

2-[2-Hydroxy-benzoyl]-xanthon (3)

1. 3,5 g ω -Acetyl-2-hydroxy-acetophenon (1) und 2,4 g N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal werden in 50 ml wasserfreiem Xylol 75 Min. auf 120° (Badtemp.) erhitzt. Das Rohprodukt, das beim Erkalten ausfällt, wird aus Äthanol umkristallisiert.

2. 2 g 5 werden mit 4 g wasserfreiem Aluminiumchlorid vermischt und 1 Std. auf 165° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Eis und konz. Salzsäure zersetzt und das Rohprodukt mit Äthanol extrahiert. Beim Einengen der äthanolischen Lösung fällt ein Gemisch der Isomere 3 und 6 an. Das Gemisch wird mehrmals mit Chloroform ausgekocht und die vereinigten Chloroformphasen zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 186°, Ausbeuten: 1. 2,3 g (72 %); 2. 0,4 g (20 %). $C_{20}H_{12}O_4$ (316,3) Ber.: C 75.95 H 3.80; Gef.: C 75.90 H 3.70.

2-[4-Hydroxy-benzoyl]-xanthon (6)

Nachdem die isomere Verbindung 3 mit Chloroform von 6 abgetrennt wurde (siehe obige Vorschrift), wird der Rückstand mit Äthanol extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels bleiben farblose Kristalle zurück. Schmp. 267°, Ausbeute: 0,1 g (5 %).

$C_{20}H_{12}O_4$ (316,3) Ber.: C 75.95 H 3.80; Gef.: C 75.77 H 4.01. Massenspektrum: $m/e = 316$, $m/e = 223$. IR (KBr): 3200 cm^{-1} (OH), 1640 cm^{-1} (CO).

Anschrift: Dr. W. Löwe, Königin-Luise-Str. 2-4, 1000 Berlin 33

[Ph 746]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 509-515 (1977)

Peter Stoss

Über die Umsetzung von Aminobenzoessäureestern mit Chloracetonitril

Aus dem Forschungsinstitut der Gödecke AG, Freiburg, Chemische Forschung und Entwicklung, Abt. Organische Synthese
(Eingegangen am 2. August 1976)

Während die drei stellungsisomeren Aminobenzoessäuremethylester 1 mit Formaldehyd und Blausäure zu den entsprechenden N-Cyanomethyl-Derivaten 2 reagieren, liefert die Umsetzung mit Chloracetonitril das Chinazolinon-Derivat 4 bzw. die Amidine 8.

On the Reaction of Aminobenzoates with Chloroacetonitrile

Reactions of the isomeric methyl aminobenzoates 1 with formaldehyde and hydrocyanic acid yield the corresponding N-cyanomethyl derivatives 2. On the other hand, the quinazolinone 4 or the amidines 8 are formed by reaction of 1 with chloroacetonitrile.

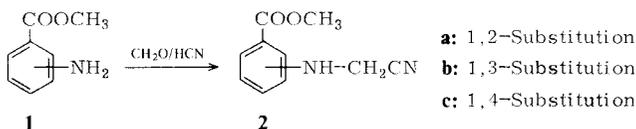
Die Einführung einer Cyanmethylgruppe in primäre aromatische Amine ist hinreichend untersucht. Folgende bewährte Verfahren stehen zur Verfügung:

- α -Aminoalkylierung von Blausäure¹⁾,
- Umsetzung von Aminen mit Cyanmethylestern geeigneter Säuren, z. B. Cyanmethyl-benzolsulfonat oder Cyanmethyl-p-toluolsulfonat²⁾,
- Reaktion von Aminen mit Chloracetonitril³⁾.

Der einfachste Vertreter dieser Reihe, N-(Cyanmethyl)-anilin, konnte nach jeder dieser drei Methoden hergestellt werden³⁻⁵⁾.

Überträgt man diesen Befund auf die drei stellungsisomeren Aminobenzoessäureester⁶⁾, so gelangt man, je nach Wahl der Methode, zu abweichenden Ergebnissen mit unterschiedlichen Reaktionsprodukten.

Erwartungsgemäß liefern die 2-, 3- und 4-Amino-benzoessäure-methylester **1**, bei der Einwirkung von Paraformaldehyd und Natriumcyanid in essigsauerm Medium, die entsprechenden N-Cyanmethyl-Derivate **2**.



Von diesen ist lediglich **2a**, im Zusammenhang mit zahlreichen Arbeiten, die um die Jahrhundertwende über Indigosynthesen durchgeführt wurden, beschrieben⁷⁾. **2b** und **2c** sind jedoch auf diese Weise ebenfalls in guten Ausbeuten zugänglich.

Die Umsetzung mit Cyanmethyl-p-toluolsulfonat, die am Beispiel des 4-Aminobenzoessäure-äthylesters studiert wurde⁸⁾, lieferte ebenfalls das entsprechende N-Cyanmethyl-Derivat.

Zu ganz anderen Verbindungen führt jedoch die Einwirkung von Chloracetonitril (**3**) auf **1**. Diese sind, wie weiter unten ausgeführt wird, als Folgeprodukte der Primärstufe **2** zu deuten.

Erhitzt man Anthranilsäure-methylester (**1a**) mit **3** ohne Lösungsmittel auf 130–140°, so erstarrt die Mischung nach einiger Zeit spontan. Man isoliert, unab-

1 H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierungen, S. 163, Verlag Chemie, Weinheim 1960.

2 S. Grudzinski, Acta Pol. Pharm. 23, 417 (1966); [C. A. 67, 11321 (1967)].

3 C. Engler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 6, 1003 (1873).

4 Farbwerke Hoechst, vorm. Meister Lucius + Brüning, DRP 151538 (15.10.1901); [C. 1904 I, 1308].

5 S. Grudzinski, Acta Pol. Pharm. 24, 1 (1967); [C. A. 67, 73112 (1967)].

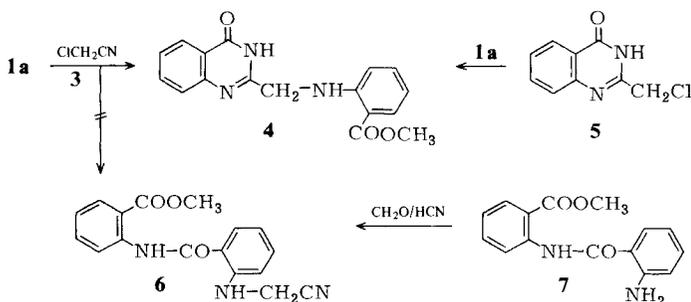
6 Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die an Methylestern gewonnenen Ergebnisse. Bei anderen niederen Alkylestern ist jedoch mit prinzipiell gleichartigem Verlauf der Reaktionen zu rechnen.

7 E. Kohner, J. Prakt. Chem. 63, 392 (1901).

8 C. Temple jr., C. L. Kussner und J. A. Montgomery, J. Org. Chem. 39, 2866 (1974).

hängig vom Mischungsverhältnis der eingesetzten Komponenten, ein Produkt, das aus **1a** und **3** im Verhältnis 2 : 1 entstanden ist. Bei Anwendung dieses stöchiometrischen Verhältnisses erreicht die Ausbeute ein Optimum. Die Verbindung erweist sich als Hydrochlorid, aus dem eine Base der Zusammensetzung $C_{17}H_{15}N_3O_3$ mit dem Schmp. 203–204°, gewonnen werden kann.

Für die Zuordnung der Konstitution war das Fehlen einer Nitrilbande im IR-Spektrum wesentlich. Damit wird die zunächst in Betracht gezogene Konstitution **6** unwahrscheinlich. Denn sowohl N-(Cyanmethyl)-anilin, als auch die drei Methoxycarbonylphenyl-glycinnitrile **2** zeigen im IR-Spektrum die erwartete $C\equiv N$ Absorption bei 2240 cm^{-1} .



Eine unabhängige, eindeutige Synthese von **6**, durch Cyanmethylierung von N-Anthraniloylanthranilsäuremethylester (**7**)⁹ mit Formaldehyd/Blausäure, zeigte, daß sich dieses Produkt in seinen Eigenschaften von dem aus **1a** und **3** erhaltenen Isomer deutlich unterschied. Die kürzlich formulierte Bildung von **6** als Ergebnis der Synthese aus **1a** und **3**¹⁰) kann somit nicht aufrechterhalten werden.

Die abschließende Klärung der Konstitution des Reaktionsproduktes lieferte das Massenspektrum¹¹). Neben dem Molekül-Ion M^+ ($m/e = 309$) findet man als strukturcharakteristisches Fragment $m/e = 146$. Dieses Bruchstück läßt sich zwanglos als Folge des Zerfalls von **4** deuten. Dagegen ergibt **6** im Massenspektrum ein völlig verschiedenes Bild. Auch ein Vergleich der UV-Spektren zeigt die nahezu identische Bandenlage der Verbindungen **6** und **7**, wogegen das Absorptionmuster von **4** dem von **5** ähnelt, sich jedoch deutlich von **6** und **7** unterscheidet.

Zusätzlich erwies sich ein aus 2-Chlormethyl-3H-chinazolin-4-on (**5**)¹²) und **1a** synthetisiertes Vergleichsprodukt in allen Daten als identisch. Somit kann die Kon-

9 G. Schroeter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *40*, 1610 (1907).

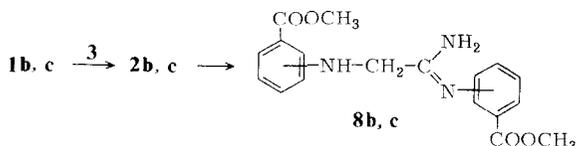
10 K. Görliitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) *308*, 700 (1975).

11 Für die Aufnahme und Interpretation danke ich Herrn Prof. Dr. H. Achenbach, Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg.

12 W. Dymek und B. Lubimowski, Diss. Pharm. *16*, 247 (1964); [C. A. *63*, 11561 (1965)].

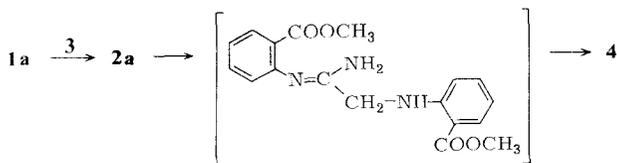
stitution des Chinazolinon-Derivates **4** als gesichert gelten. Hinweise für einen möglichen Reaktionsverlauf, der zur Bildung von **4** führt, liefert das Verhalten der stellungs-isomeren 3- und 4-Aminobenzoesäure-methylester gegenüber Chloracetonitril.

Erhitzt man **1b** bzw. **1c** mit **3**, so erstarrt das Reaktionsgemisch ebenfalls bald, und man isoliert die Hydrochloride der Amidine **8b** bzw. **8c**, aus denen auf übliche Weise die stabilen Basen gewonnen werden können.



Offenbar reagieren die im Primärschritt entstandenen N-Cyanmethyl-Verbindungen **2b** bzw. **2c** unter dem Einfluß des dabei gebildeten Chlorwasserstoffs mit einem weiteren mol **1b** bzw. **1c** im Sinne einer Amidinbildung aus Nitril und Amin-hydrochlorid¹³⁾. Durch dünn-schichtchromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufs, bzw. bei Unterbrechung der Reaktion zum richtigen Zeitpunkt, lassen sich **2b** und **2c** sowie **1b** · HCl und **1c** · HCl nachweisen bzw. isolieren. Auch beim Zusammenschmelzen von **2b** bzw. **2c** mit **1b** · HCl bzw. **1c** · HCl kann **8b** bzw. **8c** erhalten werden, wenn auch nur in mäßiger Ausbeute.

Unter der Annahme des gleichartigen Verlaufs der Umsetzung von **1a** mit **3** wird verständlich, daß in diesem Fall das als Zwischenprodukt zu erwartende offenkettige Amidin unter Eliminierung von Methanol spontan zum Chinazolinon-Derivat **4** cyclisiert.



Der mögliche Ablauf dieser Reaktion über **2a** kann durch dessen Umsetzung mit **1a** · HCl bestätigt werden, wobei ebenfalls **4** entsteht.

Das beschriebene „Eintopfverfahren“ bietet die Möglichkeit zur Synthese weiterer 2-(Arylamino)-N-aryl-acetamidine, die potentielles Interesse als Pharmazeutika besitzen.

13 A. Bernthsen, Justus Liebigs Ann. Chem. 184, 321 (1876).

Herrn Dr. G. Satzinger, Leiter der Chemischen Forschung und Entwicklung, danke ich für die Förderung dieser Arbeit. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte durch Frau I. Fecht, die der IR- und UV-Spektren durch die Herren G. Kranz und A. Maier. Für gewissenhafte präparative Mitarbeit danke ich Herrn P. Nowack.

Experimenteller Teil

Schmp.: Gerät nach Dr. Tottoli. – IR-Spektren: Perkin-Elmer, Modell 457, in KBr. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, in CDCl₃ (sofern nicht anders vermerkt), TMS als innerer Standard. – UV-Spektren: Beckman Acta V.

3-(Cyanmethylamino)-benzoesäure-methylester (2b)

Zu einer Suspension von 3.02 g 3-Aminobenzoensäuremethylester (1b), 1.80 g Paraformaldehyd und 3.90 g Kaliumcyanid in 50 ml Eisessig tropft man unter Rühren eine Mischung aus 40 ml Eisessig und 10 Tropfen konz. Schwefelsäure. Man rührt 3 h bei 60° und gießt danach auf Eiswasser. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 1.60 g (42 %) farblose Kristalle; Schmp. 85–86°.

IR: 3375 (NH), 2240 (C≡N), 1705 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.8 (3H), 4.0–4.3 (2H + 1H austauschbar), 6.7–7.7 (4H).

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber.: C 63.15 H 5.30 N 14.73; Gef.: C 62.99 H 5.37 N 14.96

4-(Cyanmethylamino)-benzoesäure-methylester (2c)

Analog 2b aus 1c. Ausb. 63 %, Schmp. 123–124° (Isopropylalkohol).

IR: 3350 (NH), 2240 (C≡N), 1690 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (DMSO d₆): δ (ppm) = 3.8 (3H), 4.3 (2H), 6.6–7.9 (4H + 1H austauschbar).

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber.: C 63.15 H 5.30 N 14.73; Gef.: C 63.14 H 5.57 N 14.73

2-[(2-Methoxycarbonyl-anilino)-methyl]-3H-chinazolin-4-on (4)

a) 15.1 g Anthranilsäure-methylester (1a) werden mit 3.8 g 3 im offenen Kolben, unter Rühren in einem Ölbad auf 130–140° erhitzt. Nach 1.5 h kühlt man die erstarrte Masse ab und verreibt mit Isopropylalkohol. Gelbe Kristalle, Schmp. 219–220° (DMF/Isopropylalkohol); Ausb. 7.0 g (40 %).

C₁₇H₁₅N₃O₃ · HCl (345.8) Ber.: C 59.04 H 4.67 Cl 10.25 N 12.15; Gef.: C 58.94 H 4.88 Cl 10.51 N 12.20

Base: Schmp. 203–204° (Methanol/DMF)

IR: 3340 (NH), 3200–2700 (NH), 1685 (C=O, Ester), 1665 cm⁻¹ (C=O, Amid). – UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 223 (4.68), 253 (4.16), 303 (3.75), 316 (3.79), 341 nm (3.81). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.85 (3H), 4.5 (2H), 6.5–8.6 (8H + 1H austauschbar), 10.6 (1H, austauschbar).

C₁₇H₁₅N₃O₃ (309.3) Ber.: C 66.00 H 4.89 N 13.58; Gef.: C 65.85 H 4.89 N 13.88

b) 2-Chlormethyl-3H-chinazolin-4-on (5)

Die Herstellung nach Lit.¹²⁾ ergab nur unbefriedigende Ausbeuten an 5. Nach folgender Methode sind auch größere Mengen in guten Ausbeuten zugänglich: Zu 30.3 g 3 in 350 ml Methanol tropft man eine Lösung von 1.0 g Na in 20 ml Methanol. Man rührt 1 h bei Raumtemp., versetzt mit 2.5 ml Eisessig und tropft diese Lösung unter Rühren und Eiskühlung zu 54.8 g Anthranilsäure

in 700 ml Methanol. Nachdem man noch 1 h bei Raumtemp. gerührt hat, saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab. Schmp. 247° (Zers.) (Lit. ¹²): Schmp. 247–248°) Ausb. 58.0 g (74 %). Die Substanz ist für die weitere Umsetzung genügend rein.

IR: 3200–2700 (NH), 1685 cm⁻¹ (C=O). – UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 226 (4.38), 270 (3.93), 301 (3.68), 313 nm (3.57). – ¹H-NMR (DMSO d₆): δ (ppm) = 4.5 (2H), 7.3–8.2 (4H), 12.4 (1H, austauschbar).

1.9 g **5** werden mit 10 ml Anthranilsäure-methylester in einem Ölbad 30 min. auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird wie unter a) angegeben aufgearbeitet. Ausb.: 1.5 g (49 %); Schmp. 203–204°; identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

c) Eine innige Mischung aus 0.95 g **2a**⁷⁾ und 0.95 g **1a** · HCl wird in einem Ölbad 30 min. auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Methanol. Man erhält 0.6 g (35 %) **4** · HCl, Schmp. 218–220° (Methanol/DMF); identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt.

N-[2-(Cyanmethyldamino)benzoyl]-anthranilsäuremethylester (**6**)

Zu einer Mischung aus 16.2 g N-(2-Aminobenzoyl)-anthranilsäure-methylester (**7**)⁹⁾, 5.4 g Paraformaldehyd, 11.7 g Kaliumcyanid und 100 ml Eisessig werden unter Rühren 100 ml Eisessig und 1.5 ml konz. Schwefelsäure getropft. Man erwärmt 4 h auf 60° und gießt die Suspension anschließend auf Eiswasser. Der Niederschlag wird getrocknet und 2 mal aus Isopropylalkohol/Äther umkristallisiert. Schmp. 90–92°; Ausb. 8.8 g (48 %).

IR: 3310 (NH), 3270 (NH), 2240 (C≡N), 1690 (C=O, Ester), 1650 cm⁻¹ (C=O, Amid). – UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 222 (4.59), 265 (4.00), 343 nm (4.05). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.9 (3H), 4.2 (2H), 6.7–8.7 (8H + 1H austauschbar) 11.8 (1H).

C₁₇H₁₅N₃O₃ (309.3) Ber.: C 66.00 H 4.89 N 13.58; Gef.: C 66.08 H 4.85 N 13.68

zum Vergleich, **7**: Schmp. 115–116° (Lit. ⁹) Schmp. 115°

IR: 3480, 3370 (NH₂), 3340 (NH), 1680 (C=O, Ester), 1660 cm⁻¹ (C=O, Amid). – UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 223 (4.58), 265 (4.06), 345 nm (3.99). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.9 (3H), 5.7 (2H, austauschbar), 6.6–8.8 (8H), 11.6 (1H).

2-[4-(Methoxycarbonyl)anilino]-*N*-[4-(methoxycarbonyl)-phenyl]acetamidin (**8c**)

a) 7.56 g **1c** werden mit 4.70 g **3** vermischt und in ein auf 130–135° geheiztes Ölbad gebracht. Nach 30 min. kühlt man die dunkelbraune Reaktionsmischung ab, verreibt mit Isopropylalkohol und saugt das entstandene Hydrochlorid von **8c** ab. Ausb. 8.6 g (91 %); Schmp. 213–214° (Zers.) (Äthanol). Base: Schmp. 160–161° (Äthylacetat).

IR: 3460, 3360 (NH), 1690 (C=O), 1660 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 3.85 (3H), 3.90 (3H), 4.0 (2H), 4.2–5.2 (3H, austauschbar), 6.5–8.0 (8H).

C₁₈H₁₉N₃O₄ (341.4) Ber.: C 63.33 H 5.61 N 12.31; Gef.: C 63.43 H 5.35 N 12.22

b) Eine innige Mischung aus 0.95 g **2c** und 0.95 g **1c** · HCl wird in einem Ölbad 2 h auf 140° erhitzt. Nach dem Aufarbeiten erhält man 0.35 g (21 %) **8c** vom Schmp. 160°, identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt.

2-[3-(Methoxycarbonyl)anilino]-*N*-[3-(methoxycarbonyl)-phenyl]acetamidin (**8b**)

a) Durch Zusammenschmelzen von **1b** und **3** analog **8c**, Methode a). Ausb. 34 % **8b** · HCl; Schmp. 212–213° (Äthanol).

C₁₈H₁₉N₃O₄ · HCl (377.8) Ber.: C 57.22 H 5.34 Cl 9.38 N 11.12; Gef. C 57.16 H 5.14 Cl 9.46 N 11.18

Base: ölig. – IR (Film): 3420, 3350 (NH), 1705 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.85 (6H), 3.95 (2H), 4.3–4.9 (3H, austauschbar), 6.7–7.8 (8H).

b) Aus äquimolaren Mengen **2b** und **1b** · HCl im Ölbad bei 140°. Ausb. 15 % **8b**, IR- und NMR-Spektren identisch mit Produkt aus a).

Anschrift: Dr. P. Stoss, Postfach 569, D-7800 Freiburg.

[Ph 747]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 515–518 (1977)

Joachim Knabe und Volker Gradmann

Barbitursäurederivate, 25. Mitt.¹⁾

Chirale N-Alkyl-norhexobarbitale*²⁾

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 2. August 1976)

Es wird über die Synthese der N-Alkyl-norhexobarbitale **2a–c** in racemischer Form und als Enantiomere berichtet. Die stereospezifische Kondensation disubstituierter Cyanessigester verläuft mit höher alkylierten Harnstoffen in der gleichen Richtung wie mit N-Methylharnstoff.

Chiral N-Alkylnorhexobarbitals

Syntheses of the racemates and the enantiomers of the *N*-alkylnorhexobarbitals **2a–c** are reported. The stereospecific condensations of disubstituted cyanoacetates with highly alkylated ureas proceed in the same direction as with *N*-methylurea.

Die in unserem Arbeitskreis durchgeführte Synthese optisch aktiver N-Methylbarbiturate beruht darauf, daß die Kondensation disubstituierter Cyanessigester mit Methylharnstoff stereospezifisch verläuft²⁾. Zuerst erfolgt Kondensation der Ester- mit der

* Aus der Dissertation *V. Gradmann*, Saarbrücken 1976.

1 24. Mitt.: J. Knabe und V. Gradmann, Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 468 (1977).

2 J. Knabe und D. Strauß, Angew. Chem. 80, 483 (1968); Angew. Chem. Internat. Edit. 7, 463 (1968).