 H 5.55 N 10.07 Gef. C 68.9 H 5.7 N 10.1

2'-Acetamido-*O*-[(1,1-dimethyl-2-propinyl)aminocarbonyl]mandelsäure-4-fluoranilid (**6c**): Die Herstellung erfolgte aus **5b** mit (1,1-Dimethyl-2-propinyl)isocyanat in einem 0.027molaren Ansatz; Ausb. 72%; Schmp. 174–176°C. Die Substanz kristallisiert mit 1 mol DMF aus. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 1.5 (s, 2 CH₃), 2.2 (s, CH₃), 3.2 (s, 1H), 6.25 (s, CH), 7.3–7.55 (m, 3H), 7.6 (t, 1H), 7.8 (m, 4H), 8.0 (s, NH), 10.1 (s, NH), 10.6 (s, NH).

C₂₂H₂₂FN₃O₄ · C₃H₇NO (484.5) Ber. C 61.97 H 6.03 N 11.56 F 3.92
Gef. C 62.3 H 6.0 N 11.4 F 4.0

2'-Ethylamino-*N*-isopropylmandelsäureamid (**7a**): 8.8 g (35 mmol) **2b** werden in 200 ml absol. THF gelöst; anschließend werden 5 g LiAlH₄, suspendiert in 150 ml absol. THF, innerhalb von

60 min bei Raumtemp. zugetropft (unter gelegentlicher Kühlung). Nach beendeter Zugabe wird noch für ca. 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann abkühlen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt durch vorsichtige, tropfenweise Zugabe von H₂O unter Kühlung, zuletzt werden noch ca. 250 ml Eis/Wasser zugesetzt, und es wird mehrere Male mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird aus Aceton/Ligroin umkristallisiert. Es werden 5.9 g (67%) **7a** vom Schmp. 101 – 103.5 °C gewonnen. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 270 MHz): δ = 1.05 (d, CH₃), 1.1 (d, CH₃), 1.25 (t, CH₃), 3.1 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.0 (s, OH), 5.6 (s, NH), 6.2 (s, CH), 6.6 (m, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.7 (d, NH).

C₁₃H₂₀N₂O₂ (236.3) Ber. C 66.07 H 8.53 N 11.86 Gef. C 66.2 H 8.3 N 12.1

2'-Ethylamino-N-cyclohexylmandelsäureamid (7b): Die Herstellung erfolgt analog **7a** aus **2c**; Ausb. 55%; Schmp. 155.5 – 159 °C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 1.2 (t, CH₃), 1.25 (m, 5H), 1.65 (m, 5H), 3.05 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 5.0 (d, OH), 5.6 (t, NH), 6.2 (d, 1H), 6.6 (m, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.7 (d, NH).

C₁₆H₂₄N₂O₂ (276.4) Ber. C 69.53 H 8.75 N 10.14 Gef. C 69.4 H 8.7 N 10.3

1-(2-Ethylaminophenyl)-2-piperidinoethanol (9): Die Herstellung erfolgt analog **7a** aus **3b**. Die Substanz wurde als Oxalat isoliert (Umkristallisation aus Ethanol/Aceton/Ether). Ausb. 35%; Schmp. 162.5 – 163.5 °C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 220 MHz): δ = 1.2 (t, CH₃), 2.6 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.2 – 3.4 (m, 4H), 3.3 (q, CH₂), 5.35 (m, CH), 5.6 – 6.1 (breit, NH + OH), 6.9 (t, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (t, 1H).

C₁₅H₂₄N₂O · C₂H₂O₄ (338.4) Ber. C 60.34 H 7.74 N 8.28 Gef. C 60.1 H 7.6 N 8.4

(2-Acetamidophenyl)-N-methyl-2-methyliminoglyoxylamid (10a): 20.0 g (91 mmol) **2a** werden in 100 ml Ethanol mit 6.8 g 40proz. Methylaminlösung versetzt, und die Lösung wird 13 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend abgekühlt und vom Lösungsmittel unter vermindertem Druck befreit. Der verbleibende Rückstand wird unter Zusatz von Aktivkohle aus Ethanol umkristallisiert. Es werden 15.8 g (61%) **10a** vom Schmp. 187 °C isoliert. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 100 MHz): δ = 1.95 (s, CH₃), 2.1 (s, CH₃), 2.7 (d, NCH₃), 2.8 (d, NCH₃), 3.1 (s, NCH₃), 3.4 (s, NCH₃), 7.1 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 8.1 (s, breit, NH), 8.6 (d, 1H), 8.65 (s, breit, NH), 9.4 (s, breit, NH), 10.4 (s, breit, NH).

C₁₅H₁₅N₃O₂ (233.3) Ber. C 61.79 H 6.48 N 18.01 Gef. C 61.5 H 6.2 N 18.1

Die Verbindungen **10b – h** wurden entsprechend hergestellt und sind in Tabelle 4 zusammengefaßt; *(2-Acetamidophenyl)-N-isopropyl-2-methyliminoglyoxylamid (10b)*, ... *N-isopropyl-2-[(2-hydroxyethyl)imino]glyoxylamid (10c)*, ... *N-isopropyl-2-[2-dimethylaminoethyl]imino]glyoxylamid (10d)*, ... *N-cyclohexyl-2-cyclohexyliminoglyoxylamid (10e)*, ... *2-[3-(4-methylpiperazinyl)propyl]imino]glyoxylsäureanilid (10f)*, ... *N,N-dimethyl-2-methyliminoglyoxylamid (10g)* und ... *2-methyliminoglyoxylsäure-4-methylpiperazid (10h)*.

3,4-Dihydro-2,3-N-trimethyl-4-chinazolinicarboxamid (12a): 9.2 g (40 mmol) **10a** werden in 200 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0.7 g PtO₂ bei Raumtemp. hydriert. Nach ca. 6 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet (1200 ml). Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert, dann vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrere Male mit CH₂Cl₂ nachextrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird in Aceton aufgenommen und mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt, welches am Ende aus Aceton/Ethanol/Ether umkristallisiert wird. Es werden 4.8 g **12a** als Hydrochlorid (49%) vom Schmp. 274 – 277 °C (Zers.) isoliert. –

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 100 MHz): δ = 2.6 (NCH₃ und CH₃), 3.15 (s, NCH₃), 5.6 (s, CH), 7.3–7.6 (m, 4H), 7.95–8.15 (breit, NH), 10.3 (s, NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ (251.7) Ber. C 56.80 H 6.36 N 16.56 O 6.31 Cl 13.97
Gef. C 56.7 H 6.6 N 16.3 O 6.5 Cl 14.0

Die Verbindungen **12b–d** wurden analog hergestellt und sind in Tabelle 5 zusammengestellt; 3,4-Dihydro-*N*-isopropyl-2,3-dimethyl-4-chinazolin-carboxamid (**12b**), 3,4-Dihydro-2,3,*N*,*N*-tetramethyl-... (**12c**) und 3,4-Dihydro-2,3-dimethyl-4-chinazolin-4-methylpiperazid (**12d**).

Tab. 4. (2-Acetamidophenyl)-2-iminoglyoxylsäureamide 10

	Summenformel	(Mol- masse)	% Ausb.	Schmp. [°C]	Analyse		
					C	H	N
10b	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	(261.3)	70	221–222	Ber. 64.35 Gef. 64.4	7.33 7.3	16.08 15.9
10c	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	(291.4)	67	163	Ber. 61.84 Gef. 62.1	7.27 7.1	14.42 14.1
10d	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$	(318.4)	61	137–139	Ber. 64.13 Gef. 64.0	8.23 7.9	17.60 17.8
10e	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$	(369.5)	82	218–220	Ber. 71.51 Gef. 71.5	8.46 8.5	11.37 11.2
10f	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$	(421.6)	83	176–177	Ber. 68.38 Gef. 68.5	7.41 7.6	16.61 16.4
10g	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	(247.3)	61	168–171	Ber. 63.14 Gef. 62.9	6.93 6.6	16.99 16.6
10h	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$	(302.4)	78	133–137	Ber. 63.56 Gef. 63.3	7.33 7.4	18.53 18.3

Tab. 5. 3,4-Dihydro-2,3-dimethyl-4-chinazolin-carboxamide 12

	Summenformel (Molmasse)	% Ausb.	Schmp. [°C]	Analyse			
				C	H	N	Cl
12b	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (299.8)	67	264–265	Ber. 56.09 Gef. 55.8	7.40 7.3	14.02 14.3	11.83 12.1
12c	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (285.8)	46	204–206	Ber. 54.64 Gef. 54.4	7.05 6.9	14.70 14.9	12.41 12.7
12d	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (377.3)	69	262 (Zers.)	Ber. 50.93 Gef. 50.6	6.95 7.0	14.85 14.6	18.79 19.1

2-(2-Acetamidophenyl)-*N*-cyclohexyl-2-cyclohexylaminoacetamid (**11**): Die Darstellung erfolgte analog **12a** aus **10e**; Ausb. 87%, Schmp. 178–179°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 100 MHz): δ = 0.95–1.85 (m, 20H), 2.15 (s, CH₃), 3.45 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.5 (s, CH), 7.15–7.75 (m, 4H), 9.15 (s, NH), 9.25 (s, NH), 10.5 (s, NH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (408.0) Ber. C 64.77 H 8.40 N 10.30 Cl 8.69
Gef. C 64.8 H 8.3 N 10.2 Cl 8.3

3-(2-Acetamidophenyl)-5,6-dihydro-2(1H)pyrazinon (**14a**): 20.0 g (0.1 mol) **1a** werden in 200 ml absol. Ethanol gelöst und mit 10 ml Ethylendiamin versetzt, anschließend wird noch ca. 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann heiß filtriert und das Filtrat erkalten gelassen (Eisbad). Das kalte Kristallinat wird abgesaugt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Es werden 11.7 g (51%) **14a** vom Schmp. 168–169°C isoliert. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 220 MHz): δ = 2.05 (s, CH₃),

3.4 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.8 (s, NH), 10.7 (s, NH).

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231.3) Ber. C 62.33 H 5.67 N 18.17 Gef. C 62.2 H 5.8 N 18.4

Die Verbindungen **14b–e** wurden aus *N*-Acyl-isatinen **1** mit den entsprechenden 1,2-Diaminen auf gleichem Wege hergestellt; sie sind in Tabelle 6 zusammengestellt; 3-(2-Acetamido-5-fluorphenyl)-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyrazinon (**14b**), 3-(2-Benzamidophenyl)-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyrazinon (**14c**), 3-(2-Acetamidophenyl)-5,6-dihydro-5,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrazinon (**14d**) und 3-(2-Acetamidophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1*H*)-chinoxazolinon (**14e**).

Tab. 6. 3-(2-Acetamidophenyl)-5,6-dihydro-2(1*H*)-pyrazinone **14**

	Summenformel	(Mol- masse)	% Ausb.	Schmp. [°C]	Analyse			
					C	H	N	F
14b	$C_{12}H_{12}FN_3O_2$	(249.3)	45	170–172	Ber. 57.83 Gef. 57.9	4.85 5.1	16.86 17.1	7.62 7.4
14c	$C_{17}H_{15}N_3O_2$	(293.3)	71	167–168.5	Ber. 69.61 Gef. 69.9	5.15 5.4	14.33 14.1	
14d	$C_{14}H_{17}N_3O_2$	(259.3)	76	167–169	Ber. 64.85 Gef. 64.6	6.61 6.9	16.20 16.1	
14e	$C_{16}H_{19}N_3O_2$	(285.4)	95	170–172	Ber. 67.35 Gef. 67.3	6.71 6.7	14.73 14.8	

5-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazino-[1,2-*c*]chinazolin-11(10*bH*)-on (**15**): Die Herstellung erfolgte analog **12a** aus **14a** in einem 0.05 molaren Ansatz; Ausb. 73%; Schmp. 278–282°C. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 100 MHz): δ = 2.55 (s, CH₃), 3.3–4.25 (m, 4H), 5.75 (s, CH), 7.15–7.5 (m, 4H), 8.25–8.4 (breit, NH).

$C_{12}H_{13}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ (269.7) Ber. C 53.43 H 5.98 N 15.58 Cl 13.15
Gef. C 53.7 H 5.9 N 15.7 Cl 13.2

3-(2-Acetamidophenyl)-5,6-dimethyl-2-piperazinon (**16**): Die Herstellung erfolgte analog **12a** aus **14d** in einem 0.03 molaren Ansatz; Ausb. 66%; Schmp. 240°C (Zers.). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 60 MHz): δ = 1.15 (d, CH₃), 1.35 (d, CH₃), 2.1 (s, CH₃), 3.3–4.0 (m, 2H), 5.2 (s, 1H), 7.4 (m, 4H), 8.4 (s, NH), 10.2 (s, breit, NH + NH₂).

$C_{14}H_{19}N_3O \cdot HCl$ (283.8) Ber. C 59.25 H 7.10 N 9.87 Cl 12.50
Gef. C 59.4 H 6.9 N 9.7 Cl 12.3

- 1) F. J. Meyer, Chem. Ber. **99**, 3060 (1966).
- 2) F. D. Popp und R. M. Piccirilli, J. Heterocycl. Chem. **1971**, 473.
- 3) J. Bergman, R. Carlsson und J.-O. Lindström, Tetrahedron Lett. **1976**, 3611.
- 4) M. Ogata und H. Matsumoto, Chem. Ind. (London) **1976**, 1067.
- 5) L. Capuano und M. Welter, Chem. Ber. **101**, 3671 (1968).
- 6) S. Petersen, H. Heitzer und L. Born, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 2003.
- 7) D. S. C. Black, G. J. Moss und L. C. H. Wong, Tetrahedron Lett. **1978**, 2837.
- 8) A. Franke, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 717.
- 9) J. Keck, G. Krüger, H. Machleidt, K. Noll, G. Engelhardt und A. Eckenfels, DOS 1618009 (22. Sept. 1966) [Chem. Abstr. **70**, 67865 (1969)].
- 10) F. D. Popp, J. Heterocycl. Chem. **1969**, 125.
- 11) Fl. Knotz und W. Wendelin, Sci. Pharm. **43**, 249 (1975).
- 12) W. Suida, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **11**, 584 (1878).
- 13) C. Schotten, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **24**, 772 (1891).
- 14) V. Q. Yen, N. P. Buu-Hoi und N. D. Xuong, J. Org. Chem. **23**, 1858 (1958).
- 15) A. Baeyer und S. Oekonomides, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **15**, 2093 (1882).

[167/81]