

dem Ölbad entfernt. Beim Abkühlen erstarrt es zu einer weißen krist. Masse, die aus Methanol 9.4 g (74.5% d.Th.) 7-Methyl-1.4-diaza-cyclohepten-on-(5) in feinen weißen Nadeln vom Schmp. 129.5° liefert. Es ist löslich in verd. Säuren, Alkohol und Dioxan, schwer bzw. unlöslich in Wasser, Alkalilauge, Essigester, Benzol und Benzin.

$C_8H_{10}ON_2$ (126.2) Ber. C 57.12 H 7.99 N 22.21 Gef. C 57.28 H 8.05 N 22.15

7-Phenyl-1.4-diaza-cyclohepten-on-(5): In eine im Ölbad auf 120° erwärmte Mischung aus 9.6 g Benzoylessigester und 5 ccm Eisessig läßt man langsam 3 g Äthylendiamin eintropfen und hält das Gemisch weitere 2 Stdn. auf der gleichen Temperatur. Beim Abkühlen kristallisieren aus dem öligen, gelb gefärbten Reaktionsprodukt kleine derbe Nadeln aus, die nach 2 Tagen die ganze Masse kristallin erstarren lassen. Nach dem Abpressen auf Ton kristallisiert das 7-Phenyl-1.4-diaza-cyclohepten-on-(5) aus Methanol in fast farblosen derben Nadeln vom Schmp. 209–210°. Ausb. 6.1 g (64.8% d.Th.).

$C_{11}H_{12}ON_2$ (188.2) Ber. C 70.19 H 6.43 N 14.88 Gef. C 70.25 H 6.74 N 14.80

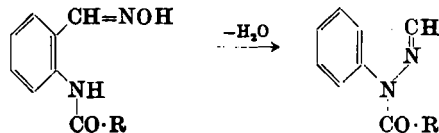
283. Walter Ried und Paul Stahlhofen*): Über heterocyclische Siebenringsysteme, IV. Mitteil.**): Synthesen und Eigenschaften von 4.5-Benzo-[hept-1.2.6-oxdiazinen]

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 16. August 1954)

Beim Behandeln der Oxime von *o*-Acylamino-carbonyl-Verbindungen mit konz. Schwefelsäure tritt unter Wasserabspaltung Ringschluß zu einem heterocyclischen Siebenringsystem, das 2 Stickstoff-Atome und 1 Sauerstoff-Atom enthält, ein. Die Stabilität dieses sog. Hept-oxdiazin-Ringes ist abhängig von der Natur und Stellung etwaiger Substituenten. Die Siebenringstruktur wird bewiesen: 1. Bei der katalytischen Hydrierung erfolgt Ringverengerung zu substituierten 3.4-Dihydro-chinazolinen; 2. in Siebenstellung methylierte Hept-oxdiazine sind zu Kondensationen mit aromatischen Aldehyden befähigt.

Im Anschluß an die Veröffentlichung der Chinazolinsynthese – aus acylierten *o*-Aminoaldehyden und Ammoniak im Druckrohr – durch A. Bischler¹⁾ teilten 1891 K. v. Auwers und F. v. Meyenburg²⁾ mit, daß sich die Oxime acylierter *o*-Amino-carbonylverbindungen beim Behandeln mit Eisessig/Chlorwasserstoff (Beckmannsches Gemisch) in Acylindazole umwandeln. Sie nahmen dabei an, daß sich die Wasserabspaltung zwischen der Oxim-Oxygruppe und dem Wasserstoff der *o*-ständigen acylierten Aminogruppe vollzieht.



*) P. Stahlhofen, Diplomarb. Frankfurt a. M., 1954.

**) Vorgetragen auf der Südwestdeutschen Chemiedozenten-Tagung in Erlangen 1954. III. Mitteil.: W. Ried u. W. Höhne, Chem. Ber. 87, 1811 [1954], vorstehend.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 506 [1891]; 25, 3080 [1892]; 26, 1349 [1893]; 28, 279 [1895]. ²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 2370 [1891].

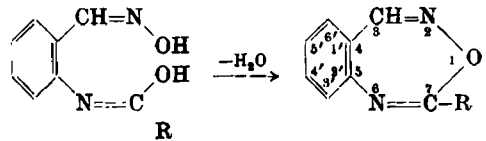
Gegen diese Formulierung erhob A. Bischler³⁾ ernsthafte Bedenken, da es ihm nicht gelang, das sog. 1-Acyl-indazol zum Indazol zu verseifen. Schon unter sehr milden Bedingungen erfolgte Ringspaltung unter Rückbildung von *o*-Acylamino-benzaldehyd. Der Indazolring ist aber erfahrungsgemäß gegen hydrolysierende Agenzien sehr stabil. Bischler postulierte die Wasserabspaltung zwischen Oximgruppe und der Enolform der *o*-ständigen Acylamino-Gruppe, was die Ausbildung eines heterocyclischen Siebenrings mit 2N- und 1O-Atom zur Folge hätte.

Analoge Reaktionen waren schon bei der Bildung fünf-gliedriger Heterocyclen beobachtet worden⁴⁾.

K. v. Auwers⁵⁾ versuchte in der Folgezeit durch zahl-

reiche Arbeiten die Richtigkeit seiner Formulierung experimentell zu fundieren. 1924 schloß sich jedoch J. Meisenheimer⁶⁾ der Bischlerschen Auffassung an. Der schlüssige Beweis für die Siebenringnatur der Substanzen fehlte aber bis heute.

Zur Entscheidung der Frage, ob bei der Wasserabspaltung aus *o*-Acyl-amino-carbonyl-Verbindungen Indazolderivate oder siebengliedrige Ringverbindungen mit drei Heteroatomen entstehen, haben wir die in Tafel 1 aufgeführten Cyclisierungsprodukte mit den entsprechenden, in eindeutigen Synthesegang erhaltenen Indazol-Derivaten verglichen.



Tafel 1. Vergleich der erhaltenen Cyclisierungsprodukte mit den entsprechenden authentischen Indazolderivaten

Ausgangsprodukt	Cyclisierungsprodukt	Aussehen	Schmp.
		zitronengelbe Nadeln (aus Wasser)	196°
		farblose Blättchen (aus Benzol)	192—193°
		rotbraune Nadeln (aus Methanol)	178.5° (Zers.)
		weiße Nadeln (aus Benzol)	158°

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 1901 [1893].

⁴⁾ F. Tiemann, Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 1080, 2456 [1885].

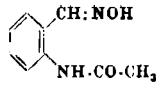
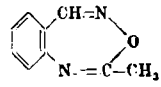
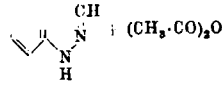
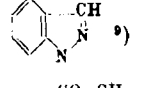
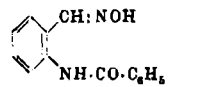
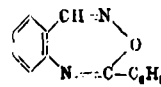
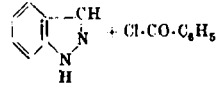
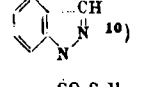
⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1221 [1920]; 58, 2081 [1925]; Liebigs Ann. Chem. 437, 75 [1924]; 438, 17 [1924]; 450, 277, 289 [1926]; 527, 291 [1937].

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1715 [1924].

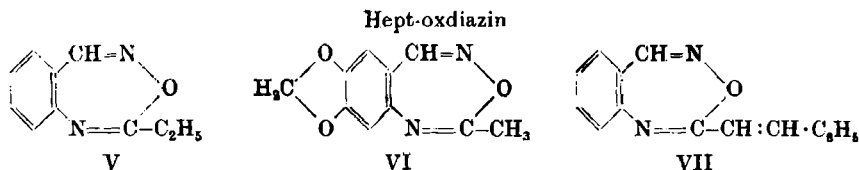
⁷⁾ J. Meisenheimer, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 200 [1926].

⁸⁾ E. Nölting, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 2587 [1904].

Fortsetzung von Tafel I

Ausgangsprodukt	Cyclisierungsprodukt	Aussehen	Schmp.
	 ⁹⁾ III	schwachgelbe Nadeln (aus Methanol)	170.5°
 $(\text{CH}_3\cdot\text{CO})_2\text{O}$	 ⁹⁾ $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$	farblose Prismen (aus Benzol)	42°
 $\text{Cl}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$	 ¹⁰⁾ IV	gelbe Nadeln (aus Methanol)	146°
 $\text{Cl}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$	 ¹⁰⁾ $\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$	farblose Nadeln (aus Petroläther)	92–93°

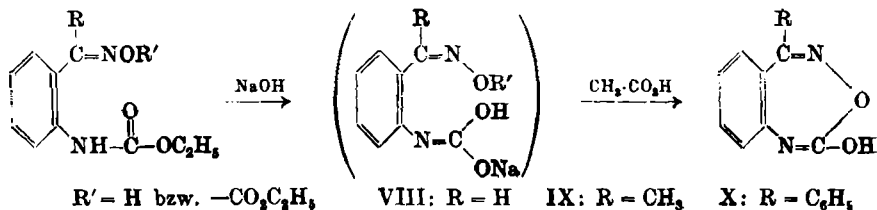
Die untersuchten Verbindungen unterscheiden sich alle erheblich im Aussehen, Schmelzpunkt und in ihrem chemischen Verhalten. Es ist also sicher, daß die erhaltenen Cyclisierungsprodukte keine Indazolverbindungen sind. Wir haben weiterhin die Hept-oxidiazine der Formeln V–VII synthetisiert.



Bei unseren Versuchen beobachteten wir, daß *o*-Acylamino-carbonyl-Verbindungen, die den Acylrest einer ungesättigten aliphatischen Säure (Crotonsäure, Sorbinsäure) besitzen, bei der Oximierung der Carbonylgruppe unter den sonst üblichen Bedingungen entacyliert werden. Es ist uns deshalb bisher nicht gelungen, das 7-Propenyl- und das 7-Pentadienyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] zu erhalten.

Die dargestellten Hept-oxidiazine bilden mit Quecksilber(II)-chlorid gut kristallisierte Verbindungen. Stabile Pikrate konnten nicht erhalten werden.

Wir konnten weiterhin Hept-oxidiazine synthetisieren, die am C-Atom 7 eine Oxygruppe tragen. Zu diesem Zwecke wurden die 2-[Carbäthoxy-amino]-carbonyl-oxime kurze Zeit mit $2n$ NaOH auf dem Wasserbad erwärmt. Beim



⁹⁾ K. v. Auwers u. E. Frese, Liebigs Ann. Chem. 450, 289 [1926].

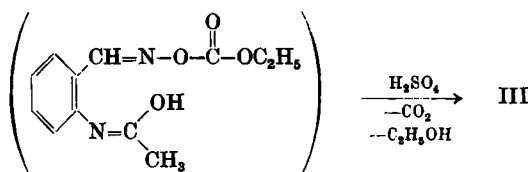
¹⁰⁾ K. v. Auwers, Liebigs Ann. Chem. 450, 291 [1926].

Ansäuern mit verd. Essigsäure kristallisierten die 7-Oxy-hept-oxidiazine aus. Wir nehmen für die Reaktion folgenden Verlauf an und teilen den erhaltenen Verbindungen die Formeln VIII–X zu, weil sie mit Eisen(III)-chlorid intensive, meistens rote Farbreaktionen geben.

Auch die *O,N*-Dicarbäthoxy-*o*-amino-carbonyloxime, welche man bei der Umsetzung der *o*-Amino-carbonyloxime mit 2 Moll. Chlorameisensäureester in Pyridin erhält, wandeln sich beim Behandeln mit $2n$ NaOH in 7-Oxy-hept-oxidiazine um. Beim Ansäuern des Reaktionsgemisches entweicht in diesem Falle Kohlendioxyd.

J. Meisenheimer⁶⁾ hatte ein 3-Oxy-hept-oxidiazin erhalten, als er Benzoeperensäure auf die Auwerschen Cyclisierungsprodukte einwirken ließ. Er schloß sich der Formulierung Bischlers als 7-Ring-Verbindung an, ohne jedoch einen Konstitutionsbeweis für die Verbindungen zu liefern.

K. v. Auwers hatte beobachtet, daß sich *O,N*-Diacyl-aminobenzaldehyd-oxim beim Erhitzen unter Abspaltung von Essigsäure in *N*-Acylamino-benzonitril umwandelt. *o*-Acylamino-carbonyl-oxime, deren Oximwasserstoff durch den Carbäthoxy-Rest substituiert ist, verlieren unter den gleichen Bedingungen Kohlendioxyd und Methanol und bilden 1-Acyl-indazole. Wir fanden, daß außerdem auch Siebenringe entstehen können. Behandelt man beispielsweise *o-N*-Acetylamino-*O*-carbäthoxy-benzaldoxim mit konz. Schwefelsäure bis zur vollständigen Lösung und Beendigung der starken Kohlendioxyd-Entwicklung und neutralisiert dann, so läßt sich mit Chloroform das 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] (III) ausschütteln. Es ist mit dem auf dem früher besprochenen Wege erhaltenen Produkt identisch.



Über die Stabilität der synthetisierten Hept-oxidiazine ist zu sagen, daß die in 7-Stellung alkyl- und aryl-substituierten Verbindungen durch kochendes Wasser, verd. Laugen und Säuren in der Kälte mehr oder weniger leicht zu den Ausgangsverbindungen aufgespalten werden. Je nach den Versuchsbedingungen erhält man dabei *N*-Acylamino-carbonyl-oxime oder *o*-Amino-carbonyl-oxime. Durch Kochen mit konz. Säuren wird die Spaltung bis zu den *o*-Amino-carbonyl-Verbindungen bewirkt. Am empfindlichsten ist der 7-Ring gegen Laugen, während Alkalicarbonat und Ammoniak wesentlich schwächer einwirken.

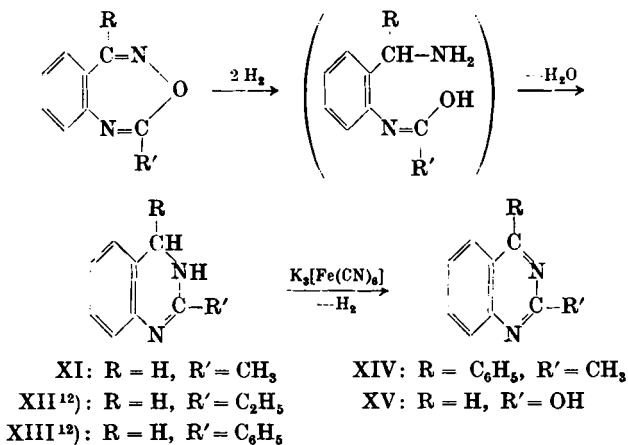
Bemerkenswert ist jedoch, daß die Einführung einer Oxygruppe in das Molekül in der 7-Stellung eine deutliche Steigerung der Ringstabilität gegenüber verd. Laugen und Säuren bewirkt. Tagelange Einwirkung von Natronlauge in der Kälte oder kurzes Erhitzen sind ohne Einfluß auf die Substanzen.

Überraschend widerstandsfähig gegenüber hydrolysierenden Agenzien sind die von Meisenheimer beschriebenen 3-Oxy-4.5-benzo-hept-oxidiazine. Diese

werden selbst durch mehrstündiges Kochen mit 25-proz. Kalilauge oder konz. Salzsäure nicht verändert.

Für den Konstitutionsbeweis der dargestellten Verbindungen eignet sich vorzüglich die katalytische Hydrierung. Wir haben sie mit einigen alkyl-, aryl- und oxy-substituierten Hept-oxidiazinen durchgeführt; Essigester eignete sich am besten als Lösungsmittel und Raney-Nickel als Katalysator. Die Verbindungen nehmen in kurzer Zeit 2 Moll. Wasserstoff auf. Im Falle des 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazins] (III) resultierte nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein gelbes zähflüssiges Öl, das sich in Wasser mit alkalischer Reaktion löste und mit Pikrinsäure, Mineralsäuren, Platinchlorid oder Kaliumdichromat gut kristallisierte Derivate bildete. Die Analyse der Substanz ergab, daß ein sauerstoff-freies Produkt vorlag. Zum Vergleich hydrierten wir *o*-Acetylamino-benzaldoxim unter den gleichen Bedingungen. Dieses wandelt sich ebenfalls unter Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff in ein gelbes Öl um, das mit dem Hydrierungsprodukt des Hept-oxidiazins identisch ist. Es bildet dasselbe Pikrat.

A. Bischler³⁾ hatte *o*-Acetylamino-benzaldoxim mit Natriumamalgam hydriert und dabei *o*-Acetylamino-benzylamin erhalten, das ebenfalls ein gelbes alkalisch reagierendes Öl darstellt. Jedoch ist dessen Pikrat verschieden von dem des bei der katalytischen Hydrierung erhaltenen Öles. Außerdem unterscheidet sich die Analyse des *o*-Acetylamino-benzylamins von dem Hydrierungsprodukt des 7-Ringes um den Mehrgehalt eines Moleküls Wasser. Aus *o*-Acetylamino-benzylamin hatte Bischler beim Erhitzen mit Zinkchlorid 2-Methyl-1.4-dihydro-chinazolin erhalten, während S. Gabriel und R. Jansen¹¹⁾ aus *N*-[2-Amino-benzyl]-acetamid mittels Zinkchlorids 2-Methyl-3.4-dihydro-chinazolin dargestellt hatten. Unser Hydrierungsprodukt aus 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] oder aus *o*-Acetylamino-benzaldoxim erwies sich identisch mit 2-Methyl-3.4-dihydro-chinazolin (XI), das wir mit



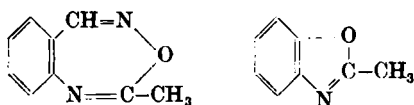
¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 2807 [1890]; 24, 3091 [1891].

¹²⁾ C. Wolff, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 3032 [1892].

Natriumhexacyanoferrat(III) zum 2-Methyl-chinazolin dehydrieren konnten. Es ergibt sich also für die katalytische Hydrierung des Benzo-hept-oxidiazin-Ringsystems vorstehendes Reaktionsschema.

Damit ist nicht nur die Siebenringnatur unserer Cyclisierungsprodukte bewiesen, sondern auch, daß bei der hydrierenden Aufspaltung des Hept-oxidiazin-Ringsystems intermediär die Enolform des *o*-Acylamino-aryl-alkylamins entstehen muß, die sich aber sofort unter Wasserabspaltung zum 3.4-Dihydro-chinazolin-System cyclisiert. Nach dieser Methode sind 3.4-Dihydrochinazoline und damit auch die entsprechenden substituierten Chinazoline bequem und in guter Ausbeute zugänglich.

Formal besitzen die 7-Methyl-4.5-benzo-hept-oxidiazine ein ähnliches Strukturelement im Molekülaufbau wie die 2-Methyl-benzoxazole.



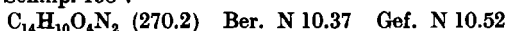
Wir haben deshalb geprüft, ob die Methylgruppe in 7-Stellung zu ähnlichen Kondensationsreaktionen befähigt ist, wie wir sie bei Heterocyclen mit α -ständiger Methylgruppe kennen. Das ist in der Tat der Fall. Jedoch führen milde Kondensationsmittel wie Piperidin oder Natriumcarbonat nicht zum Ziel; auch Zinkchlorid versagt. Dagegen eignet sich Kaliummethylat in absol. Methanol, vor allem in der Wärme, als Kondensationsmittel. Wir erhielten aus 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] (III) und Benzaldehyd in guter Ausbeute 7-Styryl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin], das mit dem durch direkten Ringschluß aus *o*-Cinnamoylamino-benzaldoxim erhaltenen Produkt VII in allen Eigenschaften übereinstimmt.

Frau Heide Spietschka haben wir für die Anfertigung der Analysen, Fr. L.-L. Siegle für ihre wertvolle Mitarbeit herzlich zu danken.

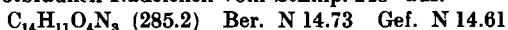
Beschreibung der Versuche

o-Amino-benzaldehyd¹³; *o*-Acetamino-benzaldehyd¹⁴; 5-Nitro-2-acetamino-benzaldehyd¹⁵; 5-Nitro-2-amino-benzaldehyd¹⁵).

5-Nitro-2-benzoylamino-benzaldehyd: Aus 1 Mol Benzoylchlorid und 2 Mol 5-Nitro-2-amino-benzaldehyd in absol. benzolischer Lösung. Nach 10 Min. filtriert man von ausgefallenem 5-Nitro-2-amino-benzaldehyd-hydrochlorid ab und engt das Filtrat ein. Beim Abkühlen kristallisieren dunkelgelbe Nadeln aus, die nochmals aus Alkohol umgelöst werden. Schmp. 198^o.



5-Nitro-2-benzoylamino-benzaldoxim: 10 g 5-Nitro-2-benzoylamino-benzaldehyd werden in 50 cm Alkohol gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 3.5 g Natriumhydroxyd versetzt. Nach 1 stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wird die filtrierte Lösung eingengt. Beim Abkühlen kristallisiert das Oxim in rotbraunen Nadelchen vom Schmp. 243^o aus.

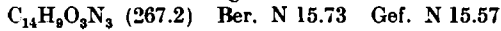


¹³) E. Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 319 [1927].

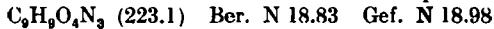
¹⁴) R. Camps, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **237**, 682 [1899].

¹⁵) P. Cohn u. L. Springer, Mh. Chem. **24**, 96 [1903].

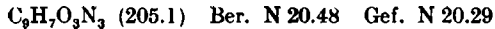
5'-Nitro-7-phenyl-[benzo-1',2':4,5-hept-1,2,6-oxdiazin] (I): 5-Nitro-2-benzoylamino-benzaldoxim wird mit der 3fachen Gewichtsmenge konz. Schwefelsäure bis zur Lösung digeriert. Nach Zugabe von Eis neutralisiert man vorsichtig mit konz. Natriumcarbonatlösung. Das Hept-oxdiazin scheidet sich ab und wird nach dem Trocknen durch Extraktion mit Chloroform oder Essigester von mitausgefallenem Natriumsulfat befreit. Der beim Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende gelbe Rückstand kristallisiert aus Wasser in zitronengelben Nadelchen vom Schmp. 196°.



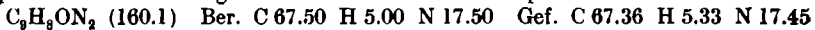
5-Nitro-2-acetamino-benzaldoxim: 8 g 5-Nitro-2-acetamino-benzaldehyd werden, wie beim 5-Nitro-benzoylamino-benzaldoxim beschrieben, in das Oxim übergeführt. Bronzefarbene Kristalle aus Alkohol vom Schmp. 238°.



5'-Nitro-7-methyl-[benzo-1',2':4,5-hept-1,2,6-oxdiazin] (II): 5-Nitro-2-acetamino-benzaldoxim wird in Eisessig gelöst und bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 4täg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur neutralisiert man unter Eiskühlung die tiefrot gefärbte Lösung mit Natriumcarbonat und schüttelt das Hept-oxdiazin II mit Chloroform aus. Beim Einengen i. Vak. erhält man ein bräunliches Rohprodukt, das aus Methanol in rotbraunen Nadeln vom Schmp. 178.5° (Zers.) kristallisiert.

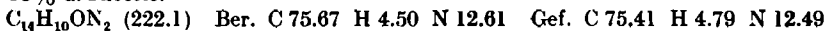


7-Methyl-4,5-benzo-[hept-1,2,6-oxdiazin] (III): Entsteht in quantitativer Ausbeute, wenn man *o*-Acetamino-benzaldoxim in konz. Schwefelsäure digeriert und, wie oben beschrieben, aufarbeitet. Das Rohprodukt wird solange mit Chloroform ausgeschüttelt, bis letzteres nicht mehr gefärbt wird. Die besten Ausbeuten erhält man bei kleinen Ansätzen von etwa 5–6 g Oxim. Aus Benzol-Petroläther (1:1) kristallisiert das Hept-oxdiazin in langen weißen Nadeln vom Schmp. 170.5°.



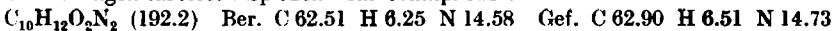
Mit Quecksilber(II)-chloridlösung verbindet sich das Hept-oxdiazin zu einer Doppelverbindung, die aus Wasser in langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 182° (Zers.) erhalten wird.

7-Phenyl-4,5-benzo-[hept-1,2,6-oxdiazin] (IV): *o*-Benzoylamino-benzaldoxim¹⁶⁾ wird in der 3fachen Menge Schwefelsäure cyclisiert und wie üblich aufgearbeitet. Aus Benzol werden blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 146° erhalten. Aush. 90–95% d. Theorie.

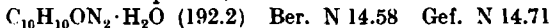


Das Hydrochlorid entsteht beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die absol. ätherische Lösung des Hept-oxdiazins; Schmp. 140°.

o-Propionylamino-benzaldoxim: *o*-Amino-benzaldehyd wird mit überschüss. frisch destilliertem Propionsäure-anhydrid etwa 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Das dunkelgelb gefärbte Reaktionsgemisch wird mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert; dabei scheidet sich *o*-Propionylamino-benzaldehyd als gelbes Öl ab, das mit Äther herausgelöst wird. Das Rohprodukt wird nach dem Abdampfen des Äthers direkt weiter ins Oxim übergeführt. 14 g des öligen Rohproduktes werden in 200 ccm Alkohol gelöst und mit einer wäbr. Lösung von 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 10 g Natriumhydroxyd, wie schon mehrfach beschrieben, umgesetzt. Aus Alkohol kristallisiert das Oxim in langen farblosen Spießen vom Schmp. 158°.



7-Äthyl-4,5-benzo-[hept-1,2,6-diazin] (V): Aus *o*-Propionylamino-benzaldoxim mittels konz. Schwefelsäure wie beschrieben. Dünne Nadeln aus Wasser mit 1 Mol. Kristallwasser vom Schmp. 109°; das kristallwasserfreie Produkt schmilzt bei 132°.



Mit Quecksilber(II)-chloridlösung kristallisiert aus Wasser in farblosen verfilzten Nadeln eine Doppelverbindung vom Schmp. 157° (Zers.) aus.

¹⁶⁾ A. Bischler, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2 [1885].

6-Acetamino-piperonal-oxim: 6-Amino-piperonal, dargestellt nach M. T. Bogert und F. R. Elder¹⁷⁾, wird mit Acetanhydrid und Natriumacetat in *o*-Acetamino-piperonal übergeführt; Schmp. 161°. 15 g werden in verd. Alkohol mit 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 7 g Natriumhydroxyd etwa 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt; das beim Abkühlen der Lösung ausfallende Oxim wird aus Alkohol oder Wasser umkristallisiert. Farblose lange verfilzte Nadeln vom Schmp. 263° (Zers.).

$C_{10}H_{10}O_4N_2$ (222.1) Ber. N 12.61 Gef. N 13.02

7-Methyl-4.5-piperonyl-[hept-1.2.6-oxdiazin] (VI): Das oben beschriebene Oxim wird in Eisessig gelöst, die Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 4 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die gelbrote Lösung wird von nicht umgesetztem Oxim abfiltriert und i. Vak. vorsichtig eingeeengt. Der Rückstand wird mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der beim Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert; rotbraune Nadeln vom Schmp. 250° (Zers.).

$C_{10}H_9O_3N_2$ (204.1) Ber. C 58.82 H 3.92 N 13.72 Gef. C 59.07 H 4.21 N 13.55

o-Cinnamoylamino-benzaldehyd: Zu einer Lösung von *o*-Amino-benzaldehyd in Pyridin läßt man unter guter Kühlung von außen die äquivalente Menge Zimtsäurechlorid unter Rühren einfließen. Nach 2 Stdn. gießt man das Reaktionsgemisch in 20-proz. Schwefelsäure. Das gelb ausfallende Rohprodukt wird, aus verd. Alkohol umkristallisiert, in weißen farnartig verwachsenen Nadeln vom Schmp. 128° erhalten.

$C_{16}H_{13}O_2N$ (251.2) Ber. N 5.57 Gef. N 5.61

Die Acylierung läßt sich auch in Benzol-Lösung i. Ggw. einer dem Säurechlorid äquivalenten Menge Pyridin mit gleichem Erfolg ausführen.

o-Cinnamoylamino-benzaldoxim: 14 g *o*-Cinnamoylamino-benzaldehyd werden in Alkohol zusammen mit einer wäßr. Lösung von 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 7 g Natriumhydroxyd 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wird die Lösung filtriert und der Alkohol zur Hälfte abdestilliert. Scheidet sich beim Erkalten das Oxim ölig ab, so nimmt man es in verd. Natronlauge auf und leitet in die Lösung Kohlendioxyd ein; dabei scheidet sich nach kurzer Zeit das Oxim als weißer flockiger Niederschlag ab. Beim Umkristallisieren aus Benzol oder verd. Alkohol fällt es in weißen Nadeln vom Schmp. 144° an.

$C_{16}H_{14}O_2N_2$ (266.2) Ber. N 10.52 Gef. N 10.59

7-Styryl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (VII): Das Hept-ordiazin läßt sich aus dem oben beschriebenen *o*-Cinnamoylamino-benzaldoxim sowohl mit Eisessig/Chlorwasserstoff als auch mit konz. Schwefelsäure gewinnen. Aus Methanol kristallisiert es in zitronengelben Nadeln vom Schmp. 188°.

$C_{16}H_{12}ON_2$ (248.2) Ber. C 77.42 H 4.84 N 11.30 Gef. C 77.63 H 5.02 N 11.35

2-[Carbäthoxy-amino]-benzaldoxim: Zu einer Lösung von *o*-Amino-benzaldehyd in Pyridin läßt man unter guter Kühlung mittels einer Kältemischung aus Eis-Kochsalz langsam die gleiche Gewichtsmenge Chlorameisensäure-äthylester tropfen, läßt kurz stehen und gießt in kalte verd. Schwefelsäure. Das bald erstarrende Rohprodukt wird in Alkohol gelöst und mit einem geringen Überschuß einer wäßr. essigsauren Lösung der ber. Menge Hydroxylamin 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Durch Zusatz von Wasser scheidet sich das Oxim in dicken farblosen Flocken ab. Durch Umkristallisieren aus Benzol oder einem Benzol-Petroläthergemisch (1:1) wird es in farblosen flachen Prismen bzw. in sternartig verwachsenen Nadeln vom Schmp. 117° erhalten.

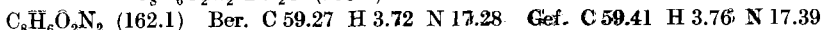
$C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208.2) Ber. N 13.46 Gef. N 13.52

Auch *o*-Amino-benzaldoxim läßt sich direkt mit Chlorameisensäure-äthylester umsetzen; es entsteht ein Gemisch aus Mono- und Diester (2-[Carbäthoxy-amino]-benzaldoxim und *N,O*-Di-carbäthoxy-*o*-amino-benzaldoxim). Durch Digerieren des Ester-gemisches in kaltem Benzol geht der *O,N*-Diester in Lösung. Nach dem Abdampfen des

¹⁷⁾ S. Berlingozzi, Gazz. chim. ital. 53, 369 [1923]; Atti R. Acad. Lincei [Roma] 32 I, 339 [1923]; M. T. Bogert u. F. R. Elder, J. Amer. chem. Soc. 51, 536 [1929].

Benzols wird der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert; kurze derbe Prismen vom Schmp. 92°, die in Äther und Benzol leicht, in Ligroin und Wasser schwer löslich sind.

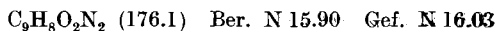
7-Oxy-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (VIII): 0.01 Mol 2-[Carbäthoxy-amino]-benzaldoxim werden in einer Reibschale mit etwa 25 ccm 2*n*NaOH innig verrieben und anschließend auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Man säuert die noch heiße Lösung mit Eisessig schwach an; das beim langsamen Abkühlen in langen farblosen Nadeln auskristallisierende Hept-oxdiazin VIII wird abgesaugt und mehrmals mit Aceton ausgewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt es bei 244° (Zers.); es enthält 2 Moll. Kristallwasser, die bei mehrtündigem Erhitzen in der Trockenpistole auf etwa 100° abgegeben werden.



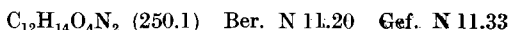
Auch der oben beschriebene Diester läßt sich durch analoge Behandlung in das Hept-oxdiazin umwandeln.

3-Methyl-7-oxy-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (IX): *o*-Amino-acetophenon-oxim wird in Pyridin mit der ber. Menge Chlorameisensäure-äthylester in *O,N*-Di-carbäthoxy-*o*-amino-acetophenon-oxim übergeführt. Das amfallende Rohprodukt wird, aus Alkohol umkristallisiert, in weißen Blättchen vom Schmp. 98° erhalten.

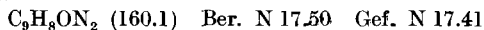
Die Umwandlung des Diesters in das Hept-oxdiazin erfolgt durch 2*n*NaOH nach der vorher beschriebenen Methode. Aus Wasser kristallisiert es in weißen Nadeln vom Schmp. 215° (Zers.).



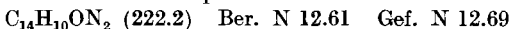
o-Acetamino-*O*-carbäthoxy-benzaldoxim: *o*-Acetamino-benzaldoxim wird mit der äquivalenten Menge Chlorameisensäure-äthylester in Pyridin umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Aus Alkohol werden weiße lange Nadeln vom Schmp. 103° erhalten.



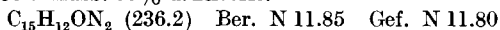
Digiert man *o*-Acetamino-*O*-carbäthoxy-benzaldoxim in konz. Schwefelsäure bis zur Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung, so läßt sich nach dem Neutralisieren der gelb gefärbten Lösung mit Natriumcarbonat mittels Chloroforms ein schwach gelb gefärbtes Produkt extrahieren, dem ein intensiver Geruch nach Mäuseharn anhaftet. Durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther (1:1) werden lange weiße Nadeln vom Schmp. 170.5° erhalten. Das Produkt ist identisch mit dem S. 1820 beschriebenen 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (III), was durch Misch-Schmelzpunkt und Analyse nachgewiesen wurde.



3-Phenyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin]: *o*-Amino-benzophenonoxim (Schmp. 156°) wird etwa 4–5 Stdn. mit überschüss. wasserfreier Ameisensäure erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich als Hauptprodukt *o*-Formylamino-benzophenonoxim ab, von dem abfiltriert wird. Beim Alkalisichstellen des Filtrates unter guter Kühlung scheidet sich das 3-Phenyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] ab, das aus Benzol in kleinen farblosen Nadeln vom Schmp. 168° kristallisiert.



7-Methyl-3-phenyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin]: *o*-Amino-benzophenonoxim löst man in Eisessig auf und sättigt die Lösung mit Chlorwasserstoff. Nach 2tägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur trägt man diese Mischung langsam unter Rühren in gut gekühlte 2*n*NaOH ein; dabei scheidet sich das Hept-oxdiazin kristallin ab. Aus Benzol-Petroläther (1:1) erhält man farblose garbenartig zusammengelagerte Nadeln vom Schmp. 185–186°. Ausb. 80% d. Theorie.



Die Darstellung des Hept-oxdiazins durch Wasserabspaltung aus *o*-Acetamino-benzophenonoxim mittels konz. Schwefelsäure ist uns nicht gelungen. *o*-Acetamino-benzophenonoxim konnte unverändert zurückgewonnen werden.

Katalytische Hydrierung der dargestellten Hept-oxidiazine

2-Methyl-3.4-dihydro-chinazolin (XI): $\frac{1}{100}$ Mol 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] (III) wird in methanol. Lösung mit Raney-Nickel katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff ist die Hydrierung beendet. Beim Abdestillieren des Methanols bleibt ein gelbbraunes zähflüssiges Öl zurück, das sich in heißem Wasser mit alkalischer Reaktion löst. Es ist weiterhin löslich in Alkohol, Chloroform, Eisessig und verd. Mineralsäuren. Das ölige Hydrierungsprodukt erstarrt bei Zugabe einiger ccm konz. Salzsäure zu einem weißen Hydrochlorid, das bei 312° schmilzt.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 204–205°.

$C_9H_{10}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (375.2) Ber. C 48.00 H 3.49 N 18.66 Gef. C 48.29 H 3.80 N 18.56

Die Lösung des Hydrochlorids in heißem Wasser setzt sich mit Kaliumdichromat zu einem in gelbroten Nadeln kristallisierenden Chromat um, mit Platinchlorid zu einem orangegelben Chloroplatinat. Beim Vermischen des öligen Hydrierungsproduktes mit der äquivalenten Menge Methyljodid bildet sich ein farbloses Jodmethylat. Aus seiner wässr. Lösung wird mit starker Kalilauge ein gelbes Öl erhalten, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Verdunsten des Äthers scheiden sich Nadeln, die bei 74° schmelzen, ab. Sie sind identisch mit dem von Gabriel erhaltenen 2.3-Dimethyl-3.4-dihydro-chinazolin, das bei 75° schmilzt.

2-Methyl-chinazolin: 2.2 g 2-Methyl-3.4-dihydro-chinazolin werden in 100 ccm warmem Wasser gelöst und mit 30 ccm 33-proz. Kalilauge versetzt. Die dabei entstehende Emulsion wird allmählich mit einer warmen Lösung von 11 g Natriumhexacyanoferrat(III) in 90 ccm warmem Wasser verdünnt. Nach 1 Stde. gibt man zu der rötlich verfärbten Flüssigkeit 200 ccm 33-proz. Kalilauge und äthert aus. Beim Verdampfen des Äthers bleibt ein braunes Öl zurück, das bald zu einer gelben, strahlig kristallinen Masse erstarrt. Durch Umlösen aus wenig Petroläther erhält man blaßgelbe flache Nadeln vom Schmp. 41–42°. Der Misch-Schmelzpunkt dieses Produktes mit dem nach A. Bischler aus *o*-Acetamino-benzaldehyd und Ammoniak im Autoklaven hergestellten 2-Methyl-chinazolin zeigt keine Erniedrigung.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 92°; es ist identisch mit dem Pikrat des Bischlerschen 2-Methyl-chinazolins.

2-Äthyl-3.4-dihydro-chinazolin (XII): 7-Äthyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] (V) wird in Essigester mittels Raney-Nickels, wie oben beschrieben, katalytisch hydriert. Beim Abdestillieren des Essigesters bleibt ein gelbes Öl zurück, das beim Abkühlen kristallin erstarrt. Aus Benzol-Petroläther (1:1) werden weiße Nadeln vom Schmp. 103 bis 104° erhalten.

$C_{10}H_{12}N_2$ (160.2) Ber. C 74.96 H 7.55 N 17.48 Gef. C 75.31 H 7.60 N 17.58

Pikrat: Gelbe Kristalle vom Schmp. 176°.

2-Phenyl-3.4-dihydro-chinazolin (XIII): $\frac{1}{100}$ Mol 7-Phenyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] (IV) werden in Essigester mit Raney-Nickel katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff wird der Essigester bis auf wenige ccm abdestilliert. Beim langsamen Verdunsten des restlichen Essigesters kristallisiert das Hydrierungsprodukt in farblosen sternartig verwachsenen Nadeln aus. Aus verd. Alkohol werden schneeweiße Blättchen vom Schmp. 142° erhalten.

$C_{14}H_{12}N_2$ (208.2) Ber. C 80.75 H 5.80 N 13.45 Gef. C 80.74 H 5.83 N 13.48

Das Produkt ist in Alkohol, Äther, Chloroform, Eisessig und verd. Mineralsäuren leicht, weniger löslich in kaltem Wasser. In heißem Wasser löst es sich mit stark alkalischer Reaktion.

Hydrochlorid: Farblose Nadeln vom Schmp. 256°.

Chloroplatinat: Orangegelbe Nadeln vom Schmp. 211° (Zers.). Es bildet ferner ein gut kristallisiertes Pikrat und Chromat.

2-Methyl-4-phenyl-3.4-dihydro-chinazolin (XIV): 7-Methyl-3-phenyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxidiazin] wird in Äthanol mit Raney-Nickel katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff wird die farblose Lösung eingeeengt. Der feste Rückstand wird aus verd. Alkohol oder Benzol umkristallisiert und in weißen Nadeln bzw. Blättchen vom Schmp. 168° erhalten.

$C_{15}H_{14}N_2$ (222.2) Ber. C 81.07 H 6.35 N 12.60 Gef. C 81.41 H 6.40 N 12.66

2-Oxy-3.4-dihydro-chinazolin (XV); 7-Oxy-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (VIII) wird in Äthanol mit Raney-Nickel katalytisch hydriert und wie üblich aufgearbeitet. Das beim Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Rohprodukt wird aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert; weiße Prismen vom Schmp. 240°. Die Substanz besitzt einen charakteristischen „Phenolgeruch“. Sie ist in verd. Säuren gut löslich, in verd. Alkalien unlöslich.

$C_8H_9ON_2$ (148.1) Ber. C 64.87 H 5.44 N 18.91 Gef. C 65.04 H 5.51 N 19.03

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 156° (Zers.).

Kondensation von 7-Methyl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (III) mit Benzaldehyd zu 7-Styryl-4.5-benzo-[hept-1.2.6-oxdiazin] (VII): Es werden je $\frac{1}{100}$ Mol der Komponenten in wenig absol. Methanol gelöst; bei Zugabe von 5 ccm einer 10-proz. Kaliummethylat-Lösung tritt sofort unter Rotfärbung der Lösung eine Reaktion ein. Man erhitzt das Gemisch noch etwa 3 Stdn. auf dem Wasserbad und destilliert anschließend das Methanol weitgehend ab. Beim Verdünnen mit Wasser fällt das Kondensationsprodukt aus. Aus Methanol wird es in zitronengelben feinen Nadelchen vom Schmp. 188–189° erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt mit der S. 1821 beschriebenen Verb. VII zeigt keine Erniedrigung.

$C_{16}H_{14}ON_2$ (248.2) Ber. C 77.41 H 4.84 N 11.30 Gef. C 77.59 H 5.02 N 11.39

284. Karl Freudenberg und Werner Fuchs: Anwendung radioaktiver Isotope bei der Erforschung des Lignins, IV¹⁾

[Aus dem Chemischen Institut der Universität und dem Forschungsinstitut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide Heidelberg]

(Eingegangen am 27. September 1954)

Bei der Dehydrierung des Coniferylalkohols wird zugesetzter 3.4-Dimethoxy-zimtalkohol nicht einpolymerisiert. Die Synthese von 3.4-Dimethoxy-zimtalkohol-[carbinol-¹⁴C] wird beschrieben. Weitere Versuche über die Herstellung von Coniferin-[carbinol-¹⁴C] und Coniferin-[β -¹⁴C], die in der III. Abhandlung verwendet wurden, werden mitgeteilt. Mit radioaktiver Essigsäure und Ameisensäure wurde festgestellt, daß bei der Extraktion des Holzes mit diesen Säuren keine irreversible Verbindung des Lignins mit dem Lösungsmittel entsteht.

Am Schluß wird die Synthese des 3-[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-propan-diols-(1.3) oder 3-Guajacyl-propan-diols-(1.3) (Hydrat des Coniferylalkohols) beschrieben.

In der III. Abhandlung sind Versuche an lebenden Fichten mit radioaktiv markiertem Coniferin-[carbinol-¹⁴C] beschrieben worden. Radioaktives D-Coniferin wird von Fichten zum Einbau in das Lignin verwendet, während radioaktives L-Coniferin ungenutzt bleibt. Die Herstellung der hierzu benötigten sowie einiger anderer Präparate soll hier geschildert werden.

Die Zusammensetzung des Coniferenlignins entspricht im wesentlichen einem Coniferylalkohol, der zwei oder vielleicht nicht ganz zwei Wasserstoff-

¹⁾ I. Abh.: K. Freudenberg u. F. Bittner, Chem. Ber. 86, 155 [1953];

II. Abh.: W. Stumpf, F. Weygand u. O. A. Großkinsky, Chem. Ber. 86, 1391 [1953];

III. Abh.: K. Freudenberg, H. Reznik, W. Fuchs u. M. Reichert, Naturwissenschaften 41 [1954], im Druck; dieselben, vorläufige Mitteilung, Angew. Chem. 66, 109 [1954]; in dieser Abhandlung muß die Zeile 16 von unten heißen: „Darüber wuchs im Laufe des Sommers nicht radioaktives Holz.“